



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



CONSENSUS FRANÇAIS SOUS L'ÉGIDE DE LA SFRMS SUR LE SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS OU MALADIE DE WILLIS-EKBOM

Syndrome des jambes sans repos pharmaco-résistant[☆]



Pharmacoresistant restless legs syndrome

S. Chenini^{a,*}, I. Arnulf^b, C. Charley Monaca^{f,g},
I. Ghorayeb^{c,d,e}

^a Unité des troubles du sommeil et de l'éveil, département de neurologie, hôpital Gui de Chauliac, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier, France

^b Service des pathologies du sommeil, université Pierre et Marie-Curie, hôpital Pitié-Salpêtrière, 75651 Paris, France

^c Département de neurophysiologie clinique, pôle neurosciences cliniques, CHU de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

^d UMR5287, institut de neurosciences cognitives et intégratives d'Aquitaine, université de Bordeaux, 33076 Bordeaux, France

^e CNRS, UMR5287, institut de neurosciences cognitives et intégratives d'Aquitaine, 33076 Bordeaux, France

^f Département de Neurophysiologie Clinique, CHU de Lille, 59000 Lille France

^g Université de Lille, Inserm UMR 1171, 59037 Lille, France

Disponible sur Internet le 19 novembre 2018

MOTS CLÉS

Syndrome des jambes sans repos ;
Maladie de Willis-Ekbom ;
Pharmaco-résistance ;

Résumé Les agonistes dopaminergiques, les ligands $\alpha 2\delta$ et les opioïdes constituent, en monothérapie, les traitements de première intention dans la prise en charge du syndrome des jambes sans repos (SJSR). Toutefois, l'évolution du SJSR peut être accompagnée d'exacerbations malgré le traitement : recrudescence des symptômes, augmentation de leur intensité, transformation douloureuse, extension à d'autres parties du corps, sans que cela ne réponde aux critères du syndrome d'augmentation. Cette installation d'un SJSR « pharmaco-résistant » peut être à l'origine de douleurs, d'insomnie sévère et de troubles psychiatriques altérant considérablement

DOIs des articles originaux :

<https://doi.org/10.1016/j.msom.2018.10.002>,

<https://doi.org/10.1016/j.msom.2018.10.003>,

<https://doi.org/10.1016/j.msom.2018.10.005>.

[☆] Ce consensus a déjà fait l'objet d'une publication en anglais dans *Revue Neurologie*. Pour référencer ce texte, merci de citer l'article princeps : Chenini S., Arnulf I., Charley Monaca C., Ghorayeb I. French consensus: pharmacoresistant restless legs syndrome. *Rev Neurol*, 2018;174: 522-531. [<http://doi.org/10.2016/j.neurol.2018.06.003>].

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : sofienechenini@hotmail.com (S. Chenini), isabelle.arnulf@aphp.fr (I. Arnulf), Christelle.monaca@chru-lille.fr (C. Charley Monaca), imad.ghorayeb@u-bordeaux2.fr (I. Ghorayeb).

<https://doi.org/10.1016/j.msom.2018.10.004>

1769-4493/© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Réfractaire ;
Opioïdes

la qualité de vie des patients. L'absence de recommandations françaises, tenant compte des spécificités de la population et des choix thérapeutiques disponibles en France, laisse le praticien démuné face à des patients en souffrance physique et morale. Notre groupe, composé d'experts neurologues et somnologues, propose une stratégie diagnostique, à la recherche de causes organiques, psychiatriques ou iatrogènes de pharmaco-résistance, et formule des recommandations pour aider le praticien à mieux prendre en charge ces patients, en proposant des traitements adaptés à chaque cas. Notre groupe de travail recommande après une confirmation du diagnostic de SJSR pharmaco-résistant, la réalisation d'un bilan obligatoire comprenant : une vidéo-polysomnographie, un bilan biologique incluant le statut martial, la formule de numération standard et le taux de protéine réactive C. Le choix thérapeutique se fera en fonction des comorbidités : agoniste dopaminergique en cas de dépression ou de mouvements périodiques des jambes associés, ou ligand $\alpha 2\delta$ en cas d'insomnie, de plainte douloureuse ou de trouble anxieux généralisées, en association aux opioïdes faibles si nécessaire. Les opioïdes forts sont réservés au SJSR plurirésistant.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Restless legs syndrome;
Willis-Ekbom syndrome;
Drug resistance;
Refractory;
Opioids

Summary Dopaminergic agonists, $\alpha 2\delta$ ligands and opioids are, as single-drug therapy, the first line treatment for restless legs syndrome (RLS/Willis-Ekbom disease). However, despite treatment efficacy, exacerbations of RLS may occur with overall worsening in symptoms severity, development of pain and symptoms spreading to other parts of the body, without meeting augmentation syndrome criteria. This development of "drug-resistant" RLS can cause pain, severe insomnia and psychiatric disorders that affect considerably patients' quality of life. The lack of French recommendations for this form of RLS leave physicians with few options to help patients in physical and emotional distress. Our group of neurological experts and sleep specialists proposes a diagnostic and therapeutic strategy to provide better care and appropriate treatment through searching for the organic, psychiatric or iatrogenic causes of drug resistance. Once a drug-resistant RLS diagnosis has been confirmed, we recommend an obligatory work-up including: a video-polysomnogram, a biological evaluation including iron status, standard numeration and C-reactive protein level. Treatment will be comorbidity-dependent: dopaminergic agonist would be recommended in the case of depression or associated periodic leg movements, $\alpha 2\delta$ ligand in the case of insomnia, complaint of pain, or general anxiety, in association with low-dose opioids if necessary. Strong opioids should be preferred for multiresistant RLS.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Abréviations

DA	agonistes dopaminergiques
AD	antidépresseurs
ENMG	électroneuromyogramme
ISRS	inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
IRSN	inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
IRLS	International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale
IRLSSG	International Restless Legs Syndrome Study Group
MPS	mouvements périodiques des jambes pendant le sommeil
SJSR	syndrome des jambes sans repos

Introduction

Chez les patients ayant un syndrome des jambes sans repos (SJSR), la prise en charge médicale a pour objectif de réduire la sévérité des symptômes, sachant qu'une partie seulement des patients nécessite un traitement médicamenteux [1]. Les traitements pharmacologiques ne sont réservés qu'aux patients souffrant de formes sévères à très sévères. Cependant, et malgré une réponse thérapeutique initiale satisfaisante, un nombre important de patients présente une récurrence des symptômes sur le long cours, en lien avec une baisse de l'efficacité des traitements ou avec l'évolution naturelle de la maladie. Chez d'autres patients, le traitement médicamenteux, malgré le fait qu'il soit bien conduit, n'est pas efficace.

L'absence de recommandations françaises concernant la prise en charge des formes pharmaco-résistantes du SJSR, et tenant compte des spécificités de la population et des choix thérapeutiques disponibles en France, laisse le praticien non expert démuni et sans réponse face à des patients dans la souffrance. Dans cet article, nous proposons un consensus pour une stratégie diagnostique et thérapeutique simple et pratique afin d'aider le praticien à améliorer sa prise en charge des patients souffrant d'un SJSR pharmaco-résistant. Les recommandations formulées dans cet article suivent une méthodologie approuvée par la fédération européenne des sociétés de neurologie (EFNS) [2].

