

Université de Montréal

Développement d'outils diagnostiques pour le syndrome
d'impatiences musculaires des membres inférieurs à l'éveil

par

Martin Michaud

Département de Psychiatrie
Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
En vue de l'obtention du grade de
Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en Sciences Biomédicales

Janvier 2002

© Martin Michaud, 2002



W

4

U58

2002

v. 089

7

1000

1000

1000

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

Développement d'outils diagnostiques pour le syndrome
d'impatiences musculaires des membres inférieurs à l'éveil

Présentée par :

Martin Michaud

a été évaluée par un jury composée des personnes suivantes :

Dr. Yves Joannette, PhD

président-rapporteur

Dr. Jacques Montplaisir, MD, PhD

directeur de recherche

Dr. Roger Godbout, PhD

membre du jury

Dr. Charles Morin, PhD - Université Laval

examineur externe

Dr. Allan Smith, PhD

représentant du doyen de la FES

SOMMAIRE

Les objectifs généraux de cette thèse étaient de préciser les caractéristiques cliniques et polygraphiques du syndrome d'impatiences musculaires des jambes à l'éveil (SIME) et de développer des tests de laboratoire permettant d'améliorer son diagnostic.

Dans un premier temps, nous avons montré qu'une grande proportion de patients atteints du SIME se plaignent d'impatiences musculaires aux membres supérieurs et présentent des mouvements périodiques des bras. Nous avons également identifié une relation étroite entre l'âge des patients, la sévérité clinique du SIME et la présence de symptômes sensoriels et moteurs aux membres supérieurs, ce qui suggère que la sévérité du SIME augmente avec l'âge et que l'apparition des symptômes aux bras représente un stade tardif dans l'évolution de la maladie.

Dans un deuxième temps, nous avons précisé les caractéristiques électrophysiologiques des mouvements périodiques des jambes (MPJ) à l'éveil (MPJE) et en sommeil (MPJS). Nous avons montré que les caractéristiques des MPJ sont modulées par l'âge ainsi que le cycle éveil/sommeil. Nous croyons que l'influence du cycle éveil/sommeil sur les MPJ est le reflet de la modulation de l'inhibition motrice au niveau de la moelle épinière au cours de l'éveil et du sommeil. Toutefois, la présence de MPJ lors du SP, alors que ce dernier se caractérise par une atonie musculaire, suggère que l'inhibition motrice n'est pas complète, du moins chez les patients SIME. Par ailleurs, nous avons caractérisé les MPJ lors du test d'immobilisation suggérée (TIS) et nous avons développé des critères permettant leur quantification. Nos analyses ont montré qu'à l'exception de la durée, les critères utilisés pour les MPJS permettent de détecter plus de 90% des MPJ au cours du TIS.

Cependant, compte tenu de la durée plus longue des MPJ lors du TIS, nous proposons de modifier le critère de durée maximale (qui était de 5 secondes) à 10 secondes pour quantifier ces phénomènes.

Parallèlement à ces études, nous avons évalué, à l'aide du TIS, les effets d'une immobilisation prolongée sur les symptômes sensoriels et moteurs du SIME. Nous avons observé que l'immobilité aggrave à la fois l'inconfort des membres inférieurs et le nombre de MPJ chez les patients atteints du SIME. À l'opposé, les sujets contrôles n'ont présenté aucune augmentation significative de ces paramètres. Ces observations appuient donc un des critères diagnostic du SIME, à savoir que les symptômes sont aggravés par le repos.

Enfin, nous avons évalué la puissance discriminante de différents paramètres polygraphiques pour diagnostiquer le SIME. Nous avons montré que l'index de MPJE et le score moyen d'inconfort lors du TIS représentent les paramètres qui permettent de mieux discriminer les patients atteints du SIME des sujets contrôles. Quant à l'index de MPJS, qui était jusqu'à maintenant le paramètre le plus fréquemment utilisé pour supporter le diagnostic du SIME, il s'est avéré moins sensible et spécifique que les deux paramètres mentionnés précédemment. Par conséquent, nous recommandons l'utilisation de l'index de MPJE et/ou du score moyen d'inconfort lors du TIS afin de confirmer le diagnostic clinique du SIME.

Mots clés: Syndrome d'impatiences musculaires des jambes à l'éveil, Mouvements périodiques des jambes, Mouvements périodiques des bras, Sommeil, Diagnostic, Polysomnographie, Test d'immobilisation suggérée.

SUMMARY

The objectives of this thesis were to specify the clinical and polysomnographic characteristics of restless legs syndrome (RLS) and to develop laboratory tests for improving the diagnosis of this disease.

First, we showed that a large proportion of RLS patients experience arm restlessness and periodic arm movements. Moreover, we found a close relationship between the age of patients, the clinical severity of RLS and the presence of sensory and motor symptoms in the upper limbs, which suggest that RLS severity increases with advancing age and that the occurrence of upper limbs symptoms may constitute a later stage in the evolution of the disease.

Secondly, we characterized the periodic leg movements (PLM) experienced by RLS patients during sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW). We showed that PLM characteristics are modulated by age and by the sleep/wake cycle. The modulation of PLM characteristics during the sleep/wake cycle most likely reflect the modulation of motor inhibition at spinal cord level. However, the presence of PLM during rapid-eye-movements sleep, while characterized by a muscular atonia, suggests that motor inhibition is not complete, at least in RLS patients. Moreover, we characterized PLM during the suggested immobilisation test (SIT) and developed scoring criteria for these movements. We showed that with the exception of duration, the criteria used to score PLMS allow the detection of more than 90% of PLM during the SIT. However, since the duration of PLM is longer during the SIT, we recommend using a criterion of 0.5 to 10 seconds (instead of 0.5 to 5 seconds) for scoring the former.

In conjunction with these studies, we used the SIT to evaluate the effects of immobility on RLS sensory and motor symptoms. We showed that immobility significantly worsens both leg discomfort and PLM in patients with RLS but not in control subjects. These results confirm the contention of the International RLS study group that RLS symptoms worsen at rest.

Finally, we evaluated the discriminant power of several polygraphic parameters for diagnosing RLS. We showed that PLMW index and SIT mean discomfort score (SIT MDS) best discriminate RLS patients from control subjects. While the PLMS index has been, up to now, the most widely used parameter to confirm the diagnosis of RLS, it has been shown to be less sensitive and specific than the two former parameters. Therefore, we recommend using the PLMW index and/or the SIT MDS for supporting the clinical diagnosis of RLS.

Key words: Restless legs syndrome, Periodic leg movements, Periodic arm movements, Diagnosis, Polysomnography, Suggested immobilization test.

TABLE DES MATIÈRES

Page d'identification du jury	ii
Sommaire	iii
Summary	v
Table des matières	vii
Liste des tableaux	x
Liste des figures	xii
Liste des abréviations	xiv
Dédicace	xv
Remerciements	xvi

1. Introduction générale	1
2. Recension de la littérature	1
2.1. Historique du SIME	1
2.2. Définition clinique et symptomatologie	3
2.3. Formes idiopathique et symptomatique	4
2.4. Épidémiologie et génétique	5
2.5. Physiopathologie	7
2.5.1. Évidences pharmacologiques	7
2.5.2. Le rôle de la dopamine – apports de l'imagerie cérébral fonctionnelle	8
2.5.3. Le rôle du fer	10
2.5.4. Études électrophysiologiques	11

2.6. Diagnostic et examen de laboratoire	13
3. Buts et hypothèse	17
3.1. Compléter la description clinique du SIME	17
3.2. Préciser les caractéristiques polygraphiques du SIME	17
3.2.1. Présence de mouvements périodiques des bras à l'éveil et en sommeil	18
3.2.2. Caractéristiques des mouvements périodiques des jambes à l'éveil et en sommeil	18
3.3. Évaluer les effets de l'immobilité sur les symptômes sensoriels et moteurs du SIME	19
3.4. Développer des méthodes de laboratoire pour diagnostiquer le SIME	20
4. Méthodologie et résultats: articles de recherche	21
4.1. "Arm restlessness in patients with restless legs syndrome"	22
4.2. "Periodic arm movements in patients with the restless legs syndrome"	43
4.3. "The influence of age, sexe and sleep\wake state on characteristics of periodic leg movements in restless legs syndrome patients"	64
4.4. "Restless legs syndrome: Scoring criteria for leg movements recorded during the Suggested Immobilization Test"	86
4.5. "Effects of immobility on sensory and motor symptoms of restless legs syndrome"	104
4.6. "Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome"	121
5. Discussion	143
5.1. Symptômes sensoriels et moteurs aux membres supérieurs	143
5.2. Caractéristiques des manifestations motrices du SIME à l'éveil et en sommeil	147
5.3. Effets de l'immobilité sur les symptômes sensoriels	

et moteurs du SIME	150
5.4. Développement de méthodes de laboratoire pour diagnostiquer le SIME	152
6. Conclusion	157
7. Références	160
8. Annexes	173
8.1. Accord des coauteurs et permission des éditeurs	174
8.2. Description de l'apport de chacun des coauteurs	187

LISTE DES TABLEAUX

I	Clinical characteristics of 230 patients with restless legs syndrome with and without arm restlessness ¹	38
II	Polysomnographic characteristics of 183 patients with restless legs syndrome with and without arm restlessness ¹	39
III	Occurrence of arm restlessness as a function of restless legs syndrome severity ¹	40
IV	Clinical characteristics of 230 patients as a function of the severity of their restless legs syndrome ¹	41
V	Polysomnographic characteristics of 183 patients as a function of the severity of their restless legs syndrome ¹	42
VI	Sleep architecture and periodic arm and leg movement indexes in RLS patients (Mean \pm SD) ²	60
VII	Sleep architecture and PLM in 100 RLS patients ³	81
VIII	PLM characteristics during wakefulness and sleep ³	82
IX	Demographic and polygraphic characteristics of patients with RLS and control subjects ⁵	117
X	Clinical, PSG and SIT characteristics of patients with RLS and healthy control subjects ⁶	136
XI	Sensitivity, specificity, correct classification, and area under the	

ROC curve of the PSG and SIT parameters ⁶ 138

- 1 Premier article
- 2 Deuxième article
- 3 Troisième article
- 4 Quatrième article
- 5 Cinquième article
- 6 Sixième article

LISTE DES FIGURES

1	Polysomnogram and periodic arm and leg movements during sleep in one case of severe PAMS ²	62
2	Inter-movement interval (IMI) distribution of periodic arm (PAM) and leg (PLM) movements during sleep and wakefulness in one case of severe PAMS ²	63
3	Duration of periodic leg movements across sleep/wake states ³	83
4	Duration of inter-movement intervals across sleep/wake states ³	84
5	Cumulative percentage of leg movement detection during the SIT, using various criteria for duration ⁴	100
6	Representative recording of 7 consecutive periodic leg movements during the SIT ⁴	101
7	Cumulative percentage of inter-movement intervals (IMI) during the SIT, using various criteria for IMI ⁴	102
8	Duration of inter-movement intervals (IMI) during the SIT for leg movements lasting between 0.5 and 10 seconds and separated by intervals of 4 to 90 seconds ⁴	103
9	Relationship between SIT duration and mean (\pm SEM) leg discomfort scores in both RLS patients and healthy control subjects (* indicates significant contrasts at $p < 0.05$) ⁵	119

10 Relationship between SIT duration and average number (\pm SEM) of PLM per five minutes in both RLS patients and healthy control subjects (* indicates significant contrasts at $p < 0.05$)⁵ 120

- ¹ Premier article
- ² Deuxième article
- ³ Troisième article
- ⁴ Quatrième article
- ⁵ Cinquième article

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Français:

ANOVA :	Analyse de variance
ECG :	Electrocardiogramme
EEG :	Electroencéphalogramme
EMG :	Electromyogramme
EOG :	Electro-oculogramme
IIM :	Intervalle inter-mouvements
MPB :	Mouvements périodiques des bras
MPJ :	Mouvements périodiques des jambes
MPJE :	Mouvements périodiques des jambes à l'éveil
MPJS :	Mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil
PSG :	Polysomnographie
SAS :	Syndrome des apnées du sommeil
SIME :	Syndrome d'impatiences musculaires des jambes à l'éveil
SLP :	Sommeil lent profond
SP :	Sommeil paradoxal
TIS :	Test d'immobilisation suggérée
TCSP :	Trouble comportemental en sommeil paradoxal

Anglais:

ANOVA :	Analysis of variance
ASDA :	American sleep disorders association
CAP :	Cyclic alternating pattern
EEG :	Electroencephalogram
EKG :	Electrocardiogram
EMG :	Electromyogram
EOG :	Electrooculogram
IMI :	Inter-movement intervals
PAM :	Periodic arm movements
PLM :	Periodic leg movements
PLMS :	Periodic leg movements in sleep
PLMW :	Periodic leg movements while awake
PSG :	Polysomnography
RBD :	REM sleep behavior disorders
REM :	Rapid-eye-movement
RLS :	Restless legs syndrome
ROC :	Receiver-operating characteristic
SAS :	Sleep apnea syndrome
SIT :	Suggested immobilization test
SIT DMax :	Suggested immobilization test maximum leg discomfort value
SIT MDS :	Suggested immobilization test mean discomfort score
SWS :	Slow wave sleep

DÉDICACE

Je dédie cette thèse à mes parents Solange Prévost et Daniel Michaud. Par leur dévouement, leur présence, leur amour et leurs enseignements, ils ont su m'inculquer les vrais valeurs de la vie, celles qui font d'eux des êtres EXTRAORDINAIRES. Je sais qu'il a été difficile pour vous de me voir quitter la région et surtout de me voir m'investir autant dans ce projet d'études doctorales. Toutefois, même si vous n'étiez pas toujours d'accord avec mon attitude vous avez continué à me supporter, autant dans les moments heureux que dans ceux qui l'étaient moins. Cette sagesse que vous avez démontré ne fait que s'ajouter à la longue liste de qualités que vous possédiez déjà. Je vous aime énormément et vous remercie pour TOUT!

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tout d'abord Jacques, mon directeur de recherche, pour m'avoir choisi à l'époque comme étudiant gradué, bien que j'arrivais tout juste du Saguenay-Lac St-Jean avec peu d'expérience en recherche scientifique. Je te remercie également pour toutes ces connaissances, tant scientifiques que générales, que tu m'as transmises et pour m'avoir fait partager ta passion pour la recherche sur le sommeil. Tu auras été pour moi non seulement un directeur de recherche mais un mentor!

J'aimerais remercier de façon toute particulière Dominique Petit, Jean Paquet et Gaétan Poirier, les trois assistants de recherche du Centre d'étude du sommeil. Par votre bonne humeur et votre dynamisme vous avez agrémenté mes journées et par votre grande compétence vous avez contribué au succès de mes études doctorales. Ainsi, j'aimerais que vous preniez une partie du crédit de mes travaux de recherche, vous le méritez pleinement! À Dominique, je te suis de plus reconnaissant pour le support moral. Nous œuvrons dans un domaine où le feed-back positif est aussi rare qu'une journée ensoleillée au mois de novembre. Pour les étudiants gradués du laboratoire du sommeil, il ne fait aucun doute que tu représentes ce soleil qui nous éclaire par sa véhémence et qui nous reconforte par sa douceur. Merci du fond du cœur!

À toute l'équipe du Centre d'étude sur le sommeil, une équipe formidable composée de gens compétents, dynamiques et humains, je vous remercie sincèrement. Un merci tout particulier à Mireille Charron, Sylvie Rompré, Benoit Adam, Livia Fantini et Nadia Gosselin, qui ont tous participé de près ou de loin à

la réalisation de mon programme de recherche! Je m'en voudrais également d'oublier de remercier Gilles Lavigne et Marie Dumont, deux chercheurs avec qui j'ai collaboré de même qu'Alex Desautels, un collègue et ami avec qui j'ai mené différentes collaborations. Travailler avec vous fut des plus agréable et combien enrichissant!

À Caroline, ma douce et belle compagne de vie depuis près de deux ans, je te remercie pour ta présence, ton écoute, ta bonne humeur et surtout ton amour. Toujours belle et sereine même dans l'adversité, tu représentes pour moi l'archétype de la perle rare. Puisse notre relation durer ad vitam aeternam, je t'aime!

Un gros merci à ma famille et à mes ami(e)s qui m'ont toujours supporté, même dans les moments plus difficiles. Je vous ai passablement négligé au cours de ces années où je me suis quelque peu isolé du monde extérieur. C'est dans ces moments d'isolement que je me suis rendu compte à quel point votre présence est nécessaire à mon épanouissement!

Merci aux patients et sujets qui ont participé à ces différentes études. C'est grâce à vous si l'on peut faire de telles recherches. J'espère avoir agrémente le plus possible vos séjours au laboratoire.

Finalement, merci à la Fondation J-A DeSève de l'Hôpital du Sacré-Cœur, au Fonds pour la Formation de Chercheurs et l'Aide à la Recherche (Fonds FCAR) et aux Instituts canadiens de la recherche en santé (ICRS) pour leurs appuis financiers respectifs lors de ma formation graduée.

1. INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le “syndrome d'impatiences musculaires des membres inférieurs à l'éveil” (SIME) connu également sous l'appellation de “syndrome des jambes sans repos” se caractérise par un besoin irrésistible de bouger associé à des sensations désagréables de picotements ou de tiraillements au niveau des jambes. Ces symptômes qui apparaissent de façon préférentielle en soirée et qui sont aggravés par l'immobilité entraînent chez les patients atteints d'importantes difficultés à initier et à maintenir le sommeil. Bien qu'il représente l'une des principales causes d'insomnie, le SIME demeure encore aujourd'hui peu connu et grandement sous-diagnostiqué.¹⁵ Les objectifs généraux visés par cette thèse sont de compléter la description clinique et polysomnographique du SIME et de développer des méthodes de laboratoire permettant d'améliorer le diagnostic de cette maladie.

2. RECENSION DE LA LITTÉRATURE

2.1. Historique du SIME

La première description du SIME a été faite en latin par Sir Thomas Willis en 1672, puis en anglais en 1685.¹¹¹⁻¹¹² Willis rapportait que certains patients présentaient, lorsque venait le temps de se coucher, des sursauts au niveau des membres inférieurs. Ces phénomènes étaient accompagnés de sensations d'impatiences au niveau des membres affectés qui empêchaient les individus de s'endormir normalement. Compte tenu du contexte médical prévalant à l'époque, Willis croyait que cette maladie

représentait une forme singulière de neurasthénie ou d'hystérie. Il fallut par conséquent attendre la description clinique détaillée du neurologue suédois Karl-Axel Ekbom pour que le SIME soit considéré comme une entité nosologique distincte.³¹ C'est également lui qui introduisit le terme "restless legs syndrome" pour définir cette maladie. Par ailleurs, l'étude d'une grande population de patients atteints du SIME permit à Ekbom d'observer que cette maladie se présentait parfois sous une forme familiale. Il fut également le premier à identifier l'association entre cette maladie, l'anémie et la grossesse.³² En raison de son apport considérable à la compréhension du SIME, certains désignent encore aujourd'hui cette maladie comme le "Syndrome d'Ekbom".

Quelques années plus tard, le groupe d'Elio Lugaresi, à Bologne, effectuait les premiers enregistrements polysomnographiques de patients atteints du SIME et observait que ces derniers présentaient au cours du sommeil, des mouvements répétitifs des membres inférieurs.⁵¹ Ces mouvements se manifestent par une extension du gros orteil et une dorsiflexion du pied parfois accompagnée d'une flexion au niveau du genou et de la hanche. Ils surviennent principalement au cours des stades de sommeil léger et s'accompagnent de signes d'éveil à l'électroencéphalogramme. Subséquemment, Richard Coleman introduisait le terme "mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil" (MPJS) pour définir ces phénomènes et développait une méthode afin de les enregistrer et de les quantifier. Selon cette méthode un enregistrement EMG nocturne est effectué à l'aide d'électrodes placés à la surface des muscles jambiers antérieurs.¹⁷ Seuls les mouvements d'une durée de 0.5 à 5 secondes, séparés par des intervalles de 4 à 90 secondes et survenant en série d'au moins quatre

mouvements consécutifs sont comptés. Un index de MPJS (nombre de mouvements par heure de sommeil) supérieur à cinq est considéré anormal.¹⁷ Plus récemment, des enregistrements polysomnographiques effectués chez 133 patients atteints de SIME ont démontré que 80% d'entre eux présentent un index anormal de MPJS au cours d'une nuit en laboratoire.⁵⁸ Par conséquent, la présence d'un index élevé de MPJS est fréquemment utilisée afin de confirmer le diagnostic clinique du SIME.

2.2. Définition clinique et symptomatologie

En 1995, un regroupement international d'experts du SIME (IRLSSG: "*International Restless Legs Syndrome Study Group*")¹⁰⁴ a établi que quatre critères étaient essentiels au diagnostic de cette maladie, à savoir: 1) la présence d'un besoin irrésistible de bouger les membres inférieurs et/ou supérieurs généralement associé à des paresthésies/dysesthésies; 2) la présence exclusive ou l'aggravation des symptômes au repos et le soulagement, du moins partiel, par le mouvement; 3) une augmentation de l'activité motrice; 4) une apparition préférentielle ou une augmentation de la sévérité des symptômes en fin de soirée ou au cours de la nuit.

Généralement, les paresthésies ou dysesthésies rapportées par les patients SIME consistent en des sensations diffuses d'inconfort et sont décrites par des expressions telles que picotements, serremments, fourmillements, engourdissements et parfois même douleur. Ces manifestations sont habituellement bilatérales et localisées au niveau de la jambe et du pied mais il n'est pas rare d'observer d'autres localisations. Pour ce qui est de l'augmentation de l'activité motrice, elle peut être considérée à la fois de nature

involontaire puisque le sujet ne peut prévenir ces mouvements, et de nature volontaire si le sujet choisit de bouger pour soulager les sensations désagréables. L'aggravation des symptômes en soirée ou au cours de la nuit représente une caractéristique fondamentale du SIME. Récemment, deux études ont évalué les variations nyctémérales des symptômes sensoriels et moteurs du SIME à l'aide de protocoles de privation de sommeil. Ils ont observé que l'intensité des symptômes varie de façon circadienne avec une intensité maximale vers 1h00 du matin.^{41,97}

D'autres caractéristiques sont fréquemment présentes dans le SIME mais ne sont toutefois pas essentielles au diagnostic de la maladie. Elles permettent néanmoins d'appuyer le diagnostic lorsque les quatre critères essentiels sont présents. Ces caractéristiques sont les suivantes: 1) des perturbations du sommeil qui se manifestent par une difficulté à initier ou à maintenir le sommeil; ces perturbations sont généralement associées à des plaintes de fatigue ou de somnolence diurne excessive; 2) des mouvements périodiques des jambes (MPJ) ou des bras (MPB) au cours du sommeil et/ou de l'éveil; 3) un examen neurologique dans les limites de la normale; 4) une variabilité quant à l'âge d'apparition de la maladie; la sévérité de la maladie varie au cours de l'existence de sorte que l'on observe parfois des périodes d'accalmie et d'exacerbation; 5) une histoire familiale positive.

2.3. Les formes idiopathique et symptomatique

On s'entend pour distinguer deux formes au SIME, l'une idiopathique (primaire) et l'autre symptomatique (secondaire). La forme idiopathique est la plus

fréquemment rencontrée. Elle se compose principalement de cas familiaux (ou génétiques) et de cas sporadiques. Comme son nom l'indique, la forme symptomatique du SIME est associée à une autre condition médicale ou physiologique comme par exemple, l'insuffisance rénale et la grossesse. En effet, la prévalence du SIME est estimée entre 15 à 40% chez les patients urémiques^{19,76,95,109} alors qu'entre 12 et 20% des femmes enceintes présentent un SIME et ce, particulièrement au cours du dernier trimestre de leur grossesse.^{32,35} Bien que les symptômes disparaissent généralement à l'intérieur de quelques semaines post-partum, chez plusieurs femmes la symptomatologie persiste ou réapparaît quelques années plus tard et la maladie représente alors un SIME idiopathique. Des déficits métaboliques tels que le diabète,⁶⁵ l'anémie ferriprive ou mégaloblastique^{10,66} ainsi que des carences en acide folique¹¹ ou en magnésium⁷⁴ sont également connus comme des conditions associées au SIME. Il en est de même pour le syndrome de Gilles de la Tourette,⁶⁴ l'arthrite rhumatoïde^{75,80} et l'ataxie spino-cérébelleuse de type 1, 2 et 3.^{1,81,99} Finalement, on rapporte quelques cas où l'utilisation d'antidépresseurs et de lithium auraient induit le SIME.^{5,34,39,90}

2.4. Épidémiologie et génétique

Jusqu'à présent, aucune étude épidémiologique systématique n'a permis d'évaluer la prévalence exacte du SIME dans la population générale. Ceci peut être attribué au fait que plusieurs patients ne présentent que des symptômes sensori-moteurs légers et ne sont généralement pas diagnostiqués. Dans ces travaux originaux, Ekbom suggéraient toutefois que la prévalence du SIME était d'environ 5% dans la population générale.³¹⁻³² Des études subséquentes réalisées en Italie et en Australie ont toutefois

montré une prévalence inférieure à celle d'Ekbom, soit 1,2% et 2,5%, respectivement.^{16,87} Plus récemment, une étude effectuée auprès de 2000 Canadiens a montré que près de 15% des sujets interrogés rapportaient des difficultés à initier le sommeil associés à des impatiences au niveau des membres inférieurs et que 10% rapportaient des sensations désagréables dans les jambes lors d'éveils nocturnes.⁴⁷ Deux autres études épidémiologiques effectuées auprès de populations américaine et allemande ont rapporté une prévalence relativement similaire, soit de 10% et de 9,5% respectivement.^{72,77} Enfin, il apparaît que l'âge joue un rôle important puisque les trois dernières études ont montré que la prévalence du SIME augmentait de façon significative avec l'âge. Bien qu'une étude⁷⁷ ait montré que les femmes étaient plus affectées que les hommes (13,9% versus 6,1%), ce résultat n'a pas été répliqué par les autres études.^{47,77} En résumé, ces résultats suggèrent que le SIME est une condition très fréquente et que la prévalence exacte dans la population générale se situe probablement entre 5 et 10%.

Par ailleurs, certaines études suggèrent une contribution des facteurs génétiques dans l'étiologie de la forme idiopathique du SIME puisque plus de 50% des cas présentent une histoire familiale positive (i.e. au moins un parent du premier degré atteint).^{58,105,113} L'analyse des pedigrees suggère que le mode de transmission de la maladie serait de type autosomal dominant.^{48,94} Bien que différentes études moléculaires aient tenté sans succès d'identifier un déterminant génétique au SIME,^{21,22,24} une étude récente a localisé sur le bras court du chromosome 12 une région qui prédispose à cette maladie.²³ Cette découverte offre de nouvelles

perspectives de recherche sur le SIME. En effet, il a été démontré que sur cette région du chromosome 12 se trouvent des gènes qui codent entre autres pour la protéine timeless, laquelle joue un rôle capital dans la régulation des rythmes circadiens chez la drosophile et pour le peptide neurotensine dont les récepteurs sont localisés sur les neurones dopaminergiques (DA).^{46,70} Ces observations sont particulièrement pertinentes dans un contexte où l'intensité des symptômes du SIME présente une variation circadienne et où la DA est vraisemblablement impliquée dans sa physiopathologie.

2.5. Physiopathologie

Bien que la cause du SIME soit encore inconnue, de nombreuses études ont tenté de préciser les régions du système nerveux responsables de sa symptomatologie sensori-motrice. Actuellement, plusieurs facteurs étiologiques sont considérés.

2.5.1. Evidences pharmacologiques

L'efficacité de certains médicaments pour traiter les symptômes du SIME laisse croire que les systèmes DA, gabaergiques,^{37,56} opiacés^{40,103} et adrénergiques^{38,100} centraux pourraient être impliqués dans la physiopathologie de cette maladie. En effet, les agents DA tels que la levo-dopa (précurseur de la DA) et les agonistes des récepteurs DA de type D₂ comme la bromocriptine, le pergolide, le ropinirole et le pramipexole, sont considérés comme les traitements de choix du SIME. Ces médicaments permettent à la fois un soulagement marqué des symptômes sensoriels et moteurs du SIME et une diminution des MPJS, améliorant ainsi la qualité du sommeil

des patients.^{7,13,28,44,50,60,67,79,86,93,101,110} Ces observations combinées au fait que l'administration de pimozide, un antipsychotique qui agit comme antagoniste sélectif des récepteurs D₂, aggrave la symptomatologie du SIME suggèrent fortement une atteinte des fonctions DA centrales.^{2,57}

2.5.2. Le rôle de la dopamine – apports de l'imagerie cérébrale fonctionnelle

Le développement de techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle telles que la tomographie d'émission monophotonique (TEM) et la tomographie d'émission de positrons (TEP) a permis d'évaluer le fonctionnement des systèmes DA pré- et postsynaptiques au niveau du striatum chez des patients atteints du SIME. Les premières études ont été effectuées en TEM au début des années 90 par le groupe de Steadt *et al.*⁸³⁻⁸⁵ et ont montré une diminution de la liaison de l'¹²³I-IBZM, une molécule possédant une très grande affinité avec les récepteurs DA de type D₂, dans le striatum des patients en comparaison à des sujets normaux. Une étude plus récente effectuée en TEP avec un radio-ligand possédant des propriétés antagonistes des récepteurs D₂ (¹¹C-raclopride) a également montré une diminution de la liaison chez les patients SIME avec ou sans MPJS.⁹⁸ La diminution de la liaison, de l'ordre de 13%, affecterait de façon équivalente le putamen et le noyau caudé.

Cette dernière étude a par ailleurs démontré chez les patients, une diminution de 12% de la liaison du ¹⁸F-DOPA à l'enzyme de synthèse de la DA, la DOPA décarboxylase, qui semble affecter de façon préférentielle le putamen.⁹⁸ Une telle diminution a également été observée par Ruottinen *et al.*⁷⁸ en utilisant les mêmes

techniques chez des patients atteints du SIME et présentant des MPJS. Toutefois, ces derniers ont démontré que le noyau caudé était affecté de façon similaire au putamen. Les résultats de ces deux études suggèrent que les déficits observés au niveau du système DA nigro-strié ne seraient pas seulement post-synaptiques mais également pré-synaptiques.

Plus récemment, l'étude de Michaud *et al.*⁵⁵ effectuée en TEM avec l'¹²³I-IBZM a démontré une diminution de 7% de la liaison dans le striatum de patients jamais traités avec des agents DA comparativement à des sujets normaux. Ces résultats corroborent donc ceux obtenus par les études précédentes en imagerie fonctionnelle de type post-synaptique. Par ailleurs, cette étude a également évalué les fonctions DA pré-synaptiques au niveau du striatum à l'aide de l'¹²³I-β-CIT, un ligand du transporteur membranaire de la DA, et n'a montré aucune différence entre les patients et les contrôles. Ce dernier résultat a également été observé dans une autre étude en TEM qui utilisait l'¹²³I-IPT comme radio-ligand.⁴³

De façon générale, les résultats obtenus dans ces différentes études démontrent une faible diminution (de l'ordre de 7-12%) de la liaison aux récepteurs D₂^{55,96,98} alors que les études concernant les fonctions pré-synaptiques sont quelque peu contradictoires.^{43,55,78,96,98} Cette diminution de la liaison aux récepteurs peut s'expliquer de deux façons, soit 1) par une augmentation de la DA endogène au niveau synaptique qui entraînerait une régulation à la baisse du nombre de récepteurs ou une augmentation de la compétition synaptique entre la DA et le ligand ou 2) par une

diminution du nombre de récepteurs D₂ ou de leur affinité avec les ligands utilisés.⁵⁵ Actuellement, aucun élément laisse croire à une augmentation de la synthèse de la DA, donc l'hypothèse d'une diminution du nombre de récepteurs D₂ (ou de leur affinité avec les ligands) demeure la plus probable. Si une réelle diminution des fonctions pré-synaptiques existe, elle semble minime, ce qui suggère que l'intégrité des neurones DA nigro-striés serait préservée chez les patients SIME. Des études en résonance magnétique et en TEP (¹⁸F-FDG) ont d'ailleurs confirmé l'absence de dégénérescence à ce niveau chez les patients SIME.^{14,96}

2.5.3. Le rôle du fer

Un nombre croissant d'évidences suggère que le fer serait impliqué dans la physiopathologie du SIME. En effet, plusieurs patients développeront un SIME suite à une anémie ferriprive et l'utilisation de suppléments en fer dans ce cas, améliore le SIME de ces patients. Par ailleurs, on croit que l'augmentation de l'incidence du SIME au cours de la grossesse serait causée par une déficience en fer consécutive à cet état physiologique.³² Une étude en résonance magnétique nucléaire a permis d'observer une concentration cérébrale en fer plus faible au niveau de la substance noire et du putamen chez des patients SIME comparativement à des sujets normaux.³ Récemment, il a été démontré qu'une diminution des taux sériques de ferritine, une protéine qui assure le stockage du fer dans les tissus, pouvait être associée à une exacerbation des symptômes du SIME idiopathique.^{66,88} De façon similaire, une diminution de l'ordre de 65% des niveaux de ferritine dans le liquide céphalorachidien a été rapportée chez des patients SIME comparativement à des sujets normaux.²⁹ Cette dernière étude a également

rapporté des niveaux trois fois plus élevés de transferrine, une protéine qui se fixe au fer et qui le transporte aux différents organes, chez les patients SIME en comparaison à des sujets normaux. Le plus surprenant est que ces variations des niveaux de ferritine et de transferrine dans le liquide céphalorachidien ont été observées chez des patients qui présentaient des niveaux sériques normaux de ferritine et de transferrine.

