

Université de Montréal

Association entre la sclérose en plaques et le syndrome des impatiences musculaires de
l'éveil : caractérisation par des études de sommeil

Par

Joëlle Proulx-Therrien

Faculté de Médecine

Mémoire présentée à la Faculté de Médecine en vue
de l'obtention du grade de Maîtrise
en Sciences Biomédicales,
option Générale

Octobre 2011

© Joëlle Proulx-Therrien, 2011

Université de Montréal

Faculté de Médecine

Ce mémoire intitulé :

Association entre la sclérose en plaques et le syndrome des impatiences musculaires de
l'éveil : caractérisation par des études de sommeil

Présenté par :

Joëlle Proulx-Therrien

A été évalué par le jury composé des personnes suivantes :

Dr Alex Desautels
Président-rapporteur

Dr Pierre Duquette
Directeur de recherche

Dr Steven Brass
Co-directeur de recherche

Dr Stephan Botez
Membre du jury

Résumé

Le syndrome des impatiences musculaires de l'éveil (SIME) est un trouble sensitivo-moteur causant des perturbations du sommeil. Il fut décrit que ce syndrome est plus fréquent chez les sujets vivant avec la sclérose en plaques (SEP) que dans la population générale. L'objectif principal de ce travail est de décrire l'impact du SIME sur le sommeil des sujets avec la sclérose en plaques, comparé au sommeil de sujets avec la SEP, mais sans SIME. Des questionnaires validés et des études de polysomnographie seront utilisés pour réaliser nos objectifs. Les études de PSG de nos 49 sujets révèlent qu'indépendamment de la présence ou de l'absence du SIME, le sommeil des sujets avec la SEP est grandement perturbé. De plus, même en l'absence du SIME, les sujets avec la SEP présentent des mouvements périodiques des jambes. Cette étude démontre que le SIME se manifeste différemment dans la SEP. De plus amples recherches sont nécessaires pour mieux caractériser le SIME en SEP.

Mots-clé: Sclérose en plaques, syndrome des impatiences musculaires de l'éveil, mouvements périodiques des jambes, sommeil, polysomnographie, test d'immobilisation suggérée

Abstract

The Restless legs syndrome is a sleep related movement disorder. It causes sleep disruptions, affecting sleep quality. It has been described as being more frequent in an MS population than in the general population. Our main objective was to evaluate its impact on MS subjects' sleep in comparison to MS subjects without RLS. Validated questionnaires and polysomnography was used to achieve our objective. PSG studies of our 49 subjects revealed that independently of RLS status, MS subjects experience bad sleep quality, based on various sleep quality markers. Moreover, MS subjects without RLS also have periodic leg movements. This study reveals that RLS in MS manifests itself differently. Further research is needed to characterise RLS in MS.

Key words: Multiple sclerosis, restless legs syndrome, sleep, suggested immobilization test, periodic leg movements, polysomnography

Table des matières

RÉSUMÉ	III
ABSTRACT	IV
TABLE DES MATIÈRES	V
LISTE DE TABLEAUX	IX
LISTE D'ABRÉVIATIONS	X
REMERCIEMENTS	XII
INTRODUCTION	1
1 SYNDROME DES IMPATIENCES MUSCULAIRES DE L'ÉVEIL	1
1.1 Description Clinique	1
1.2 Diagnostic	2
1.2.1 Test immobilisation suggérée	3
1.2.2 Actigraphe	3
1.3 Manifestations du sommeil	4
1.3.1 Mouvements périodiques des jambes	4
1.3.2 Physiopathologie des MPJS.....	5
1.4 Épidémiologie	6
1.4.1 Profil démographique	6
1.4.2 Facteurs de risque	7
1.4.3 Phénotypes.....	7
1.5 Pathophysiologie du SIME.....	8
1.5.1 Moelle épinière	8
1.5.2 Système nerveux périphérique.....	9
1.5.3 Encéphale	9
1.5.4 Fer.....	10
1.5.5 Dopamine	11