Définition du SJSR pharmaco-résistant

Dans la littérature, il n'existe pas de définition consensuelle du SJSR pharmaco-résistant, également désigné par « SJSR réfractaire » ou « intraitable ». Silber et al. proposent une définition clinique pratique, mais restreinte aux seuls patients traités par agonistes dopaminergiques (DA) [3]. Le groupe de recherche international sur le SJSR, l'International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG), ne propose pas de définition de la pharmaco-résistance.

Il est important de différencier un SJSR pharmaco-résistant du syndrome d'augmentation, de la perte d'effet en fin de dose, de l'évolution naturelle de la maladie et du SJSR peu sévère, mais avec une plainte d'insomnie, de dépression ou une plainte douloureuse au premier plan. Les recrudescences transitoires et les plaintes associées à un SJSR bien traité seront traitées plus bas. Il est aussi fondamental de distinguer le SJSR pharmaco-résistant des exacerbations transitoires du SJSR liées à la prise d'un médicament contre-indiqué (par exemple antidépresseur ou neuroleptique caché), à un alitement forcé (par exemple en post-chirurgical) ou à une chute des réserves en fer (par exemple à la suite de saignements coliques occultes ou d'une chirurgie).

Nous proposons de définir le SJSR pharmaco-résistant par un SJSR sévère à très sévère — score de sévérité >20/40 à l'échelle de sévérité du SJSR (International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale [IRLS]) — persistant ou récidivant durant une période de plus de 1 mois, malgré une prise en charge par 2 traitements de classe thérapeutique différente dont l'efficacité est reconnue de manière consensuelle dans la prise en charge du SJSR, pris seuls ou en association, avec une bonne observance, une posologie suffisante, un horaire de prise adapté et une durée suffisamment prolongée. Le SJSR pharmaco-résistant ne doit pas répondre aux critères du syndrome d'augmentation.

Épidémiologie du SJSR pharmaco-résistant

On ignore la fréquence du SJSR pharmaco-résistant, mais en pratique clinique courante, la réapparition ou l'aggravation de symptômes de SJSR préexistant, mais tolérable est fréquente sur le long terme, surtout avec les DA. Ceci peut survenir malgré un traitement bien conduit et des posologies optimales. L'aggravation se traduit par une augmentation en intensité des sensations désagréables ou de leur

transformation, des paresthésies qui deviennent douloureuses par exemple, une extension des symptômes aux membres supérieurs ou leur apparition pendant la journée, sans que cela ne remplisse les critères du syndrome d'augmentation. Dans une cohorte de 160 patients suivis sur une durée de $8,1 \pm 2,9$ ans, plus de 10 % des patients rapportaient une aggravation de leurs symptômes et 59,4 % avaient bénéficié d'une ou de plusieurs modifications thérapeutiques [4]. Dans une autre série de 2751 patients avec SJSR suivis et traités pendant 3 ans, 12,5 % des patients avaient présenté une majoration de la sévérité du SJSR (score de sévérité augmenté de 5 points à l'IRLS) [5].

Diagnostic clinique du SJSR pharmaco-résistant

Le diagnostic de SJSR n'est pas aussi aisé qu'il peut y paraître en lisant ses critères. C'est un diagnostic purement clinique, et de nombreuses pathologies peuvent mimer les symptômes du SJSR (Tableau 1), induire le praticien en erreur et aboutir à une prise en charge thérapeutique inadaptée. Il est donc important d'abord de confirmer ou d'infirmer le diagnostic du SJSR puis d'éliminer un syndrome d'augmentation. La Fig. 1 résume les principales étapes dans le diagnostic et la prise en charge du SJSR pharmaco-résistant.

Est-ce bien un SJSR ?

Le diagnostic de SJSR repose sur la présence des 5 critères essentiels [6]. Ce sont des données cliniques d'interrogatoire qu'il faut reprendre par le début en cas de pharmaco-résistance. En cas de doute, des critères de support peuvent aider le praticien à poser le diagnostic. Nous avons indiqué en italique les éléments particuliers qui, lors de la phase diagnostique ou lorsqu'on se pose de nouveau la question du diagnostic face à un patient traité et référé pour pharmaco-résistance, doivent faire évoquer d'autres diagnostics que le SJSR.

Critères essentiels

Trouble sensitif

L'interrogatoire sur la plainte sensitive du patient doit être bien précisé comme cela est décrit dans l'article « diagnostic ». *Les sensations de froid (et de froid douloureux) ainsi que d'émoussement (détectables sur le questionnaire d'évaluation des douleurs neuropathiques DN4) doivent être absentes, ce qui les différencie des douleurs de neuropathies.* La forme douloureuse de SJSR reste sur le même registre sensoriel que la forme classique, mais est plus intense, par exemple le chaud devenant une brûlure [7]. Leur descriptif affectif le plus fréquent est « énervante » (18 %), agaçante (11 %) et insupportable (11 %).

Ces dysesthésies débutent principalement aux membres inférieurs. *Une topographie inhabituelle impliquant la voûte plantaire, les fesses, le périnée, l'abdomen, le dos, la face dorsale ou palmaire des mains, le torse, le cou et la tête, une topographie strictement unilatérale, et une topographie systématisée à un territoire radulaire ou tronculaire doivent faire suspecter une autre pathologie :*

Tableau 1 Les diagnostics différentiels du SJSR et leur présentation clinique.

Diagnostic différentiel	Dysesthésies au repos : type et topographie	Amélioré par le mouvement	Aggravé par l'immobilité	Recrudescence vespérale	Examen clinique	Examen complémentaire	Prise en charge thérapeutique
Polyneuropathie/ mononeuropathie	Douleurs, paresthésies, (MI pour polyneuropathie)	Non	Non	Non	Déficit sensitif > moteur	ENMG	AE, IRSN, opioïdes
Polyneuropathie des petites fibres	Douleurs des MI	Non	Non	Non	Hyposensibilité thermique dysautonomie	Biopsie	AE, IRSN, opioïdes
Inconfort positionnel	Paresthésies systématisées des MS et des MI	Oui	Non	Non	Normal	—	
Fibromyalgie	Douleurs diffuses, musculaires, articulaires	Non	Non	Non	Douleurs à la pression des muscles	—	AE, AD, opioïdes
Arthrose	Douleurs articulaires	Non	Non	Non	Douleurs provoquées, œdème	—	AINS
Insuffisance Veineuse des MI	Lourdeur des MI en station debout	Oui	Oui	Non	Varices, œdème des MI	Écho-doppler des MI	Bas de contention/ Veinotonique
AOMI	Claudication, Douleurs favorisées par le décubitus	Non	Non	Oui (stade avancé)	Pouls faible/ asymétrique	Écho-doppler des MI	Chirurgie vasculaire
Akathisie secondaire aux neuroleptiques	Envie de bouger, impossibilité de rester assis	Oui	Oui	Non	Syndrome extrapyramidal	—	Diminution des neuroleptiques
Akathisie hypotensive	Envie de bouger les MI en position assise	Oui	Oui	Non	Dysautonomie	—	Bas contention, Midodrine
Crampes nocturne	Mollets, cuisse, MS	Oui	Non	Oui	Normal	Ionogramme	Hexaquine
Myélopathie et radiculopathie	Douleurs neuropathique systématisées	Non	Non	Non		Imagerie	Antalgique/ infiltration/chirurgie
Syndrome des jambes douloureuses avec mouvement des orteils	Douleurs des MI (MS rare)	Non	Non	Non	Possible atteinte périphérique	ENMG	AE

ENMG : électromyogramme ; AE : antiépileptique ; AD : antidépresseurs ; DA : agonistes dopaminergiques ; MI : membres inférieurs ; MS : membres supérieurs ; AOMI : artériopathie des membres inférieurs ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien ; IRSN : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline.