De telles observations laissent croire que le cerveau des patients SIME serait incapable de transporter et de stocker le fer de façon adéquate. D'autres observations suggèrent que la variation circadienne des niveaux sériques de fer pourrait expliquer l'aggravation nocturne des symptômes du SIME puisque la concentration en fer diminue de 30 à 50% en soirée.⁸⁹ Par ailleurs, les déficits en fer pourraient expliquer en partie les déficits DA observés dans le SIME puisque le fer représente l'un des principaux constituants des récepteurs DA et que sa présence est nécessaire à l'activité de la tyrosine hydroxylase, l'enzyme limitant de la synthèse de la dopamine.²⁸

2.5.4. Études électrophysiologiques

Au niveau périphérique, les vitesses de la conduction nerveuse dans les membres inférieurs et supérieurs obtenues chez des patients SIME sont généralement normales.^{63,108} Deux études récentes suggèrent cependant la possibilité d'une atrophie des fibres myélinisées du nerf sural de même qu'une atteinte des petites fibres sensorielles intra-épidermiques chez certains patients présentant un SIME idiopatique.^{42,73} Les résultats des études EMG et des biopsies musculaires sont par ailleurs normaux dans la grande majorité des cas.^{63,108} Par conséquent, ceci suggère que

le substrat physiologique du SIME serait plutôt localisé à un niveau central que périphérique. Certaines évidences expérimentales laissent croire que des régions du SNC telles que le tronc cérébral et la moelle épinière pourraient être impliquées dans la physiopathologie du SIME. Par ailleurs, il n'y a aucune évidence que des mécanismes d'origine corticale sont impliqués. En effet, l'étude de l'activité EEG précédant les mouvements périodiques des jambes à l'éveil chez des patients SIME n'a permis de déceler aucun potentiel pré-mouvement (Bereitschaftspotential), ce qui supporte l'implication de mécanismes d'origine sous-corticale.⁹² Dans le même ordre d'idée, une étude effectuée en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) n'a démontré aucune activation corticale lors de phénomènes sensoriels du SIME ou de MPJ à l'éveil.¹⁴

L'étude du réflexe de fermeture des paupières chez des patients SIME avec MPJS a permis de révéler une composante tardive anormale.¹⁰⁸ Ceci suggère la possibilité d'une atteinte au niveau du tronc cérébral pontique. Une étude similaire réalisée par Briellman *et al.*¹² n'a cependant pas permis de mettre en évidence cette composante tardive. Ces derniers ont plutôt observé une altération des mécanismes d'habituation du réflexe. Ce phénomène serait selon eux, consécutif à un dysfonctionnement des voies DA pallido-striées. Par ailleurs, une activation de la formation réticulée rostrale du tronc cérébral et du noyau rouge du mésencéphale a été observée en IRMf lors de MPJ à l'éveil chez des patients SIME.¹⁴ Cette même étude a également identifié une activation cérébelleuse ipsilatérale de même qu'une activation controlatérale du thalamus suite aux manifestations sensorielles du SIME. Ces études

suggèrent donc que le mésencéphale, le tronc cérébral et le cervelet, trois régions où convergent la majorité des afférences sensorielles et des efférences motrices du corps humain pourraient être impliqués dans la physiopathologie du SIME et des MPJ.

La présence de MPJS chez des patients ayant subi une section complète de la moelle épinière de même que chez des sujets lors d'une anesthésie spinale ou d'une épidurale a été rapportée dans quelques études,^{20,25,49,107,115} ce qui supporte l'hypothèse d'un générateur spinal pour les MPJ. Ces résultats suggèrent donc que certaines lésions spinales pourraient démasquer ou désinhiber un générateur spinal intrinsèque localisé vraisemblablement au niveau lombo-sacré, et par conséquent favoriser l'apparition de MPJ. L'étude récente de Bara-Jimenez *et al.*⁶ sur le réflexe de flexion supporte l'hypothèse selon laquelle les MPJ résulteraient d'une augmentation de l'excitabilité spinale. En effet, les patients SIME avec MPJS ont présenté un seuil plus bas d'excitabilité du réflexe de flexion que les sujets normaux, et ce, tant à l'éveil que pendant le sommeil. De plus, il est apparu que la réponse motrice de tous les patients lors de stimulations de haute intensité était composée de bouffées EMG de longues durées et de longues latences, un phénomène qui n'a été observé que chez quelques contrôles. Ces observations suggèrent donc que la moelle épinière posséderait les "infrastructures" nécessaires à la genèse des MPJ et que ces derniers surviendraient suite à une diminution de l'inhibition supraspinale et/ou à une hyperexcitabilité spinale.

2.6. Diagnostic et examen de laboratoire

Le diagnostic du SIME repose principalement sur l'histoire clinique du patient

et, plus particulièrement, sur la présence des quatre critères essentiels définis par l'IRLSSG.¹⁰⁴ Actuellement, aucun test de laboratoire ne permet de confirmer le diagnostic du SIME. Des examens biochimiques et hématologiques sont généralement effectués afin d'éliminer certaines des formes secondaires du SIME mentionnées précédemment. Des mesures de la vitesse de conduction nerveuse au niveau des membres symptomatiques peuvent également être réalisées afin d'exclure la présence d'une atteinte neuropathique localisée ou généralisée.

Bien que le diagnostic du SIME soit essentiellement clinique, plusieurs patients subiront un enregistrement polysomnographique d'une nuit en laboratoire. Ceci permet d'une part d'objectiver les plaintes de sommeil du patient et, d'autre part, de quantifier les MPJS. Tel que mentionné précédemment, la quantification des MPJS est couramment utilisée afin de confirmer le diagnostic clinique du SIME. Une étude récente effectuée chez 16 cas sévères de SIME ainsi que chez 16 sujets normaux a démontré qu'un index de MPJS supérieur à 11 permet de distinguer les patients des sujets normaux avec une sensibilité (pourcentage des patients bien classés par le test) et une spécificité (pourcentage des sujets normaux bien classés par le test) de 81%.⁵⁹

Par contre, les MPJS ne sont pas spécifiques au SIME. En effet, la présence de MPJS a été rapportée dans d'autres troubles du sommeil dont la narcolepsie,¹¹⁴ le trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP)⁵³ et le SAS.^{33,36} On retrouve également des MPJS chez des sujets qui se plaignent d'insomnie et de somnolence diurne excessive.⁶¹ Une telle symptomatologie mène généralement au diagnostic de

troubles du sommeil causés par les MPJS. D'autre part, des MPJS sont également observés chez des sujets normaux qui ne présentent aucune plainte subjective à l'égard de leur sommeil. Des études effectuées sur de grandes populations ont montré que la prévalence des MPJS augmente de façon importante avec l'âge.^{4,8,9,18,62} Ainsi, les MPJS sont observés chez environ 5% des sujets normaux âgés de 30 à 50 ans, 30% des individus de plus de 50 ans et chez 44% des sujets après l'âge de 65 ans.¹⁸

Puisque les MPJS surviennent à la fois chez des patients atteints de différents troubles du sommeil et chez des sujets normaux, leur signification fonctionnelle est difficile à établir. Certains croient que les MPJS altèrent la qualité du sommeil, notamment en raison de leur association temporelle avec des modifications du rythme cardiaque et des signes d'éveil à l'EEG, tels que des micro-éveils.⁸² Ces derniers se définissent comme des accélérations soudaines de l'activité électrique cérébrale d'une durée variant entre 3 et 10 secondes pouvant survenir de façon spontanée ou être induites par des stimulations sensorielles externes. Le sujet qui dort n'a généralement pas conscience des micro-éveils. Les modifications du rythme cardiaque survenant lors des MPJS se caractérisent quant à elles par une tachycardie (sur environ six battements après le début du mouvement) suivie d'une bradycardie, ce qui suggère une réaction du système nerveux autonome aux MPJS. Par conséquent, la présence simultanée de modifications des fonctions autonomiques et de micro-éveils supportent l'hypothèse que les MPJS provoquent des activations cérébrales qui altèrent la qualité du sommeil.

Toutefois, d'autres chercheurs soutiennent que les MPJS ne représentent pas

une cause d'insomnie.^{27,45,52} Deux éléments supportent une telle hypothèse: 1) la présence de MPJS chez des sujets sans trouble du sommeil, 2) l'absence de corrélation significative entre les indices de MPJS de patients et leurs résultats au test itératif de délais d'endormissement (TIDE), qui permet de mesurer objectivement la somnolence diurne.⁵⁴ Bref, la signification fonctionnelle des MPJS demeure encore aujourd'hui incertaine.

Récemment, une autre méthode a été introduite afin d'appuyer le diagnostic clinique du SIME. Cette méthode est appelée le test d'immobilisation suggérée (TIS).⁵⁹ Le TIS dure 60 minutes et est administré en fin de soirée, soit au moment où les symptômes du SIME sont les plus apparents. Au cours du TIS les sujets sont placés en position assise à 45°, les jambes allongées et doivent demeurer immobiles et éveillés pendant la durée totale du test. Initialement, ce test a été conçu pour quantifier les symptômes moteurs du SIME (i.e. les mouvements volontaires et involontaires des jambes) par l'enregistrement de l'EMG de surface des muscles jambiers antérieurs. Une étude effectuée chez 16 patients atteints du SIME et chez 16 sujets normaux a démontré qu'un index de mouvements supérieurs à 40 lors du TIS permet de discriminer les patients SIME des contrôles avec une sensibilité et une spécificité de 81%.⁵⁹

3. BUTS ET HYPOTHÈSES

Les résultats présentés dans cette thèse de doctorat font partie d'un programme de recherche qui vise quatre objectifs principaux, soit 1) de compléter la description clinique du SIME, 2) d'en préciser les caractéristiques polygraphiques, 3) d'évaluer les effets de l'immobilité sur les symptômes sensoriels et moteurs du SIME et 4) de développer des méthodes de laboratoire pour aider au diagnostic de cette maladie.

3.1. Compléter la description clinique du SIME.

L'objectif du premier volet de ce programme de recherche est d'établir la prévalence d'impatiences musculaires au niveau des membres supérieurs chez des patients atteints du SIME. Bien que la définition clinique du SIME faite par l'IRLSSG¹⁰⁴ comprend la présence de paresthésies/dysesthésies au niveau des jambes et/ou des bras, aucune étude n'a évalué de façon spécifique la présence de symptômes au niveau des membres supérieurs chez des patients SIME. Notre hypothèse est qu'une importante proportion de patients rapportera des symptômes au niveau de membres supérieurs. Nous évaluerons donc à l'aide d'un questionnaire la présence d'impatiences musculaires aux bras chez une grande cohorte de patients atteints d'un SIME idiopathique.

3.2. Préciser les caractéristiques polygraphiques du SIME.

Le deuxième volet de ce programme de recherche a pour but de préciser les caractéristiques polygraphiques de jour et de nuit du SIME. Ce volet comporte deux

objectifs spécifiques, soit 1) d'étudier la présence de mouvements périodiques des bras à l'éveil et en sommeil et 2) de définir les caractéristiques polygraphiques des MPJ à l'éveil et en sommeil.

3.2.1. Présence de MPB à l'éveil et en sommeil.

Aucune étude polygraphique n'a jusqu'à maintenant quantifié les MPB dans le SIME. Les seules indications laissant croire à l'existence de tels phénomènes proviennent d'une étude par enregistrement vidéo¹⁰² et du témoignage des partenaires de patients SIME lors d'examens cliniques. Nous quantifierons donc les MPB par des enregistrements polysomnographiques en laboratoire chez une série de patients se plaignant ou non de mouvements involontaires des membres supérieurs.

3.2.2. Caractéristiques des MPJ à l'éveil et en sommeil.

Tel que mentionné précédemment, une très grande proportion de patients atteints du SIME présentent des MPJ. Nous nous intéresserons donc aux caractéristiques intrinsèques de ces mouvements. Pour ce faire, nous procéderons à l'étude des caractéristiques électrophysiologiques telles que la durée et la périodicité des MPJ chez une grande cohorte de patients atteints du SIME. Nous émettons l'hypothèse que les caractéristiques des MPJ seront différentes au cours du cycle éveil/sommeil compte tenu que les seuils d'activation et d'inhibition motrice varient au cours du cycle éveil/sommeil. Nous nous intéresserons également aux effets de l'âge et du sexe sur les caractéristiques des MPJ.

Le deuxième objectif de ce volet est d'une part de caractériser les mouvements des jambes observés à l'éveil lors du TIS, et d'autre part, de développer des critères qui permettront de quantifier ces mouvements. Nous utiliserons les données provenant de l'EMG de surface des muscles jambiers antérieurs d'une série de patients SIME ayant subi un TIS en laboratoire. Comme pour l'étude précédente, nous porterons une attention spécifique aux caractéristiques électrophysiologiques (durée et périodicité) des mouvements. Enfin, nous développerons à partir des critères définis originellement par Coleman pour quantifier les MPJS,¹⁷ des critères permettant la quantification des MPJ lors du TIS.

3.3. Évaluer les effets de l'immobilité sur les symptômes sensoriels et moteurs du SIME.

Le troisième volet du programme de recherche a pour but, d'une part, de développer une méthode standard qui permettrait la quantification des composantes sensorielles du SIME, et d'autre part, d'évaluer l'influence de l'immobilité sur les symptômes sensoriels et moteurs du SIME. Compte tenu que les symptômes du SIME apparaissent de façon préférentielle lors de l'immobilité et en soirée, nous utiliserons le TIS administré en fin de soirée pour évaluer l'effet de la durée de l'immobilisation sur ces symptômes. La composante motrice du SIME sera quantifiée par les MPJ selon les critères définis dans l'étude précédente alors que la composante sensorielle sera quantifiée par une nouvelle méthode. Cette dernière consiste à administrer une échelle analogique de 100 millimètres à toutes les cinq minutes au cours de la période d'immobilité. L'influence de la durée d'immobilisation sur les phénomènes sensoriels

et moteurs sera étudiée chez un groupe de patients SIME et autant de sujets contrôles appariés pour l'âge et le sexe. Compte tenu que l'aggravation des symptômes au repos est une caractéristique intrinsèque au SIME (bien que cela n'ait jamais été démontré par le biais d'articles scientifiques), nous émettons l'hypothèse que les patients SIME présenteront une augmentation progressive de leur niveau d'inconfort aux jambes et du nombre de MPJ avec la durée de l'immobilité. Nous croyons également que les mesures sensorielles et motrices obtenues chez les patients seront significativement plus élevées que celles obtenues chez les sujets normaux.

3.4. Développer des méthodes de laboratoire pour diagnostiquer le SIME

Finalement, nous évaluerons la puissance discriminante des paramètres polygraphiques décrits précédemment pour diagnostiquer le SIME, i.e. la mesure de la composante sensorielle lors du TIS, l'index de MPJ au cours du TIS, l'index de MPJS, l'index de MPJ à l'éveil au cours de la nuit et l'index de MPJS associées à des micro-éveils. Pour ce faire, nous étudierons en laboratoire une grande cohorte de patients SIME et de sujets contrôles.

Il est à noter qu'une description détaillée des méthodes utilisées dans les différents volets de ce programme de recherche se retrouve dans chacun des articles présentés au chapitre suivant.

4. MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS

ARTICLES DE RECHERCHE

4.1 PREMIER ARTICLE

PRÉSENCE D'IMPATIENCES MUSCULAIRES AUX BRAS DANS LE SYNDROME D'IMPATIENCES MUSCULAIRES DES MEMBRES INFÉRIEURS À L'ÉVEIL

¹⁻² Martin Michaud, ¹Allal Chabli, ¹⁻³Gilles Lavigne, ¹⁻²Jacques Montplaisir

¹ Centre d'étude du sommeil, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Québec, Canada

² Département de Psychiatrie, Université de Montréal, Québec, Canada

³ Faculté de Médecine Dentaire, Université de Montréal, Québec, Canada

ARTICLE PUBLIÉ DANS MOVEMENT DISORDERS

REPRODUIT AVEC LA PERMISSION DE JOHN WILEY & SONS

(VOIR LETTRE DE CONFIRMATION EN ANNEXE)

**ARM RESTLESSNESS IN PATIENTS WITH
RESTLESS LEGS SYNDROME**

**¹⁻² Martin Michaud, BA, ¹Allal Chabli, PhD, ¹⁻³Gilles Lavigne, DMD, MSc
and ¹⁻²Jacques Montplaisir, MD, PhD, CRCPC**

¹ Centre d'étude du sommeil, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, Québec, Canada

² Département de Psychiatrie, Université de Montréal, Québec, Canada

³ Faculté de Médecine Dentaire, Université de Montréal, Québec, Canada

(Title: 19 words; Abstract: 208 words; Text: 2677 words)

(References: 24; Figures : 2; Tables : 2)

Movement Disorders 2000; 15:289-293

Reproduced with permission by John Wiley & Sons (see letter in annex)

Running head : Arm restlessness complaints in RLS patients

Corresponding author:

Jacques Montplaisir, MD, PhD, CRCPC
Centre d'étude du sommeil
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
5400 boul. Gouin Ouest
Montréal, Québec, Canada
H4J 1C5
Phone: (514) 338-2693
Fax: (514) 338-2531
E-mail: j-montplaisir@crhsc.umontreal.ca

ABSTRACT

Restless legs syndrome (RLS) is a neurologic disorder characterized principally by leg paresthesia and motor restlessness. Several clinical reports indicated that many patients with RLS also have arm paresthesia and restlessness. In the present study, the incidence of arm restlessness was assessed by questionnaire in 230 patients diagnosed with idiopathic RLS. Arm restlessness was reported by 48.7% of the patients. Patients with and without arm restlessness were compared with regard to clinical and polysomnographic parameters. No between-group differences were found for age at onset of RLS, duration of illness, gender, presence of a family history of RLS, sleep latency, total sleep time, sleep efficiency and periodic leg movements index during sleep. However, arm restlessness was more frequent in patients with severe RLS. Interestingly, the polysomnographic data failed to differentiate the patients with arm restlessness from those without arm restlessness, except for sleep efficiency, which tended to be lower in patients with arm restlessness. In conclusion, the results of the present study are in agreement with clinical observations that a large proportion of patients with RLS have arm restlessness.

Keywords: Restless legs syndrome (RLS), Periodic leg movements during sleep (PLMS), Arm restlessness, Sleep, Epidemiology.

1. INTRODUCTION

Restless legs syndrome (RLS) is a sleep-related disorder characterized by leg paresthesia and motor restlessness. Patients with RLS report leg discomfort associated with difficulties initiating and/or maintaining sleep. Patients generally describe their sensory symptoms as creeping, pulling or stretching sensations in their legs. These paresthesias are associated with an irresistible need to move. Other clinical features of RLS are: worsening of symptoms at rest with at least temporary relief by agitated motor activity and increased symptoms severity in the evening and during the night.¹⁻³

Restless legs syndrome is often associated with medical conditions such as anemia,¹⁻³ uremia,⁴⁻⁸ peripheral neuropathy,⁹ rheumatoid arthritis,¹⁰ fibromyalgia,¹¹ and pregnancy.¹²⁻¹³ When associated with such conditions, it is called secondary or symptomatic RLS. However, the majority of patients with RLS who are seen in sleep disorders centers are not associated with these conditions; it is then called primary or idiopathic RLS. A strong genetic component was found in primary RLS. Indeed, more than half of these patients have at least one first-degree relative afflicted with RLS.¹⁴⁻¹⁶ The studies of pedigrees suggest the presence of an autosomal dominant mode of transmission.¹⁷⁻²⁰

Restless legs syndrome is also frequently associated with periodic leg movements in sleep (PLMS). In fact, almost 80% of patients with RLS have PLMS.¹⁶ PLMS are characterized as an extension of the big toe and a dorsiflexion of the ankle occasionally

associated with flexion of the knee and hip. PLMS last 0.5-5 seconds and occur every 20-40 seconds. In patients with RLS, these stereotyped repetitive leg movements are associated with electroencephalographic and electrocardiographic signs of arousal.²¹ PLMS are also found in many other sleep disorders, such as narcolepsy,²² sleep apnea syndrome,²³ and REM sleep behavior disorder.²⁴ They are also present in a large percentage of non-complaining subjects, especially in advancing age.²⁵⁻²⁹

In the original description of RLS, Ekbom reported that some patients with RLS also complain of arm paresthesia.³⁰ More recent studies showed that 22 to 50% of patients with idiopathic RLS also report arm restlessness.¹⁵⁻¹⁶ The purpose of the present study was to determine the occurrence of arm restlessness in a large cohort of patients with RLS and to compare patients with and without arm restlessness with regard to clinical and polysomnographic features.

2. METHODS

Two hundred and thirty consecutive patients (112 men: mean age 51.4 ± 12.0 yrs and 118 women: mean age 51.6 ± 13.0 yrs) with idiopathic RLS entered the study. The diagnosis of RLS was based on the presence of the four mandatory clinical characteristics established by a large international RLS study group.³¹ The presence of medical conditions (including psychiatric and neurological disorders) known to be associated with RLS were ruled out by a clinical evaluation and by appropriate laboratory tests, especially hemogram, serum urea, creatinine and iron levels, and by nerve conduction velocity and electromyogram in rare cases for whom peripheral

neuropathy was suspected. These tests were normal for every patient who entered the study.

A questionnaire, inquiring about gender, age, age at onset of RLS, presence or absence of arm restlessness and family history of RLS was administered at the initial clinical evaluation. A reporting of arm restlessness signified that the patients experienced unpleasant arm sensations similar to those experienced in the legs. No information was collected with regard to the exact localization or lateralization of arm restlessness or about the time elapsed between the appearance of restlessness in the arms and in the legs. However, the clinical interview revealed that arm restlessness often involved only the fingers and the wrist but, in a few cases, the elbow and the shoulder were also involved. At the end of the clinical evaluation, the sleep specialist classified patients who received a clinical diagnosis of RLS into three severity categories: 1) mild, 2) moderate or 3) severe, based on the frequency of RLS symptomatology and on the impact of RLS symptoms on nocturnal sleep. Patients presenting RLS symptoms on fewer than 3 days (evening or night) per week for at least 6 months were classified as mild cases. Moderate cases designated patients who experienced RLS symptoms on at least 3 days per week but not everyday, whereas severe cases designated patients with daily manifestations of RLS. However, regardless of RLS symptoms frequency, the absence of nocturnal sleep disruption (i.e. difficulty initiating or maintaining sleep) led to the classification of patients in the mild category. Consequently, cases of moderate or severe RLS showed a higher degree of nocturnal sleep disruption than mild cases.

The degree of nocturnal sleep disruption was not considered for the differentiation between moderate and severe RLS. Severity scores were available for 224 patients.

One hundred and eighty-three patients (95 men: mean age 50.5 ± 12.4 yrs and 88 women: mean age 49.7 ± 12.6 yrs) were recorded for at least one night in the sleep laboratory. Sleep was recorded and scored using the standard method.³² PLMS were assessed by electromyographic recordings (EMG) of right and left anterior tibialis muscles. PLMS were scored according to Coleman's criteria, that is, a duration of 0.5-5 seconds, the presence of four or more consecutive movements separated by intervals of 4-90 seconds.³³ The PLMS index represents the number of PLMS per hour of sleep.

Mann-Whitney U-tests or χ^2 tests were performed to evaluate clinical and polysomnographic differences between patients who had arm restlessness and those who did not. Differences in polysomnographic characteristics in patients with mild, moderate, and severe RLS were assessed by a one-way analysis of variance (ANOVA). Post-hoc comparisons between RLS severity levels were performed using the Tukey HSD-test. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

3. RESULTS

Table 1 and 2 show the clinical and polysomnographic characteristics of patients with RLS who had arm restlessness or not. Almost half of the 230 patients (48.7%, n=112) reported having arm restlessness. No between-group differences were seen for gender,

age at time of consultation, age at onset of RLS, duration of illness (age at consultation – age of onset) and presence or absence of a family history of RLS (Table 1).

***** Insert Tables 1 and 2 approximately here *****

One hundred and eighty three patients, including 89 patients who had arm restlessness were recorded for at least one night in the sleep laboratory. As seen in Table 2, there was no between-group difference with regard to sleep latency, total sleep time, sleep efficiency and PLMS index. However, the patients who had arm restlessness tended to have a lower sleep efficiency ($p = 0.07$) than patients without arm restlessness.

***** Insert Table 3 approximately here *****

Table 3 shows the occurrence of arm restlessness as a function of clinical severity. It shows that approximately two thirds (64.22%) of the patients who had arm restlessness had severe RLS compared with 44.35% of patients without arm restlessness. The distribution of patients with and without arm restlessness according to severity levels was statistically significant ($p < 0.002$).

As presented in Table 4, there were significant differences in the patients' age at time of the consultation between the severity subgroups. No difference was seen for gender, age at onset, and positive family history of RLS. Severity subgroups were statistically different for all the polysomnographic characteristics listed in the Table 5. Severe

cases, therefore, showed a longer sleep latency, a shorter sleep duration, a lower sleep efficiency and a higher PLMS index than mild cases.

***** Insert Tables 4 and 5 approximately here *****

4. DISCUSSION

The present study shows that arm restlessness is very frequent in patients with RLS. These patients do not represent a distinct subpopulation of patients with RLS in terms of age, age at onset of RLS, and presence or absence of a family history of RLS. Polysomnographic recording also failed to differentiate the patients with RLS who had arm restlessness from those who did not.

The relationship between arm restlessness complaint and severity of RLS points to arm restlessness as being a potential marker of RLS severity. It should be noted that all of the patients consulted for the presence of arm restlessness at bedtime or during the night also had leg restlessness. This suggests that in most mild cases of RLS, symptoms are specifically localized to lower extremities and only with increased severity do they also affect the arms and possibly other parts of the body.

In 1997, the American Sleep Disorders Association (ASDA)³⁴ recommended to use the term “periodic limb movements in sleep” rather than “periodic leg movements in sleep” because of the presence of movements in the upper limbs, although these movements

were never studied by means of EMG recordings. Similarly, we should consider the possibility of using the term “restless limbs syndrome” since approximately half of patients with RLS also have arm restlessness associated with an irresistible urge to move. The presence of periodic arm movements was recently recorded in one patient with severe RLS who also had arm restlessness during wakefulness.³⁵ Change in terminology should, however, await further confirmation of the presence of periodic arm movements in patients with RLS.

The results of the present study suggest that the sensory pathways involved in the physiopathology of RLS are not exclusively those located in the lumbar-sacral cord. These results, in conjunction with those on periodic arm movements, suggest that RLS-PLMS would be related to a neurological deficit originating at a more rostral level that normally modulates sensory and motor functions at all spinal cord levels. However, the possibility of a polyneuropathy affecting simultaneously both the arms and legs cannot be excluded. Further research should look at the prevalence of periodic arm movements in a large population of patients with RLS who have arm restlessness or not in the waking state by recording different muscle groups in the upper limb and in other locations as well.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Sonia Frenette, Anik Gosselin and Sylvie Rompré for technical support and Christiane Manzini for her assistance in data processing. The authors also

thank Dominique Petit, PhD, for critically reviewing the manuscript. This research was supported by the Medical Research Council of Canada and the “Fonds de la Recherche en Santé du Québec”.

REFERENCE

1. Matthews WB. Iron deficiency and restless legs [Letter]. *BMJ* 1976;1:898.
2. O'Keeffe ST, Noel J, Lavan JN. Restless legs syndrome in the elderly. *Postgrad Med J* 1993;69:701-703.
3. Aul EA, Davis BD, Rodnitzky RL. The importance of formal serum iron studies in the assessment of restless legs syndrome. *Neurology* 1998;51:912.
4. Sandyk R, Bernick C, Lee SM, Stern LZ, Iacono RP, Bamford CR. L-DOPA in uremic patients with the restless legs syndrome. *In J Neurosci* 1987;35:233-235.
5. Callaghan N. Restless legs syndrome in uremic neuropathy. *Neurology* 1966;16:359-361.
6. Roger SD, Harris DCH, Stewart JH. Possible relation between restless legs and anemia in renal dialysis patients[Letter]. *Lancet* 1991;337:1551.
7. Trenkwalder C, Walters AS, Hening W. Periodic limb movements and restless legs syndrome. *Neurol Clin* 1996;14(3):629-650.
8. Wetter TC, Stiasny K, Kohnen R, Oertel WH, Trenkwalder C. Polysomnographic sleep measures in patients with uremic and idiopathic restless legs syndrome. *Mov Disord* 1998;13:820-824.

9. Rutkove SB, Matheson JK, Logigian EL. Restless legs syndrome in patients with polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1996;19:670-672.
10. Reynolds G, Blake DR, Pall HS, Williams A. Restless legs syndrome and rheumatoid arthritis. *BMJ* 1986;292:659-660.
11. Yunus MB, Aldag JC. Restless legs syndrome and leg cramps in fibromyalgia syndrome:a controlled study [Abstract]. *BMJ* 1996;312:1339.
12. Clough C. Restless legs syndrome. *BMJ* 1987;294:262-263.
13. Goodman JDS, Brodie C, Yida EA. Restless legs syndrome in pregnancy. *BMJ* 1988;297:1101-1102.
14. Walters AS, Hickey K, Maltzman J, et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. *Neurology* 1996;46:92-95.
15. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology* 1996;47:1435-1441.
16. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lespérance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: A study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12(1):61-65.
17. Boghen D, Peyronnard JM. Myoclonus in familial restless legs syndrome. *Arch Neurol* 1976;33:368-370.

18. Montagna P, Coccagna G, Cirignotta F, Lugaresi E. Familial restless legs syndrome: long-term follow-up. In: Guilleminault C, Lugaresi E, eds. *Sleep/wake disorders: natural history - epidemiology and long-term evolution*. New York: Raven Press, 1983;231-33.
19. Walters AS, Picchiatti D, Hening W, Lazzarini A. Variable expressivity in familial restless legs syndrome. *Arch Neurol* 1990;47:1219-1220.
20. Trenkwalder C, Seidel VC, Gasser T, Oertel WH. Clinical symptoms and possible anticipation in a large kindred of familial restless legs syndrome. *Mov Disord* 1996;11 (4):389-394.
21. 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;52:786-791.
22. Wittig R, Zorick F, Piccione P, Sickelsteel J, Roth T. Narcolepsy and disturbed nocturnal sleep. *Clin Electroencephalogr* 1983;14:130-134.
23. Ancoli-Israel S, Kripke D, Mason W, Kaplan OJ. Sleep apnea and periodic movements in an aging sample. *J Gerontol* 1985;40:419-425.
24. Schenck CH, Mahowald MW. Polysomnographic, neurologic, psychiatric and clinical outcome report on 70 consecutive cases with REM sleep behavior disorder (RBD): sustained clonazepam efficacy in 89.5% of 57 treated patients. *Cleve Clin J Med* 1990;57:S-9-S-23.

25. Bixler EO, Kales A, Vela-Bueno A, Jacoby JA, Scarone S, Soldatos CR. Nocturnal myoclonus and nocturnal myoclonic activity in a normal population. *Research Communication in Chemical Pathology and Pharmacology* 1982;36:129-140.
26. Crook TH, Kupfer DJ, Hoch CC, Reynolds III CF. Treatment of sleep disorders in the elderly. In: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*. New York: Raven Press, 1987;1159-65.
27. Mosko SS, Dickel MJ, Paul T, et al. Sleep apnea and sleep-related periodic leg movements in community resident seniors. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:502-508.
28. Bannerman C. Sleep disorders in the later years. *Postgrad Med J* 1988;84:265-274.
29. Youngstedt SD, Kripke DF, Klauber MR, Sepulveda RS, Mason WJ. Periodic leg movements during sleep and sleep disturbances in elders. *J Gerontol* 1998;53A (5):M391-M394.
30. Ekblom KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960;10:868-873.
31. Walters AS, Group Organizer and Correspondent, The International Restless Legs Syndrome Study Group. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995;10 (5):634-642.

32. Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. USPHS Publication No.204, Washington, US Government Printing Office, 1968.
33. Coleman RM. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: Guilleminault C, ed. *Sleeping And Waking Disorders: Indications and Techniques*. Menlo Park: Addison-Wesley, 1982;265-95.
34. American Sleep Disorders Association (ASDA). *The International Classification of Sleep Disorders, revised: diagnostic and coding manual*. Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association (ASDA), 1997;1-401.
35. Chabli A, Michaud M, Petit D, Gosselin A, Lavigne G, Montplaisir J. Periodic arm movements in restless legs syndrome during sleep/wake [Abstract]. *Sleep Research Online* 1999; 2 (Supp. 1);337.

Table 1. Clinical characteristics of 230 patients with restless legs syndrome with and without arm restlessness

	Arm restlessness complaints		p
	Yes	No	
Number of subjects	112	118	
Age at consultation*	52.3 ± 12.5	50.7 ± 12.4	NS ¹
Gender	56 women 56 men	62 women 56 men	NS ²
Age at onset *	29.3 ± 15.1 (n=107)	29.8 ± 13.4 (n=112)	NS ¹
Duration of illness*	23.1 ± 17.8 (n=107)	21.1 ± 15.8 (n=112)	NS ¹
Positive family	45.3 %	40.7 %	NS ²
History of RLS	(n=106)	(n=113)	

NS, not significant.