1.5.6	Génétique.....	12
1.6	SIME de forme secondaire.....	12
1.6.1	Diabète de type 2.....	13
1.6.2	Trouble de mouvement.....	13
1.6.3	Neuropathies.....	14
1.6.4	Insuffisance rénale.....	14
1.6.5	Grossesse.....	14
1.6.6	Conditions rhumatologiques.....	15
1.6.7	Médication.....	15
1.6.8	Autres conditions médicales.....	15
2	ASSOCIATION ENTRE LA SCLÉROSE EN PLAQUES ET LE SIME.....	16
2.1	Prévalence.....	16
2.2	Forme secondaire du SIME dans la SEP.....	17
2.3	Phénotype de la SEP avec un SIME.....	17
3	SCLÉROSE EN PLAQUES.....	19
3.1	Description clinique.....	19
3.2	Formes évolutives.....	19
3.3	Facteurs pronostiques.....	20
3.4	Épidémiologie.....	21
3.5	Facteurs de risque.....	21
3.5.1	Virus d'Epstein-Barr.....	21
3.5.2	Latitude et vitamine D.....	22
3.5.3	Tabac.....	22
3.6	Pathophysiologie.....	23
3.6.1	Immunité et neurodégénérescence.....	23
3.6.2	Génétique.....	24
3.7	Sommeil et fatigue en sclérose en plaques.....	25

OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES	27
MÉTHODE	28
4 SÉLECTION DES SUJETS	28
5 PROCÉDURE	29
5.1 Recrutement	29
5.2 Étude de sommeil	30
5.3 Test d'immobilisation suggérée	31
5.4 Polysomnographie	31
6 ANALYSE STATISTIQUE.....	32
RÉSULTATS.....	34
7 HISTOIRE FAMILIALE	34
8 ÉVÉNEMENTS RESPIRATOIRES	34
9 ARTICLE	35
DISCUSSION	48
10 DIFFÉRENCES ENTRE LES 2 GROUPES	48
10.1 Questionnaires.....	48
10.1.1 Échelle de sévérité de la fatigue et Index de qualité du sommeil Pittsburgh	48
10.1.2 Qualité de vie et échelle de somnolence diurne Epworth	49
10.2 MPJM.....	49
10.3 Étude de sommeil avec des patients avec SEP	50
11 PERTURBATIONS DU SOMMEIL POUR LES DEUX GROUPES	50
11.1 Efficacité du sommeil	50
11.2 Micro-éveils	51
11.3 Stades de sommeil.....	51
11.4 Sommeil en SEP.....	51
12 DIAGNOSTIC CLINIQUE DU SIME	54
13 SIME SYMPTOMATIQUE EN SEP	56
14 FER	57
15 FAIBLESSES DE L'ÉTUDE	58

15.1 Taille de l'échantillon	58
15.2 TIS	58
15.3 Une seule nuit d'étude de sommeil	59
15.4 Biais de sélection	60
15.5 Autres	60
CONCLUSION	61
RÉFÉRENCES.....	62

Liste de Tableaux

Tableau I : Prévalence du SIME en SEP	16
Tableau II. Sélection de sujets	28
Tableau III. Histoire Familiale de SIME	34
Tableau IV. Critères diagnostiques essentiels du SIME	54
Article - Tableau I. Baseline characteristics (Mean (S.D)).....	39
Article - Tableau II. Questionnaires (Median (IQR))	40
Article - Tableau III. Sleep Architecture	40
Article - Tableau IV. Periodic Legs Movement.....	41

Liste d'abréviations

AR: Arthrite rhumatoïde

EBV: virus Epstein-Barr

EDSS: Échelle de cotation de l'handicap (*Expanded disability status scale*)

EEG: Électroencéphalogramme

EMG : Électromyographie

ES: Efficacité du sommeil

ESF: Échelle de sévérité de la fatigue (*Fatigue severity score, FSS*)

GESIME: Groupe d'étude du syndrome des impatiences musculaires de l'éveil (*International Restless legs syndrome study group, IRLSSG*)