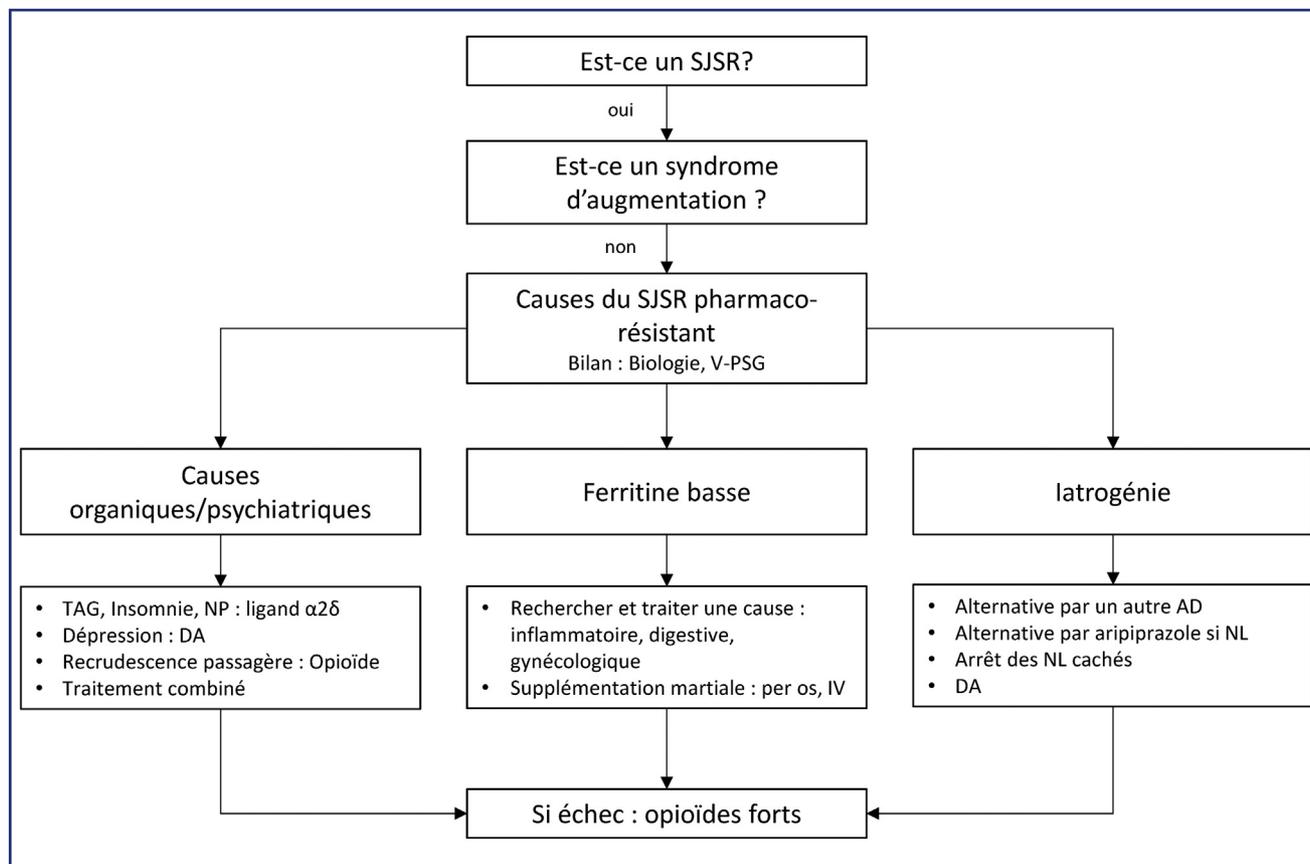


Figure 1. Algorithme de prise en charge du SJSR pharmaco-résistant. DA : agonistes dopaminergiques ; AD : antidépresseurs ; TAG : troubles anxieux généralisés ; NL : neuroleptiques ; NP : polyneuropathie périphérique ; v-PSG : vidéo-polysomnographie ; IV : voie intraveineuse.

compression radiculaire, neuropathie douloureuse, douleurs rhumatismales ou traumatiques, syndrome douloureux diffus, douleurs de croissance chez les enfants (Tableau 1).

Notre groupe de travail conseille au praticien de réaliser dès la première consultation une carte corporelle reportant la surface affectée par la sensation, sa nature et son extension spatiotemporelle. Ceci permet de suivre l'évolution du syndrome au cours du temps.

Dysesthésies aggravées par l'immobilité

Ces dysesthésies et cette envie de bouger les jambes sont aggravées par l'immobilité, lorsque le sujet est au repos, allongé ou assis. Elles se déclenchent ou s'exacerbent en immobilité forcée, par exemple lorsque le sujet est ceinturé en avion, qu'il doit rester immobile au théâtre ou lors d'un dîner prolongé ou qu'il est immobilisé dans un lit d'hôpital par une fracture, une suite chirurgicale, un accident vasculaire ou pour toute autre raison. *Toutes ces expériences doivent être recherchées à l'interrogatoire. Par exemple, si les voyages par avion long-courrier sont très bien tolérés, il faut se reposer la question du diagnostic de SJSR.*

Dysesthésies améliorées par le mouvement

Ces dysesthésies et cette envie de bouger les jambes sont améliorées par le mouvement, par les frictions, l'eau froide. *Il est important de distinguer ces mouvements, qui ont pour but de volontairement calmer la sensation désagréable, des nombreuses stéréotypies motrices telles que celle, très courante dans la population générale,*

qui consiste à agiter le pied ou la jambe en condition d'audience assise. On les distingue aussi des tremblements hypnagogiques du pied, contractions physiologiques de haute fréquence (2 Hz) visibles lors des micro-éveils ou de l'endormissement. Certains patients peuvent également se pincer douloureusement, voire même se taper les membres douloureux pour rechercher un soulagement fugace, démontrant ainsi un principe physiologique de base qu'une douleur peut en masquer une autre.