** Value expressed as means and standard deviations.*

¹ *Mann-Whitney U-test.*

² *Khi² test.*

Table 2. Polysomnographic characteristics of 183 patients with restless legs syndrome with and without arm restlessness

	Arm restlessness		p
	Yes	No	
Number of subjects	89	94	
Sleep latency (min.) *	25.7 ± 24.4	24.8 ± 36.7	NS ¹
Total sleep time (min.) *	337.4 ± 93.4	358.9 ± 98.4	NS ¹
Sleep efficiency (%) *	73.4 ± 17.7	77.9 ± 16.2	NS ¹
PLMS index *	28.2 ± 33.0	27.1 ± 30.8	NS ¹

NS, not significant; PLMS, periodic leg movements in sleep.

** Value expressed as means and standard deviations.*

¹ *Mann-Whitney U-test.*

Table 3. Occurrence of arm restlessness as a function of restless legs syndrome severity.

RLS severity	Arm restlessness complaints			
	Yes		No	
	n	%	n	%
Mild	12	11.01	10	8.70
Moderate	27	24.77	54	46.96
Severe	70	64.22	51	44.35
Total	109	100	115	100

Khi²: p<0.002.

Table 4. Clinical characteristics of 230 patients as a function of the severity of their restless legs syndrome.

	RLS severity			p	Post-hoc ³
	Mild	Moderate	Severe		
Age at consultation*	44.5 ± 10.0	50.2 ± 11.6	53.2 ± 12.7	0.006 ¹	mild < sev.
Gender	11 women 11 men	42 women 41 men	65 women 60 men	NS ²	
Age at onset *	28.5 ± 9.8	28.7 ± 12.9	30.5 ± 15.4	NS ¹	
Duration of illness*	15.3 ± 13.4	22.0 ± 15.9	22.6 ± 17.3	NS ¹	
Positive family history	68.42 %	50.65 %	58.33 %	NS ²	
Of RLS	(n=19)	(n=77)	(n=120)		

NS, not significant.

** Value expressed as means and standard deviations.*

¹ *Analysis of variance (ANOVA).*

² *Khi² test.*

³ *Tukey HSD-test.*

Table 5. Polysomnographic characteristics of 183 patients as a function of the severity of their restless legs syndrome.

	RLS severity			p	Post-hoc ³
	Mild	Moderate	Severe		
Age at consultation*	44.4 ± 9.9	49.3 ± 12.1	51.8 ± 12.7	ns ¹	
Sleep latency (min.) *	15.7 ± 7.3	19.4 ± 20.1	30.6 ± 38.5	0.0366 ¹	mod. < sev.
Total sleep time (min.) *	410.6 ± 45.7	370.5 ± 93.9	324.2 ± 97.0	0.0003 ¹	mild > sev. mod. > sev.
Sleep efficiency (%) *	86.0 ± 6.5	80.5 ± 15.6	70.9 ± 17.4	0.00006 ¹	mild > sev. mod. > sev.
PLMS index *	14.0 ± 14.6	21.2 ± 21.6	34.5 ± 34.4	0.006 ¹	mild > sev. mod. > sev.

PLMS, periodic leg movements in sleep.

* Value expressed as means and standard deviations.

¹ Analysis of variance (ANOVA).

² *Khi*² test.

³ Tukey HSD-test.

4.2 DEUXIÈME ARTICLE

MOUVEMENTS PÉRIODIQUES DES BRAS CHEZ DES PATIENTS AVEC LE SYNDROME D'IMPATIENCES MUSCULAIRES DES JAMBES À L'ÉVEIL

Allal Chabli, Martin Michaud, Jacques Montplaisir

Centre d'étude du sommeil, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
Département de Psychiatrie, Université de Montréal, Canada

ARTICLE PUBLIÉ DANS EUROPEAN NEUROLOGY

REPRODUIT AVEC LA PERMISSION DE KARGER

(VOIR LETTRE DE CONFIRMATION EN ANNEXE)

**PERIODIC ARM MOVEMENTS IN PATIENTS
WITH THE RESTLESS LEGS SYNDROME**

Allal Chabli, Martin Michaud, Jacques Montplaisir

Centre d'étude du sommeil, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
Department of Psychiatry, University of Montréal, Canada

(Title: 10 words; Abstract: 147 words; Text: 2498 words)

(References: 22; Figures : 2; Tables : 1)

European Neurology 2000;44:133-138

Reproduced with permission by Karger (see letter in annex)

Running head : PAM in patients with RLS

Corresponding author:

Jacques Montplaisir, MD, PhD, CRCPc
Centre d'étude du sommeil
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
5400 boul. Gouin Ouest
Montréal, Québec, Canada
H4J 1C5
Phone: (514) 338-2693
Fax: (514) 338-2531
E-mail: j-montplaisir@crhsc.umontreal.ca

ABSTRACT

A high proportion of patients with restless legs syndrome (RLS) also complain of arm paresthesia but the presence of periodic arm movements (PAM) has never been documented in a sleep laboratory in these patients. We investigated the prevalence of PAM during nocturnal sleep and awakenings in 22 RLS patients. Fifteen patients had a PAM index > 5 movements per hour during wakefulness and, among them only 3 had a PAM index > 5 during sleep. Twenty patients had a periodic leg movement (PLM) index > 5 during wakefulness and 17 had a PLM index > 5 during sleep. In 42.8% of cases, PAM showed temporal relationship with PLM during wakefulness. These results show that PAM is frequent in RLS and suggest that the basic neurological dysfunction responsible for RLS is probably not located exclusively at the level of the lumbar spinal cord but involves neuronal systems located at upper levels.

Key words: Restless legs syndrome, Periodic leg movements, Periodic arm movements, Sleep, Wakefulness, Periodicity, Sleep Wakefulness.

INTRODUCTION

The restless legs syndrome (RLS) is characterized by leg discomfort associated with an irresistible need to move [1]. It occurs at rest and is at least partially relieved by activity. Symptom severity usually increases in the evening and during the night [2]. A great majority (80%) of RLS patients also present periodic leg movements while asleep (PLMS) [3-5]. However, PLMS can also occur without RLS in normal subjects or in patients with other sleep disorders such as the sleep apnea syndrome [6-9], narcolepsy [7], and REM sleep behavior disorder [10]. Coleman [11] has developed criteria for scoring PLMS and considered a PLMS index (number of movements/hour) greater than 5 as pathological. Recently, leg movement characteristics were analyzed in 100 RLS patients [12] using Coleman's criteria [11]. Leg movements were shown to be periodic both during wakefulness and during sleep, but their frequency was influenced by EEG states [12-13]. Inter-movement intervals (IMI) were shorter during wakefulness and progressively increased during stages 1, 2, 3 and 4 of non-REM sleep.

Clinical studies have reported that a high proportion of RLS patients also complain about arm paresthesia [2, 5, 14-15]. In a recent study of 214 RLS patients [15], it was shown that nearly half of the subjects complained of arm paresthesia and restlessness, and that the complaint of arm paresthesia was positively correlated with RLS severity. In a videotape study of RLS patients, periodic arm movement (PAM) associated to PLMS was noted in one patient [16]. However, EMG from arm muscles was never recorded in RLS patients during sleep or wakefulness.

The aim of the present study was to quantify arm movements during both wakefulness and sleep in RLS patients and to assess the temporal relationship between PAM and PLM.

METHODS

Patients

Twenty-two idiopathic RLS patients (8 males and 14 females, mean age 53.8 ± 10.8 years) were studied in the sleep laboratory. Patients reported all four major symptoms recently defined as mandatory for the diagnosis of RLS [17]. Based on the frequency of RLS symptomatology and on the impact of RLS symptoms on the quality of life, the clinician classified patients into three severity levels: 1) mild, 2) moderate or 3) severe. The neurological examination showed no evidence of arm or leg peripheral neuropathy. The clinical examination also excluded other conditions known to be associated with RLS such as anemia or renal insufficiency. These two conditions were further ruled out by appropriate blood tests. Other exclusion criteria were the presence of any other sleep or neurological disorders. Patients were untreated or withdrawn from medication for at least 2 weeks prior to entering the study.

Polysomnographic recordings

Patients were recorded for two consecutive nights. During the second night, arm movements were recorded by a pair of electrodes separated by approximately 2 cm and

located over the right and left common extensor digitorum brevis muscles (arms). These muscles were selected based on the observation of video recordings of a large number of RLS patients during the Suggested Immobilization Test showing that some patients had movements of the arms characterized by an extension of the fingers and a dorsiflexion of the hand. EMG from right and left anterior tibialis muscles (legs) were also recorded. Sleep was recorded and scored according to Rechtschaffen & Kales criteria [18]. Sleep latency was defined as the time from lights out to the first minute of stage 1 non-REM sleep or one epoch of any other sleep stage. Sleep efficiency was calculated as the percentage of time spent asleep over the recording time from sleep onset to the last awakening. Oral and nasal airflow, thoracic and abdominal movements and oxymetry were recorded during the first night to rule out the sleep apnea syndrome.

All arm and leg movements were scored according to Coleman's criteria [11]. Only movements of 0.5-5 s. separated by intervals of 4-90 s. and occurring in series of at least 4 consecutive movements were counted. Index (number of movements per hour) of both PAM and PLM were measured during periods of wakefulness in the night (PAMW, PLMW) and during sleep (PAMS, PLMS). PAMW were particularly difficult to score since the tracings were comprised of both involuntary and voluntary movements. The temporal relationship between PAM and PLM was analyzed. PAM were considered temporally associated with PLM when they occurred within 2 seconds before or after the occurrence of PLM. The PAM and PLM associated with microarousals have also been calculated.

Statistical analyses

Relationships between age, PAMW index, and PLMW indices were assessed by the Spearman correlation test. Mann-Whitney U-tests were performed to assess whether patients with PAMW>5 differed from patients without PAMW on age, RLS severity scores and on several sleep parameters.

RESULTS

PAM incidence

Fifteen (68%) patients had a PAM index greater than 5 during wakefulness and only 3 of them had a PAM index > 5 during sleep. These 3 patients presented movements during stages 1 and 2 sleep and, for one of those patients, PAM were also present during stages 3 and 4 sleep and REM sleep. In general, PAM during sleep were bilateral. However, there were movements affecting one side only. The three patients who had a PAM index >5 during both sleep and wakefulness all complained of arm restlessness and 2 of them rated their arm restlessness more severe than their leg restlessness. When considering all patients who answered affirmatively to the question "Do you experience arm restlessness?", 69% did have a PAMW index >5. PLM were seen both during wakefulness and during sleep. Twenty (91%) patients had a PLMW index > 5 and 17 (77%) had a PLMS index > 5. None of the patients had PAM without also having PLMW or PLMS.

Effects of age and RLS severity

Patients with a PAMW index > 5 were significantly older than patients with a PAMW index < 5 ($p = 0.01$) (table 1). Correlation coefficients were calculated between age, PAMW and PLM indices. PAMW increased significantly with advancing age ($r = 0.6$, $p = 0.008$) and the PLMW index was also positively correlated with age ($r = 0.6$, $p = 0.005$). However, the PLMS index was not significantly correlated with age ($r = 0.25$, $p = 0.26$). Patients with a PAMW index > 5 tended to have a greater severity score than patients with a PAMW index < 5 . However, due to the small number of subjects in each subgroup, the difference failed to reach significance

($p=0.16$). On the other hand, the 3 patients who had a PAMS index >5 were among the most severe cases of RLS and they were significantly older than patients without PAMS (67.3 vs 51.7; $p= 0.03$).

***** Insert Table 1 approximately here *****

Sleep disturbances

The presence of PAM was associated with significantly more nocturnal sleep disturbance. Table 1 summarizes polysomnographic data obtained in patients with and without PAMW. Patients with PAMW (index > 5) had a lower total sleep time ($p=0.03$) sleep efficiency ($p = 0.03$) and REM sleep percent ($p = 0.01$) than patients without PAMW (index < 5) but no difference was seen for percentage of stages 1, 2, 3 + 4

sleep. There was no statistical significant difference between patients with or without PAMW for indices of PLMW or PLMS.

In the 3 patients who had a PAMS >5, movement indexes during sleep were 55.2 for PAMS and 88.4 for PLMS. A proportion of 30.9% of PAMS and 28.5% of PLMS were associated with microarousals and the indices (per hour of sleep) of PAMS and PLMS associated with microarousals were 18.5 and 21.1, respectively. By comparison, in the 19 other patients, the PLMS index was 17.2, the percentage of PLMS associated with microarousals was 21.8 and the index of PLMS associated with microarousals was only 2.5.

Relationship between PAM and PLM indices

PAMW and PLMW indices were positively correlated for the entire group ($n = 22$, $r = 0.6$, $p = 0.004$) and for patients with a PLMW index > 5 separately ($n = 15$, $r = 0.7$, $p = 0.004$). No correlation could be calculated between arm and leg movements in sleep because of insufficient data (3 patients only had a PAMS index > 5).

PAM periodicity

Figure 1 shows an example of a polygraphic recording obtained during stage 2 sleep in the patient with the highest PAMS index. Here, both arm and leg movements occurred periodically starting with movement of the right leg, followed by the right arm, the left leg and the left arm. There was also a chin EMG potential associated with each limb movement. Figure 2 shows the distribution of arm and leg IMI during both stage 2

sleep and wakefulness in this patient. As for PLM, PAM are more clearly periodic during sleep compared to wakefulness, suggesting that limb movements during wakefulness may include both involuntary movements and voluntary movements.

***** Insert Figures 1 and 2 approximately here *****

Temporal relationship between PAM and PLM

During wakefulness, PAM were temporally associated with PLM, occurring within 2 s. before or after the occurrence of leg movements, in 42.8 % of cases. In 17.7 % of cases PAMW came first and in 25.1 % of cases PAMW appeared after PLMW. In the remaining cases (57.2 %), PAMW were not temporally associated with PLMW. These results should be considered as indications only since involuntary and voluntary arm movements were difficult to tell apart.

During sleep, only 3 patients had PAM. In these cases, PAMS were temporally associated with PLMS in 67.2 % of cases (8 % of PAMS occurring before PLMS and 59.2 % of PAMS occurring after PLMS) and not temporally associated in 32.8 % of cases.

DISCUSSION

Since Ekbom in 1960 [2], a few authors have mentioned the presence of arm paresthesia in patients with RLS [5, 14, 15, 16]. However, the present study shows for

the first time the presence of PAM in RLS patients recorded in the sleep laboratory. These results show that PAMW is a common finding in RLS but that arm movements disappear during sleep in the majority of cases. In the patients for whom PAM were also found during sleep, arm movements showed the same periodicity as for PLMS.

The presence of PAMW, and in only a few patients of PAMS, is congruent with the idea that RLS is primarily a waking state disorder. Why would PAM disappear during sleep while PLM would still be present in a majority of patients remains obscure. However, the similarity in the periodicity of PAM and PLM both during wakefulness and sleep strongly suggests that the same basic mechanisms may be involved.

The age difference between the 2 PAMW subgroups (presence or absence), and especially between the PAMS subgroups, points to the occurrence of PAM as constituting a later stage in the evolution of RLS. This would explain the relationship between age and both PAM and severity of RLS symptoms. In the present study, age was indeed positively correlated with both PAMW and PLMW indices.

The present study showed that RLS patients with PAM have more nocturnal sleep disruptions (decreased total sleep time and sleep efficiency, and decreased REM percent) than patients without arm movements. In a previous study [15] of a large sample of RLS patients using a questionnaire, the presence of arm restlessness had also been associated with increased severity of RLS and of nocturnal sleep disturbance. Sleep disturbances are unlikely the result of the sole age difference. A difference of 11

years in that age range is insufficient to explain the magnitude of sleep changes, i.e. a difference of 82 minutes in sleep time and of 12% in sleep efficiency. Rather, the interaction between age and severity of RLS symptoms (including superimposed arm movements and paresthesia) could perhaps explain the sleep disturbances seen in the RLS patients with PAM. Arm paresthesia at bedtime does not seem to have a major impact since sleep latency was similar in patients with and without arm paresthesia. However, patients with PAM may have more difficulty returning to sleep, due to PAMW and paresthesia, following nocturnal awakenings. In addition, RLS patients with PAMS have a very high microarousal index associated with movements.

One may question whether the presence of arm movements during wakefulness is a specific motor phenomenon or whether it is part of a general motor response to leg paresthesia. It is possible that when the patient experiences unpleasant leg sensations, the motor response may involve not only the legs but also the upper limbs and even the jaw muscles where EMG potential were also noted. Although this possibility cannot be completely ruled out, results of the present study suggest that the two responses may be independent. When the two phenomena were temporally associated, the arm movements were found to precede leg movements in 41% of cases during wakefulness and in 14% during sleep. In addition, 50 % of all arm movements were not associated with concomitant leg movements further suggesting that arm and leg movements can occur independently.

Several mechanisms have been proposed to explain the presence of PLM, including polyneuropathy [14]. Another study [19] has shown morphological changes in the sural nerve associated with RLS, further supporting the possibility of a peripheral origin of these periodic movements both in sleep and during wakefulness. The study of patients with spinal cord transection in whom PLMS were found [20, 21] also supported the possibility that RLS may originate at the spinal cord level. The presence of PAM clearly indicates, however, that RLS symptomatology can not be explained solely by leg neuropathy or by a spinal cord dysfunction taking place at the lumbar level. It suggests that some neural structures involved in RLS and PLMS are located at a more rostral level and probably at a supraspinal level. Therefore, the present results are in agreement with those of functional brain imaging showing activation of several brainstem, cerebellar and cerebral regions in association with sensory and motor manifestations of RLS [22].

The present study revealed the presence of PAMW in a large proportion of patients with RLS. However, the presence of PAM in control subjects should be investigated. Further research should record other muscle groups in the upper limbs in order to assess in more details the nature of PAM. These studies should also include the recording of axial muscles even though there is no clinical evidence supporting the idea that paresthesia or periodic movements may occur at these locations. Although periodic movements were seen in the arms it should be stressed that patients had more PLM than PAM. The question of why the legs are more affected than the arms, especially during sleep, remains unanswered.

As already suggested in a study of arm restlessness in a large cohort of RLS patients [15], the presence of both arm restlessness and PAM in a majority of patients with RLS raises the question of whether the restless legs syndrome would be better designated as the “restless limbs syndrome”.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the technical staff of the Sleep Disorders Center, especially Sonia Frenette, Anik Gosselin and Sylvie Rompré. The authors are also grateful to Dominique Petit, PhD, for critically reviewing the manuscript. This research was supported by the Medical Research Council of Canada and the “Fonds de la Recherche en Santé du Québec”.

REFERENCES

1. Ekbom KA: Restless legs: A clinical study. *Acta Med Scand* 1945; 158:1-123.
2. Ekbom KA: Restless legs syndrome. *Neurology* 1960;10: 868-873.
3. Coccagna G: Restless legs syndrome/periodic movements in sleep; in Thorpy MJ (ed): *Handbook of Sleep Disorders*, New York, Dekker, 1990, pp 457-478.
4. Montplaisir J, Godbout R, Pelletier G, Warnes H: Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep. In Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds): *Principles and Practice of Sleep Medicine*, New York: Saunders, 1994, pp. 589-597.
5. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lespérance P: Clinical polysomnographic and genetic characteristics of restless legs syndrome: A study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Dis* 1997;12:61-65.
6. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Mason W, Kaplan OJ: Sleep apnea and periodic movements in an aging sample. *J. Gerontol.* 1985;40: 419-425.
7. Culpepper WJ, Badia P, Shaffer JI: Time-of-night patterns in PLMS activity. *Sleep* 1992;15: 306-11.
8. Fry JM, DiPhillipo MA, Pressman MR: Periodic leg movements in sleep following treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1989;96:89-91.
9. Mosko SS, Dickel MJ, Ashurst J: Night-to-night variability in sleep apnea and sleep-related periodic leg movements in the elderly. *Sleep* 1988;11:340-348.

10. Schenck CH, Mohawald MW: Polysomnographic, neurologic, psychiatric and clinical outcome report on 70 consecutive cases with REM sleep behavior disorder (RBD): sustained clonazepam efficacy in 89.5 % treated patients. *Cleve Clin J Med* 1990;57:S-9-S-23.
11. Coleman RM. Periodic Movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome; in Guilleminault C (ed): *Sleeping and Waking Disorder*. Menlo Park, CA: Addison-Wesley, 1982, pp 265-295.
12. Nicolas A, Michaud M, Lavigne G, Montplaisir J. The influence of sex, age and sleep/wake state on characteristics of periodic leg movements in restless legs syndrome patients. *Clinal Neurophysiol* 1999;110:1168-1174.
13. Pollmacher T, Schulz H: Periodic leg movements (PLM) and their relationship to sleep stages. *Sleep* 1993;16:572-577.
14. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology* 1996;47:1435-41
15. Michaud M, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. Arm restlessness in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2000;15 (in press).
16. Walters AS, Hening WA, Chokroverty S. Review and videotape Idiopathic Restless legs syndrome. *Mov Disord* 1991;6:105-110,.
17. Walters AS et al. International RLS study group. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995;10: 634-642.
18. Rechtschaffen A, Kales A: *A Manuel of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. UCLA Brain Information Service/Brain research Institute, Los Angeles, CA, 1968.

19. Iannaccone S, Zucconi M, Marchettini P, Ferini-Strambi L, Nemni R, Quattrini A, Palazzi S, Lacerenza M, Formaglio F, Smirne S. Evidence of peripheral axonal neuropathy in primary restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995; 10:2-9.
20. DeMello MT, Lauro FAA, Silva AC, Tufik S. Incidence of periodic leg movements and the restless legs syndrome during sleep following physical activity in spinal cord injury subjects. *Spinal Cord* 1996; 34:294-296.
21. Yokata T, Hirose K, Tanabe H, Tsukagoshi H. Sleep-related periodic leg movements (nocturnal myoclonus) due to spinal cord lesions. *J Neurol Sci* 1991; 104:13-18.
22. Bucher SS, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1997; 41:639-645.

Table 1. Sleep architecture and periodic arm and leg movement indexes in RLS patients (Mean \pm SD).

	Total	PAMW index > 5	PAMW index < 5	P_f
Number of subjects	22	15	7	
Age	53.8 \pm 10.8	57.3 \pm 10.4	46.3 \pm 7.8	0.01
Sleep Latency (min)	24.2 \pm 25.2	30.4 \pm 28.3	10.7 \pm 7.0	NS
TST (min)	346.0 \pm 86.4	320.0 \pm 80.0	402.0 \pm 76.5	0.03
Sleep efficiency (%)	74.8 \pm 16.1	70.9 \pm 15.4	83.1 \pm 15.4	0.03
Stage 1 (%)	14.6 \pm 7.2	15.4 \pm 7.3	12.7 \pm 7.1	NS
Stage 2 (%)	60.9 \pm 5.3	61.9 \pm 4.3	58.9 \pm 6.8	NS
SWS (stages 3 + 4) (%)	6.0 \pm 5.4	6.0 \pm 5.1	6.0 \pm 6.3	NS
REM sleep (%)	18.5 \pm 5.3	16.7 \pm 5.2	22.4 \pm 2.8	0.01
PAMS index (N/h)	8.1 \pm 20.9	11.7 \pm 24.7	0.3 \pm 0.6	NS
PLMW index (N/h)	28.3 \pm 25.0	34.3 \pm 27.6	15.4 \pm 11.4	NS
PLMS index (N/h)	26.9 \pm 38.0	30.0 \pm 44.6	20.2 \pm 18.3	NS

^f Mann-Whitney U-test.

TST: total sleep time; SWS: slow-wave sleep

FIGURE LEGENDS

Figure 1. Polysomnogram and periodic arm and leg movements during sleep in one case of severe PAMS. LAT, RAT: left and right anterior tibialis. LCEDB, RCEDB: left and right common extensor digitorum brevis muscles.

Figure 2. Inter-movement interval (IMI) distribution of periodic arm (PAM) and leg (PLM) movements during sleep and wakefulness in one case of severe PAMS. The modal values (MV) for PAM and PLM IMI distribution were 5 s and 10 s for waking and 30 s and 29 s for sleep, respectively.

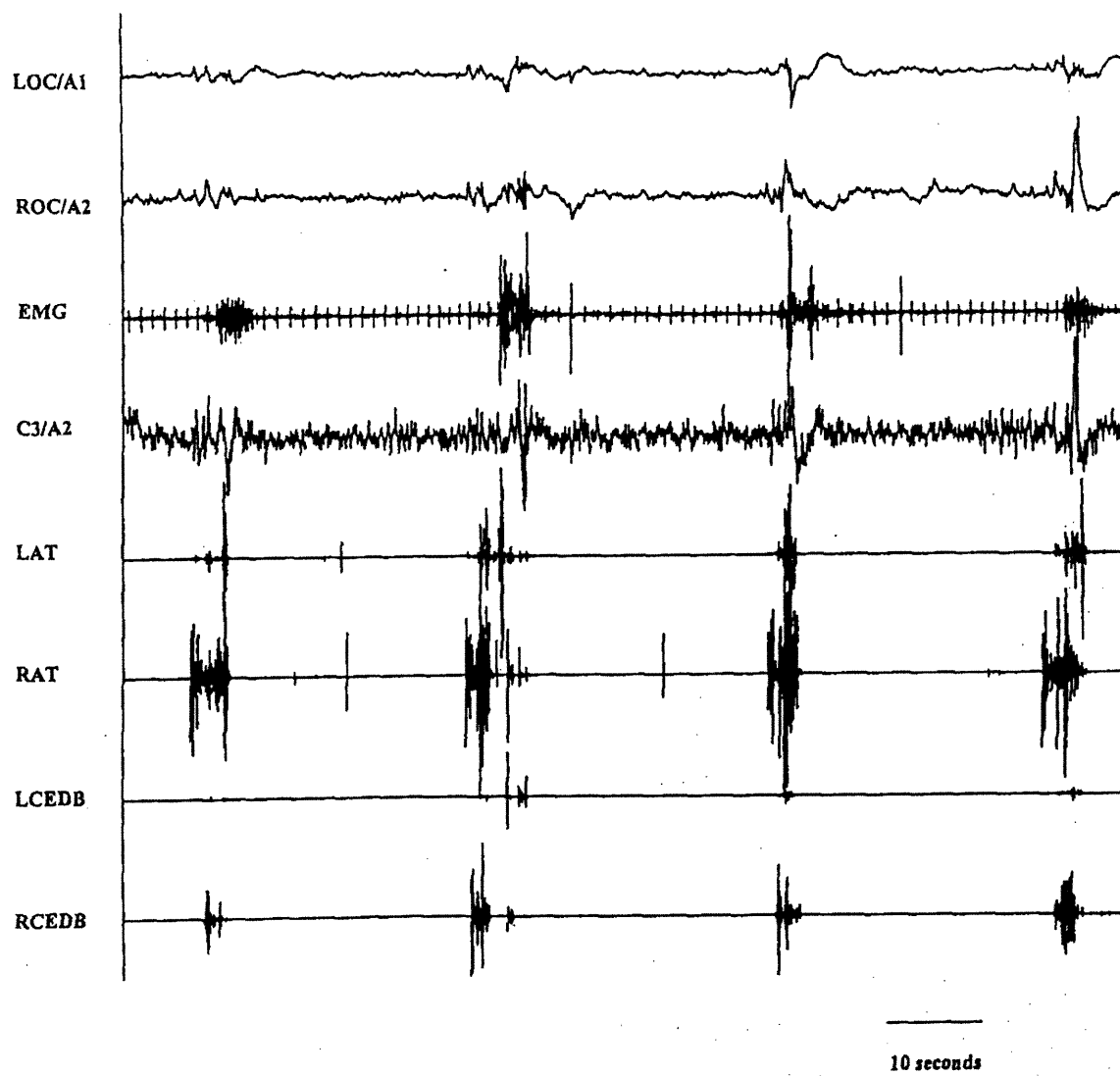


Figure 1

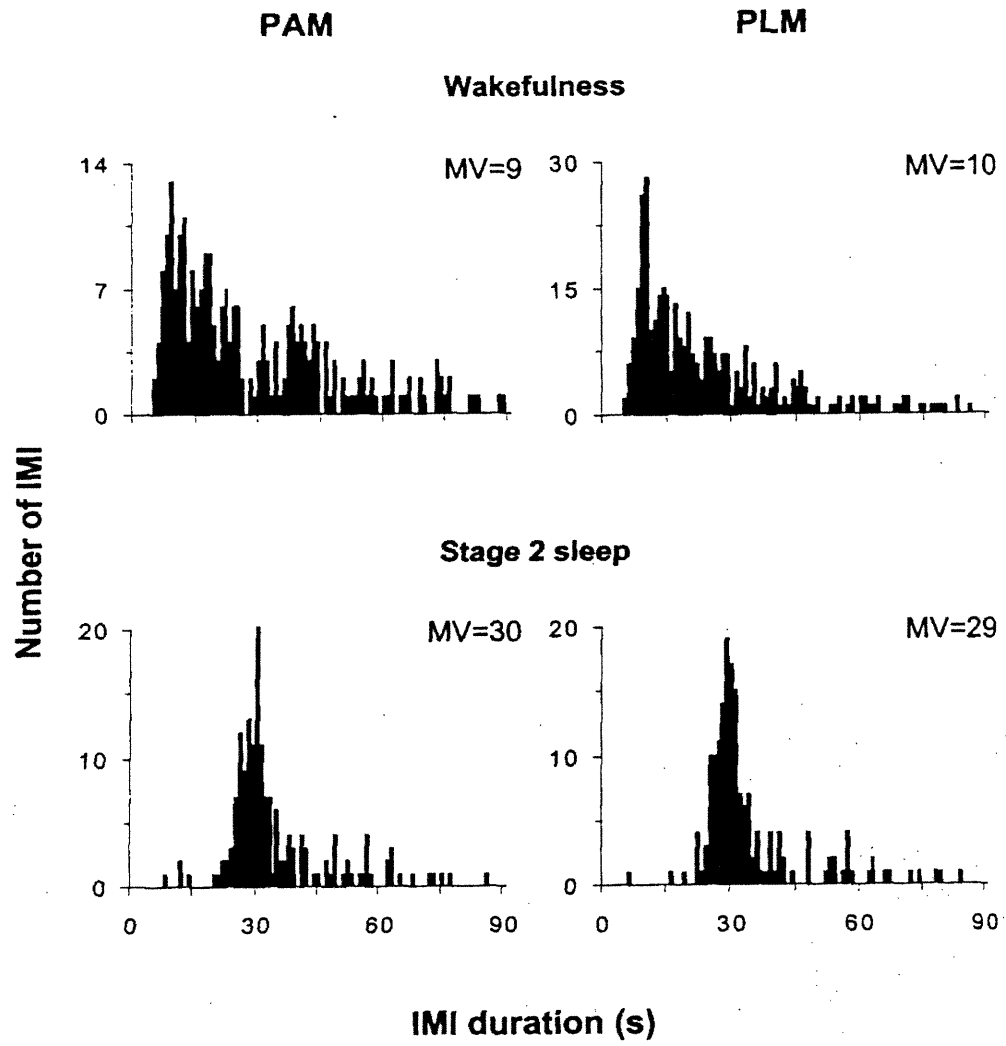


Figure 2

4.3 TROISIÈME ARTICLE

**INFLUENCES DE L'ÂGE, DU GENRE ET DU CYCLE ÉVEIL/SOMMEIL SUR
LES CARACTÉRISTIQUES DES MOUVEMENTS PÉRIODIQUES DES
JAMBES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DU SYNDROME
D'IMPATIENCES MUSCULAIRES DES JAMBES À L'ÉVEIL**

¹Alain Nicolas, ²Martin Michaud, ³Gilles Lavigne, ²Jacques Montplaisir.

¹INSERM U480, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Lyon, France

²Centre d'étude du sommeil, Hôpital du Sacré-Coeur, Université de Montréal, Canada

³Faculté de médecine dentaire, Dép. Santé Buccale, Université de Montréal, Canada

ARTICLE PUBLIÉ DANS CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY

REPRODUIT AVEC LA PERMISSION D'ELSEVIER

(VOIR LETTRE DE CONFIRMATION EN ANNEXE)

**THE INFLUENCE OF SEX, AGE AND SLEEP/WAKE STATE ON
CHARACTERISTICS OF PERIODIC LEG MOVEMENTS IN
RESTLESS LEGS SYNDROME PATIENTS**

¹Alain Nicolas, ²Martin Michaud, ³Gilles Lavigne, ²Jacques Montplaisir.