Dysesthésies plus importantes le soir et la nuit

Ces dysesthésies et cette envie de bouger les jambes sont plus importantes le soir et la nuit par rapport au jour (recrudescence vespérale). Ainsi, la période qui s'étend de 4h00 du matin à midi est très longtemps libre de symptômes dans le SJSR. *On remettra donc en cause le diagnostic quand dès le début les symptômes auront été continus sur 24h ou quand ils sont exacerbés le matin ou lorsqu'aucune exacerbation vespérale n'est pas retrouvée dans l'histoire du SJSR.*

Critères de support

Les critères de support devant être recherchés systématiquement :

- les antécédents familiaux de SJSR ;
- la présence de mouvements périodiques des membres inférieurs (MPS) durant la veille ou le sommeil ;
- la réponse positive au traitement par DA.

Critères additionnels

Trouble du sommeil associé : le plus fréquent est la plainte d'insomnie [8]. Il est, cependant, fondamental de distinguer l'insomnie pénible, secondaire aux sensations qui empêchent le patient de se rendormir, de l'insomnie comorbide sans sensation anormale. En effet, le SJSR et l'insomnie chronique (primaire ou secondaire à une pathologie psychiatrique) sont tous deux des syndromes à prévalence élevée dans la population adulte [9,10], en particulier féminine. *Il faut donc être très prudent sur le lien de causalité entre SJSR et insomnie, et attentif à la plainte de pharmaco-résistance : un patient peut ainsi se plaindre que rien ne va, alors que le SJSR est contrôlé, mais pas son insomnie.* La plainte de sommeil non récupérateur, de fatigue et de somnolence peut affecter jusqu'à un tiers des patients.

Lorsque le diagnostic de SJSR est certain, il faut alors éliminer un syndrome d'augmentation.

N'est-ce pas plutôt un syndrome d'augmentation ?

Les patients avec SJSR traités au long cours par DA ont un risque élevé de développer un syndrome d'augmentation. Le syndrome d'augmentation est suspecté si le patient présente 3 des 5 éléments cliniques suivants :

- un début plus précoce des symptômes dans la journée ;
- une apparition des symptômes plus rapide lorsque le sujet est au repos ;
- une augmentation de l'intensité des symptômes ;
- un effet bénéfique des traitements plus court qu'avant ;
- une extension des symptômes à d'autres parties du corps.

Si un syndrome d'augmentation est suspecté, une diminution ou un sevrage des DA permet parfois d'améliorer la plainte des patients et de confirmer le syndrome d'augmentation. Le syndrome d'augmentation et son traitement font l'objet d'un article propre.

Causes possibles du SJSR pharmaco-résistant

Dans un second temps, il est impératif de rechercher les causes de l'aggravation des symptômes du SJSR. Les premières causes à rechercher sont les causes psychiatriques et organiques, une carence martiale même modérée, un changement de style de vie et une iatrogénie.

Causes psychiatriques

Dépression

La dépression fait partie des facteurs les plus classiques, en médecine, de pharmaco-résistance face à une maladie organique, encore plus si celle-ci comporte des aspects douloureux, comme ici le SJSR. La dépression est aussi à l'origine d'insomnies, qui peuvent exacerber à leur tour le SJSR, entraînant le patient dans un cercle vicieux. Elle peut conduire au catastrophisme, c'est-à-dire, à l'impression que tout va mal, que les traitements ne marchent plus du tout, que l'on va de plus en plus mal, avec des patients centrés sur

Tableau 2 Fréquence d'apparition ou d'aggravation d'un SJSR en fonction des antidépresseurs [21].

Antidépresseurs	Apparition ou recrudescence d'un SJSR préexistant (%)
Mirtazapine	28
Paroxétine	10
Sertraline, escitalopram, venlafaxine, duloxétine	5–10
Fluoxétine, citalopram	2–5
Réboxétine	0

leurs symptômes. Or, les patients souffrant d'un SJSR présentent souvent des troubles de l'humeur [11–13], que l'on pense liés principalement à la pénibilité chronique du SJSR. L'humeur en général s'améliore après traitement du SJSR. Toutefois en cas de persistance ou de récurrence ou lorsque la dépression, qui a aussi une prévalence élevée dans la population générale, est associée sans raison particulière au SJSR, un diagnostic de gravité de l'épisode dépressif et sa prise en charge (hospitalisation et/ou thérapie, et/ou médicaments) doivent être réalisés par le psychiatre de façon conjointe avec le neurologue, ou le somnologue en charge du SJSR. En effet, si un traitement pharmacologique est proposé, on choisira de préférence l'antidépresseur le moins pourvoyeur de SJSR (Tableau 2). Dans certains cas, l'amélioration du syndrome dépressif peut également se traduire par une amélioration du SJSR possiblement par le biais d'une modification du seuil de la perception douloureuse du symptôme. À l'inverse, chez les patients traités par antidépresseurs développant un SJSR iatrogène, une alternative thérapeutique par DA ou la prise de bupropion (antidépresseur qui n'induit pas de SJSR, mais qui n'est pas remboursé en France) ou un antidépresseur pris le matin pourrait en améliorer les symptômes.

Trouble anxieux

Plus fréquent chez les patients avec un SJSR que chez des sujets contrôles [13,14], les troubles anxieux peuvent être source d'insomnie d'endormissement au moment où l'intensité des symptômes de SJSR est la plus importante. Un traitement par prégabaline ou gabapentine peut permettre d'améliorer les symptômes de SJSR, l'insomnie et les troubles anxieux. En cas d'inefficacité et ou de contre-indication, le traitement de l'anxiété pour elle-même, par exemple avec des techniques comportementales, ou avec des antidépresseurs peu pourvoyeurs de SJSR avec prise matinale pourraient être proposés.

Causes organiques

Carence martiale

C'est la cause la plus fréquente de pharmaco-résistance. Le fer joue un rôle important dans la physiopathologie du SJSR [15]. En cas de baisse même modérée de la ferritinémie en dessous de 75 µg/L, ou du coefficient de saturation de la transferrine en dessous de 20 % chez un patient avec SJSR, les agonistes dopaminergiques pourraient perdre

de leur efficacité. Les causes classiques de réduction des réserves martiales sont les pertes liées aux ménorragies (par exemple sur stérilet), aux saignements occultes chroniques de polypes intestinaux, aux hémorroïdes, aux ulcères gastroduodénaux et aux saignements lors des interventions chirurgicales. Il peut exister aussi une malabsorption intestinale du fer oral. Il faut également rechercher des carences d'apport (régime végétarien strict, dégoût de la viande rouge chez les personnes âgées).