¹INSERM U480, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Lyon, France

²Centre d'étude du sommeil, Hôpital du Sacré-Coeur, Université de Montréal, Canada

³Faculté de médecine dentaire, Dép. Santé Buccale, Université de Montréal, Canada

(Title: 19 words; Abstract: 208 words; Text: 2677 words)

(References: 24; Figures : 2; Tables : 2)

Clinical Neurophysiology 1999; 110:1168-1174

Reproduced with permission by Elsevier (see letter in annex)

Running head : Characteristics of leg movements in RLS

Corresponding author:

Dr Alain Nicolas, MD, PhD.
INSERM U480
Explorations fonctionnelles neurologiques
Centre Hospitalier Lyon-Sud - Bat 3B
65 Chemin du Grand Revoyet
69495 Pierre Benite Cedex
Tel: 33 6 14 75 28 56
Fax: 33 3 78 86 33 32
E-mail: anicolas@cismsun.univ-lyon1.fr

ABSTRACT

Restless legs syndrome (RLS) patients experience periodic stereotyped leg movements while awake and during sleep. The aim of the present study was to measure the effects of sex, age and sleep/wake state on several characteristics (frequency, duration, and periodicity) of these periodic leg movements (PLM). One hundred unrelated patients diagnosed with primary RLS were studied. During wakefulness, frequency of PLM increased and the mean inter-movement interval decreased with advancing age. The modal value of inter-movement interval distribution was also altered suggesting that aging influence rhythm-generation mechanisms. Sleep/wake states had a profound effect on leg movement characteristics. Movements of longer duration were seen during wakefulness, while REM sleep was characterized by the shorter duration and the lowest frequency of PLM, due most likely to the inhibition of spinal motoneurons that prevails in REM sleep. States of vigilance also modulated the periodicity of PLM. Intervals were shorter during wakefulness and increased progressively from stage 1 sleep to stage 2 sleep, and to SWS. During REM sleep, the duration of intervals returned to values obtained in stage 1 sleep; these two stages sharing similar patterns of EEG activity. These results indicate that a single state dependent mechanism may be responsible for the periodicity of PLM noted both during sleep and wakefulness.

Keywords: Restless legs syndrome (RLS); Periodic leg movements in sleep (PLMS);

Sex; Age; Sleep stages

1. Introduction

Recently, a consensus emerged from a large international RLS study group (Walters *et al.*, 1995) about minimal criteria essential for the diagnosis of RLS. The group defined four clinical characteristics necessary for diagnosis: a) desire to move the extremities often associated with paresthesias/dysesthesias; b) motor restlessness; c) worsening of symptoms at rest with at least temporary relief by activity, and d) worsening of symptoms in evening or night.

A great majority of RLS patients also experienced stereotyped movements once they are asleep, a phenomenon called periodic leg movements in sleep (PLMS) (Coccagna, 1990 ; Montplaisir *et al.*, 1994a). A PLMS index (number of movements per hour of sleep) greater than 5 is considered pathological (Coleman, 1982). Using the recently defined clinical diagnostic criteria, it was found that 80.2 % of 133 RLS patients had a PLMS index greater than 5 (Montplaisir *et al.*, 1997) and an elevated PLMS index is commonly used to objectively diagnose RLS in the sleep laboratory. A large majority of RLS patients also have periodic leg movements while awake (PLMW) during nocturnal polygraphic recordings (Montplaisir *et al.*, 1997) but no standard diagnostic criteria have been set for PLMW in RLS.

RLS is believed to be a disease of middle to older age, and, indeed, in epidemiological studies, increased prevalence of RLS symptomatology was found with advancing age (Lavigne and Montplaisir, 1994). Recent studies have clearly shown, however, that symptoms often start in childhood and in adolescence (Pichietti and Walters, 1993). In

non-RLS subjects, it has been shown that the prevalence of PLMS is correlated with age. Whereas PLMS is rare in young individuals, it is relatively frequent in the elderly (Bixler *et al.* 1982; Ancoli-Israël *et al.*, 1985; Bliwise *et al.*, 1988; Mosko *et al.*, 1988). A PLMS index greater than 5 is found in 5 % of normal subjects between 30 and 50 years old and in nearly 40 % of subjects aged 65 years or older (Ancoli-Israël *et al.*, 1985). We generally assume that the PLMS index increases with age in RLS patients, but the same polygraphic diagnostic criteria (PLMS index > 5) is being used for RLS patients of all age groups. The influence of age has not been systematically studied in this population.

Sex differences were reported. In a large epidemiological study, the prevalence of RLS symptomatology was slightly higher in females than in males (Lavigne and Montplaisir, 1994). On the other hand, polygraphic recordings of male and female RLS patients showed a higher PLMS index in males (Montplaisir *et al.*, 1997). The effects of sex have been further investigated in the present study.

PLM are also sensitive to time of night and to sleep stages. Generally, PLMS are more numerous in the first third of the night (Montplaisir *et al.*, 1986) but they can also occur throughout the entire night. This temporal distribution may be associated with increased restlessness at bedtime and may reflect a circadian variation of RLS symptomatology with the acrophase occurring in the first half of the night (Trenkwalder *et al.*, 1995). Sleep stages are also known to modulate PLMS frequency and periodicity (Montplaisir *et al.*, 1985 ; Pollmacher and Schulz, 1993), but the

influence of sleep stages has only been studied in a small population of patients with either RLS-PLMS or PLMS alone.

The aim of the present study was to measure the effects of sex, age and sleep/wake states on several characteristics of periodic leg movements recorded during both sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) in a large population of RLS patients.

2. Methods

2.1. Patient population

One hundred unrelated patients diagnosed with primary RLS entered the study. This sample consisted of 49 males and 51 females with a mean age of 51 ± 10.8 years. Clinical diagnoses of RLS were made on the basis of the 4 standard criteria listed in the introduction (Walters et al., 1995). All patients reported the presence of RLS at least 3 nights per week for more than 6 months. They were all untreated or withdrawn from medication for at least 2 weeks prior to entering the study. Only patients with a PLMS index greater than 5 were included, since one focus of this study was to measure the influence of sleep/wake states (wakefulness and sleep stages) on PLM characteristics.

Exclusion criteria were the presence of conditions known to be associated with RLS, namely anemia, renal failure, myelopathy, and peripheral neuropathy (Coccagna, 1990 ; Montplaisir *et al.*, 1994a). These conditions were ruled out by clinical examination and specific laboratory testing. Other exclusion criteria were the presence of any sleep or

neurological disorder, and the use of medications known to influence sleep, sensory, or motor functions for at least 2 weeks.

2.2. PSG recordings

All patients were recorded for one night in the sleep laboratory. Sleep was recorded and scored by the standard method (Rechtschaffen and Kales, 1968). Stages 3 and 4 non-REM sleep were pooled together and are designated as slow-wave sleep (SWS). Sleep latency is defined as the time from lights out to the first minute of stage 1 non-REM sleep or to 20 s. of any other sleep stage. Sleep efficiency represents the percentage of the time spent asleep over the recording time from sleep onset to the last awakening. Oral and nasal airflow, thoracic and abdominal movements and oxymetry were also recorded to rule out sleep apnea syndrome. None of the patients had an index of respiratory events (apneas and hypopneas) greater than 5.

Electromyograms from right and left anterior tibialis muscles were recorded to score PLMS. Movements of 0.5 to 5 s. duration separated by intervals of 4-90 s. and occurring in series of four consecutive movements were scored as PLMS (Coleman, 1982). PLM were also calculated in the night-time epochs scored as wakefulness (PLMW) with the same criteria as those used for PLMS. The term PLM represents all periodic leg movements occurring during both sleep and wakefulness (PLMS + PLMW). PLM variables were calculated for all 100 patients except for PLM duration which was available for only 65 patients.

3. Statistical analyses

Several parameters of PLM were measured, namely: number, index, duration, mean and modal value of interval distribution. The effects of gender were assessed using Student's t-tests for independent variables. The effect of age on PLM was measured by the Spearman correlation test. The effects of sleep/wake state on number, index, mean duration of PLM and mean interval between successive PLM (inter-movement interval: IMI) was measured by an ANOVA for repeated measures with a Greenhouse-Geiser correction. Post-hoc comparisons between stages were performed using the Tukey HSD-test. In addition, for all patients who had more than 25 PLM in any given stage, the modal value of distribution of PLM was also calculated. The modal value represents the most frequent interval duration. A one-way ANOVA was used to compare modal values in different states.

4. Results

4.1. *Effects of gender and age*

Polysomnographic data obtained in the entire patient population are presented in Table 1. Male and female RLS patients were compared for each of the variables listed in this table. No gender effect was seen for any variable except for percentage of stage 1 sleep (males: 17.24 ± 8.27 vs. females: 12.80 ± 5.98 ; $p < 0.01$) and percentage of SWS (males: 4.87 ± 5.72 vs. females: 7.78 ± 6.64 ; $p < 0.05$). No gender difference was seen for PLMS or PLMW indices, duration or mean IMI.

Spearman correlation coefficients were calculated between age and PLMW and PLMS characteristics. With advancing age, there is a significant increase of PLMW index ($r = 0.30$; $p < 0.01$) and a significant decrease of the mean IMI ($r = -0.27$; $p = 0.01$) during wakefulness. The duration of PLMW was not influenced by age ($r = 0.04$; $p = 0.97$). During sleep however, the PLMS index was not correlated with age ($r = 0.10$; $p = 0.33$), but, as for PLMW, the mean IMI shortens with advancing age ($r = -0.22$; $p = 0.03$). As was the case for PLMW duration, age was not correlated with the duration of PLMS ($r = 0.01$; $p = 0.96$). To further assess the effects of age on the periodicity of leg movements, the modal value of IMI distribution was calculated. This analysis was restricted to wakefulness and stage 2 sleep, the only two states for which leg movements were numerous enough to allow calculation of individual modal value in a majority of patients ($n = 59$ for wakefulness and $n = 93$ for stage 2 sleep). A significant decrease was found in the modal value of IMI distribution with advancing age for both wakefulness and stage 2 sleep (respectively: $r = -0.29$; $p = 0.03$ and $r = -0.23$; $p = 0.03$).

4.2. Effects of sleep/wake state

4.2.1. PLMS indices and duration

Changes in sleep/wake state (wakefulness and the various sleep stages) have a profound influence on PLM parameters. As seen in Table 2, the PLM index varied significantly across states ($F = 12.01$; $p < 0.001$). Post-hoc analyses (Tukey HSD-tests) revealed that indices in wakefulness, stage 1 sleep, stage 2 sleep and SWS were not significantly different between each other but were all significantly different from PLM index in REM sleep with p -values < 0.001 for each comparison.

The duration of PLM is maximal during wakefulness and showed the lowest value in REM sleep ($F = 11.58$; $p < 0.01$). Post-hoc analyses showed that PLM duration was significantly longer in wakefulness compared to stage 1 sleep ($p = 0.002$) and REM sleep

($p < 0.001$), but was not significantly different from stage 2 sleep or SWS. On the other hand, PLM durations in stage 2 sleep and SWS were also significantly longer than the mean duration noted in REM sleep (with p -values < 0.001). Figure 1 further illustrates the long duration of PLM during wakefulness (PLM durations are also more widely distributed) and the shortening of PLM duration in REM sleep.

4.2.2. PLMS periodicity

The distribution of IMI was also clearly influenced by sleep/wake states. Figure 2 illustrates the distribution of IMI duration for all subjects across sleep/wake states. This figure shows a progressive lengthening of IMI from wakefulness to SWS and a distribution similar to stage 1 sleep in REM sleep. As shown in Table 2, the mean duration of IMI was not significantly different across states ($F = 2.50$; $p = 0.11$), but the modal value of IMI distribution showed significant differences between the different states ($F = 26.75$; $p < 0.001$). A progressive lengthening of the modal value was noted from wakefulness (16.4 ± 8.1 s.), to stage 1 sleep (19.6 ± 6.4 s.), to stage 2 sleep (26.4 ± 5.8 s.) and to SWS (29.2 ± 8.6 s.). In REM sleep, the mode of IMI distribution (19.6 ± 5.9 s.) was similar to the modal value observed in stage 1 sleep. Post-hoc analyses

revealed that the modal value in wakefulness, stage 1 sleep and REM sleep were not significantly different from each other but all three were significantly different from stage 2 sleep and SWS with P values of 0.02 and 0.0004.

4. DISCUSSION

4.1. *Effects of gender and age*

Gender had no significant effect on PLM indices, duration or periodicity. The increase of PLM index found for male patients in a previous study (Montplaisir *et al.*, 1997) was not replicated, although a trend in the same direction was noted. Discrepancy may result from differences in inclusion criteria used in the two studies. Unlike the previous study, only patients with a PLM index greater than 5 were included in the present study.

Age was associated with a significant increase in PLMW indices. This is congruent with the clinical observation of increased severity of RLS in older patients. However, PLMS indices were not statistically correlated with age. This result was unexpected since PLMS are known to be more prevalent in older insomniacs and older non-complaining subjects (Ancoli-Israël *et al.*, 1985). These findings suggest that PLMW may be a better indicator of RLS severity than PLMS. This is in concordance with the idea that RLS is primarily a disorder of the waking state.

Results of the present study clearly show that leg movement durations during both sleep and wakefulness are unaffected by aging, while periodicity undergoes significant

changes. Intervals between successive leg movements decrease with age. This effect is independent of the increase in the number of PLM or of the redistribution of leg movements across states since not only the mean IMI but also the modal value of IMI distribution in stage 2 sleep shorten with advancing age. These results suggest that the inner properties of the PLM pacemaker change with advancing age.

4.2. Effects of sleep/wake state

Wakefulness was characterized by the longest PLM duration and by a wide distribution of duration values. This was previously shown during an immobilization test taking place during wakefulness prior to nocturnal polygraphic recording (Montplaisir *et al.*, 1998). Periodic movements noted during wakefulness may have two different components: an involuntary motor component, as for movements recorded during sleep, and a voluntary response to the associated leg paresthesia/ dysesthesia. This observation also suggests that the standard duration criterion used to score PLMS (0.5 to 5 s.) may not be appropriate for PLMW. Inversely, PLM were shorter in REM sleep. The decrease of PLM index and PLM duration noted during REM sleep is most likely the result of motor inhibition characteristic of this stage. However, the presence of a significant number of PLM during REM sleep suggests that REM sleep inhibition of spinal motoneurons is not complete throughout the REM sleep period, at least in RLS patients.

The present study shows that the periodicity of PLM is also modulated by sleep/wake states. Only one study, conducted on a limited number of patients with RLS (n=9) or

with PLMS alone (n=4), has examined the influence of sleep/wake states on PLM (Pollmacher and Schulz, 1993) and found the longest mean IMI during REM sleep. This calculation was based on a small number of IMI. In addition, the authors only measured the mean IMI and not the modal value of IMI distribution which is a better indicator of their periodicity.

4.3. *Slow rhythms*

Taken together, the results of the present study suggest that the same pacemaker is responsible for PLMW and PLMS and that its frequency varies with sleep/wake states. There are several observations indicating that PLM periodicity is the manifestation of a normal endogenous pacemaker modulating several biological functions. As noted by Lugaresi *et al.*, 1972, several physiological parameters show a similar periodicity of approximately 20 to 40 s. including heart rate, respiration, and blood pressure. More recently, Terzano *et al.* extensively studied slow periodic changes in the EEG, occurring every 20 to 40 s. during sleep, a phenomenon called the cyclic alternating pattern (CAP) (Terzano *et al.*, 1985; Parrino *et al.*, 1996). These authors have raised the hypothesis that the CAP may be responsible for the periodicity of PLMS. Results obtained in our laboratory (Montplaisir *et al.*, 1994b) also show that periodic EEG changes may precede or accompany PLM recorded during an immobilization test performed during wakefulness in RLS patients. The mean frequency of these periodic EEG changes observed during wakefulness was approximately one every 15 to 20 s., just like the PLMW recorded in the present study. Taken together, these observations suggest that PLM are generated by a normal endogenous pacemaker modulating several

functions, which is active both during sleep and wakefulness. There is evidence that PLM may also be present in patients with complete spinal cord transection (Yokota *et al.*, 1991; Dickell *et al.*, 1994). This observation suggests that a generator is located in the spinal cord. Moreover, in these patients the periodicity is short (mean IMI = 24 s. and modal value of IMI = 16 s.) and is no longer modulated by the sleep/wake state (Nicolas *et al.*, 1997). We can hypothesize that the spinal PLM generator in idiopathic RLS is modulated by the periodic changes of the neuronal excitability noted in the more rostral areas of the central nervous system (Parrino *et al.*, 1996).

ACKNOWLEDGMENTS

This research was supported by the Medical Research Council of Canada and the "Fonds de la Recherche en Santé du Québec". We thank Jean Paquet and Gaétan Poirier, who helped with data analysis.

REFERENCES

- Ancoli-Israël S, Kripke DF, Mason W, Kaplan O.J. Sleep apnea and periodic movements in sleep in an aging population. *J Gerontol* 1985;40:419-425.
- Bixler EO, Kales A, Vela-Bueno A, Jacoby JA, Scarone S, Soldatos CR. Nocturnal myoclonus and nocturnal myoclonic activity in a normal population. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1982;36:129-140.
- Bliwise DL, Carskadon MA, Dement WC. Nightly variation of periodic movements in sleep in middle aged and elderly individuals. *Arch Gerontol Geriatr* 1988; 7:273-279.
- Coccagna G. Restless legs syndrome/periodic movements in sleep. In: Thorpy MJ, editor. *Handbook of sleep disorders*, New York, Dekker, 1990, pp. 457-478.
- Coleman RM. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: Guilleminault C, editor. *Sleeping and Waking Disorders: Indications and Techniques*, Menlo Park: Addison-Wesley, 1982, pp. 265-295.
- Dickell MJ, Renfrow SD, Moore PT, Berry RB. Rapid Eye Movement sleep leg movements in patients with spinal chord injury. *Sleep* 1994;17:733-738.
- Lavigne GJ, Montplaisir J. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep* 1994;17:739-743.
- Lugaresi E, Coccagna G, Montovani M, Lebrun R. Some periodic phenomena arising during drowsiness and sleep in man. *Electroencephalogr clin Neurophysiol* 1972;32:701-705.
- Montplaisir J, Godbout R, Boghen D, DeChamplain J, Young SN, Lapierre G. Familial restless legs with periodic movements in sleep: electrophysiological,

- biochemical, and pharmacological study. *Neurology* 1985;35:130-134.
- Montplaisir J, Godbout R, Poirier G, Bédard MA. Restless legs syndrome and periodic movements in sleep: physiopathology and treatment with L-dopa. *Clin Neuropharmacol* 1986;9:456-463.
- Montplaisir J, Godbout R, Pelletier G, Warnes H. Restless legs syndrome and periodic limb movements during sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. New York: Saunders, 1994, pp. 589-597.
- Montplaisir J, Lapierre O, Lavigne G. Le syndrome d'impatiences musculaires: une maladie associée au ralentissement périodique ou apériodique de l'EEG. *Neurophysiol Clin* 1994;24:131-140.
- Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lespérance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;11:61-65.
- Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, Lespérance P, Gosselin A, Rompré P, Lavigne G. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 1998;13:324-359.
- Mosko SS, Dickel MJ, Paul T, Latour T, Dhillon S, Ghanim A, Sassin JF. Sleep apnea and sleep-related periodic leg movements in community resident seniors. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:502-508.
- Nicolas A, Gaudreau H, Petit D, Montplaisir J. Peripheral or central control of periodic leg movements: a case study of complete spinal cord transection. *Sleep Res*

1997;26: 442. (Abstract)

Parrino L, Boselli M, Buccino GP, Terzano MG. The cyclic alternating pattern plays a gate-control on periodic limb movements during non-rapid eye movement sleep.

J Clin Neurophysiol 1996;13:314-323.

Picchietti DL, Walters AS. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in children and adolescents. Child and Adolescent Psychiatry Clinics N Am 1993;5:729-740.

Pollmacher T, Schulz H. Periodic leg movements (PLM) and their relationship to sleep stages. Sleep 1993;16:572-577.

Rechtschaffen A, Kales A, editors. A Manual of Standardized Terminology: Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Los Angeles: UCLA Brain Information service/Brain Research Institute, 1968.

Terzano MG, Mancina D, Saletti MR, Costani G, Decembrino A, Parrino L. The Cyclic Alternating Pattern as a normal physiologic component of normal NREM sleep. Sleep 1985;8:137-145.

Trenkwalder C, Walters AS, Hening WA. Circadian rhythm of patients with the idiopathic restless legs syndrome. Sleep Res 1995;24:360. (Abstract)

Walters AS, Group Organizer and Correspondent. The International Restless Legs Syndrome Study Group. Towards a better definition of the restless legs syndrome from the international restless legs syndrome study group. Mov Disord 1995;10:634-642.

Yokota T, Hirose K, Tanabe H, Tsukagoshi H. Sleep-related periodic leg movements (nocturnal myoclonus) due to spinal cord lesions. J Neurol Sci 1991;104:13-18.

Table 1 Sleep architecture and PLM in 100 RLS patients

	Mean ± SD
Age	51.77 ± 10.78
TST (min)	364.33 ± 76.99
Sleep efficiency (%)	78.32 ± 13.61
Sleep Latency (min)	20.73 ± 20.99
WASO (min)	98.22 ± 61.44
Stage 1 (%)	14.97 ± 7.50
Stage 2 (%)	60.38 ± 9.58
SWS (%)	6.35 ± 6.35
REM (%)	18.30 ± 6.17
PLMS index (n/h)	35.92 ± 31.50
PLMS duration (s)	2.45 ± 0.53
PLMS intervals (s)	34.52 ± 6.98
PLMW index (n/h)	34.84 ± 29.82
PLMW duration (s)	2.68 ± 0.56
PLMW intervals (s)	34.10 ± 7.89

TST, total sleep time; WASO, wake after sleep onset; SWS, slow wave sleep; REM sleep, rapid eye movement sleep; PLMS, periodic leg movements during sleep; PLMW, periodic leg movements during wakefulness.

Table 2 : PLM characteristics during wakefulness and sleep

	Wakefulness	Stage 1	Stage 2	SWS	REM sleep	F	P
PLM index (nb/h)	34.84 ± 29.82	34.82 ± 34.21	41.97 ± 35.60	38.67 ± 47.58	15.99 ± 27.17	12.01 *	<0.001
PLM duration (s)							
Mean	2.68 ± 0.56	2.38 ± 0.63	2.46 ± 0.57	2.59 ± 0.78	2.07 ± 0.48	11.58 *	0.002
PLM interval (s)							
Mean	34.10 ± 7.89	35.70 ± 9.66	34.89 ± 7.64	37.85 ± 14.30	37.77 ± 13.11	2.50 *	NS
Modal value	16.36 ± 8.11	19.64 ± 6.42	26.37 ± 5.84	29.20 ± 8.60	19.58 ± 5.92	26.75**	<0.001

SWS, slow wave sleep; REM sleep, rapid eye movement sleep; PLM, periodic leg movements

*ANOVA with Greenhouse-Geiser correction.

**One-way ANOVA.

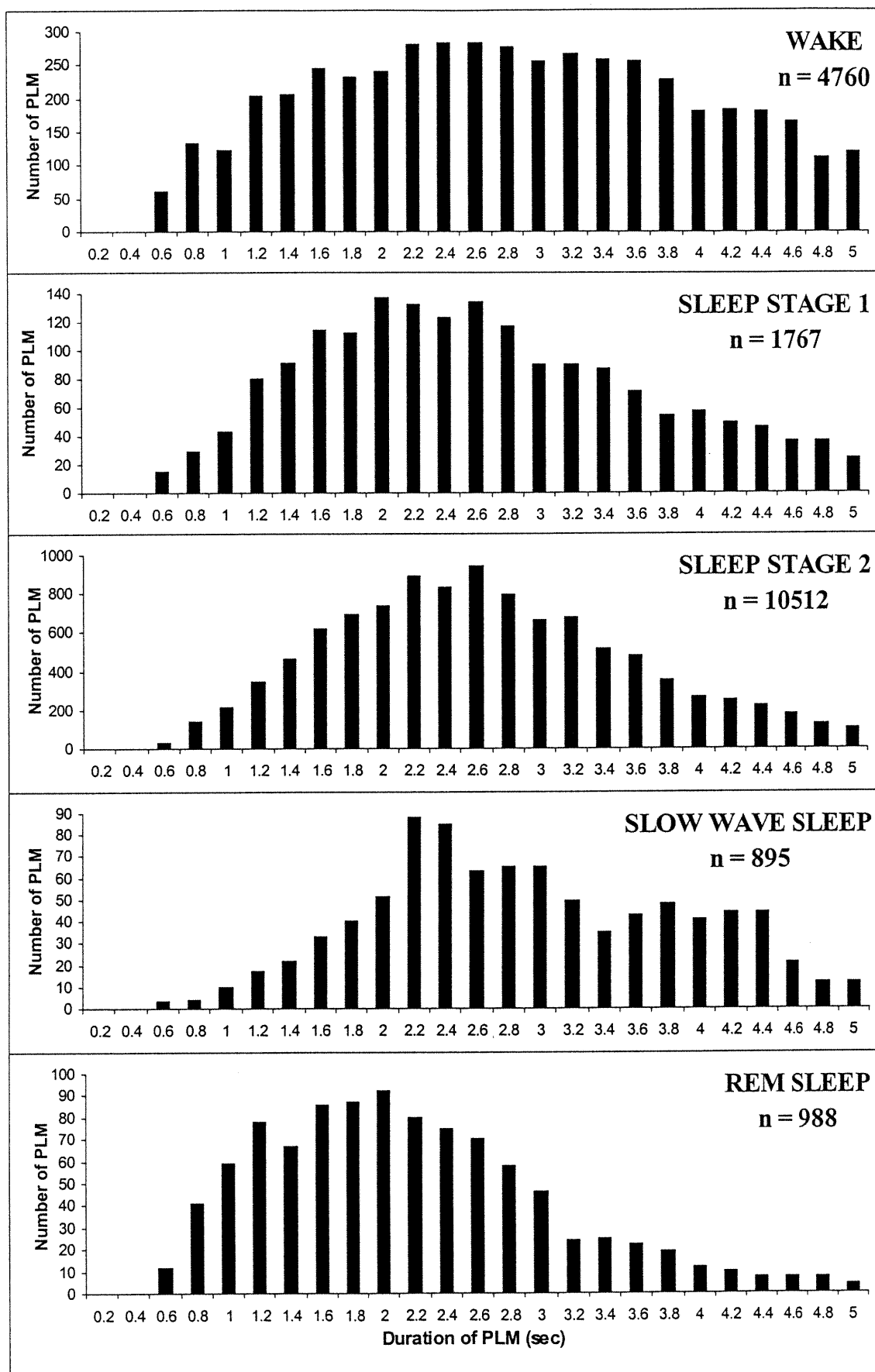


Figure 1

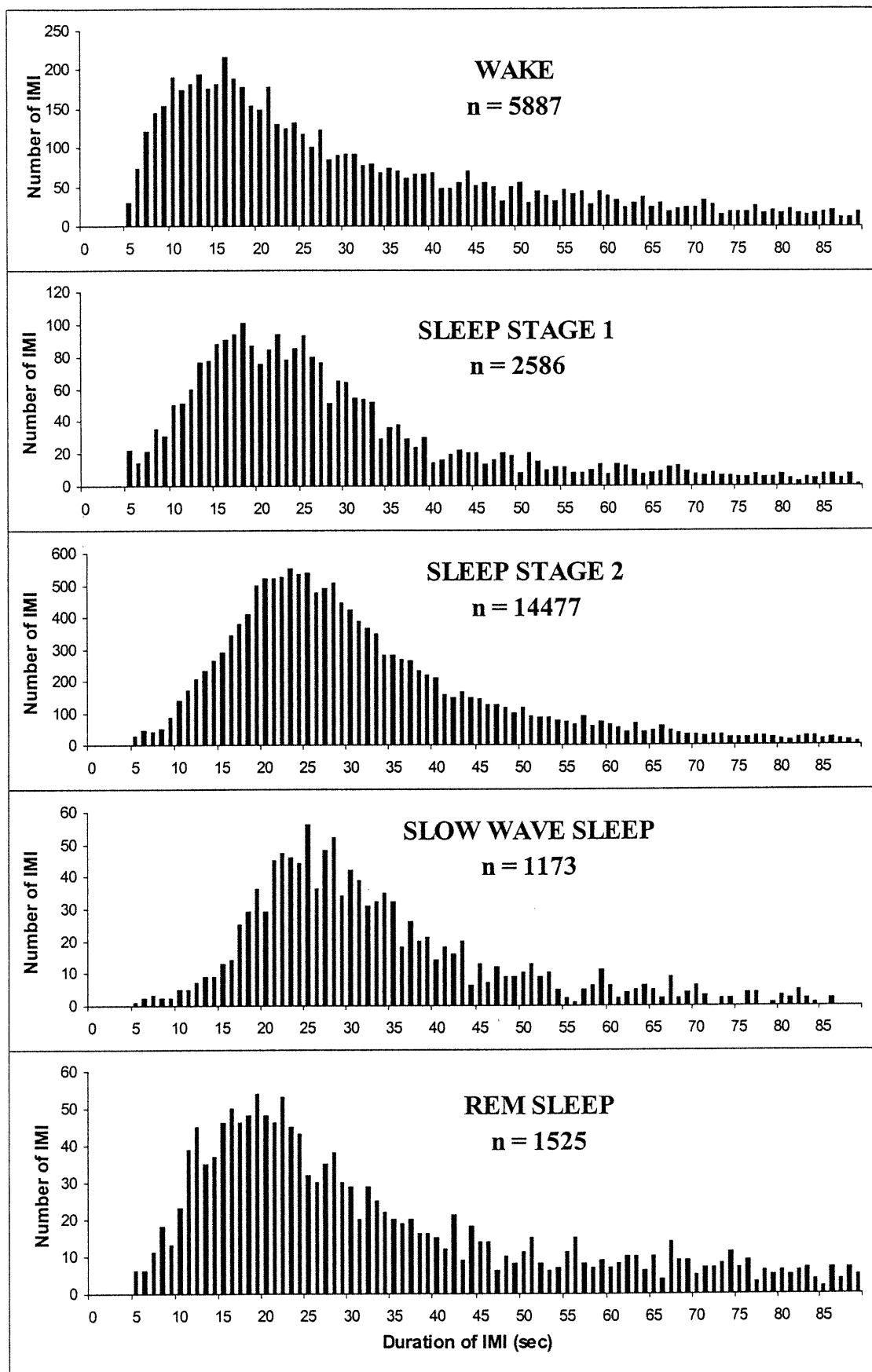


Figure 2

FIGURE LEGENDS

Figure 1 Duration of periodic leg movements across sleep/wake states.

Distribution of PLMs duration is calculated using a 1 s. bin-width. The modal value represents the 1 s. bin with the highest value (n: number of PLM in each stage).

Figure 2 : Duration of inter-movement intervals across sleep/wake states.

Distribution of IMI duration is calculated using a 1 s. bin-width. The modal value represents the 1 s. bin with the highest value (n : number of PLM in each stage).

4.4 QUATRIÈME ARTICLE

LE SYNDROME D'IMPATIENCES MUSCULAIRES DES MEMBRES INFÉRIEURS À L'ÉVEIL: DÉVELOPPEMENT DE CRITÈRES POUR QUANTIFIER LES MOUVEMENTS DES JAMBES LORS DU TEST D'IMMOBILISATION SUGGÉRÉ

Martin Michaud,^{1,2} Gaétan Poirier,¹ Gilles Lavigne,^{1,3} Jacques Montplaisir^{1,2}

¹ Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques, Hôpital du Sacré-Cœur de
Montréal, Canada

² Département de Psychiatrie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Canada

³ Faculté de Médecine Dentaire, Université de Montréal, Canada

ARTICLE PUBLIÉ DANS SLEEP MEDICINE

REPRODUIT AVEC LA PERMISSION D'ELSEVIER

(VOIR LETTRE DE CONFIRMATION EN ANNEXE)

**RESTLESS LEGS SYNDROME: SCORING CRITERIA FOR
LEG MOVEMENTS RECORDED DURING THE
SUGGESTED IMMOBILIZATION TEST**

Martin Michaud,^{1,2} Gaétan Poirier,¹ Gilles Lavigne,^{1,3} Jacques Montplaisir^{1,2}

¹ Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal

² Département de Psychiatrie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Québec, Canada

³ Faculté de Médecine Dentaire, Université de Montréal, Québec, Canada

(Title: 108 characters; Abstract: 200 words; Text: 1570 words)

(References: 18; Figures: 4; Tables: 0)

Sleep Medicine 2001; 2:317-321

Reproduced with permission by Elsevier (see letter in annex)

Running head : Scoring criteria for leg movements during the SIT

Corresponding author:

Jacques Montplaisir, MD, PhD, CRCPc
Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
5400 boul. Gouin Ouest
Montréal, Québec, Canada
H4J 1C5
Phone: (514) 338-2693
Fax: (514) 338-2531
E-mail: j-montplaisir@crhsc.umontreal.ca

ABSTRACT

Objective: To evaluate the characteristics of leg movements experienced by patients with the restless legs syndrome (RLS) during wakefulness using the Suggested Immobilization Test (SIT).

Methods: Forty patients with primary RLS who showed an index of leg movements greater than 40 during the SIT were selected for these analyses.

Results: In general, Coleman's criteria for scoring PLMS were appropriate for scoring leg movements during the SIT. However, a substantial number of leg movements lasted between 5 and 10 s, exceeding Coleman's maximum duration criterion. The other criteria used to score PLMS (i.e. movements separated by 4 to 90 seconds and occurring in series of 4 consecutive movements) allowed detection of more than 90% of all leg movements recorded during the SIT. The distribution of inter-movement intervals (IMI) suggests that a great majority of leg movements recorded during the SIT are periodic, with a modal value of IMI between 11 and 12 s.

Conclusion: Considering that leg movements recorded during the SIT last longer than those occurring during sleep, we recommend using a duration criterion of 0.5 to 10 s for scoring the former. We also recommend using the same periodicity criteria for the SIT as those used for scoring PLMS.

Keywords: Restless legs syndrome; Suggested immobilization test; Periodic leg movements while awake; Periodic leg movements during sleep; Immobility; Surface electromyography.

1. INTRODUCTION

The restless legs syndrome (RLS) is a frequent disorder characterized by four clinical characteristics mandatory for its diagnosis, namely: 1) leg paresthesia/dysesthesia associated with an irresistible urge to move, 2) motor restlessness, 3) worsening of symptoms at rest with at least partial and temporary relief by activity and 4) worsening of symptoms in the evening and/or during the night [1]. The diagnosis of RLS is based primarily on clinical evaluation but objective methods using polysomnographic (PSG) recordings have been developed to help in the diagnosis of this condition.

In patients with RLS, PSG recordings often reveal the presence of periodic leg movements (PLM) during both sleep (periodic leg movements in sleep or PLMS) and wakefulness (periodic leg movements while awake or PLMW). These movements are best described as an extension of the big toe followed by a dorsiflexion of the foot with occasional flexion of the knee and hip. Surface electromyograms (EMGs) from right and left anterior tibialis muscles are commonly used to quantify both PLMS and PLMW. A standard method has been developed for recording and scoring PLMS [2]. According to this method, only movements lasting 0.5 to 5 s separated by intervals of 4 to 90 s and occurring in series of at least four consecutive movements are scored as PLMS. An index greater than five movements per h of sleep (PLMS index > 5) was originally proposed by Coleman as the criterion for pathological PLMS. More than 80% of RLS patients show a PLMS index > 5 on a single night of PSG recording [3]. However, elevated PLMS indices are also found in several sleep disorders, including

narcolepsy [4], sleep apnea syndrome [5-6], REM sleep behavior disorder [7] and in non-complaining subjects especially with advancing age [8]. Therefore the specificity of the PLMS index in the diagnosis of RLS has been questioned [8-12].

Since RLS symptoms are primarily observed during wakefulness, especially when the patient is at rest during the evening and/or during the night, a test was designed during which EMGs from right and left anterior tibialis muscles are recorded during a 1-h period of immobilization taking place in the evening prior to nocturnal PSG recording [13]. This test was called the "Suggested Immobilization Test" (SIT). The presence of 40 movements or more during the SIT was found to discriminate RLS patients from control subjects with a sensitivity and a specificity of 81% [13]. Criteria used for scoring leg movements during the SIT were empirically established by looking at recordings from a limited number of patients. The aim of the present study was to further characterize leg movements recorded during the SIT and to investigate whether the criteria used to score PLMS can also be applied to PLM recorded during the SIT.

2. METHODS

Forty patients (22 men, 18 women; age: 50.6 ± 12.9 years) were selected from our database. All patients fulfilled the criteria for primary RLS as defined by the International RLS Study Group [1]. The presence of medical conditions known to be associated with RLS were ruled out by clinical evaluations and by appropriate laboratory testing especially hemogram, serum urea creatinin and iron levels. These tests

were normal for every patient who entered the study. Nerve conduction velocity measurements and electromyogram were not performed in these patients since their clinical evaluation was not suggestive of peripheral neuropathy. In addition, none of the patients were taking drugs known to affect sleep, sensory functions, or motor behaviors for at least one month prior to PSG evaluations. All patients underwent one night of PSG recording. Sleep apnea syndrome was ruled out in every patient. None of the participants showed an index of respiratory events (apneas and hypopneas) $>10/h$ of sleep whereas 39 out of 40 patients showed a PLMS index > 5 (mean for the 39 patients: 52.43 ± 45.80 ; index for the other patient: 0.5).

The SIT preceded the nocturnal PSG; it started between 21H00 and 21H30 and lasted one h. During the test, patients remained in bed reclined at a 45° angle with their legs outstretched. They were asked to limit their voluntary movements for the entire duration of the test. EMGs from right and left anterior tibialis muscles were used to quantify leg movements. All movements lasting more than 0.5 s were scored. The 0.5-s criterion for minimal duration was used in order to avoid scoring myoclonic discharges. A 4-s criterion for minimal inter-movement interval (IMI) duration was used to avoid counting several EMG bursts.

3. RESULTS

3.1. *Leg movement duration*

The mean duration of leg movements recorded during the SIT was 3.6 ± 2.8 s (range: 0.5-22.9). Fig. 1 illustrates the relationship between the cumulative percentage of leg

movements detected during the SIT, using various criteria for duration. It appears that 79.9% of leg movements lasted 0.5 to 5 s whereas 16.4% lasted between 5 and 10 s. This percentage varied considerably between subjects. Indeed, in 10 patients (25%) leg movements of 5 to 10 s represented less than 10% of all the movements recorded during the SIT whereas in 14 patients, they represented more than 20% of the movements and for one individual they constituted more than 60% of all leg movements.

***** Insert Figure 1 approximately here *****

Analysis of leg movements lasting 5 to 10 seconds revealed that a great majority of these movements were part of series of PLM. This is illustrated in Fig 2. Although the second movement from the right lasted 7.1 s, it is clearly part of a series of seven consecutive PLM.

***** Insert Figure 2 approximately here *****

3.2. Leg movement periodicity

Using the duration criteria described above (0.5 to 10 s), we studied the distribution of intervals separating successive leg movements. Fig 3 shows the cumulative percentage of leg movements detected during the SIT according to IMI duration. When using the same criteria as for PLMS (e.g. intervals lasting less than 90 s), 92.6% of leg movements were detected. Therefore, the criterion of 90 s is also considered appropriate for scoring PLM recorded during the SIT. As illustrated in Fig 4, leg

movements recorded during the SIT showed a distribution with a modal value (e.g. the interval more frequently encountered) between 11 and 12 s.

***** Insert Figures 3 and 4 approximately here *****

3.3. Series of four consecutive movements

According to Coleman's criteria, PLMS movements have to be part of series of at least four consecutive movements. In the present study, 91.8% of leg movements (3392 out of 3693) of 0.5 to 10 s and separated by intervals of 4 to 90 s were part of series of at least four consecutive movements. This result further illustrates that a great majority of leg movements recorded during the SIT occurred periodically.

DISCUSSION

The present study illustrates the characteristics of leg movements recorded during the SIT in forty patients diagnosed with primary RLS. It appears that, although leg movements are generally of short duration (less than 5 s), a substantial number of leg movements lasted between 5 and 10 s. The longer duration of leg movements during the SIT might be the result of a voluntary contraction of leg muscles appended to the short involuntary one in order to better relieve the dysesthesia. Indeed, dysesthesia are known to be closely associated in time with PLM (i.e. they occur within 2 seconds of the onset of PLM), more often following the onset of leg movements [14]. Since these longer movements are part of the same motor rhythm, they should also be counted. In

some of the most severe cases, almost every movement may last between 5 and 10 s and these movements have the same periodicity as leg movements of shorter duration. Except for movement duration, more than 90% of PLM recorded during the SIT fulfilled the other criteria (IMI duration, and series of four consecutive movements) developed by Coleman [2] for scoring PLMS. Modifying the criterion for maximum duration from 5 to 10 s represents only a minor modification to Coleman's criteria, which could significantly increase the sensitivity of the SIT for diagnosing RLS.

Results of the present study showed that PLM recorded during the SIT recurred at a frequency of 11 to 12 s, an interval shorter than that of PLM recorded during nocturnal awakenings. In a previous study of PLM characteristics in 100 patients with RLS, it has been shown that IMI progressively increases with deepening of sleep [15]. Starting at a modal value of 16 s during periods of wakefulness occurring during the night, it increases to 19 s in stage 1 sleep, then to 26 s in stage 2 sleep, to finally reach 29 s in slow-wave sleep (SWS). The SIT represents most likely a state of even higher level of alertness than that of quiet wakefulness observed during nocturnal PSG, which would explain the shorter IMI. Therefore, it is postulated that within wakefulness, the IMI would decrease with increased level of alertness. However, further research will be needed to verify this hypothesis.

Previous studies have shown that PLMS are associated with periodic changes of other physiological variables, especially measures of autonomic functions (heart rate, blood pressure, respiration) [16] and of EEG activity (the cyclic alternating pattern) [17-18].

The presence of PLM during wakefulness in patients with RLS suggest that these basic rhythms observed during sleep may persist during wakefulness. Further studies should look at changes in these variables in the waking state and assess the relationship of these changes with the occurrence of PLM in patients with RLS.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the technical staff of the Sleep disorders center, namely Sonia Frenette, Anik Gosselin and Sylvie Rompré for the scoring of polysomnographic recordings. The authors also thank Jean Paquet, PhD, and Pierre Savard, PhD, for helping with the analysis of leg movement periodicity. The authors are grateful to Dominique Petit, PhD, for critically reviewing the manuscript. This work was supported by the Medical Research Council of Canada (grant to J.M. and studentship to M.M) and the “Fonds de la Recherche en Santé du Québec”.

REFERENCES

- [1] Walters AS, Group Organizer and Correspondent, The International Restless Legs Syndrome Study Group. Toward a better definition of the Restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995;10:634-642.
- [2] Coleman RM. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: Guilleminault C, ed. *Sleeping And Waking Disorders: Indications and Techniques*. Menlo Park: Addison-Wesley, 1982;265-95.
- [3] Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lespérance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: A study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61-65.
- [4] Wittig R, Zorick F, Piccione P, Sicklesteel J, Roth T. Narcolepsy and disturbed nocturnal sleep. *Clin Electroenceph* 1983;14:130-134.
- [5] Fry JM, DiPillipo MA, Pressman MR. Periodic leg movements in sleep following treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1989;96:89-91.
- [6] Briellmann RS, Mathis J, Bassetti C, Gugger M, Hess CW. Patterns of muscle activity in legs in sleep apnea patients before and during nCPAP therapy. *Eur Neurol* 1997;38:113-118.

- [7] Schenck CH, Mahowald MW. Polysomnographic, neurologic, psychiatric, and clinical outcome report on 70 consecutive cases with REM sleep behavior disorder (RBD): sustained clonazepam efficacy in 89.5% of 57 treated patients. *Cleve Clin J Med* 1990;57 :S-9-S-23
- [8] Ancoli-Israel S, Kripke D, Mason W, Kaplan OJ. Sleep apnea and periodic movements in an aging sample. *J Gerontol* 1985;40:419-425.
- [9] Bixler EO, Kales A, Vela-Bueno A, Jacoby JA, Scarone S, Soldatos CR. Nocturnal myoclonus and nocturnal myoclonic activity in a normal population. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1982;36:129-140.
- [10] Mosko SS, Dickel MJ, Paul T, LaTour T, Dhillon S, Ghanim A, Sassin JF. Sleep apnea and sleep-related periodic leg movements in community resident seniors. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:502-508.
- [11] Bannerman C. Sleep disorders in the later years. *Postgrad Med J* 1988;84:265-274.
- [12] Youngstedt SD, Kripke DF, Klauber MR, Sepulveda RS, Mason WJ. Periodic leg movements during sleep and sleep disturbances in elders. *J Gerontol* 1998;53A:M391-M394
- [13] Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, Lespérance P, Gosselin A, Rompré P, Lavigne G. Immobilization test and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 1998;13:324-329.

- [14] Pelletier G, Lorrain D, Montplaisir J. Sensory and motor components of the restless legs syndrome. *Neurology* 1992;42:1663-1666.
- [15] Nicolas A, Michaud M, Lavigne G, Montplaisir J. The influence of sex, age and sleep/wake state on characteristics of periodic leg movements in RLS patients. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1168-1174.
- [16] Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M, Lebrun R. Some periodic phenomena arising during drowsiness and sleep in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1972;701-705.
- [17] Terzano MG, Mancina D, Salati MR, Costani G, Decembrino A, Parrino L. The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. *Sleep* 1985;8:137-145.
- [18] Parrino L, Boselli M, Buccino GP, Spaggiari MC, DiGiovanni G, Terzano MG. The cyclic alternating pattern plays a gate-control on periodic limb movements during non-rapid eye movement sleep. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:314-323.

FIGURE LEGENDS

- Figure 1 Cumulative percentage of leg movement detection during the SIT, using various criteria for duration.
- Figure 2 Representative recording of 7 consecutive periodic leg movements during the SIT.
- Figure 3 Cumulative percentage of inter-movement intervals (IMI) during the SIT, using various criteria for IMI.
- Figure 4 Duration of inter-movement intervals (IMI) during the SIT for leg movements lasting between 0.5 and 10 seconds and separated by intervals of 4 to 90 seconds.

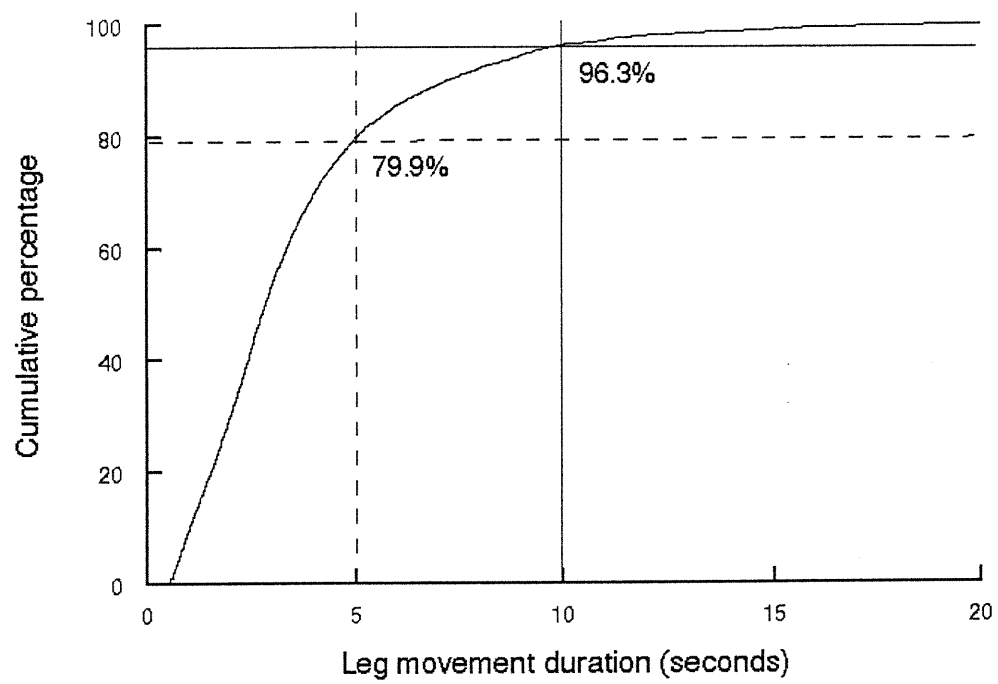


Figure 1

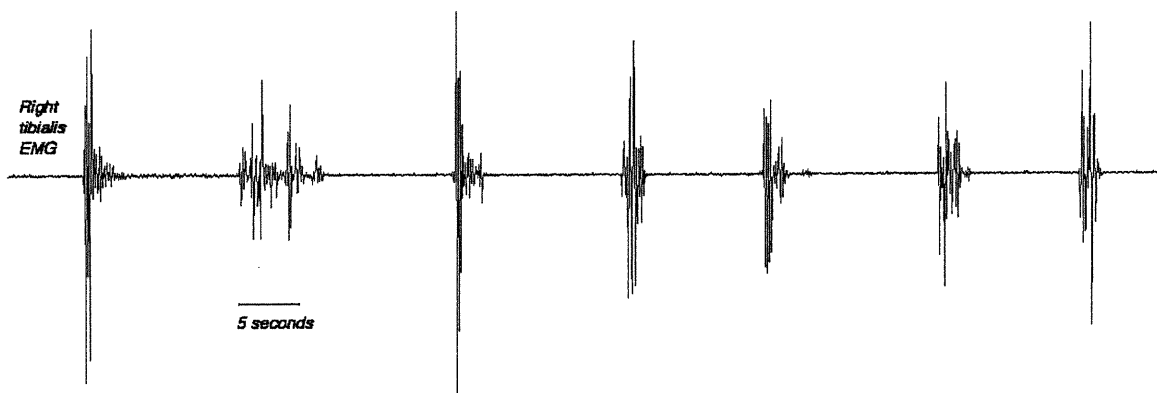


Figure 2

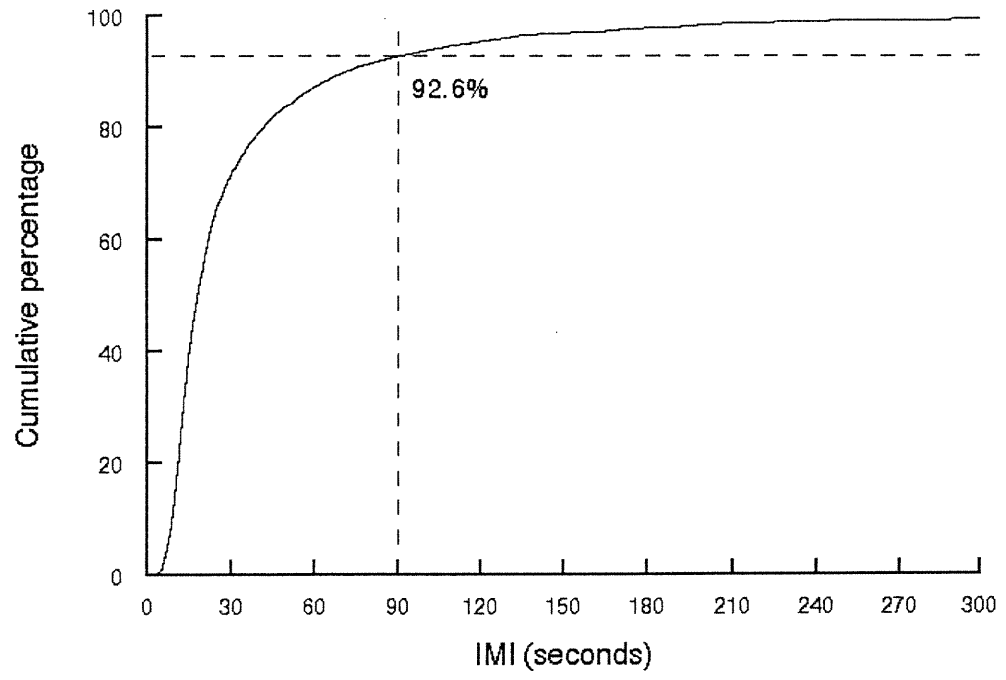


Figure 3

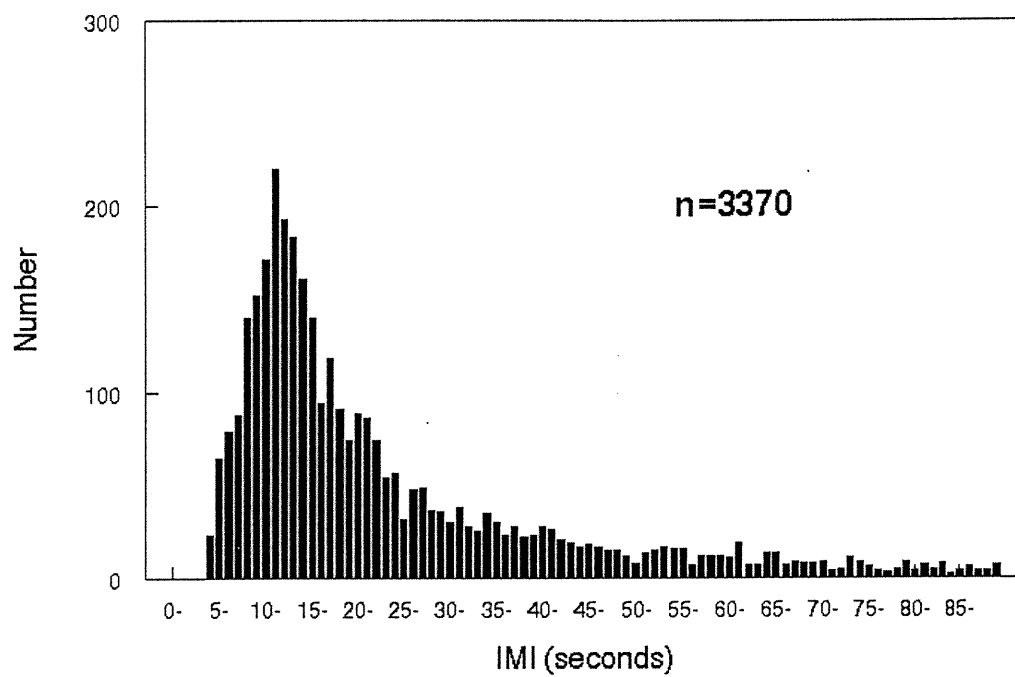


Figure 4

4.5 CINQUIÈME ARTICLE

EFFETS DE L'IMMOBILITÉ SUR LES SYMPTÔMES SENSORIELS ET MOTEURS DU SYNDROME D'IMPATIENCES MUSCULAIRES DES MEMBRES INFÉRIEURS À L'ÉVEIL

^{1,2} Martin Michaud, ^{1,3} Gilles Lavigne, ^{1,4} Alex Desautels, ¹ Gaétan Poirier,
^{1,2} Jacques Montplaisir

¹ Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques, Hôpital du Sacré-Cœur,
Montréal, Canada

² Département de Psychiatrie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Canada

³ Faculté de Médecine Dentaire, Université de Montréal, Canada

⁴ Douglas Hospital et Centre de recherche en Sciences Neurologiques,
Université de Montréal, Canada

ARTICLE PUBLIÉ DANS MOVEMENT DISORDERS

REPRODUIT AVEC LA PERMISSION DE JOHN WILEY & SONS

(VOIR LETTRE DE CONFIRMATION EN ANNEXE)

**EFFECTS OF IMMOBILITY ON SENSORY AND MOTOR SYMPTOMS
OF RESTLESS LEGS SYNDROME**

**^{1,2} Martin Michaud, MSc, ^{1,3} Gilles Lavigne, DMD, MSc, ^{1,4} Alex Desautels, MSc,
¹ Gaétan Poirier, MSc, ^{1,2} Jacques Montplaisir, MD, PhD**

¹ Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques, Hôpital du Sacré-Cœur,
Montréal, Canada

² Département de Psychiatrie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Canada

³ Faculté de Médecine Dentaire, Université de Montréal, Canada

⁴ Douglas Hospital et Centre de recherche en Sciences Neurologiques,
Université de Montréal, Canada

(Title: 77 characters; Abstract: 219 words; Text: 1773 words)

(References: 11; Figures: 2; Table: 1)

Movement Disorders 2002; 17: 112-115

Reproduced with permission by John Wiley & Sons (see letter in annex)

Running head : Effects of immobility on RLS sensory and motor symptoms

Corresponding author:

Jacques Montplaisir, MD, PhD, CRCPc
Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
5400 boul. Gouin Ouest
Montréal, Québec, Canada
H4J 1C5
Phone: (514) 338-2693
Fax: (514) 338-2531
E-mail: j-montplaisir@crhsc.umontreal.ca

ABSTRACT

Restless legs syndrome (RLS) is defined by an irresistible need to move associated with leg paresthesia. Two additional features are essential for its diagnosis, namely 1) worsening of symptoms at rest with temporary relief by activity and 2) worsening of symptoms during the evening and/or during the night. The “Suggested Immobilization Test” (SIT) has been developed to evaluate the presence of these criteria. This test quantifies leg movements and leg discomfort during a one-hour period of immobility prior to bedtime. The aim of the present study was to use the SIT to evaluate the effects of immobility on leg discomfort and leg movements experienced by 19 patients with RLS and 19 control subjects. Results show that immobility significantly worsens both leg discomfort and periodic leg movements (PLM) in patients with RLS but not in controls. Patients with RLS showed a higher leg discomfort score (32.6 ± 15.1 mm vs. 5.7 ± 7.9 mm; $p < 0.00001$), a greater maximum leg discomfort value (63.4 ± 27.4 mm vs. 13.7 ± 23.0 mm; $p < 0.00001$) and a greater PLM index (88.4 ± 62.6 vs. 10.4 ± 20.6 ; $p < 0.00004$) than control subjects. These results further validate the use of the SIT as a diagnostic and research tool for RLS and confirm the contention of the International RLS study group that RLS symptoms worsen at rest.

Keywords: Restless legs syndrome (RLS), Suggested Immobilization Test (SIT),

Periodic leg movements (PLM), Visual analogue scale (VAS), Immobility,

Sensory report.

INTRODUCTION

In the last ten years, there has been a growing interest in restless legs syndrome (RLS), probably due to the better clinical definition of this condition¹ and to several surveys showing a high prevalence of RLS among the general population.²⁻⁴

The International RLS study group (IRLSSG)¹ has defined four clinical symptoms as being mandatory for the diagnosis of RLS, namely 1) the presence of an irresistible need to move usually associated with limb (mainly the legs) paresthesias/dysesthesias, 2) the presence of motor restlessness, 3) the worsening (or exclusive presence) of symptoms at rest, with at least partial or temporary relief being provided by activity and 4) symptoms increasing in severity in the evening and/or during the night.

The sensory component of RLS is certainly the primary feature of this condition. Indeed, nearly all patients consult for the unpleasant sensations they feel in their legs. Different terms such as pulling, tingling, crawling, tearing and pain are used by patients to describe these sensations. On the other hand, the motor component of RLS is characterized by a compelling desire to move the limbs associated with paresthesias/dysesthesias and by involuntary periodic limb movements occurring while awake and at rest (PLM) and/or during sleep (PLMS). These movements consist of dorsiflexions of the foot sometimes associated with flexion of the knees and hips.

In 1998, we developed a method for diagnosing RLS by quantifying leg movements

recorded from surface electromyography (EMG) of anterior tibialis muscles during a one-hour period of immobility prior to bedtime.⁵ This method is called the “Suggested Immobilization Test” (SIT). Besides its diagnostic potential, the SIT is also useful for research purposes. Repeating the SIT several times throughout the nycthemere has been used to study the circadian rhythm of motor manifestations of RLS.⁶⁻⁷

We use the SIT to evaluate the effect of immobility not only on leg movements but also on leg discomfort experienced by RLS patients and control subjects.

METHODS

Nineteen patients (12 men, 7 women; mean age: 51.5 ± 11.8 years) diagnosed with primary RLS were selected for this study. All patients fulfilled the four clinical criteria of RLS as defined by the International RLS Study Group.¹ The mean age at onset of initial RLS symptoms for the entire group was 32.6 ± 17.3 years and eleven of the nineteen patients showed a positive familial history of RLS.

Secondary forms of RLS were ruled out through clinical evaluation. Anemia was ruled out by hemogram and uremia by measurement of serum urea and creatinine levels; these laboratory tests were normal in every patient. The results obtained in patients with RLS were compared to those of nineteen age-matched control subjects (10 men, 9 women; mean age: 48.3 ± 8.4).

All participants underwent one night of polysomnographic recording in the sleep laboratory. Surface EMGs from right and left anterior tibialis muscles were recorded to score PLMS. PLMS were scored according to the criteria established by Coleman.⁸ The PLMS index represents the number of periodic leg movements per hour of sleep. Oral and nasal airflow, thoracic and abdominal movements and oxymetry were also recorded to rule out sleep apnea syndrome. None of the participants had an index of respiratory events (apneas and hypopneas) greater than 5. All patients selected for this study showed a PLMS index greater than 10. The exclusion criteria for the controls were: 1) the presence of pathological respiratory events during sleep and 2) a PLMS index greater than 10. A PLMS index of 10 was used to separate patients from controls rather than a PLMS index of 5 as originally recommended by Coleman,⁸ because it has been recently shown that more than 50% of non-complaining subjects aged between 30 and 60 have a PLMS index greater than 5.⁹ Finally, none of the participants was taking medication known to affect sleep, sensory functions or motor behaviors at the time of the polysomnographic evaluations.

The SIT was administered prior to the nocturnal polysomnographic recording. It started at approximately 21h15 (\pm 15 minutes) for all subjects. During this test, subjects remained in bed, reclined at a 45° angle with their legs outstretched. Subjects were instructed to avoid moving voluntarily during the SIT. Surface EMG from right and left anterior tibialis muscles were used to quantify leg movements. Criteria for scoring leg movements during the SIT were recently revised.¹⁰ That study recommends scoring all movements lasting 0.5 to 10 seconds, separated by an interval between 4 and 90

seconds and occurring in series of 4 consecutive movements. The SIT PLM index represents the number of periodic leg movements per hour of immobility.

Leg discomfort was measured during the SIT by a visual analogue scale (VAS) connected to an electronic device (Symtrack, 1.1, STYREX, Sweden). This apparatus gives an auditory signal every five minutes, at which time the patient is required to estimate his leg discomfort on a 100-millimeter horizontal bar. The descriptors “no discomfort” and “extreme discomfort” were used at the left and right endpoints of the VAS, respectively. The scoring of leg discomfort is automatically converted to a 0 to 100 scale. Twelve values are obtained (one every 5 minutes for 60 minutes). The mean leg discomfort score (SIT MDS) represents the average value of these 12 measures. The maximum leg discomfort value (SIT DMax) corresponds to the highest value recorded during the test.

Two-way ANOVAs with one independent factor (Group) and one repeated measure (Time) were performed in order to evaluate changes in both leg discomfort and PLM during the SIT. Contrast analyses were performed to decompose interaction effects. The Huynh-Feldt correction was applied for repeated measures with more than two levels, but original degrees of freedom are reported. The relationships between the age of the subjects, leg discomfort intensity (SIT MDS and SIT DMax), and PLM index during sleep and during the SIT were assessed separately for patients and controls, using Pearson Product-Moment Correlation tests. Between-group differences relative to demographic and polygraphic variables were assessed using Student t-tests for

independent samples. Between-group and correlation analyses were corrected using Bonferroni adjustment for multiple testing. Significance p-level was therefore set at 0.005.

RESULTS

The demographic characteristics of RLS patients and control subjects are summarized in the Table. As expected, patients with RLS showed greater PLMS index, SIT PLM index, SIT MDS and SIT DMax compared to controls. The statistical analyses revealed a significant between-group difference for each of these four variables (see Table).

***** Insert the Table approximately here *****

Correlation analyses performed in RLS patients showed a positive relationship between age and SIT DMax ($r=0.62$; $p<0.004$) but no significant relationship was shown between age and SIT MDS, PLMS or SIT PLM indices. In addition, in RLS patients there was no significant relationship between the PLMS index, the SIT PLM index, the SIT MDS and the SIT DMax. In the control subjects, no relationship was found between the age of subjects and the PLMS index, the SIT PLM index, the MDS or DMax scores. Moreover, in control subjects, none of the four latter parameters were correlated together, except for the SIT MDS which was positively correlated with the SIT DMax ($r=0.92$; $p<0.0001$) as it was for the patient group ($r=0.79$; $p<0.0001$).

Figure 1 illustrates the degree of discomfort during the SIT in both patients and controls. The repeated-measure ANOVA revealed a Group by Time interaction ($F(11,396)=8.95$; $p<0.0001$; $\epsilon=0,17$). Contrast analyses showed that only in RLS patients did leg discomfort progressively increase with the duration of immobility ($p<0.0001$). Control subjects only showed a small increase in leg discomfort during the SIT that did not reach the 0.05 level of significance ($p<0.15$).

The study of individual leg discomfort values revealed that sixteen of nineteen patients (84%) experienced their SIT DMax in the second half of the test, which further stresses the relationship between the duration of immobility and the degree of leg discomfort.

***** Insert Figure 1 approximately here *****

Changes in the average number of PLM per five minutes across the SIT are shown in Figure 2. The repeated-measure ANOVA showed a Group by Time interaction ($F(11,396)=3.50$; $p<0.0001$; $\epsilon=0,46$). Contrast analyses revealed that the number of PLM progressively increased with the duration of immobility in patients ($p<0.00001$), whereas non-significant changes were observed in control subjects.

***** Insert Figure 2 approximately here *****

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study to compare the effects of duration of immobility on both sensory and motor manifestations of RLS in patients and healthy control subjects. Immobility worsens leg discomfort in RLS patients but not in control subjects. After 10 minutes of immobility, between-group comparisons showed significant differences that continued to increase for each subsequent measure until the end of the test. Furthermore, for 84% of the patients, the DMax was observed in the last 30 minutes of the SIT. This result concurs with the clinical observation that leg discomfort of RLS patients occurs at rest and increases with the duration of immobility. We also showed that immobility exacerbates PLM in patients with RLS, but not in controls. However, in RLS patients PLM increased during the first 35 minutes of the SIT and remained stable thereafter. There may be a ceiling effect in the number of PLM that can occur during an interval of 5 minutes. Overall, patients with RLS seem to be much more sensitive to immobility than are control subjects, for both leg discomfort and PLM. These results confirm for the first time the contention of the IRLSSG that symptoms of RLS worsen at rest.