Syndrome d'apnée du sommeil

Le syndrome d'apnées, comme le SJSR, a une haute prévalence et affecte plus les personnes d'âge moyen : les deux pathologies peuvent ainsi se croiser chez le même patient, surtout si celui-ci a pris du poids. En plus de la fatigue et de la somnolence, les apnées pourraient être source d'éveils nocturnes avec difficulté de se rendormir du fait des impatiences. L'idée sous-jacente, est qu'il faut essayer de rendre le sommeil plus stable et plus continu, pour limiter le risque de ressentir le SJSR la nuit. Il peut donc être utile de dépister un syndrome d'apnées du sommeil chez cette population lorsqu'il existe des signes d'appel cliniques (ronflement sonore, apnées constatées, nycturie). Ainsi, la dette de sommeil engendrée par le syndrome d'apnée peut être un facteur aggravant du SJSR. Il faut, cependant, rester prudent quant à l'interprétation d'une causalité entre pharmaco-résistance du SJSR et présence d'apnées et d'hypopnées en nombre léger ou modéré la nuit, car 8 à 38 % de la population générale présente un index d'apnées-hypopnées de plus de 5/h [16]. D'autre part, le SJSR pharmaco-résistant peut compromettre une bonne observance à l'application d'une pression positive continue nocturne.

Syndrome polyalgique diffus ou fibromyalgie

Le syndrome polyalgique diffus ou fibromyalgie, peut parfois coexister avec un authentique SJSR. Le diagnostic de fibromyalgie est clinique du fait de l'absence de bio-marqueurs dans cette pathologie. Les douleurs n'ont pas de composante circadienne ; il s'agit généralement de douleurs musculotendineuses, intéressant le rachis et les articulations, et non sensibles au DA.

Polyneuropathie

Un SJSR a été rapporté chez 40 % des sujets présentant une atteinte des nerfs périphériques. Cette prévalence est toutefois surestimée et retombe à 12,2 % lorsqu'on prend en compte les crampes nocturnes et les dysesthésies diurnes [17]. Les polyneuropathies constituent plus un diagnostic différentiel qu'une cause de SJSR.

Un alitement forcé

Une pathologie qui force le patient à garder le lit peut exacerber les impatiences : cela est classique lors d'un accident vasculaire cérébral ou en post-chirurgical.

Changement de style de vie

Un changement du mode de vie, notamment une réduction de l'activité physique peut aggraver les symptômes de SJSR.

À noter qu'une activité intense pratiquée en journée et surtout le soir peut également exacerber les impatiences.

Une dette de sommeil peut aggraver le SJSR, qui à son tour, dans un cercle vicieux, aggrave la dette. Un changement des horaires de sommeil, et en particulier un décalage de l'heure de coucher peuvent ainsi conduire un patient à se coucher trop tard, après minuit, à une heure où les sensations du SJSR sont, pour des raisons circadiennes, plus intenses.

Causes iatrogènes

Une enquête basée sur les données de la base française de pharmacovigilance recueillies entre 1984 et 2009 a montré que les symptômes de SJSR étaient un effet secondaire plutôt rare rapporté par l'usage de médicaments incluant certains antidépresseurs, les neuroleptiques et le chlorhydrate de tramadol [18]. Ce rapport confirme les résultats d'une précédente enquête montrant que la prévalence d'un SJSR induit par la prise de neuroleptiques n'excède pas 1 % des patients sous neuroleptiques (prévalence identique à celle retrouvée au sein du groupe témoin) [19]. Ainsi, certains médicaments pourraient démasquer les symptômes de SJSR chez des personnes déjà vulnérables à cette pathologie. Ceci est particulièrement étonnant pour le tramadol, qui est normalement un traitement du SJSR. L'ensemble de ces données nous incite à recommander la plus grande prudence quant à l'interprétation du rôle potentiellement aggravant de certains traitements psychotropes (neuroleptiques ou antidépresseurs) en cours ou à introduire chez des patients affectés par le SJSR. À chaque patient correspond une prise en charge spécifique, unique et éventuellement multidisciplinaire (psychiatre, neurologue, somnologue). Notre groupe de travail formule néanmoins des recommandations pour encadrer la prise en charge d'un SJSR pharmaco-résistant en cas de comorbidité psychiatrique nécessitant l'usage d'un traitement psychotrope. Les arguments de causalité entre un médicament potentiellement délétère et une aggravation du SJSR seront ainsi surtout temporels : typiquement si le SJSR s'est aggravé à l'introduction d'un psychotrope, et s'est amenuisé au sevrage du psychotrope.

Les antidépresseurs

Tous les antidépresseurs possédant une activité sérotoninergique peuvent induire ou aggraver un SJSR préexistant, à des degrés différents [20,21] (Tableau 2). Les antidépresseurs tétracycliques (miansérine, mirtazapine) apparaissent comme les plus pourvoyeurs de SJSR : environ 28 % des sujets sous mirtazapine développent ou constatent une aggravation de leur SJSR, mais globalement le SJSR apparaît comme un effet adverse chez environ 9 % des sujets traités par antidépresseurs [21]. Les tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), ainsi que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline (IRSN) peuvent également être pourvoyeurs de SJSR. Il n'existe pas de données fiables concernant les inhibiteurs de la monoamine oxydase. Le bupropion [22] (agoniste dopaminergique, non remboursé, prescrit en France pour l'aide au sevrage tabagique), la trazodone [11] (antagoniste 5-HT_{2A}, non disponible en France) ne sont pas connus pour induire

un SJSR, même si le bupropion a été suspecté de provoquer des MPS [20].

Les neuroleptiques

Tous les neuroleptiques à l'exception de l'aripiprazole (agoniste dopaminergique partiel) peuvent aggraver ou induire un SJSR. Ils peuvent également être à l'origine d'akathisies qui peuvent mimer les symptômes du SJSR, sans toutefois de recrudescence vespérale caractéristique du SJSR, ni d'amélioration par le mouvement. La plupart des antiémétiques (métoclopramide, métopimazine, dropéridol), à l'exception de la dompéridone, et certains tranquillisants (phénothiazines) peuvent être des neuroleptiques cachés. L'usage de dropéridol est fréquent en anesthésie périopératoire et lors de la mise en place de pompe à morphine, pour limiter les vomissements et la constipation : il est important d'avertir l'anesthésiste de sa contre-indication chez un patient affecté par le SJSR [23,24].

Oxybate de sodium

Le traitement par oxybate de sodium indiqué dans la narcolepsie peut parfois induire un SJSR et des MPS [25].

Lithium

Le traitement par lithium a été associé à l'émergence de cas de SJSR, probablement chez des sujets prédisposés [26].

Le chlorhydrate de tramadol

Souvent utilisé pour traiter le SJSR et ponctuellement des épisodes d'exacerbation du SJSR, le chlorhydrate de tramadol a été décrit comme pouvant majorer les symptômes du SJSR [18,20]. Plusieurs médecins de notre groupe de travail l'utilisent, cependant, couramment et avec succès pour traiter le SJSR de façon chronique. Son utilisation ne doit pas pour autant être prohibée dans le cadre de la prise en charge du SJSR pharmaco-résistant, en particulier chez les patients présentant des contre-indications à l'utilisation des autres morphiniques et de leurs dérivés.

Les antihistaminiques

Les antihistaminiques hypnotiques, car ce sont des phénothiazines, donc des neuroleptiques cachés, peuvent aggraver le SJSR.

Bilan complémentaire recommandé chez un patient ayant un SJSR pharmaco-résistant

Bilan biologique

Le bilan biologique initial doit être contrôlé, avec au minimum le dosage de l'hémoglobine et de la ferritine. Le bilan peut être complété par une numération formule standard, la mesure de la vitesse de sédimentation et de la protéine C réactive (les processus inflammatoires pouvant interférer avec le métabolisme du fer), de la transferrine et du coefficient de saturation de la transferrine. En effet, une

baisse de la ferritinémie peut être associée à une aggravation des symptômes malgré un traitement par ailleurs bien conduit. Si les réserves martiales sont basses (en dessous de 75 µg/L), il devient important de rechercher la cause, surtout après l'échec d'une supplémentation martiale *per os*. On recherchera des causes inflammatoires, de malabsorption, de perte excessive et de carence d'apport en fer.

Polysomnographie

Un enregistrement du sommeil couplé à la vidéo est indiqué systématiquement devant un SJSR pharmaco-résistant, ce d'autant plus s'il existe des atypies. Cet enregistrement a pour but de rechercher et quantifier le degré d'inconfort lié au SJSR lors des périodes de veille (c'est-à-dire, de confirmer qu'il s'agit bien d'un SJSR et pas d'autres formes d'algies ou de comportement vespéral), de rechercher des MPS, d'éliminer une autre pathologie du sommeil et de déterminer le retentissement du SJSR sur la qualité et la quantité de sommeil.

La vidéo permet d'observer le comportement moteur et algique du patient lorsqu'il a des impatiences, d'en apprécier la sévérité, la topographie et les heures de survenue. On débutera donc l'enregistrement le plus tôt possible dans la soirée, le patient lisant au lit ou regardant un écran, pour maximiser les chances d'observer une agitation motrice avant l'endormissement. On observera aussi avec attention si cette agitation motrice est présente lors des périodes de veille intra-sommeil. L'agitation des membres inférieurs dans le lit, les MPS de veille ou le simple fait d'observer un patient qui ne tient pas en place dans le lit, se lève continuellement, marche à côté du lit, se met au fauteuil sont relativement spécifiques du SJSR sévère exacerbé.

L'évaluation du temps réel de sommeil permettra de quantifier la dette de sommeil du patient. En effet, les exacerbations du SJSR s'accompagnent souvent d'un sommeil très réduit, généralement constitué de courts épisodes de sommeil intercalés de longues périodes de veille agitée, l'ensemble conduisant à des durées de sommeil de 2 à 4 heures. La dette de sommeil participe au cercle vicieux de l'exacerbation du SJSR. On évaluera l'index de MPS (généralement très élevé lors d'exacerbation), leur répartition au cours de la nuit. On recherchera un syndrome d'apnée du sommeil comorbide. On sera aussi attentif aux figures caractérisant la douleur pendant le sommeil : complexes K suivis systématiquement de micro-éveils et figures alpha-delta en sommeil lent profond.

L'enregistrement du sommeil se fait après sevrage médicamenteux lorsque cela est possible, surtout si l'on suspecte un syndrome d'augmentation chez un patient traité par DA. Cependant, si le patient déclare une pharmaco-résistance, par définition la présence ou l'absence du traitement ne va pas modifier son comportement nocturne.

Tests éventuellement utiles

Test d'immobilisation suggéré

C'est un test qui permet d'objectiver l'inconfort lors d'une immobilisation prolongée. Le patient est placé en position semi-assise, avec l'instruction de ne pas bouger les jambes, de ne pas lire ou se distraire. Le test débute à

20h00 et se prolonge jusqu'à 21h00. Toutes les 10 minutes, le patient note sur une échelle visuelle analogique allant de 0 à 10 le degré d'inconfort ressenti. Le test est considéré comme positif s'il existe une augmentation linéaire du degré d'inconfort ≥ 5 [27]. Il peut être négatif chez les patients qui présentent des dysesthésies plus tardives dans la soirée. Ce test standardisé est, cependant, peu réalisé en pratique en France et reste pour le moment réservé pour la recherche.

Électroneuromyogramme

L'électroneuromyogramme (ENMG) est utile, après réalisation d'un examen clinique neurologique, pour rechercher une neuropathie périphérique dont la présentation clinique peut parfois prêter à confusion avec le SJSR.

Le recours à l'ENMG dans le cadre d'un SJSR pharmaco-résistant, en l'absence de symptômes d'appel sensitifs systématisés, n'a pas fait l'objet d'un consensus parmi les experts, sauf à penser que les paresthésies et dysesthésies liées à la neuropathie pourraient exacerber celles liées au SJSR et de ce fait, en modifier la stratégie thérapeutique. En effet, l'usage d'antidépresseurs IRSN est hautement recommandé dans la prise en charge des douleurs neuropathiques et est déconseillé dans le SJSR.

Prise en charge d'un SJSR pseudo-résistant

Cas d'une recrudescence transitoire du SJSR

Hémochromatose

L'hémochromatose avec ou sans mutation génétique est associée au SJSR [28]. Une exacerbation des symptômes de SJSR a été décrite après les séances de saignée chez ces patients. Un traitement par opioïde faible à la demande pourrait être proposé après les saignées.

Insuffisance rénale chronique

Chez les patients avec une insuffisance rénale chronique, la fréquence du SJSR est élevée [29], surtout au stade de dialyse [30]. Les impatiences se manifestent surtout lors des séances de dialyse. Un traitement d'appoint par opioïde faible pourrait être proposé. Certains centres de dialyse proposent de pédaler en position allongée sur des pédales elliptiques pendant les séances pour soulager le SJSR. Il est parfois utile d'adapter les heures de dialyse en fonction des horaires de survenue du SJSR. L'utilisation d'un agoniste dopaminergique peut être nécessaire. Une étude récente a montré une bonne efficacité et tolérance de la rotigotine à une posologie de 1 à 3 mg/j [31].

Recrudescence transitoire sans cause retrouvée

L'évolution du SJSR est, en général, lentement progressive. Toutefois, certains patients peuvent présenter une exacerbation transitoire de leurs symptômes durant plusieurs jours, voire plusieurs semaines, sans qu'aucune cause ne soit retrouvée. Un traitement opioïde *per os* ou en patch peut être proposé durant cette période avec une réévaluation à distance.

Cas d'un SJSR correctement traité, mais avec une plainte de mauvais sommeil

Il est important de bien différencier les patients traités pour un SJSR avec une bonne efficacité sur leur plainte d'impatience, mais avec persistance au premier plan d'une insomnie ou d'une plainte douloureuse non attribuable au SJSR. Dans ce cas, un traitement de la comorbidité devrait être envisagé. Une thérapie cognitive et comportementale de l'insomnie associée ou non à un ligand $\alpha 2\delta$ peut contribuer à améliorer l'insomnie. Les hypnotiques benzodiazépines à demi-vie courte, ainsi que le clonazépam à petite dose, peuvent soulager à la fois l'insomnie et le SJSR. La durée de ce type de traitement se fera au cas par cas et en fonction de l'évolution de la symptomatologie et de la tolérance au produit.