One can question the use of different duration criteria for scoring PLM during the SIT than for scoring PLMS. Recently, we showed that in RLS patients PLM recorded during the SIT can be of longer duration than PLMS.¹⁰ However, 80% of these movements are short (less than 5 seconds) and thus most likely reflect involuntary movements. In our opinion, the longer movements seen on the SIT would, in fact, be

the voluntary prolongation of an otherwise involuntary contraction, occurring with the same periodicity. These longer movements appear to be more prevalent in severe cases of RLS. This issue has been discussed elsewhere.¹⁰

In summary, the results of the present study show that immobility worsens both sensory and motor manifestations of RLS. The sensitivity and specificity of the discomfort scale in comparison with that of the SIT PLM and PLMS indices could not be assessed due to selection criteria; only RLS patients with a PLMS index greater than 10 and control subjects without PLMS were included. Further studies should be performed in large unselected populations of patients with RLS and control subjects in order to assess the discriminative power of PLMS index, SIT LM index, SIT MDS and SIT DMax to diagnose RLS.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the technical staff of the Sleep Disorders Center, Sonia Frenette, Anik Gosselin and Sylvie Rompré for scoring the polysomnographic recordings. We also thank Dominique Petit, PhD, for reviewing and editing the manuscript and Jean Paquet, PhD, for helping with the statistical analyses. Thanks to the Canadian Institutes of Health Research for their financial support (grant to J. Montplaisir and studentships to M. Michaud and A.Desautels).

REFERENCES

1. Walters AS, Group organizer and correspondent of the International Restless Legs Syndrome Study Group. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995;10 (5):634-42.
2. Lavigne GJ, Montplaisir JY. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep* 1994;17(8):739-43.
3. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Habersack J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. *Memory and Morbidity in Augsburg Elderly*. *Neurology* 2000;54:1064-8.
4. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 2000;160:2137-41.
5. Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, *et al*. Immobilization test and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless legs syndrome. *Mov Disord* 1998;13 (2):324-9.
6. Trenkwalder C, Hening W, Walters AS, Campbell SS, Rahman K, Chokroverty S. Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999;14 (1):102-10.
7. Hening WA, Walters AS, Wagner M, *et al*. Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1999;22:901-12.

8. Coleman RM. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: Guilleminault C, ed. *Sleeping And Waking Disorders: Indications And Techniques*. Menlo Park: Addison-Wesley; 1982:265-95.
9. Montplaisir J, Michaud M, Denesle R, Gosselin A. Periodic leg movements are not more prevalent in insomnia or hypersomnia but are specifically associated with sleep disorders involving a dopaminergic impairment. *Sleep Med* 2000;1:163-7.
10. Michaud M, Poirier G, Lavigne G, Montplaisir J. Restless legs syndrome: scoring criteria for leg movements recorded during the Suggested Immobilization Test. *Sleep Med* 2001, 2(4):317-321.

Table 1. Demographic and polygraphic characteristics of patients with RLS and control subjects.

	RLS patients (n=19)	Control subjects (n=19)	p ¹
Age at consultation *	51.5 ± 11.8	48.3 ± 8.4	NS
Gender	12 men/ 7 women	10 men/ 9 women	NA
SIT MDS (in millimeters) *	32.6 ± 15.1	5.7 ± 7.9	< 0.00001
SIT DMax (in millimeters) *	63.4 ± 27.4	13.7 ± 23.0	< 0.00001
SIT PLM index *	88.4 ± 62.6	10.4 ± 20.6	< 0.00002
PLMS index *	57.1 ± 40.1	3.5 ± 3.1	< 0.00002

NS: Not significant

NA: Not applicable

SIT: Suggested immobilization test; MDS: Mean leg discomfort score; DMax: Maximum leg discomfort value; PLM: Periodic leg movements; PLMS:

Periodic leg movements in sleep

** Value expressed as mean and standard deviation*

¹ *Student t-tests*

FIGURE LEGENDS

- Figure 1 Relationship between SIT duration and mean (\pm SEM) leg discomfort scores in both RLS patients and healthy control subjects (* indicates significant contrasts at $p < 0.05$).
- Figure 2 Relationship between SIT duration and average number (\pm SEM) of PLM per five minutes in both RLS patients and healthy control subjects (* indicates significant contrasts at $p < 0.05$).

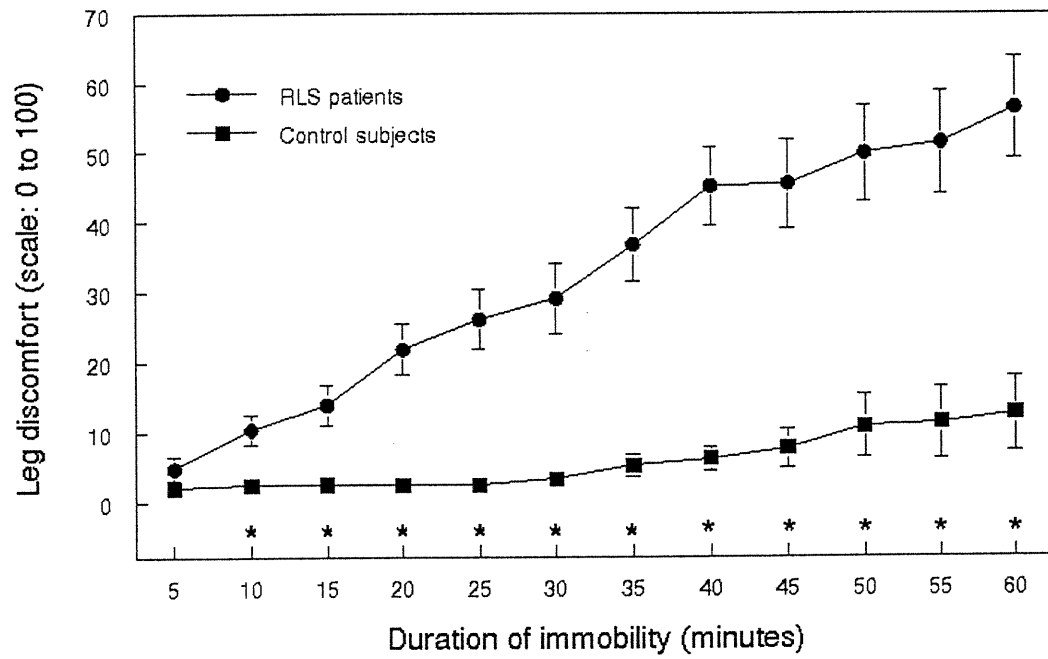


Figure 1

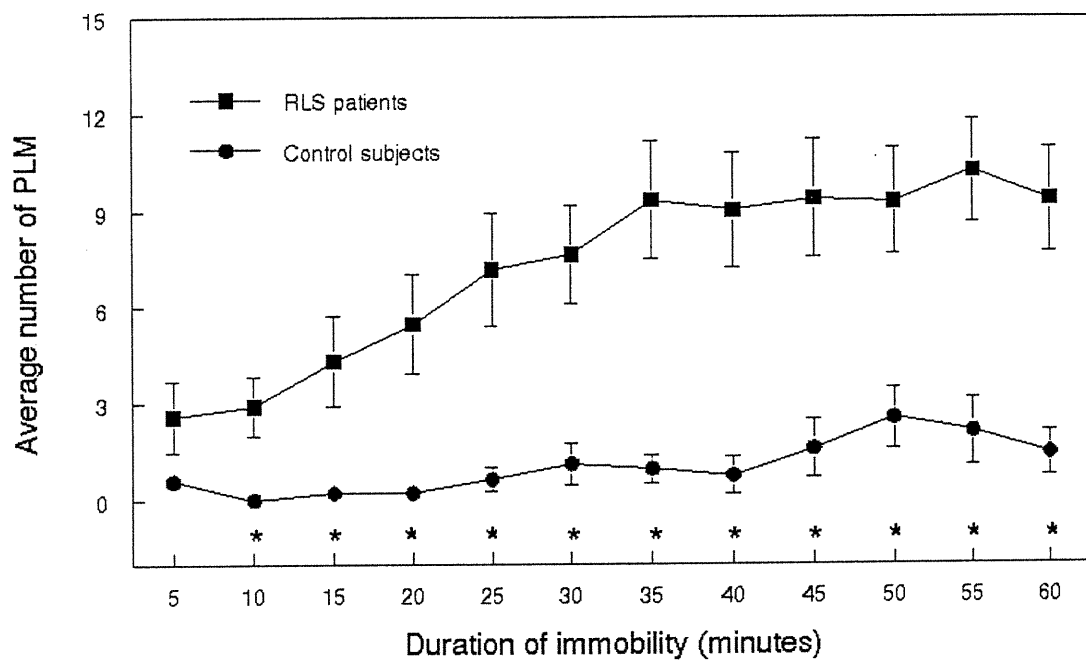


Figure 2

4.6 SIXIÈME ARTICLE

LE DIAGNOSTIC DU SYNDROME D'IMPATIENCES MUSCULAIRES DES JAMBES À L'ÉVEIL EN LABORATOIRE DU SOMMEIL

^{1,2} Martin Michaud, ¹ Jean Paquet, ^{1,3} Gilles Lavigne, ^{1,4} Alex Desautels,
^{1,2} Jacques Montplaisir

¹ Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques, Hôpital du Sacré-Cœur,
Montréal, Canada

² Département de Psychiatrie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Canada

³ Faculté de Médecine Dentaire, Université de Montréal, Canada

⁴ Douglas Hospital et Centre de recherche en Sciences Neurologiques,
Université de Montréal, Canada

ARTICLE SOUS-PRESSE DANS EUROPEAN NEUROLOGY

REPRODUIT AVEC LA PERMISSION DE KARGER

(VOIR LETTRE DE CONFIRMATION EN ANNEXE)

SLEEP LABORATORY DIAGNOSIS OF RESTLESS LEGS SYNDROME

^{1,2} Martin Michaud, ¹ Jean Paquet, ^{1,3} Gilles Lavigne, ^{1,4} Alex Desautels,
^{1,2} Jacques Montplaisir

¹ Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques, Hôpital du Sacré-Cœur,
Montréal, Canada

² Département de Psychiatrie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Canada

³ Faculté de Médecine Dentaire, Université de Montréal, Canada

⁴ Douglas Hospital et Centre de recherche en Sciences Neurologiques,
Université de Montréal, Canada

(Title: 52 characters; Abstract: 168 words; Text: 2628 words)

(References: 29; Figures: 0; Tables: 3)

European Neurology, in press

Reproduced with permission by Karger (see letter in annex)

Running head : PLMW index and SIT MDS for diagnosing RLS

Corresponding author:

Jacques Montplaisir, MD, PhD, CRCPC
Centre d'étude du sommeil et des rythmes biologiques
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
5400 boul. Gouin Ouest
Montréal, Québec, Canada
H4J 1C5
Phone: (514) 338-2693
Fax: (514) 338-2531
E-mail: j-montplaisir@crhsc.umontreal.ca

ABSTRACT

Polysomnographic (PSG) recordings and the Suggested Immobilization Test (SIT) are frequently used to support the clinical diagnosis of restless legs syndrome (RLS). The present study evaluated the discriminant power of five different parameters: 1- index of periodic leg movements during sleep (PLMS), 2- index of PLMS with an associated microarousal (PLMS-arousal), 3- index of PLM during nocturnal wakefulness (PLMW), 4- SIT PLM index and 5- mean subjective leg discomfort score during the SIT (SIT MDS) in one hundred patients with idiopathic RLS and fifty healthy control subjects. Both groups differed significantly on each parameter studied. Furthermore, while the SIT PLM, the PLMS and the PLMS-arousal indices revealed a poor ability to discriminate patients from controls, the PLMW index and the MDS both showed high sensitivity (87 ± 7 and 82 ± 8 , respectively) and specificity (80 ± 11 and 84 ± 10 , respectively) for diagnosing RLS. The combination of these two parameters correctly classified 88% of all subjects with a sensitivity of 82% and a specificity of 100%.

Key words: Restless legs syndrome, Periodic leg movements during sleep, Periodic leg movement during wakefulness, Microarousal, Suggested Immobilization Test, Immobility, Discriminant analyses.

1. INTRODUCTION

Restless legs syndrome (RLS) is a frequent neurological disorder characterised principally by leg paresthesia and motor restlessness. Three population-based studies conducted respectively on Canadian, German and American populations have estimated the overall prevalence of RLS to be around 10% [1-3].

The diagnosis of RLS relies basically on the presence of four clinical criteria defined by the International Restless Legs Syndrome Study Group [4] in 1995, namely: 1) a desire to move the limbs (mainly the legs) usually associated with paresthesias/dysesthesias, 2) the presence of motor restlessness, 3) the worsening (or an exclusive presence) of symptoms at rest with at least partial or temporary relief being provided by activity and 4) the worsening of symptoms in the evening and/or during the night.

Since then, several attempts have been made to develop objective methods for diagnosing RLS. Polysomnographic (PSG) recordings have revealed the presence of periodic leg movements during sleep (PLMS) in a majority of patients presenting this condition [5]. Therefore, an elevated PLMS index representing the number of PLM per hour of sleep, is frequently used to support the clinical diagnosis of RLS. However, it is not uncommon to see patients with severe RLS who do not have PLMS. Recently, a study conducted on a small sample of 16 patients with severe RLS and 16 controls showed that a PLMS index of 8 during one night of PSG discriminates patients from controls with a sensitivity of 68% and a specificity of 75% [6]. In addition, PLMS are

also found in many other sleep disorders, especially among those involving a dopaminergic impairment [7] such as narcolepsy [8], and REM sleep behavior disorder [9]. They are also present in sleep apnea syndrome [10] and in a large percentage of uncomplaining subjects, especially with advancing age [7,11-17]. Therefore, the diagnostic value of the PLMS index for RLS remains uncertain.

Other PSG parameters studied with regards to RLS diagnosis include the index of periodic leg movements during nocturnal wakefulness (PLMW) also designated as periodic leg movements while awake and the index of PLMS associated with microarousal (PLMS-arousal) [18-21]. However, no study has compared these parameters between RLS and normal subjects.

A second method that has been used to diagnose RLS is the Suggested Immobilization Test (SIT). This method allows quantification of leg movements from right and left anterior tibialis muscles surface electromyogram (EMG) during a one-hour period of immobility prior to bedtime. The SIT has been validated in a small sample of patients controls; the presence of 40 leg movements during this test was found to have both a high sensitivity ($81\% \pm 19$) and a high specificity ($81\% \pm 19$) for diagnosing RLS [6]. Recently, a leg discomfort scale was added to the original SIT procedure. This scale was administered every five minutes during the SIT in order to evaluate the sensory component of RLS [22]. However, the sensitivity and the specificity of this method have not yet been assessed.

The aim of the present study was to compare the sensitivity, the specificity, and the discriminant power of nocturnal polygraphic and evening SIT parameters for diagnosing RLS in a large cohort of patients with RLS and healthy control subjects.

2. METHODS

2.1. Population

One hundred patients (60 women and 40 men; mean age (SD) at consultation: 48.8 (11.5) yrs) diagnosed with primary RLS were selected for this study. All these patients fulfilled the four clinical criteria of RLS defined by the International RLS Study Group [4]. The exclusion criteria were the presence of any psychiatric or neurological disorders other than RLS, the use of medications or drugs known to affect sleep, motor behaviours or sensory functions for at least one week prior the PSG recording, the presence of medical conditions frequently associated with RLS such as anemia, uremia, rheumatoid arthritis, fibromyalgia, and peripheral neuropathy, and the presence of any other sleep disorders associated with PLMS, namely narcolepsy, REM sleep behavior disorder and obstructive sleep apnea syndrome. These conditions were ruled out by a clinical evaluation and appropriate laboratory tests such as hemogram, serum urea, creatinine levels and PSG.

Fifty healthy control subjects (29 women and 21 men; mean age (SD): 48.4 (9.2) yrs) recruited from an advertisement in a local newspaper also entered this study. These subjects were free of sleep complaint and showed regular sleep schedule with habitual

bedtime between 21h00 and midnight, as revealed by sleep diaries completed two weeks prior to the PSG. In addition to the four clinical characteristics of RLS, none of the controls had any of the above mentioned exclusion criteria. However, subjects with PLMS were not excluded since the aim of the study was also to assess the specificity of the PLMS index for the diagnosis of RLS. This study was approved by the University/Hospital ethics committee. Every control subject signed a consent form before entering this study and was paid for his/her participation.

2.2. Measures

All participants underwent one night of polysomnography in the sleep laboratory. Electrooculogram (EOG), chin EMG, and electroencephalogram (EEG) (C₃-A₂ and O₂-A₁ leads) were used to score sleep stages according to Rechtschaffen and Kales' method [23]. Microarousals (MAs) were scored according to the ASDA's criteria [24] from either the central or the occipital EEG derivation. The microarousal index (MA index) represents the number of MAs per hour of sleep. Respiration was monitored with an oronasal thermistor and a thoracic strain gauge whereas oxygen saturation (SaO₂) was continuously recorded by a transcutaneous finger pulse oxymeter. Surface EMGs from right and left anterior tibialis muscles were recorded to score PLM according to the method developed by Coleman, i.e. only a series of 4 or more consecutive movements lasting 0.5 to 5 seconds and occurring at intervals of 4 to 90 seconds [25]. Three indices of PLM were reported for each participant, namely 1) the PLMS index representing the number of PLM per hour of sleep, 2) the index of PLMS associated with MA (PLMS-arousal index) representing the hourly number of PLM with an associated MA, i.e. a

MA occurring within two seconds either before or after the onset of the leg movement and 3) the PLMW index representing the number of PLM per hour of nocturnal wakefulness (starting at lights off and finishing at lights on).

The SIT was administered prior to the PSG recording. It started at approximately 21h15 (± 15 minutes) and lasted one hour. During the SIT, subjects remained in bed, reclined at a 45° angle with their legs outstretched. They were instructed to avoid moving voluntarily for the entire duration of the test. Surface EMGs from right and left anterior tibialis muscles were used to quantify leg movements. The latter were scored according to the criteria recently defined by Michaud *et al.* [26] i.e. all movements lasting between 0.5 to 10 seconds separated by intervals of 4 to 90 seconds and arising in series of at least 4 consecutive movements. The SIT PLM index represents the number of periodic leg movements per hour of immobility. Leg discomfort was measured during the SIT by a visual analog scale (VAS) connected to an electronic device (Symtrack, 1.1, STYREX, Sweden). Every five minutes during the test, the electronic device gave an auditory signal at which time the subject had to estimate with a moving pointer, his level of leg discomfort on a 100-millimeter horizontal bar. The descriptors “no discomfort” and “extreme discomfort” were used at the left and right endpoints of the VAS. The scoring was automatically converted onto a 0 to 100 scale. Twelve values were obtained (every 5 minutes during 60 minutes). The mean leg discomfort score (SIT MDS) represents the average value of these 12 measures. This method has recently been used to assess the effects of immobility on sensory and motor symptoms of RLS [22].

2.3. Statistical analyses

Between-group differences were assessed for clinical, PSG (sleep latency, sleep efficiency, total sleep time, MA, PLMW, PLMS, and PLMS-arousal indices) and SIT (MDS and PLM index) parameters by Student t-tests for independent variables. The relationship between clinical, PSG and SIT parameters was also assessed separately for patients and controls by Pearson Product-Moment Correlation tests. The effect of gender on PSG and SIT parameters was evaluated using a one-way ANOVA. A 0.05 two-tailed rejection region was adapted for multiple testing using Bonferroni adjustment. Therefore, significance was set at $p < 0.007$ for Student t-tests and at 0.003 for Pearson Product-Moment Correlation tests. In order to determine the sensitivity (number of patients correctly classified), the specificity (number of controls correctly classified), the correct classification rate (number of patients and controls correctly classified among the entire sample), and the area under curve of each parameter studied, receiver-operating characteristic (ROC) curves using a 95 % confidence interval were calculated. This statistical approach also allowed us to determine the cut-off value for each parameter, defined as the value that most minimised the misclassification of patients and controls. Stepwise linear discriminant analyses were also used to evaluate, among all the parameters studied, which combination best discriminated both groups.

3. RESULTS

3.1. Descriptive analyses

Table 1 shows the clinical, PSG and SIT characteristics of patients with RLS and

healthy control subjects. As illustrated, patients with RLS showed significantly higher PLMS index, PLMW index, PLMS-arousal index, SIT PLM index, SIT MDS, and sleep latency compared to control subjects (see Table 1). On the other hand, RLS patients had significantly lower sleep efficiency and total sleep time than control subjects. With regards to PLMS, eighteen controls showed an index >5 and nine controls showed an index >10 whereas thirty RLS patients showed an index <10 and sixteen patients showed an index <5 .

***** Insert Table 1 approximately here *****

In RLS patients, a significant positive relationship was seen between the SIT MDS and the SIT PLM index ($r=0.33$; $p=0.001$) whereas a trend for significance was seen between the SIT PLM and PLMW indices ($r=0.25$; $p<0.01$). Significant positive correlations were also found between the PLMW index and both the PLMS ($r=0.30$; $p=0.003$) and PLMS-arousal ($r=0.31$; $p=0.002$) indices. Moreover, the PLMS-arousal and PLMS indices were highly correlated with each other ($r=0.72$; $p<0.001$). Finally, age at consultation appears to be positively correlated with all the PLM-related PSG parameters (PLMW, PLMS, PLMS-arousal indices) although none reach significance. In control subjects, a significant positive relationship was observed only between the PLMW and PLMS indices ($r=0.83$; $p<0.001$). No gender effect was seen for any of the variables listed above either for the patients or the controls.

3.2. Discriminant analyses

Results of the ROC curves are summarised in Table 2. Two parameters, namely the SIT MDS and the PLMW index obtained during the PSG yielded a correct classification rate over 80%, the best being the PLMW index with a classification rate of 84%. These parameters were followed by the PLMS index, the SIT PLM index and the PLMS-arousal index, which correctly classified 77.3%, 69.3% and 68% of all subjects, respectively. The highest sensitivity was obtained with the PLMW index (87%) followed by the MDS (82%). Conversely, all the parameters yielded a specificity over 80% except for the PLMS index, which appeared to be less specific (76%). The study of the area under ROC curves for each parameter revealed that the PLMW index best discriminated the patients from the controls. The use of the leg discomfort scale during the SIT (MDS) also appeared to discriminate RLS patients from controls. On the other hand, stepwise linear discriminant analyses showed that among all the combinations of the five parameters studied, the combination of PLMW index and SIT MDS best discriminated between the two groups ($p < 0.0001$). This combination correctly classified 88% of all subjects with a sensitivity of 82% and a specificity of 100%.

***** Insert Table 2 approximately here *****

Although significant positive relationships were seen between the SIT MDS and the SIT PLM index and between the PLMW and PLMS indices in patients with RLS, some of them showed discrepant results with regards to those parameters. Indeed, discrepancy between the SIT MDS and the SIT PLM index were seen in 40 patients. Among them,

30 patients showed a positive SIT MDS (>11) associated with a negative SIT PLM index (≤ 12) and conversely 10 patients showed a negative SIT MDS (≤ 11) associated with a positive SIT PLM index (>12). Discrepant results between the PLMW and PLMS indices were seen in 23 patients, 16 patients showing a positive PLMW index (>15) associated with a negative PLMS index (≤ 7) and 7 patients showing a positive PLMS index (>7) associated with a negative PLMW index (≤ 15).

4. DISCUSSION

The results of the present study showed for the first time that the PLMW index and the SIT MDS are very sensitive parameters for diagnosing RLS. When taken together, these two parameters correctly classified 88% of all subjects studied and yielded a specificity of 100%. Therefore, these two parameters may represent valuable tools for diagnosing RLS in the context of clinical practice or research on this condition.

However, further studies will be needed to properly assess the specificity of these measures by comparing RLS patients and patients with other sleep, sensory or motor disorders. For example, the PLMW index may be higher in patients with insomnia. Several insomniacs without RLS report feeling restless while trying to initiate sleep and some of them do show an elevated PLMW index. Therefore, the sensitivity of the PLMW index for diagnosing RLS may be high but its specificity might be lower if other clinical populations are considered. Similarly, the SIT MDS might be elevated in non-RLS patients complaining of leg discomfort, leg paresthesia or dysesthesia, such as

patients with neuropathy, pain syndrome or arthritis. Although, the present study is helpful in comparing RLS patients and normal subjects, further studies will be needed to fully assess the clinical utility of these measures in the differential diagnosis of RLS.

If the high specificity of the SIT MDS is maintained in these studies, this measure could be used alone to support the clinical diagnosis of RLS. The SIT MDS provides several advantages over the PLMW index. First, it is an inexpensive and simple method which does not require the use of PSG or EMG recording. This is a major advantage since the recording and scoring of PLM requires special technical skills and training which are not readily available in all sleep disorders clinics. Moreover, the SIT MDS data are entered and analysed automatically, which eliminates the problem of inter-rater reliability encountered with PLM scoring. In addition, the SIT MDS is available within a few minutes after the end of the test and can be used immediately for the initiation of treatment. Finally, since it does not require EMG recording, the SIT MDS can be measured at home. However, further studies should compare the diagnostic value of this measure with other ambulatory methods recently developed, such as actigraphy [27-29].

The present study also showed that the SIT MDS is more sensitive than the SIT PLM index. It is worth mentioning that, in the present study, a SIT PLM cut-off value of 12 best discriminated patients from controls, which contrasts with the cut-off value of 40 obtained in a previous study performed on 16 patients with RLS and 16 control subjects [6]. This discrepancy is probably due to the difference in patient selection. Indeed, the first study was conducted on severe cases only, while the present study included all

patients who met the four clinical diagnostic criteria for RLS, regardless of the severity of their symptoms. Therefore, a cut-off value of 12 for the SIT PLM is probably more appropriate when testing RLS patients with various degrees of symptom severity.

The PLMS index is probably the PSG parameter most frequently used by clinicians and researchers for supporting the diagnosis of RLS. Our results showed that this parameter correctly classifies 77% of patients and controls, which is slightly higher than what was previously found [6]. However, the present study showed that the PLMS index is less sensitive and specific than the PLMW index. The latter has shown the highest sensitivity of all parameters tested.

The sensitivity and the specificity of the PLMS-arousal index for diagnosing RLS had never been assessed before. Although relatively specific when tested on healthy controls without any sleep, sensory or motor dysfunction, this measure had the lowest sensitivity of all parameters tested and therefore, is not recommended for diagnosing RLS.

The discrepancy between the SIT MDS and the SIT PLM index seen in some RLS patients is mainly characterised by a positive SIT MDS associated with a negative SIT PLM. This observation may be explained by the fact that before undergoing the SIT, subjects were instructed to avoid moving voluntarily for the entire duration of the test. Therefore, patients may experience leg discomfort without producing leg movements. This would mean that, in a significant number of patients, leg movements (even periodic, as represented by the SIT PLM index) may be under voluntary control. This

issue has been discussed previously [26]. The existence of both voluntary and involuntary movements could also explain the discrepancy between the PLMW and PLMS indices. Both types of leg movements are reflected in the PLMW whereas the PLMS index is comprised of only involuntary movements. This further supports the fact that RLS is primarily a disorder of wakefulness rather than a sleep disorder.

In summary, our study showed that the PLMW index and the SIT MDS, taken separately or in combination, accurately discriminated patients with RLS from healthy control subjects. It should be stressed that the SIT MDS and the PLMW index represent direct measures of the two major complaints of patients suffering from RLS, namely unpleasant leg sensations and motor restlessness occurring at rest, in the evening or during the night.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank the technical staff of the Sleep Disorders Center, namely Benoit Adam, Sonia Frenette, Anik Gosselin and Sylvie Rompré for scoring the PSG recordings and Dominique Petit, PhD, for reviewing the manuscript. The authors also thank Daniel Filipini, MD, Livia Fantini, MD and Mario Ducharme, MD for their role in the clinical evaluation of patients and Julie Carrier, PhD, for helping with recruitment of controls and their polysomnographic recording. This research program has been supported by the Canadian Institutes of Health Research (grants to J. Montplaisir and G. Lavigne and studentships to M. Michaud and A. Desautels).

Table 1. Clinical, PSG and SIT characteristics of patients with RLS and healthy control subjects.

	RLS patients	Control subjects	p¹
No of subjects	100	50	
Age at consultation	48.8 ± 11.5 [11.0 – 76.0]	48.4 ± 9.2 [24.0 – 70.0]	NS
Gender	60 women; 40 men	29 women; 21 men	NS
SIT			
- MDS (in millimeters)	31.7 ± 21.0 [0.0 – 90.8]	5.0 ± 6.5 [0.0 – 29.0]	< 0.00001
- PLM index (n/hr)	53.3 ± 62.8 [0.0 – 285.4]	9.0 ± 21.7 [0.0 – 134.0]	< 0.00001
PSG			
- Sleep latency (min)	26.6 ± 32.4 [3.3 – 140.0]	16.0 ± 12.6 [4.3 – 62.0]	< 0.006
- Total sleep time (min)	343.3 ± 97.3 [54.7 – 555.0]	382.9 ± 59.9 [234.0 – 490.3]	< 0.003
- Sleep efficiency (%)	76.0 ± 17.2 [17.3 – 93.0]	84.4 ± 9.4 [59.7 – 97.2]	< 0.0002
- MA index (n/hr)	15.8 ± 8.8 [0.6 – 48.3]	13.7 ± 6.7 [4.6 – 39.1]	NS
- PLMW index (n/hr)	52.9 ± 38.1 [2.7 – 156.6]	8.2 ± 12.6 [0.0 – 51.9]	< 0.00001
- PLMS index (n/hr)	28.2 ± 29.5 [0.0 – 152.1]	4.5 ± 5.6 [0.0 – 21.3]	< 0.00001

- PLMS-arousal index (n/hr)	5.2 ± 5.9	1.1 ± 1.8	< 0.00001
	[0.0 – 28.5]	[0.0 – 8.1]	

- NS: Not significant; SIT: Suggested immobilization test; MDS: Mean leg discomfort score; PLM: Periodic leg movements; MA: Microarousal; PLMW: Periodic leg movements during nocturnal wakefulness; PLMS: Periodic leg movements in sleep

- Value expressed as mean ± standard deviation and [range] (except for gender)

¹ Student t-tests (except for gender for which a Chi-square test was used)

Table 2. Sensitivity, specificity, correct classification, and area under the ROC curve of the PSG and SIT parameters.

	Cutoff	Sensitivity	Specificity	Correct classification*	Area under curve
SIT					
- MDS	11	82 ± 8	84 ± 10	82.7%	88.3%
- PLM index	12	62 ± 10	84 ± 10	69.3%	75.0%
PSG					
- PLMW index	15	87 ± 7	80 ± 11	84.7%	91.7%
- PLMS index	7	78 ± 10	76 ± 12	77.3%	84.3%
- PLMS-arousal index	2	60 ± 10	84 ± 10	68.0%	74.2%

- *SIT: Suggested immobilization test; MDS: Mean leg discomfort score; PLM: Periodic leg movements; PSG: Polysomnography; PLMW: Periodic leg movements during nocturnal wakefulness; PLMS: Periodic leg movements in sleep*

- *Values of sensitivity and specificity are expressed as mean ± 95% confidence interval*

* *Represent the number of patients and controls correctly classified among the entire sample studied (n=150)*

REFERENCES

1. Lavigne GJ, Montplaisir JY. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep* 1994;17:739-743.
2. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Habersack J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. *Memory and Morbidity in Augsburg Elderly*. *Neurology* 2000;54:1064-1068.
3. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 2000;160:2137-2141.
4. Walters AS, Group Organizer and Correspondent, The International Restless Legs Syndrome Study Group. Toward a better definition of the Restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995;10:634-642.
5. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lespérance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: A study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61-65.
6. Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, Lespérance P, Gosselin A, Rompré P, Lavigne G. Immobilization test and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord* 1998;13:324-329.
7. 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;1:163-167.