Proposition de stratégie thérapeutique pour le SJSR pharmaco-résistant et recommandation de base

Prise en charge des comorbidités psychiatrique et organiques

Dépression

Les DA peuvent améliorer l'humeur chez les patients SJSR dépressifs, mais en cas de syndrome dépressif avéré, un traitement par antidépresseur peu pourvoyeur de SJSR pourrait être proposé après avis psychiatrique spécialisé (Tableau 2).

De même, les patients traités par antidépresseur qui ont développé ou aggravé un SJSR préexistant, peuvent bénéficier d'une alternative thérapeutique par un autre antidépresseur moins pourvoyeur de SJSR ou de l'association avec un DA en l'absence de contre-indication. Une prise en charge psychiatrique doit être recommandée et entreprise en parallèle afin de consolider l'effet bénéfique des médicaments. Cette comorbidité demande une collaboration étroite entre le psychiatre traitant la dépression et le neurologue/somnologue traitant le SJSR.

Trouble anxieux

La prégabaline est indiquée pour la prise en charge des troubles anxieux généralisés. Les ligands $\alpha 2\delta$ permettent une amélioration des symptômes du SJSR, des troubles anxieux et de l'insomnie. Les recommandations concernant la prise en charge psychiatrique du trouble dépressif s'appliquent aussi dans le cadre de la prise en charge du trouble anxieux.

Polyneuropathie

En cas de polyneuropathie, une étiologie doit être recherchée. Un traitement par ligands $\alpha 2\delta$ pourrait être proposé, seul ou en association aux opioïdes. D'autres traitements ayant fait leur preuve dans la prise en charge symptomatique des polyneuropathies, comme les antidépresseurs IRSN, sont plutôt à éviter dans le SJSR associé à une polyneuropathie.

Tableau 3 Coefficient de conversion des principaux opioïdes forts. Le coefficient de conversion de la méthadone est dose dépendant.

DCI	Coefficient de conversion	Équivalence de dose de morphine orale
Codéine	1/6	60 mg de codéine = 10 mg de morphine
Tramadol	1/5	50 mg de tramadol = 10 mg de morphine
Dihydrocodéine	1/3	60 mg de dihydrocodéine = 20 mg de morphine
Morphine orale	1	Opiode de référence
Morphine sous-cutanée	2	5 mg de morphine SC = 10 mg de morphine orale
Oxycodone orale	2	5 mg d'oxycodone = 10 mg de morphine orale
Fentanyl transdermique	2,4	Un patch de 25 µg/h = 60 mg de morphine orale
Hydromorphone	7,5	8 mg d'hydromorphone = 60 mg de morphine orale

Syndrome d'apnée du sommeil

La mise en place d'une ventilation mécanique à pression positive continue ou d'une orthèse d'avancée mandibulaire, pourrait avoir un retentissement bénéfique sur le SJSR par le biais de l'amélioration de la continuité du sommeil. Attention, le SJSR peut être une cause de mauvaise observance de la pression positive continue.

Fibromyalgie

En cas de présence d'une fibromyalgie ou de toute autre plainte douloureuse, les ligands $\alpha 2\delta$ doivent être préférés aux DA. En cas d'inefficacité, un traitement par IRSN pourrait être proposé avec une prise matinale de préférence, pour ne pas exacerber le SJSR. Les opioïdes peuvent être utilisés en 3ème intention.

Prise en charge de la carence martiale

L'efficacité d'une supplémentation martiale dans le SJSR est connue depuis longtemps. Elle est efficace lorsque la ferritinémie est $<75 \mu\text{g/L}$. Il convient de rechercher la cause de la carence martiale et la traiter. En cas d'inefficacité d'une supplémentation martiale *per os*, la voie intraveineuse peut être considérée comme une alternative.

Éviction des médicaments pourvoyeurs de SJSR

Les antidépresseurs, les neuroleptiques et les antihistaminiques doivent être arrêtés lorsque cela est possible.

Recommandations dans la prise en charge du SJSR pharmaco-résistant

Toutes les recommandations de notre groupe d'experts dans la prise en charge du SJSR pharmaco-résistant, sont basées sur l'expérience clinique, et sont considérées comme des opinions d'experts, sauf pour l'oxycodone classée niveau C dans le traitement du SJSR après échec des deux autres classes thérapeutiques.

Il importe de distinguer une pharmaco-résistance initiale ou secondaire. Dans le premier cas, le patient n'a jamais eu le moindre bénéfice d'au moins deux classes médicamenteuses, bien tolérées, seules et en association, aux doses recommandées et bien conduites. Ici, nous

recommanderons d'essayer la troisième classe thérapeutique. Dans le deuxième cas, le patient a eu un bénéfice initial pendant plusieurs mois ou années, et l'a perdu, brutalement ou progressivement. En cas de perte brutale de l'effet bénéfique, on va alors tout d'abord rechercher une modification de la prise du traitement (traitement mal pris, horaires de prise du traitement inadapté) ; puis ensuite rechercher des causes externes ou internes, indépendantes du traitement lui-même.

Une fois toutes les causes de pharmaco-résistance éliminées ou traitées (pseudo-SJSR, SJSR avec comorbidités). Il est logique de prescrire la classe médicamenteuse non testée. Pour les opioïdes, on commencera généralement par ceux de niveau 2 (chlorhydrate de tramadol ; paracétamol codéiné ; dihydrocodéine) et en progressant si nécessaire en fonction de l'efficacité et de la tolérance aux opioïdes de niveau 3 (oxycodone ; morphine ; fentanyl). L'alternative thérapeutique par un opioïde plus fort doit prendre en compte les équivalences analgésiques des molécules afin d'éviter tout sous- ou surdosage en opioïde (Voir [Tableau 3](#) pour les équivalences analgésiques). Les experts de ce consensus ont chacun l'habitude d'une de ces molécules. On recherchera la plus petite dose efficace et la mieux tolérée. Les experts notent que la pharmaco-résistance peut parfois être transitoire, sur quelques mois, et qu'il est utile de chercher régulièrement, quand le patient va mieux de façon stable, à réduire le traitement, d'autant plus que des phénomènes d'hyperalgésie liés à l'usage des morphiniques ont été décrits [32].

Dans le cas d'une efficacité partielle des produits d'une ou de deux classes, l'association d'une troisième classe, en bithérapie ou en trithérapie, peut permettre d'atteindre une bonne efficacité tout en limitant les risques d'effets secondaires liés aux fortes doses, tels que le syndrome d'augmentation sous DA. L'association ligands $\alpha 2\delta$ et DA à faible posologie peut être efficace.

En cas de pharmaco-résistance aux 3 classes thérapeutiques, un traitement par méthadone à 5 mg/j pourrait être envisagé. Un seul des experts a une expérience (très positive) avec cette molécule, en accord avec les « Équipes de coordination et d'intervention sur les malades usagers de drogue », dans le cadre de SJSR extrêmement sévère et résistant. La méthadone est, par contre, plus couramment utilisée dans les SJSR résistants aux États-Unis. Les experts n'ont pas d'expérience de pompe à morphine sous-cutanée ou intratéchale dans les formes de SJSR hyperalgiques résistantes.

Conclusion et perspective

Le SJSR exacerbé, pharmaco-résistant, est à l'origine d'une grande souffrance physique et morale des patients, de nuits blanches et pénibles, d'épuisement diurne, pouvant aller jusqu'à des accidents de voiture, des confusions et des chutes. Il peut être utile d'hospitaliser ces patients, de les rassurer, et de les soulager le plus rapidement possible. Des éventuelles stratégies de sevrage total ne pourraient être envisagées que dans un milieu hospitalier. Actuellement, nos attitudes thérapeutiques dans ces cas sont basées sur l'expérience, en l'absence de données issues d'essais randomisés. Ces formes de SJSR devraient faire l'objet de futures recherches épidémiologiques, mécanistiques et thérapeutiques.

Déclaration de liens d'intérêts

Sofiène Chenini : invité à des congrès par UCB Pharma.

Isabelle Arnulf : oratrice invitée pour UCB Pharma depuis 5 ans, et son doctorant Elias Karroum a reçu une bourse de recherche de l'association France Ekbohm en 2008.

Imad Ghorayeb : dons de recherche issus de l'association France Ekbohm, des honoraires de consultant pour Mundipharma.

Références

- [1] Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: rest general population study. *Arch Intern Med* 2005;165:1286–92, <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.11.1286>.
- [2] Brainin M, Barnes M, Baron J-C, Gilhus NE, Hughes R, Selmaj K, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces – Revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004;11:577–81, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00867.x>.
- [3] 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, <http://dx.doi.org/10.4065/79.7.916>.
- [4] Mitterling T, Heidbreder A, Stefani A, Fritz J, Ulmer H, Poewe W, et al. Natural course of restless legs syndrome/Willis-Ekbohm disease: long-term observation of a large clinical cohort. *Sleep Med* 2015;16:1252–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2015.05.028>.
- [5] Fuhs A, Bentama D, Antkowiak R, Mathis J, Trenkwalder C, Berger K. Effects of short- and long-term variations in RLS severity on perceived health status – the COR-Study. *PLoS ONE* 2014;9:e94821, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0094821>.
- [6] Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelmann JW, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbohm disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – History, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014;15:860–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2014.03.025>.
- [7] Karroum EG, Golmard J-L, Leu-Semenescu S, Arnulf I. Painful restless legs syndrome: a severe, burning form of the disease. *Clin J Pain* 2015;31:459–66, <http://dx.doi.org/10.1097/AJP.000000000000133>.
- [8] Budhiraja P, Budhiraja R, Goodwin JL, Allen RP, Newman AB, Koo BB, et al. Incidence of restless legs syndrome and its correlates. *J Clin Sleep Med* 2012;8:119–24, <http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.1756>.
- [9] Ohayon MM. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn. *Sleep Med Rev* 2002;6:97–111.
- [10] Tison F, Crochard A, Léger D, Bouée S, Lainey E, Hasnaoui AE. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults. A nationwide survey: the INSTANT study. *Neurology* 2005;65:239–46, <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000168910.48309.4a>.
- [11] Picchietti D, Winkelmann JW. Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression. *Sleep* 2005;28:891–8.
- [12] Koo B, Blackwell T, Lee H, Stone K, Louis E, Redline S. The restless legs syndrome – Depression relationship: effect mediation by disturbed sleep and periodic limb movements (P1.149). *Neurology* 2016;86 [P1.149].
- [13] Lee HB, Hening WA, Allen RP, Kalaydjian AE, Earley CJ, Eaton WW, et al. Restless legs syndrome is associated with DSM-IV major depressive disorder and panic disorder in the community. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2008;20:101–5, <http://dx.doi.org/10.1176/jnp.2008.20.1.101>.
- [14] Cho S-J, Hong JP, Hahn B-J, Jeon HJ, Chang SM, Cho MJ, et al. Restless legs syndrome in a community sample of Korean adults: prevalence, impact on quality of life, and association with dsm-iv psychiatric disorders. *Sleep* 2009;32:1069.
- [15] Dauvilliers Y, Winkelmann J. Restless legs syndrome: update on pathogenesis. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:594–600, <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e328365ab07>.
- [16] Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review. *Sleep Med Rev* 2016;34:70–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002>.
- [17] Hattan E, Chalk C, Postuma RB. Is there a higher risk of restless legs syndrome in peripheral neuropathy? *Neurology* 2009;72:955–60, <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000336341.72621.db>.
- [18] Perez-Lloret S, Rey MV, Bondon-Guitton E, Rascol O, Montastruc AJL. French Association of Regional Pharmacovigilance Centers. Drugs associated with restless legs syndrome: a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *J Clin Psychopharmacol* 2012;32:824–7, <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0b013e3281827cdd8>.
- [19] Jagota P, Asawavichienjinda T, Bhidayasiri R. Prevalence of neuroleptic-induced restless legs syndrome in patients taking neuroleptic drugs. *J Neurol Sci* 2012;314:158–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2011.10.032>.
- [20] Hoque R, Chesson AL. Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med* 2010;6:79–83.
- [21] 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.02.006>.
- [22] Bayard M, Bailey B, Acharya D, Ambreen F, Duggal S, Kaur T, et al. Bupropion restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2011;24:422–8, <http://dx.doi.org/10.3122/jabfm.2011.04.100173>.
- [23] Karroum EG, Raux M, Riou B, Arnulf I. Implications anesthésiques du syndrome des jambes sans repos : observations cliniques et recommandations pratiques. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010;29:920–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2010.09.002>.

- [24] Raux M, Karroum EG, Arnulf I. Case scenario: anesthetic implications of restless legs syndrome. *Anesthesiology* 2010;112:1511–7, <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181de2d66>.
- [25] Abril B, Carlander B, Touchon J, Dauvilliers Y. Restless legs syndrome in narcolepsy: a side effect of sodium oxybate? *Sleep Med* 2007;8:181–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2006.06.003>.
- [26] Terao T, Terao M, Yoshimura R, Abe K. Restless legs syndrome induced by lithium. *Biol Psychiatry* 1991;30:1167–70.
- [27] Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, Lesperance P, Gosselin A, Rompré P, et al. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 1998;13:324–9, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.870130220>.
- [28] Shaughnessy P, Lee J, O’Keeffe ST. Restless legs syndrome in patients with hereditary hemochromatosis. *Neurology* 2005;64:2158, <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000165954.42289.03>.
- [29] Merlino G, Lorenzut S, Gigli GL, Romano G, Montanaro D, Moro A, et al. A case-control study on restless legs syndrome in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Mov Disord* 2010;25:1019–25, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.23010>.
- [30] Pizza F, Persici E, La Manna G, Campieri C, Plazzi G, Carretta E, et al. Family recurrence and oligo-anuria predict uremic restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 2012;125:403–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01581.x>.
- [31] Dauvilliers Y, Benes H, Partinen M, Rauta V, Rifkin D, Dohin E, et al. Rotigotine in hemodialysis-associated restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2016;68:434–43, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.027>.
- [32] Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain* 1995;62:259–74.