8. Wittig R, Zorick F, Piccione P, Sicklesteel J, Roth T. Narcolepsy and disturbed nocturnal sleep. *Clin Electroencephalogr* 1983;14:130-134.
9. Schenck CH, Hurwitz TD, Mahowald MW. REM sleep behaviour disorder: An update on a series of 96 patients and a review of the world literature. *Sleep Res* 1993;2:224-231.
10. Fry JM, DiPhillipo MA, Pressman MR. Periodic leg movements in sleep following treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1989;96:89-91.
11. Bixler EO, Kales A, Vela-Bueno A, Jacoby JA, Scarone S, Soldatos CR. Nocturnal myoclonus and nocturnal myoclonic activity in a normal population. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1982;36:129-140.
12. Ancoli-Israel S, Kripke D, Mason W, Kaplan OJ. Sleep apnea and periodic movements in an aging sample. *J Gerontol* 1985;40:419-425.
13. Bliwise D, Petta D, Seidel W, Dement WC. Periodic leg movements during sleep in elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 1985;4:273-281.
14. Crook TH, Kupfer DJ, Hoch CC, Reynolds III CF. Treatment of sleep disorders in the elderly. In: Meltzer HY, ed. *Psychopharmacology: The third generation of progress*. New York: Raven Press, 1987:1159-65.
15. Mosko SS, Dickel MJ, Paul T, LaTour T, Dhillon S, Ghanim A, Sassin JF. Sleep apnea and sleep-related periodic leg movements in community resident

- seniors. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:502-508.
16. Bannerman C. Sleep disorders in the later years. *Postgrad Med J* 1988;84:265-274.
17. Youngstedt SD, Kripke DF, Klauber MR, Sepulveda RS, Mason WJ. Periodic leg movements during sleep and sleep disturbances in elders. *J Gerontol* 1998;53A (5):M391-M394.
18. Wetter TC, Stiasny K, Kohnen R, Oertel WH, Trenkwalder C. Polysomnographic sleep measures in patients with uremic and idiopathic restless legs syndrome. *Mov Disord* 1998;13:820-824.
19. Nicolas A, Michaud M, Lavigne G, Montplaisir J. The influence of sex, age and sleep/wake state on characteristics of periodic leg movements in RLS patients. *Clin Neurophysiol* 1999;110(7):1168-1174.
20. Karadeniz D, Ondze B, Besset A, Billiard M. EEG arousals and awakenings in relation with periodic leg movements during sleep. *J Sleep Res* 2000;9:273-277.
21. Saletu M, Anderer P, Saletu B, Hauer C, Mandi M, Oberndorfer S, Zoghalmi A, Saletu-Zyhlarz G. Sleep laboratory studies in restless legs syndrome patients as compared with normals and acute effects of ropinirole. 2. Findings on periodic leg movements, arousals and respiratory variables. *Neuropsychobiology* 2000;41:190-199.
22. Michaud M, Lavigne G, Desautels A, Poirier G, Montplaisir J. Effects of immobility on sensory and motor symptoms of restless legs syndrome. *Mov*

- Disord 2002; 17:112-115.
23. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Brain Information Service/Brain Research Institute, Los Angeles, CA,1968.
 24. American Sleep Disorders Association. EEG arousal: Scoring rules and examples. Sleep 1992;15:174-184.
 25. Coleman RM. Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: Guilleminault C, ed. Sleeping And Waking Disorders: Indications And Techniques. Menlo Park: Addison-Wesley, 1982:265-95.
 26. Michaud M, Poirier G, Lavigne G, Montplaisir J. Restless legs syndrome: scoring criteria for leg movements recorded during the Suggested Immobilization Test. Sleep Med 2001;2(4):317-321.
 27. Kazenwadel J, Pollmacher T, Trenkwalder C, Oertel WH, Kohnen R, Kunzel M, Kruger HP. New actigraphic assessment method for periodic leg movements (PLM). Sleep 1995;18(8):689-697.
 28. Sforza E, Zamagni M, Petiav C, Krieger J. Actigraphy and leg movements during sleep: a validation study. J Clin Neurophysiol 1999;16:154-160.
 29. Gorny SW, Allen RP, Krausman DT, Cammarata J. Initial demonstration of the accuracy and utility of an ambulatory, three-dimensional body position monitor with normals, sleepwalkers and restless legs patients. Sleep Med 2001;2:135-143.

5. DISCUSSION

Les objectifs généraux visés par cette thèse étaient de préciser les caractéristiques cliniques et polygraphiques du SIME et de développer des instruments de laboratoire permettant d'améliorer le diagnostic de cette maladie. Dans un premier temps, nous avons donc complété la description clinique du SIME en déterminant la prévalence d'impatiences musculaires au niveau des membres supérieurs dans une grande population de patients atteints du SIME. Dans un deuxième temps, nous avons précisé les caractéristiques polygraphiques de jour et de nuit du SIME. À ce niveau, nous nous sommes donc intéressés à la fois aux mouvements périodiques des bras (MPB) et aux mouvements périodiques des jambes (MPJ) à l'éveil et en sommeil. Parallèlement à ces études, nous avons évalué, à l'aide du TIS, les effets d'une immobilisation prolongée sur les symptômes sensoriels et moteurs du SIME. Enfin, nous avons évalué la puissance discriminante de ces différents paramètres polygraphiques pour diagnostiquer le SIME.

5.1. Symptômes sensoriels et moteurs aux membres supérieurs.

Notre première étude a démontré qu'une grande proportion de patients atteints de SIME idiopathique se plaignent d'impatiences musculaires aux bras. En effet, 48.7% des 230 patients SIME ayant participé à cette étude ont rapporté avoir de tels symptômes. Ce résultat corrobore ceux obtenus dans deux études cliniques effectuées chez un plus petit nombre de patients, lesquelles rapportaient respectivement que 20% et 50% des patients souffrant de SIME idiopathique se plaignent d'impatiences au niveau des membres supérieurs.^{58,68} Ainsi, la présence d'impatiences musculaires au

niveau des bras représente un phénotype relativement fréquent du SIME.

Les patients se plaignant d'impatiences musculaires aux membres supérieurs n'ont pas montré de caractéristiques démographiques et polysomnographiques (âge à la consultation, âge d'apparition de la maladie, durée de la maladie, histoire familiale positive, latence au sommeil, durée du sommeil, index de MPJS et efficacité du sommeil) différentes comparativement aux patients ne s'en plaignant pas. Cependant, nous avons observé une relation étroite entre la sévérité clinique du SIME et la présence d'impatiences musculaires aux membres supérieurs. Ainsi, les patients atteints d'un SIME sévère se plaignent davantage de symptômes aux bras que les patients dont la maladie est de sévérité modérée ou légère. Ceci suggère que la présence d'impatiences musculaires aux membres supérieurs pourrait être considérée comme un marqueur de la sévérité du SIME. D'autres études seront toutefois nécessaires afin de confirmer une telle hypothèse. De ce fait, il serait intéressant d'utiliser l'échelle de sévérité du SIME qui a récemment été développée par l'IRLSSG.¹⁰⁶ Cette échelle, composée de 10 questions, a été validée auprès de 168 patients SIME et 177 contrôles et a démontré d'excellents coefficients de validité et de fidélité (alpha de Cronbach > 0.90, fidélité test-retest de 0.701). Par ailleurs, il serait intéressant d'évaluer de façon plus spécifique la présence d'impatiences musculaires à d'autres parties du corps puisque certains patients ont également rapporté des symptômes au niveau du tronc. Il se pourrait par conséquent que les sensations d'inconfort ressenties par les patients sévèrement atteints ne soient pas limitées aux membres inférieurs et supérieurs mais qu'elles soient généralisées.

Dans notre deuxième étude, nous avons montré que plusieurs patients atteints du

SIME présentent des MPB. Ainsi, parmi les 22 patients étudiés en laboratoire, 15 ont présenté un index de MPB supérieur à cinq par heure d'éveil. Toutefois, seulement trois d'entre eux ont présenté des MPB qui persistaient au cours du sommeil. Chez ces derniers, les MPB sont pour la plupart associés temporellement à des MPJS et présentent une périodicité similaire, ce qui suggère qu'ils sont contrôlés par des mécanismes physiologiques communs. À l'éveil, moins de MPB sont associés temporellement à des MPJ. Ceci peut s'expliquer par le fait que les MPB à l'éveil sont composés à la fois de mouvements involontaires et volontaires et qu'il est pratiquement impossible de discriminer ces deux types de mouvements à partir de tracés PSG.

Par ailleurs, notre étude a montré que les patients qui ont un index de MPB à l'éveil supérieur à 5 souffrent d'un SIME dont la sévérité est plus grande que ceux n'ayant peu ou pas de MPB. De plus, les premiers sont plus âgés que les seconds. Ces résultats sont en accord avec ceux de notre étude antérieure qui montraient que la sévérité de la maladie augmente avec l'âge. L'ensemble de ces observations suggère que l'apparition de symptômes aux membres supérieurs représente un stade tardif dans l'évolution de la maladie.

Finalement, la présence d'impatiences musculaires et de mouvements périodiques au niveau des membres supérieurs suggère que les mécanismes physiologiques impliqués dans la phénoménologie sensorielle et motrice du SIME ne sont pas limités aux membres inférieurs. Tel que mentionné précédemment dans la section 2.6.4., différents auteurs ont proposé que le SIME, et plus particulièrement les

MPJ, seraient d'origine spinale.^{6,20,25,49,107,115} Selon ce modèle, les patients avec le SIME présenteraient une hyperexcitabilité de la moelle épinière, qui favoriserait l'activation d'un générateur spinal intrinsèque qui serait localisé caudalement dans la moelle, vraisemblablement au niveau lombo-sacré. Cette hypothèse s'appuie 1) sur les résultats d'études montrant la présence de MPJS chez des patients avec une lésion complète de la moelle épinière aux niveaux cervical, thoracique et lombaire, 2) sur la similarité entre les MPJ et le réflexe de retrait suite à une stimulation douloureuse (réflexe de flexion) qui est d'origine spinale, et 3) sur l'existence d'un groupe de neurones appelé "générateur de patrons centraux", lequel serait localisé au niveau lombo-sacré et permettrait entre autres l'exécution des mouvements rythmiques des membres inférieurs lors de la locomotion. Ce groupe de neurones est bien défini chez l'animal et des travaux récents suggèrent qu'il serait également présent chez l'humain.²⁶ Les résultats de nos deux premières études suggèrent que les mécanismes physiologiques impliqués dans les paresthésies et les mouvements périodiques du SIME ne se limitent pas à la moelle épinière lombo-sacrée et que certaines structures, probablement d'origine supra-spinale, seraient impliquées. Ceci appuie les résultats obtenus en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle qui ont montré une activation de la formation réticulée rostrale du tronc cérébral et du noyau rouge du mésencéphale lors de MPJ de même qu'une activation cérébelleuse ipsilatérale et une activation controlatérale du thalamus lors de paresthésies aux jambes chez des patients SIME.¹⁴ Toutefois, d'autres études en imagerie fonctionnelle s'avéreront nécessaires afin de déterminer si les structures cérébrales impliquées dans la genèse des symptômes sensoriels et moteurs au niveau des membres supérieurs sont les mêmes que celles pour les membres inférieurs.

5.2. Caractéristiques des manifestations motrices du SIME à l'éveil et en sommeil.

Dans notre troisième étude, nous avons procédé à l'étude des caractéristiques électrophysiologiques des MPJ chez 100 patients atteints du SIME. Dans un premier temps, nous n'avons démontré aucune différence significative entre les caractéristiques des MPJ chez les hommes et chez les femmes, ce qui suggère que le genre affecte peu les MPJ. À l'opposé, l'âge exerce une influence significative sur les MPJ. En effet, les indices de MPJ à l'éveil (MPJE) augmentent de façon progressive avec l'âge. Un tel résultat appuie par conséquent l'hypothèse émise dans nos deux études précédentes, à savoir qu'il y aurait une augmentation de la sévérité des symptômes du SIME avec le vieillissement. Quant aux MPJS, aucune corrélation n'a été observée entre l'index de MPJ par heure de sommeil et l'âge. Cette observation laisse croire que l'index de MPJE serait un meilleur marqueur de la sévérité du SIME que l'index de MPJS, ce qui appuie entre autre l'hypothèse voulant que le SIME soit une maladie de l'éveil plutôt qu'une maladie du sommeil.

L'âge n'exerce aucune influence sur la durée des MPJ tant à l'éveil qu'en sommeil mais il affecte leur périodicité. En effet, on observe avec le vieillissement une diminution marquée des intervalles inter-mouvements (IIM). Cette diminution semble toutefois indépendante de l'augmentation du nombre de MPJ ou de la redistribution des mouvements dans le cycle éveil/sommeil, ce qui suggère que les propriétés intrinsèques du générateur de MPJ changent au cours du vieillissement. Par ailleurs, nous avons montré que la durée, la périodicité et l'index de MPJ sont modulés par le cycle éveil/sommeil. Ainsi, la durée des MPJ est plus longue à l'éveil et elle diminue de façon

progressive en sommeil, des stades 1 et 2 au SLP puis au SP, qui présente non seulement les durées les plus courtes mais les indices les plus bas. Quant aux IIM, ils augmentent de façon progressive de l'éveil au SLP pour enfin retourner à une valeur comparable à celle observée à l'éveil lors du SP.

- La diminution marquée de la durée et de l'index de MPJ au cours du SP peut s'expliquer par l'inhibition motrice typique à ce stade de sommeil. Cependant, le fait que certains MPJ surviennent en SP suggère que l'inhibition motrice exercée sur les motoneurones spinaux par le tronc cérébral n'est pas complète, du moins chez les patients SIME. Pour ce qui est de la périodicité des MPJS, certaines indications nous laissent croire qu'elle serait contrôlée par un oscillateur qui est également responsable de la fluctuation d'autres fonctions physiologiques telles que la respiration, le rythme cardiaque et la pression artérielle. En effet, il a été démontré que ces fonctions présentent une périodicité variant entre 20 et 40 secondes, ce qui se compare étroitement à celle des MPJS.⁵² Récemment, des études ont montré que l'être humain présente au cours du sommeil des variations périodiques de l'EEG, lesquelles oscillent à une fréquence d'environ 1 à toutes les 20 à 40 secondes,⁹¹ un phénomène connu sous le nom de "cyclic alternating pattern (CAP)". Certains auteurs ont proposé que le CAP pourrait être à l'origine de la périodicité des MPJS.⁶⁹ Le fait que les IIM soient comparables en SP et en éveil suggère que l'excitabilité de l'oscillateur responsable de la genèse des MPJS est semblable lors de ces deux états physiologiques. Le SP et l'éveil partage plusieurs caractéristiques, notamment un EEG désynchronisé et la présence d'activité gamma. D'autres phénomènes pathologiques comme les décharges

épileptiques inter-critiques ont aussi une fréquence semblable en éveil et en SP ce qui souligne la similarité de ces deux états physiologiques.

Le deuxième objectif de ce volet était de caractériser les mouvements des jambes observés à l'éveil lors du TIS et de développer des critères permettant de les quantifier. Dans un premier temps, nous avons observé que la durée des MPJ enregistrés lors du TIS était supérieure à celle des MPJS et des MPJE. Ainsi, bien que la majorité des MPJ lors du TIS ait présenté une durée inférieure à 5 secondes (comme c'est le cas pour les MPJE et MPJS), plusieurs mouvements ont duré entre 5 et 10 secondes. Cette durée plus longue des MPJ au cours du TIS peut s'expliquer par la présence d'une composante volontaire ayant pour but d'apaiser les sensations d'inconfort. En effet, il a été démontré que lors du TIS, les paresthésies sont étroitement associées aux MPJ et que dans la majorité des cas elles surviennent après le début du mouvement.⁷¹

La périodicité des MPJ lors du TIS est également différente de celle des MPJS ou des MPJE. Ce dernier résultat peut surprendre compte tenu que les MPJE et les MPJ lors du TIS sont tous les deux enregistrés à l'état d'éveil. Dans notre étude précédente nous avons montré que les IIM étaient plus courts à l'éveil qu'en sommeil et qu'ils augmentaient progressivement du stade 1 au SLP, ce qui suggère une étroite association entre la périodicité des mouvements des jambes et le niveau de vigilance. À cet effet, nous croyons que le niveau de vigilance observé lors du TIS est plus élevé que celui observé lors des éveils nocturnes puisque lors du TIS, les patients sont contraints à l'immobilité ce qui aggrave leur symptomatologie, les rendant ainsi plus attentifs à leurs

symptômes et, par conséquent, plus alertes. Ceci pourrait expliquer les différences observées entre la périodicité des MPJE et celle des MPJ lors du TIS. Des analyses détaillées de la composante spectrale de l'EEG lors du TIS et des périodes d'éveil nocturne s'avèreront toutefois nécessaires afin de confirmer une telle hypothèse. Par ailleurs, il serait intéressant de vérifier si les changements périodiques des fonctions autonomiques (rythme cardiaque, respiration, pression artérielle) et de l'EEG (CAP) décrits lors du sommeil et associés aux MPJS (voir étude précédente) sont également présents à l'éveil, et plus particulièrement lors du TIS.

Enfin, nos analyses ont montré que lors du TIS, plus de 90% des MPJ satisfont aux critères de périodicité (i.e. intervalle inter-mouvements de 4 à 90 secondes et série de 4 mouvements) définis par Coleman pour quantifier les MPJS.¹⁷ Cependant, 16.4% des mouvements ont présenté une durée supérieure à 5 secondes, ce qui suggère que le critère de durée maximale utilisé pour les MPJS n'est pas approprié pour les MPJ lors du TIS. Par conséquent, nous proposons de modifier le critère de durée maximale de 5 à 10 secondes et d'utiliser les autres critères de Coleman¹⁷ afin de quantifier les MPJ lors du TIS, ce qui permet d'augmenter la sensibilité du TIS pour diagnostiquer le SIME.

5.3. Effets de l'immobilité sur les symptômes sensoriels et moteurs du SIME.

Dans notre cinquième étude, nous avons évalué l'influence de l'immobilité sur les symptômes sensoriels et moteurs du SIME à l'aide du TIS. Nous avons utilisé les critères définis dans l'étude précédente pour quantifier les MPJ et nous avons utilisé un appareil électronique doté d'une échelle analogique afin de mesurer la sévérité des

symptômes sensoriels. Cet appareil était programmé pour émettre un indicatif sonore à toutes les 5 minutes. À ce moment, le sujet devait estimer sur une échelle analogique de 100 millimètres l'inconfort ressenti au niveau de ses jambes.

Notre étude a démontré que l'immobilité aggrave l'inconfort aux membres inférieurs chez les patients atteints du SIME. Ainsi, après seulement dix minutes d'immobilisation, les patients ont présenté un niveau d'inconfort moyen significativement plus élevé que celui des sujets contrôles et la différence entre ces deux groupes a augmenté de façon progressive jusqu'à la fin du test. Ainsi, chez 84% des patients le niveau maximal d'inconfort est survenu lors de la deuxième moitié du test. Ces deux résultats appuient donc les observations cliniques montrant que dans le SIME, les sensations d'inconfort (paresthésies) surviennent principalement au repos et qu'elles sont aggravées par une immobilisation prolongée. Quant aux MPJ, nous avons également montré qu'ils sont aggravés par l'immobilité chez les patients souffrant du SIME mais pas chez les sujets normaux. Toutefois, le nombre de MPJ a augmenté graduellement pendant les 35 premières minutes pour demeurer stable lors des 25 dernières minutes du test, un phénomène qui peut s'expliquer par un "effet plafond" du nombre de MPJ pouvant survenir dans un intervalle de 5 minutes.

Différents facteurs peuvent influencer les résultats obtenus lors du TIS. C'est le cas notamment du moment de la journée où est administré le TIS de même que de la durée du test. En effet, il a été montré récemment que la sévérité des symptômes sensoriels et moteurs du SIME présentent des variations circadiennes avec une intensité

maximale vers 1h00 du matin.^{41,97} Ainsi, les mécanismes physiologiques responsables de la genèse et de la périodicité des mouvements de jambes sont probablement influencés par l'horloge circadienne. Il serait donc intéressant de comparer les caractéristiques des phénomènes sensoriels et moteurs lors de TIS administrés à différents moments sur une période de 24 heures. Dans un autre ordre d'idée, il serait intéressant de prolonger la période d'immobilisation du TIS afin d'observer l'effet sur le décours temporel des MPJ et celui de l'inconfort.

En résumé, notre étude démontre que les patients atteints du SIME semblent beaucoup plus sensibles à l'effet de l'immobilité que les sujets normaux et ce, tant pour l'inconfort ressenti aux jambes que pour les MPJ. Ceci appuie par conséquent un des quatre critères diagnostiques formulés par l'IRLSSG en 1995, selon lequel les symptômes du SIME sont aggravés par le repos.¹⁰⁴

5.4. Développement de méthodes de laboratoire pour diagnostiquer le SIME

Dans la dernière partie de cette thèse, nous avons évalué la puissance discriminante des paramètres polygraphiques décrits précédemment pour diagnostiquer le SIME, i.e. le niveau (score) moyen d'inconfort lors du TIS (SIT MDS), l'index de MPJ au cours du TIS, l'index de MPJS et l'index de MPJE. À ces paramètres, nous avons ajouté l'index de MPJS associés à des micro-éveils, un paramètre fréquemment utilisé afin de caractériser le SIME. Il est à noter que les indices de MPB à l'éveil et en sommeil n'ont pas été retenus dans cette étude parce que seulement la moitié des patients étudiés précédemment présentaient des MPB à l'éveil et moins de 20% en

sommeil.

Notre étude a démontré qu'individuellement l'index de MPJE et le SIT MDS sont les deux paramètres les plus sensibles pour discriminer les patients avec le SIME des sujets contrôles. Lorsque combinés, ces paramètres permettent de classer correctement 88% des patients et des sujets contrôles avec une spécificité de 100%. Ceci laisse croire que ces deux paramètres peuvent s'avérer utiles pour diagnostiquer le SIME et ce, tant dans un contexte clinique qu'expérimental.

Toutefois, d'autres études seront nécessaires afin d'évaluer convenablement la spécificité de ces paramètres en comparant des patients SIME avec des patients présentant d'autres troubles sensoriels ou moteurs ou d'autres maladies du sommeil. À titre d'exemple, il se pourrait que l'index de MPJE soit plus élevé chez les patients insomniaques puisque ceux-ci rapportent bouger beaucoup lorsqu'ils essaient de s'endormir. Des analyses préliminaires nous ont démontré que certains d'entre eux présentent effectivement des indices élevés de MPJE. Par conséquent, bien que la sensibilité de l'index de MPJE pour diagnostiquer le SIME soit élevée, sa spécificité peut être diminuée si d'autres populations cliniques sont considérées. De façon similaire, il se pourrait que le SIT MDS soit élevé chez des patients qui ne sont pas atteints du SIME mais qui se plaignent d'inconfort ou de douleurs aux membres inférieurs comme c'est le cas dans les neuropathies périphériques, l'arthrite ou les douleurs chroniques. Ainsi, des études supplémentaires devront être effectuées afin d'évaluer l'utilité de ces mesures pour le diagnostic différentiel du SIME.

Dans l'éventualité où un haut niveau de spécificité pour le SIT MDS est maintenu dans ces études, nous pourrions envisager d'utiliser seulement ce paramètre afin de supporter le diagnostic clinique du SIME. En effet, le SIT MDS présente plusieurs avantages comparativement à l'index de MPJE. Premièrement, il représente une méthode simple et peu coûteuse qui ne nécessite pas l'utilisation d'appareils polygraphiques et d'enregistrements EMG. Par conséquent, le SIT MDS ne requiert pas que le test soit administré et quantifié par un personnel possédant des habiletés techniques particulières, comme c'est le cas pour les MPJ (MPJE, MPJS et MPJ lors du TIS). Deuxièmement, les données d'inconfort obtenues par l'appareil électronique lors du TIS sont recueillies et analysées automatiquement, ce qui élimine le problème de fidélité inter-évaluateurs rencontré lors de la quantification des MPJ. Troisièmement, les résultats du SIT MDS sont disponibles quelques minutes après la fin du test et permettent ainsi au clinicien de poser rapidement le diagnostic et d'initier rapidement le traitement. Enfin, puisqu'il ne nécessite pas l'utilisation d'un polygraphe, le SIT MDS pourrait être utilisé comme mesure ambulatoire.

Les résultats de notre étude ont également démontré que le SIT MDS est beaucoup plus sensible que l'index de MPJ lors du TIS. De ce fait, il importe de mentionner que dans notre étude, la valeur critique de 12 obtenue pour l'index de MPJ lors du TIS diffère grandement de celle de 40 obtenue dans une étude précédente.⁵⁹ Plusieurs éléments méthodologiques peuvent expliquer cette différence. En effet, la première étude a été effectuée chez un petit nombre (n=16) de patients présentant tous un SIME sévère, alors que dans la seconde étude nous avons inclus un plus grand

nombre (n=100) de patients avec différents niveaux de sévérité. Par conséquent, la valeur critique de 12 pour l'index de MPJ lors du TIS est fort probablement plus représentative de l'ensemble des patients atteints du SIME.

Tel que mentionné dans la section 2.6. de la recension de la littérature, l'index de MPJS représente le paramètre polysomnographique le plus utilisé par les cliniciens et les chercheurs afin de supporter le diagnostic du SIME. Notre étude a montré que ce paramètre permet de discriminer les patients des sujets contrôles avec une sensibilité de 78% et une spécificité de 76%, ce qui est inférieur aux résultats obtenus avec l'index de MPJE (sensibilité de 87% et spécificité de 80%). Ce résultat combiné à ceux de récentes études qui montrent des indices élevés de MPJS non seulement dans le SIME mais aussi dans la narcolepsie, le TCSP et le SAS laissent croire que l'index de MPJS est un paramètre peu spécifique.^{36,76} Par ailleurs, notre étude a montré que l'index de MPJS associés à des micro-éveils, un paramètre qui n'avait pas été inclus dans les analyses discriminantes précédentes, a présenté une bonne spécificité. Toutefois, compte tenu de sa faible sensibilité (60%) nous ne recommandons pas l'utilisation de ce paramètre à des fins diagnostiques pour le SIME.

Bien que des corrélations positives significatives aient été observées entre le SIT MDS et l'index de MPJ lors du TIS et entre les indices de MPJE et de MPJS chez les patients SIME, certains individus ont présenté des résultats divergents entre ces paramètres. Notre étude a montré que les divergences entre l'index de MPJ lors du TIS et le SIT MDS se caractérisent principalement par un SIT MDS positif associé à un index de MPJ négatif. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que les sujets reçoivent,

avant de débiter le test, des consignes leur demandant d'éviter de bouger volontairement (à l'exception des moments où ils doivent indiquer leur niveau d'inconfort sur l'échelle analogique électronique) et ce, pour la durée complète du test. Par conséquent, certains patients SIME semblent présenter des symptômes sensoriels sans toutefois produire de mouvements des jambes. Ceci laisse croire que chez un nombre significatif de patients, les mouvements des jambes (même ceux qui sont périodiques, tels que représenté par l'index de MPJ lors du TIS) pourraient être contrôlés volontairement, une hypothèse qui a d'ailleurs été émise précédemment (voir section 5.2.). La présence de mouvements volontaires et involontaires pourrait également expliquer la divergence observée entre les indices de MPJE et de MPJS chez certains patients. En effet, les deux types de mouvements sont compris dans les MPJE alors que les MPJS ne sont évidemment qu'involontaires. Cette observation supporte, par conséquent, l'hypothèse voulant que le SIME soit une maladie de l'éveil plutôt qu'une maladie du sommeil.

En résumé, nous avons montré que l'index de MPJE et le SIT MDS, utilisés séparément ou en combinaison permettent de discriminer efficacement les patients SIME des sujets normaux. Il importe de mentionner que le SIT MDS et l'index de MPJE représentent des mesures directes des deux plaintes principales des patients SIME, à savoir: des sensations désagréables aux membres inférieurs associées à une augmentation de l'activité motrice, le tout survenant au repos et plus particulièrement en soirée et au cours de la nuit.

6. CONCLUSION

Le SIME est une maladie neurologique récemment définie dont le diagnostic clinique repose sur la présence de quatre symptômes à savoir: 1) la présence d'un besoin irrésistible de bouger les membres inférieurs et/ou supérieurs généralement associé à des paresthésies/dysesthésies; 2) la présence exclusive ou l'aggravation des symptômes au repos et le soulagement, du moins partiel, par le mouvement; 3) une augmentation de l'activité motrice; 4) une apparition préférentielle ou une augmentation de la sévérité des symptômes en fin de soirée ou au cours de la nuit.

Dans la première partie de cette thèse, nous avons précisé les caractéristiques cliniques et polygraphiques du SIME en montrant qu'une grande proportion de patients atteints du SIME se plaignent d'impatiences musculaires au niveau des membres supérieurs et présentent des MPB. La relation étroite entre l'âge des patients, la sévérité clinique du SIME et la présence de symptômes aux membres supérieurs suggère que la sévérité du SIME augmente avec l'âge et que l'apparition de symptômes aux membres supérieurs représente un stade tardif dans l'évolution de la maladie. Dans un autre ordre d'idée, l'étude des caractéristiques des MPJ expérimentés par les patients atteints du SIME nous a montré que ceux-ci sont grandement influencés par l'âge et le cycle éveil-sommeil. L'effet de l'âge sur les MPJ, notamment l'augmentation des indices de MPJE, appuie l'hypothèse d'une aggravation de la sévérité du SIME au cours du vieillissement. Quant à la modulation des MPJ par le cycle éveil/sommeil, elle semble être le reflet de la modulation de l'inhibition motrice au niveau de la moelle épinière au cours de l'éveil

et du sommeil. Toutefois, la présence de MPJ lors du SP, alors que ce dernier se caractérise par une atonie musculaire, suggère que l'inhibition motrice n'est pas complète, du moins chez les patients SIME.

Dans la deuxième partie de cette thèse, nous nous sommes intéressés au diagnostic du SIME par des mesures de laboratoire. Ainsi, nous avons développé un test, le TIS, qui permet de quantifier les symptômes sensoriels et moteurs du SIME. Ce test a permis d'observer que les symptômes du SIME sont aggravés par l'immobilité, ce qui appuie entre autre, un des critères diagnostiques de cette maladie. Subséquemment, nous avons comparé la puissance discriminante des paramètres du TIS avec celle de différentes mesures polysomnographiques telles que l'index de MPJS et l'index de MPJE. Nous avons montré que l'index de MPJE et le score moyen d'inconfort lors du TIS représentent les paramètres les plus sensibles et spécifiques pour discriminer les patients SIME des sujets contrôles. Quant à l'index de MPJS, qui était jusqu'à maintenant le paramètre le plus fréquemment utilisé pour supporter le diagnostic du SIME, il s'est avéré moins sensible et moins spécifique que les deux paramètres mentionnés précédemment. Par conséquent, nous recommandons l'utilisation de l'index de MPJE et/ou du score moyen d'inconfort lors du TIS afin de confirmer le diagnostic clinique du SIME.

En terminant, bien que les résultats de cette thèse aient permis une amélioration substantielle des connaissances sur le SIME, il n'en demeure pas moins que d'autres études s'avéreront nécessaires pour préciser la phénoménologie de cette maladie. Selon

nous, l'une des caractéristiques qui mérite d'être étudiée davantage est la variation circadienne des symptômes du SIME. Ainsi, l'utilisation du TIS, administré à différents moments de la journée, s'avère tout indiquée afin d'étudier cette thématique. Quant au diagnostic du SIME, nous croyons que d'autres études seront nécessaires afin d'évaluer la spécificité de l'index de MPJE et du score moyen d'inconfort lors du TIS avant qu'ils ne deviennent des outils diagnostiques standards. En effet, il serait important de comparer les patients atteints du SIME avec d'autres populations cliniques présentant des symptômes communs telles que des insomniaques, des patients atteints de neuropathies, d'arthrite ou de douleur chronique.

7. RÉFÉRENCES

1. Abele M, Burk K, Laccone F, Dichgans J, Klockgether T. Restless legs syndrome in spinocerebellar ataxia types 1, 2, and 3. *J Neurol* 2001; 248:311-4.
2. Akpınar S. Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol* 1982; 39:739. [letter]
3. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2001; 56:263-5.
4. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Mason W, Kaplan OJ. Sleep apnea and periodic movements in an aging sample. *J Gerontol* 1985; 40:419-25.
5. Bakshi R. Fluoxetine and restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 1996; 142:151-2.
6. 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.
7. Becker PM, Jamieson AO, Brown WD. Dopaminergic agents in restless legs syndrome and periodic limb movements of sleep: response and complications of extended treatment in 49 cases. *Sleep* 1993; 16:713-6.
8. 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.
9. Bliwise D, Petta D, Seidel W, Dement W. Periodic leg movements during sleep in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 1985; 4:273-81.
10. Botez MI. Folate deficiency and neurological disorders in adults. *Med Hypotheses* 1976; 2:135-40.

11. Botez MI, Fontaine F, Botez T, Bachevalier J. Folate-responsive neurological and mental disorders: report of 16 cases. Neuropsychological correlates of computerized transaxial tomography and radionuclide cisternography in folic acid deficiencies. *Eur Neurol* 1977; 16:230-46.
12. Briellmann RS, Rosler KM, Hess CW. Blink reflex excitability is abnormal in patients with periodic leg movements in sleep. *Mov Disord* 1996; 11:710-4.
13. Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R, Marinier R. Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study. *Neurology* 1988; 38:1845-8.
14. Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH, Reiser M, Trenkwalder C. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1997; 41:639-45.
15. Chokroverty S, Jankovic J. Restless legs syndrome: a disease in search of identity. *Neurology* 1999; 52:907-10.
16. Coleman RM. Periodic leg movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: Guilleminault C, ed. *Sleeping and Waking Disorders: Indications and Techniques*. Addison-Wesley, Menlo Park, CA, 1982, pp. 265-295.
17. Coleman RM, Bliwise D, Sajben N, de Bruyn L, Boomkamp A, Menn ME, Dement WC. Epidemiology of periodic movements during sleep. Guilleminault C and Lugaresi E, Eds. *Sleep/Wake Disorders: Natural History, Epidemiology and Long-term Evolution*. Raven Press, New York, 1988, pp. 217-229.
25. Collado-Seidel V, Kohnen R, Samtleben W, Hillebrand GF, Oertel WH, Trenkwalder C. Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:324-8.

20. De Mello MT, Lauro FA, Silva AC, Tufik S. Incidence of periodic leg movements and of the restless legs syndrome during sleep following acute physical activity in spinal cord injury subjects. *Spinal Cord* 1996; 34:294-6.
21. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Ftouhi-Paquin N, Michaud M, Chouinard VA, and Rouleau GA. Dopaminergic neurotransmission and restless legs syndrome: A genetic association analysis. *Neurology* 2001;57:1304-1306.
22. Desautels A, Montplaisir J, Turecki G, and Rouleau GA. Genome-wide scan for predisposing gene for Restless legs syndrome in a large French-Canadian family: Suggestive evidence of linkage. *Sleep* 2001;23:A101.[abstract]
23. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Sequeira A, Verner A, and Rouleau GA. Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet* 2001;69: 1266-1270.
24. Dichgans M., Walther E, Collado-Seidel V, Trenkwalder C, Müller-Myhsok B, Oertel W, Gasser T. Autosomal dominant restless legs syndrome: genetics model and evaluation of 22 candidate genes. *Mov Disord* 1996;11: 87.[Abstract]
25. Dickel MJ, Renfrow SD, Moore PT, Berry RB. Rapid eye movement sleep periodic leg movements in patients with spinal cord injury. *Sleep* 1994; 17:733-8.
26. Dimitrijevis MR, Gerasimenko Y, Pinter MM. Evidence for a spinal central pattern generator in humans. *Ann NY Acad Sci* 1998; 860: 360-376.
27. Droste DW, Krauss JK, Hagedorn G, Kaps M. Periodic leg movements are part of the B-wave rhythm and the cyclic alternating pattern. *Acta Neurol Scand.* 1996; 94:347-52.
28. Earley CJ, Yaffee JB, Allen RP. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pergolide in restless legs syndrome. *Neurology* 1998; 51:1599-602.

29. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 54:1698-700.
30. Earley CJ, Allen RP, Beard JL, Connor JR. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res* 2000; 62:623-628.
31. Ekbom KA. Restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 1945;158:4.
32. Ekbom KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960; 10:868.
33. Fry JM, DiPhillipo MA, Pressman MR. Periodic leg movements in sleep following treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1989; 96:89-91.
34. Garvey MJ, Tollefson GD. Occurrence of myoclonus in patients treated with cyclic antidepressants. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:269-72.
35. Goodman JD, Brodie C, Ayida GA. Restless leg syndrome in pregnancy. *Br Med J* 1988; 297:1101-2.
36. Guilleminault C, Crowe C, Quera-Salva MA, Miles L, Partinen M. Periodic leg movement, sleep fragmentation and central sleep apnoea in two cases: reduction with Clonazepam. *Eur Respir J* 1988; 1:762-5.
37. Guilleminault C, Flagg W. Effect of baclofen on sleep-related periodic leg movements. *Ann Neurol* 1984; 15:234-9.
38. Handwerker JV, Palmer RF. Clonidine in the treatment of "restless leg" syndrome. *N Engl J Med* 1985; 313:1228-9.
39. Heiman EM, Christie M. Lithium-aggravated nocturnal myoclonus and restless legs syndrome. *Am J Psychiatry* 1986; 143:1191-2.

40. Hening WA, Walters A, Kavey N, Gidro-Frank S, Côté L, Fahn S. Dyskinesias while awake and periodic movements in sleep in restless legs syndrome: treatment with opioids. *Neurology* 1986; 36:1363-6.
41. Hening WA, Walters AS, Wagner M, Rosen R, Chen V, Kim S, Shah M, Thai O. Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1999; 22:901-12.
42. Iannaccone S, Zucconi M, Marchettini P, Ferini-Strambi L, Nemni R, Quattrini A, Palazzi S, Lacerenza M, Formaglio F, Smirne S. Evidence of peripheral axonal neuropathy in primary restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995; 10:2-9.
43. Eisensehr I, Wetter TC, Linke R, Noachtar S, Lindeiner Hv, Gildehaus FJ, Trenkwalder C, Tatsch K. Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology* 2001; 57:1307-1309.
44. Kaplan PW, Allen RP, Buchholz DW, and Walters JK. A double-blind, placebo-controlled study of the treatment of periodic limb movements in sleep using carbidopa levodopa and propoxyphene. *Sleep* 1993;16:717-723.
45. Karadeniz D, Ondze B, Besset A, Billiard M Are periodic leg movements during sleep (PLMS) responsible for sleep disruption in insomnia patients? *Eur J Neurol* 2000;7:331-336.
46. Koike N, Hida A, Numano R, Hirose M, Sakaki Y, Tei H. Identification of the mammalian homologues of the *Drosophila timeless* gene, *Timeless1*. *FEBS Lett* 1998;441:427-431.
47. Lavigne GJ, Montplaisir JY. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep* 1994; 17:739-43.
48. Lazzarini A, Walters AS, Hickey K, Coccagna G, Lugaresi E, Ehrenberg BL, Picchietti DL, Brin MF, Stenroos ES, Verrico T, Johnson WG. Studies of

penetrance and anticipation in five autosomal-dominant restless legs syndrome pedigrees. *Mov Disord* 1999; 14:111-6.

49. Lee MS, Choi YC, Lee SH, Lee SB. Sleep-related periodic leg movements associated with spinal cord lesions. *Mov Disord* 1996; 11:719-22.
50. Lin SC, Kaplan J, Burger CD, Fredrickson PA. Effect of pramipexole in treatment of resistant restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:497-500.
51. Lugaresi E, Tassinari CA, Coccagna G, Ambrosetto C. Particularités cliniques et polygraphiques du syndrome d'impatiences des membres inférieurs. *Rev Neurol* 1965; 8:545-555.
52. Lugaresi E, Coccagna G, Montavini M, Lebrun R. Some periodic phenomena arising during drowsiness and sleep in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1972; 32:701-705.
53. Mahowald MW, Schenck CH. REM sleep behavior disorder. In: Thorpy MJ. Ed. *Handbook of Sleep Disorders*. Marcel Dekker, New York, NY, 1990, pp. 567-593.
54. Mendelson WB. Are periodic leg movements associated with clinical sleep disturbance? *Sleep* 1996;19:219-23.
55. Michaud M, Soucy JP, Chabli A, Lavigne G, Montpalsir J. SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *J Neurol* 2002; 249: 164-170.
56. Montagna P, Sassoli DB, Zucconi M, Cirignotta F, Lugaresi E. Clonazepam and vibration in restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 1984; 69:428-30.
57. Montplaisir J, Lorrain D, Godbout R. Restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep: the primary role of dopaminergic mechanism. *Eur Neurol* 1991; 31:41-3.

58. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lespérance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997; 12:61-5.
59. Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, Lespérance P, Gosselin A, Rompré P, Lavigne G. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless legs syndrome. *Mov Disord* 1998; 13:324-329.
60. Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Gomez-Mancilla B. Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. *Neurology* 1999; 52:938-43.
61. 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.
62. Mosko SS, Dickel MJ, Paul T, LaTour T, Dhillon S, Ghanim A, Sassin JF. Sleep apnea and sleep-related periodic leg movements in community resident seniors. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36:502-8.
63. Mosko SS, Nudleman KL. Somatosensory and brainstem auditory evoked responses in sleep-related periodic leg movements. *Sleep* 1986; 9(3):399-404.
64. Muller N, Voderholzer U, Kurtz G, Straube A. Tourette's syndrome associated with restless legs syndrome and akathisia in a family. *Acta Neurol Scand* 1994; 89:429-32.
65. O'Keeffe ST. Restless legs syndrome: a review. *Arch Intern Med* 1996; 156:243-8.
66. O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994; 23:200-3.

67. Ondo W. Ropinirole for restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999; 14:138-40.
68. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology* 1996; 47:1435-41.
69. Parrino L, Boselli M, Buccino GP, Spaggiari MC, Di Giovanni G, Terzano MG. The cyclic alternating pattern plays a gate-control on periodic limb movements during non-rapid eye movement sleep. *J Clin Neurophysiol* 1996;13:314-323
70. Quirion R, Chiueh CC, Everist HD, Pert A. Comparative localization of neurotensin receptors on nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic terminals. *Brain Res* 1985; 327:226-235.
71. Pelletier G, Lorrain D, Montplaisir J. Sensory and motor components of the restless legs syndrome. *Neurology* 1992; 42:1663-6.
72. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 2000; 160:2137-41.
73. 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.
74. Popoviciu L, Asgian B, Delast-Popoviciu D, Alexandrescu A, Petrutiu S, Bagathal I. Clinical, EEG, electromyographic and polysomnographic studies in restless legs syndrome caused by magnesium deficiency. *Rom J Neurol Psychiatry* 1993; 31:55-61.
75. Reynolds G, Blake DR, Pall HS, Williams A. Restless leg syndrome and rheumatoid arthritis. *Br Med J* 1986; 292:659-60.
76. Roger SD, Harris DC, Stewart JH. Possible relation between restless legs and anaemia in renal dialysis patients. *Lancet* 1991; 337:1551.

77. Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. *Memory and Morbidity in Augsburg Elderly*. *Neurology* 2000; 54:1064-8.
78. Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Rinne JO. An FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology* 2000; 54:502-4.
79. Saletu M, Anderer P, Saletu B, Hauer C, Mandl M, Oberndorfer S, Zoghalmi A, Saletu-Zyhlarz G. Sleep laboratory studies in restless legs syndrome patients as compared with normals and acute effects of ropinirole. 2. Findings on periodic leg movements, arousals and respiratory variables. *Neuropsychobiology* 2000; 41:190-9.
80. Salih AM, Gray RE, Mills KR, Webley M. A clinical, serological and neurophysiological study of restless legs syndrome in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33:60-3.
81. Schols L, Haan J, Riess O, Amoiridis G, Przuntek H. Sleep disturbance in spinocerebellar ataxias: is the SCA3 mutation a cause of restless legs syndrome? *Neurology* 1998; 51:1603-7.
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.
83. Staedt J, Stoppe G, Kogler A, Munz D, Riemann H, Emrich D, Rütger E. Dopamine D2 receptor alteration in patients with periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus). *J Neural Transm* 1993;93:71-74.
84. Staedt J, Stoppe G, Kogler A, Riemann H, Hajak G, Munz DL, Emrich D, Rütger E. Single photon emission tomography (SPET) imaging of dopamine D2 receptors in the course of dopamine replacement therapy in patients with nocturnal myoclonus syndrome (NMS). *J Neural Transm* 1995;99:187-193.

85. Staedt J, Stoppe G, Kogler A, Riemann H, Hajak G, Munz DL, Emrich D, Ruther E. Nocturnal myoclonus syndrome (periodic movements in sleep) related to central dopamine D2-receptor alteration. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995; 245:8-10.
86. Staedt J, Wassmuth F, Ziemann U, Hajak G, Ruther E, Stoppe G. Pergolide: treatment of choice in restless legs syndrome (RLS) and nocturnal myoclonus syndrome (NMS). A double-blind randomized crossover trial of pergolide versus L-dopa. *J Neural Transm* 1997; 104:461-8.
87. Strang RR. The symptom of restless legs. *Med J Aust* 1967; 1:1211-3.
88. Sun ER, Chen CA, Ho G et al. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998; 21:371-7.
89. Tarquini B. Iron metabolism: clinical chronobiological aspects. *Chronobiologia* 1978; 5:315-36.
90. Terao T, Terao M, Yoshimura R, Abe K. Restless legs syndrome induced by lithium. *Biol Psychiatry* 1991; 30:1167-70.
91. Terzano MG, Mancina D, Salati MR, Costani G, Decembrino A, Parrino L. The cyclic alternating pattern as a physiologic component of normal NREM sleep. *Sleep* 1985; 8:137-145.
92. Trenkwalder C, Bucher SF, Oertel WH, Proeckl D, Plendi H, Paulus W. Bereitschaftspotential in idiopathic and symptomatic restless legs syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 89:95-103.
93. Trenkwalder C, Stiasny K, Pollmächer T, Wetter TC, Schwarz J, Kohnen R, Kazenwadel J, Ramm S, Oertel WH. L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. *Sleep* 1995; 18:681-8.

94. Trenkwalder C, Seidel VC, Gasser T, Oertel WH. Clinical symptoms and possible anticipation in a large kindred of familial restless legs syndrome. *Mov Disord* 1996; 11:389-94.
95. Trenkwalder C, Walters AS, Hening W. Periodic limb movements and restless legs syndrome. *Neurol Clin* 1996; 14:629-50.
96. Trenkwalder C, Walters AS, Hening WA, Chokroverty S, Antonini A, Dhawan V, Eidelberg D. Positron emission tomographic studies in restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999; 14:141-5.
97. Trenkwalder C, Hening WA, Walters AS, Campbell SS, Rahman K, Chokroverty S. Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999; 14:102-10.
98. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: ^{18}F -dopa and ^{11}C -raclopride PET studies. *Neurology* 1999; 52:932-7.
99. van Alfen N, Sinke RJ, Zwarts MJ, Gabreels-Festen A, Praamstra P, Kremer BP, Horstink MW. Intermediate CAG repeat lengths (53,54) for MJD/SCA3 are associated with an abnormal phenotype. *Ann Neurol* 2001; 49:805-7.
100. Walters AS, Coleman RG, Hening W, Grasing K, Chokroverty S. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of clonidine in restless legs syndrome. *Sleep* 1996; 19:52-8.
101. Walters AS, Hening WA, Kavey N, Chokroverty S, Gidro-Frank S. A double-blind randomized crossover trial of bromocriptine and placebo in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 1988; 24:455-8.
102. Walters AS, Hening WA, Chokroverty S. Review and videotape recognition of idiopathic restless legs syndrome. *Mov Disord* 1991; 6:105-110.
103. Walters AS, Wagner ML, Hening WA, Grasing R, Mills S, Chokroverty S, Kavey N. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a

- randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993; 16:327-32.
104. Walters AS. Group organizer and correspondent for the International restless legs syndrome study group. Toward a better definition of the restless legs syndrome. *Mov Disord* 1995; 10:634-42.
 105. Walters AS, Hickey K, Maltzman J, Verrico T, Joseph D, Hening W, Wilson V, Chokroverty S. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. *Neurology* 1996; 46:92-5.
 106. Walters AS, Hening WA, Rosen R, LeClerq C, Hirsch LC, Dhar A. A test of the reliability and validity of a brief, patient-completed severity questionnaire for the restless legs syndrome: The International RLS study group rating scale. *Sleep* 2001; 24:A356.
 107. Watanabe S, Ono A, Naito H. Periodic leg movements during either epidural or spinal anesthesia in an elderly man without sleep-related (nocturnal) myoclonus. *Sleep* 1990; 13:262-6.
 108. Wechsler LR, Stakes JW, Shahani BT, Busis NA. Periodic leg movements of sleep (nocturnal myoclonus): an electrophysiological study. *Ann Neurol* 1986; 19:168-73.
 109. Wetter TC, Stiasny K, Kohnen R, Oertel WH, Trenkwalder C. Polysomnographic sleep measures in patients with uremic and idiopathic restless legs syndrome. *Mov Disord* 1998; 13:820-4.
 110. Wetter TC, Stiasny K, Winkelmann J, Buhlinger A, Brandenburg U, Penzel T, Medori R, Rubin M, Oertel WH, Trenkwalder C. A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 1999; 52:944-50.
 111. Willis, T. *De Anima Brutorum*. London, England, Wells and Scott, 1672.

112. Willis, T. The London practice of physick. London, Bassett and Crooke, 1685.
113. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, Gasser T, Dichgans M, Yassouridis A, Trenkwalder C. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000; 23:597-602.
114. Wittig R, Zorick F, Piccione P, Sicklesteel J, Roth T. Narcolepsy and disturbed nocturnal sleep. *Clin Electroencephalogr* 1983; 14:130-4.
115. Yokota T, Hirose K, Tanabe H, Tsukagoshi H. Sleep-related periodic leg movements (nocturnal myoclonus) due to spinal cord lesion. *J Neurol Sci* 1991; 104:13-8.

8. ANNEXES

8.1 ACCORD DES COAUTEURS ET PERMISSION DES ÉDITEURS

ACCORD DES COAUTEURS

1. Identification de l'étudiant et du programme

Nom de l'étudiant: Martin Michaud

Programme: Doctorat (PhD) en Sciences biomédicales

Institution: Faculté de médecine – Université de Montréal

2. Description de l'article

Michaud M, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. Arm restlessness in patients with restless legs syndrome. *Movement Disorders* 2000;15(2):289-293.

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que *Martin Michaud* inclue cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre "*Développement d'outils diagnostiques pour le syndrome d'impatiences musculaires des jambes à l'éveil*".

Allal Chabli

Coauteur

5-12-2001

Date

Gilles Lavigne

Coauteur

3-12-01

Date

Jacques Montplaisir

Coauteur

5-12-01

Date

ACCORD DES COAUTEURS

1. Identification de l'étudiant et du programme

Nom de l'étudiant: Martin Michaud

Programme: Doctorat (PhD) en Sciences biomédicales

Institution: Faculté de médecine – Université de Montréal

2. Description de l'article

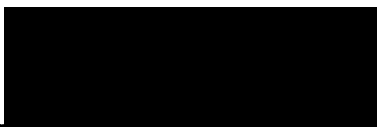
Chabli A, Michaud M, Montplaisir J. Periodic arm movements in patients with the restless legs syndrome. *European Neurology* 2000;44:133-138.

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que **Martin Michaud** inclue cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre "*Développement d'outils diagnostiques pour le syndrome d'impatiences musculaires des jambes à l'éveil*".

Allal Chabli

Coauteur

 Signature

05/12/01
Date

Jacques Montplaisir

Coauteur

05 Dec, 2001
Date

ACCORD DES COAUTEURS

1. Identification de l'étudiant et du programme

Nom de l'étudiant: Martin Michaud

Programme: Doctorat (PhD) en Sciences biomédicales

Institution: Faculté de médecine – Université de Montréal

2. Description de l'article

Nicolas A, Michaud M, Lavigne G, Montplaisir J. The influence of sex, age and sleep/wake state on characteristics of periodic leg movements in RLS patients. *Clinical Neurophysiology* 1999;110(7):1168-1174.

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que **Martin Michaud** inclue cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre "*Développement d'outils diagnostiques pour le syndrome d'impatiences musculaires des jambes à l'éveil*".

Alain Nicolas

Coauteur

Signature

Date

26/11/2001

Gilles Lavigne

Coauteur

Signature

Date

3-12-01

Jacques Montplaisir

Coauteur

Signature

Date

5-12-01

ACCORD DES COAUTEURS

1. Identification de l'étudiant et du programme

Nom de l'étudiant: Martin Michaud

Programme: Doctorat (PhD) en Sciences biomédicales

Institution: Faculté de médecine – Université de Montréal

2. Description de l'article

Michaud M, Poirier G, Lavigne G, Montplaisir J. Restless legs syndrome: scoring criteria for leg movements during the suggested Immobilization Test. *Sleep Medicine* 2001;2(4):317-321.

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que **Martin Michaud** inclue cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre "*Développement d'outils diagnostiques pour le syndrome d'impatiences musculaires des jambes à l'éveil*".

Gaétan Poirier

Coauteur

Signature

Date

2001/11/26

Gilles Lavigne

Coauteur

Signature

Date

3-12-2001

Jacques Montplaisir

Coauteur

Signature

Date

26/11/2001

ACCORD DES COAUTEURS

1. Identification de l'étudiant et du programme

Nom de l'étudiant: Martin Michaud

Programme: Doctorat (PhD) en Sciences biomédicales

Institution: Faculté de médecine – Université de Montréal

2. Description de l'article

Michaud M, Lavigne G, Desautels A, Poirier G, Montplaisir J. Effect of immobility on sensory and motor symptoms of restless legs syndrome. *Movement Disorders* 2001 (accepté pour publication)

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que **Martin Michaud** inclue cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre "*Développement d'outils diagnostiques pour le syndrome d'impatiences musculaires des jambes à l'éveil*".

Alex Desautels

Coauteur

Signature

Date

30/11/2001

Gilles Lavigne

Coauteur

Signature

Date

3-12-2001

Gaétan Poirier

Coauteur

Signature

Date

2001/11/26

Jacques Montplaisir

Coauteur

Signature

Date

26/11/2001

ACCORD DES COAUTEURS

1. Identification de l'étudiant et du programme

Nom de l'étudiant: Martin Michaud

Programme: Doctorat (PhD) en Sciences biomédicales

Institution: Faculté de médecine – Université de Montréal

2. Description de l'article

Michaud M, Paquet J, Lavigne G, Desautels A, Montplaisir J. Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. *European Neurology* 2001 (soumis pour publication).

3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que *Martin Michaud* inclue cet article dans sa thèse de doctorat qui a pour titre "Développement d'outils diagnostiques pour le syndrome d'impatiences musculaires des jambes à l'éveil".

Jean Paquet

Coauteur

Signature

Date

26/11/2001

Gilles Lavigne

Coauteur

Signature

Date

3-12-2001

Alex Desautels

Coauteur

Signature

Date

30/11/2001

Jacques Montplaisir

Coauteur

Signature

Date

26/11/2001



CENTRE D'ÉTUDE DU SOMMEIL

Phone: (514) 338-2693

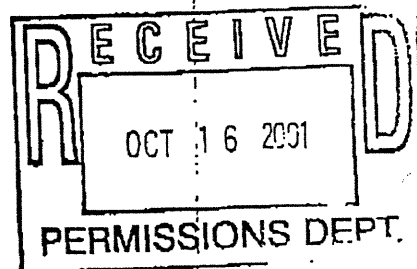
Fax: (514) 338-2531

October 15, 2001

1926-2001

5400, boul. Gouin Ouest
Montréal (Québec)
H4J 1C5

Permissions Department
John Wiley & Sons, Inc.
605 Third Avenue,
New York, NY 10158-0012
USA
Fax: (212) 850-6008



RE : Permission to reproduce

Dear Sir or Madam,

We are kindly requesting permission to include the two following papers, either published in or accepted for publication in *Movement Disorders*, in Martin Michaud's PhD thesis:

Michaud M, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. Arm restlessness in patients with restless legs syndrome. *Movement Disorders* 2000, 15 (2): 289-293. WL

Michaud M, Lavigne G, Desautels A, Poirier G, Montplaisir J. Effect of immobility on sensory and motor symptoms of restless legs syndrome. *Movement Disorders*, accepted for publication.

Thank you very much.

Sincerely,

Jacques Montplaisir, MD, PhD, CRCPc
Director of the Sleep Disorders Center
Phone: (514) 338-2693
Fax: (514) 338-2531
E-mail: J-Montplaisir@crhsc.umontreal.ca



PERMISSIONS DEPARTMENT
605 Third Avenue
New York, NY 10158-0012

182

WILEY

TEL 212.850.6011
FAX 212.850.6008

John Wiley & Sons, Inc.
Publishers Since 1807

December 11, 2001

Martin Michaud
C/o Jacques Montplaisir, MD
Centre D'Etude du Sommeil
Hopital du Sacre-Coeur de Montreal
5400, boul. Gouin Ouest
Montreal H4J 1C5
CANADA
VIA FACSIMILE: [REDACTED]

Dear Martin Michaud:

RE: Your 10/15/2001 request for permission to republish a forthcoming contribution to *Movement Disorders* tentatively entitled "Effect of immobility on sensory and motor symptoms of restless legs syndrome." This material will appear in your forthcoming dissertation, to be published by University of Montreal in 2001.

1. Permission is granted for this use, except that if the material appears in our work with credit to another source, you must also obtain permission from the original source cited in our work.
2. This permission is for non-exclusive English language print rights and microfilm storage rights by University of Montreal only, throughout the world. Permitted use is limited to your edition described above, and does not include the right to grant others permission to photocopy or otherwise reproduce this material except for versions made by non-profit organizations for use by visually or physically handicapped persons. Up to five copies of the published thesis may be photocopied by a microfilm company. For translation rights, please contact Niki Yiotis in our Global Rights Department.
3. Appropriate credit to our publication must appear on every copy of your work, either on the first page of the quoted text, in a separate acknowledgment page, or figure legend. The following components must be included: Title, author(s) and /or editor(s), journal title (if applicable), Copyright © 2002 Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc. Republished by permission of Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc. Reproduction, adaptation or any further distribution of this material is expressly prohibited. For further information or to request permission for other uses, please contact the Permissions Department, John Wiley & Sons, Inc., 605 Third Ave., New York, N.Y. 10158-0012. Telephone: (212) 850-6011. Facsimile: (212) 850-6008."

Sincerely,

[REDACTED]
Jonathan H. Zampieri
Permissions Assistant
John Wiley & Sons
212 850 6012
Fax: 850 6008



PERMISSIONS DEPARTMENT
605 Third Avenue
New York, NY 10158-0012 183

WILEY

TEL 212.850.6011
FAX 212.850.6008

John Wiley & Sons, Inc.
Publishers Since 1807

December 11, 2001

Martin Michaud
C/o Jacques Montplaisir, MD
Centre D'Etude du Sommeil
Hopital du Sacre-Coeur de Montreal
5400, boul. Gouin Ouest
Montreal H4J 1C5
CANADA
VIA FACSIMILE: [REDACTED]

Dear Martin Michaud:

RE: Your 10/15/2001 request for permission to republish Pages 289-292 from *Movement Disorders* V15 N2 (2000). This material will appear in your forthcoming dissertation, to be published by University of Montreal in 2001.

1. Permission is granted for this use, except that if the material appears in our work with credit to another source, you must also obtain permission from the original source cited in our work.
2. This permission is for non-exclusive English language print rights and microfilm storage rights by University of Montreal only, throughout the world. Permitted use is limited to your edition described above, and does not include the right to grant others permission to photocopy or otherwise reproduce this material except for versions made by non-profit organizations for use by visually or physically handicapped persons. Up to five copies of the published thesis may be photocopied by a microfilm company. For translation rights, please contact Niki Yiotis in our Global Rights Department.
3. Appropriate credit to our publication must appear on every copy of your work, either on the first page of the quoted text, in a separate acknowledgment page, or figure legend. The following components must be included: Title, author(s) and /or editor(s), journal title (if applicable), Copyright © (year and owner).
Reprinted by permission of Wiley-Liss, Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.

Sincerely,

[REDACTED]
Jonathan H. Campbell
Permissions Assistant
John Wiley & Sons
212 850 6012
Fax: 850 6008

Hôpital du Sacré-Coeur
de Montréal



CENTRE D'ÉTUDE DU SOMMEIL

Phone: (514) 338-2693

Fax: (514) 338-2531

Handwritten signature: J. Montplaisir
1026-2001

October 15, 2001

5400, boul. Gouin Ouest
Montréal (Québec)
H4J 1C5

Ms. Alexandra Scholtz,



S. KARGER AG
P. O. Box
CH-4009 Basel
Switzerland

RE : Permission to reproduce

Dear Ms. Scholtz,

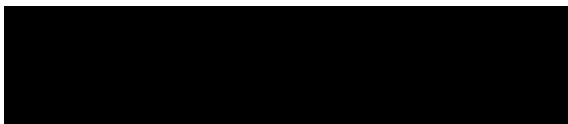
We are kindly requesting permission to include the two following papers, either published in or submitted to European Neurology, in Martin Michaud's PhD thesis:

Chabli A, Michaud M, Montplaisir J. Periodic arm movements in patients with the restless legs syndrome. European Neurology 2000, 44 (3): 133-138.

Michaud M, Paquet J, Lavigne G, Desautels A, Montplaisir J. Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. Submitted to European Neurology.

Thank you very much.

Sincerely,



Jacques Montplaisir, MD, PhD, CRCPC
Director of the Sleep Disorders Center
Phone: (514) 338-2693
Fax: (514) 338-2531
E-mail: J-Montplaisir@crhsc.umontreal.ca

KARGER

S. KARGER AG BASEL

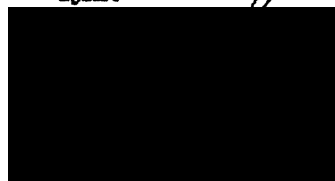
Rights and Permissions

Permission granted under
the condition that the
exact original source and
Karger, Basel are mentioned

19. Okt. 2001



Signature



De : "Clapton, Sheila (ELS)" [REDACTED]
À : "j-montplaisir@crhsc.umontreal.ca" <j-montplaisir@CRHSC.UMontreal.CA>
Envoyé : 30 octobre, 2001 12:35
Objet : Permissions
FCR/smc/October 2001.107
30 October 2001

Dr Jacques Montplaisir

j-montplaisir@crhsc.umontreal.ca

Dear Dr Montplaisir

SLEEP MEDICINE, Vol 2, No 4, 2001, Pages 317-321, Michaud et al, "Restless legs syndrome: scoring criteria for ..."

CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY, Vol 110, No 7, 1999, Pages 1168-1174, Nicolas et al, "The influence of sex, age and sleep/wake state on ..."

As per your letter dated 15 October 2001, we hereby grant you permission to reprint the aforementioned material at no charge in your thesis subject to the following conditions:

1. If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies.

2. Suitable acknowledgment to the source must be made as follows:

"Reprinted from Journal title, Volume number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier Science".

3. Reproduction of this material is confined to the purpose for which permission is hereby given.

4. This permission is granted for non-exclusive world English rights only. For other languages please reapply separately for each one required. Permission excludes use in an electronic form. Should you have a specific electronic project in mind please reapply for permission.

5. This includes permission for the National Library of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission.

Yours sincerely

Frances Rothwell (Mrs)
Global Rights Manager

Your future requests will be handled more quickly if you complete the online form at www.elsevier.com

8.2 DESCRIPTION DE L'APPORT DE CHACUN DES COAUTEURS

8.2 DESCRIPTION DE L'APPORT DE CHACUN DES COAUTEURS

Article 1 Michaud M, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. Arm restlessness in patients with restless legs syndrome. *Movement Disorders* 2000, 15 (2): 289-293.

Dans le cadre de cette étude, j'étais responsable de la formulation du projet de même que de l'analyse des données et de la rédaction du manuscrit. Allal Chabli était chercheur postdoctoral au Centre d'étude du sommeil de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal et il a contribué à l'interprétation des résultats ainsi qu'au contenu de la discussion. Gilles Lavigne et Jacques Montplaisir détiennent conjointement une subvention de recherche sur le syndrome d'impatiences musculaires et ont agi comme investigateurs principaux de ce programme de recherche.

Article 2 Chabli A, Michaud M, Montplaisir J. Periodic arm movements in patients with the restless legs syndrome. *European Neurology* 2000, 44 (3): 133-138.

Tel que mentionné précédemment, Allal Chabli était chercheur postdoctoral dans notre laboratoire. Il était responsable de ce projet de recherche ainsi que de la rédaction du manuscrit. J'ai personnellement participé à l'analyse des données de même qu'aux analyses statistiques et à l'interprétation des résultats. Jacques Montplaisir a agi comme chercheur principal de ce programme de recherche.

Article 3 Nicolas A, Michaud M, Lavigne G, Montplaisir J. The influence of sex, age and sleep/wake state on characteristics of periodic leg movements in RLS patients. *Clinical Neurophysiology* 1999, 110 (7): 1168-1174.

Ce projet de recherche a été réalisé alors que je débutais mes études supérieures en 1997. L'article a été rédigé par Alain Nicolas alors chercheur postdoctoral au Centre

d'étude du sommeil de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal. J'ai toutefois participé activement aux analyses statistiques ainsi qu'à l'interprétation des données et au contenu de la discussion. Gilles Lavigne et Jacques Montplaisir ont agi comme investigateurs principaux de ce programme de recherche.

Article 4 Michaud M, Poirier G, Lavigne G, Montplaisir J. Restless legs syndrome: scoring criteria for leg movements during the Suggested Immobilization Test. *Sleep Medicine* 2001, 2 (4): 317-321.

Mon rôle dans cette étude a été à la fois de formuler des hypothèses de départ, d'élaborer le protocole expérimental, d'analyser les résultats et d'écrire le manuscrit. Gaétan Poirier est un assistant de recherche spécialisé en informatique qui a modifié les logiciels existants au laboratoire afin de faciliter l'analyse des données. Gilles Lavigne et Jacques Montplaisir ont agi comme directeurs du programme de recherche.

Article 5 Michaud M, Lavigne G, Desautels A, Poirier G, Montplaisir J. Effect of immobility on sensory and motor symptoms of restless legs syndrome. *Movement Disorders* 2002, 17 (1): 112-117.

Comme pour le manuscrit précédent, j'ai formulé les hypothèses, rédigé le protocole expérimental, procédé à l'analyse des résultats, à leur interprétation et à la rédaction du manuscrit. Alex Desautels a participé au recrutement des sujets ainsi qu'à l'interprétation des résultats. Celui-ci poursuit un programme de PhD portant sur la génétique moléculaire du SIME et cet article ne fait pas partie de son programme de PhD. Gaétan Poirier est informaticien et a contribué, tel que mentionné précédemment à la modification des logiciels pour faciliter l'analyse des données obtenues lors de cette étude. Enfin, Gilles Lavigne et Jacques Montplaisir ont agi comme directeurs de ce programme de recherche.

Article 6 Michaud M, Paquet J, Lavigne G, Desautels A, Montplaisir J. Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. *European Neurology* (sous-presse).

Comme pour les deux articles précédents mon rôle a été de formuler les hypothèses de départ, d'élaborer le protocole expérimental, d'interpréter les résultats et d'écrire le manuscrit. Alex Desautels a participé au recrutement des sujets et à l'interprétation des résultats. Jean Paquet est un assistant de recherche spécialiste des statistiques et il a participé au choix des tests statistiques et à l'interprétation des résultats. Gilles Lavigne et Jacques Montplaisir ont agi comme directeurs de ce programme de recherche.