IRM: Imagerie par resonance magnétique

LCR:Liquide céphalorachidien

LT: Lymphocyte T

MPJ: Mouvement périodique des jambes (*Periodic leg movement, PLM*)

MPJM : Mouvement périodique des jambes associé à un micro-éveil (*Periodic leg movements arousal, PLMA*)

TMPJ: Trouble des mouvements périodiques des jambes (*Periodic leg movements disorder, TMPJ*)

MPJS: Mouvement périodique des jambes du sommeil (*Periodic leg movements of sleep, PLMS*)

MPJE: Mouvement périodique des jambes à l'éveil (*Periodic leg movements awake, PLMA*)

SPPP : Sclérose en plaques primaire progressive (*Primary progressive multiple sclerosis, PPMS*)

SPPR: Sclérose en plaques progressive récurrente (*Progressive relapsing multiple sclerosis, PRMS*)

PSG: Polysomnographie

IQSP: Index de qualité du sommeil Pittsburgh

TCSP: Trouble de comportement en sommeil paradoxal (*REM sleep behaviour disorder, REM-BD*)

SPC: Sclérose en plaques cyclique (*Relapsing-remitting Multiple Sclerosis, RRMS*)

SEP: Sclérose en plaques

SIME: Syndrome des impatiences musculaires à l'éveil

TIS : Test immobilisation suggéré

SNC : Système nerveux central

SNP : Système nerveux périphérique

SPPS : Sclérose en plaques progressive secondaire (*Secondary Progressive Multiple Sclerosis, SRMS*)

EAE : Éveil après endormissement (*Wake after sleep onset, WASO*)

Remerciements

Je désire remercier Dr Duquette pour toute la confiance qu'il m'a accordée, dès le tout début de notre collaboration.

Je remercie mes parents et mon amoureux pour leur support.

Je remercie aussi Dr Brass pour son aide tout au long du projet.

Introduction

L'association entre la sclérose en plaques (SEP) et le syndrome des impatiences musculaires de l'éveil (SIME) est maintenant établie. Nous avons participé à une revue récente de la littérature qui a documenté la fréquence des troubles de sommeil chez les patients avec SEP. Nous proposons d'évaluer par PSG et par questionnaires les paramètres du sommeil de patients avec la SEP, avec ou sans SIME, de même que l'impact des troubles de sommeil sur la qualité de vie et la fatigue.

1 Syndrome des impatiences musculaires de l'éveil

1.1 Description Clinique

Le syndrome des impatiences musculaires de l'éveil est le trouble sensitivo-moteur le plus fréquent. Il se manifeste par de l'inconfort dans les jambes, parfois dans les bras; il affecte la qualité du sommeil. Il est habituellement d'évolution chronique. Les patients se plaignent de sensations désagréables, parfois douloureuses, le plus souvent dans la partie distale de la jambe, qu'ils peuvent qualifier par exemple « d'impatiences », de « spasmes », de « crampes ». Ces sensations s'accompagnent d'un besoin intense de bouger les membres affectés ce qui soulage, au moins le temps du mouvement, les sensations. Il est à noter que les mouvements sont volontaires. Les symptômes surviennent au repos et en soirée (1). Il a été démontré que les symptômes suivent une fluctuation circadienne (2). Ils perturbent souvent le moment d'endormissement. La majorité (80%) des patients auront aussi des mouvements périodiques des jambes durant le sommeil (periodic leg movements of sleep, MPJS), qui peuvent être rapportés par le patient, ou le conjoint, comme des coups de pied. Ces mouvements sont involontaires et peuvent ou non réveiller le patient. Ce syndrome est grandement méconnu par les cliniciens et sous-diagnostiqué, alors qu'il a un impact important sur la qualité de vie des patients (3, 4) . La majorité des patients rapportent que

leurs symptômes affectent significativement leur qualité de vie, leur humeur et leurs activités quotidiennes (3, 5).

1.2 Diagnostic

Le diagnostic du SIME est purement clinique et doit être différencié d'autres conditions possiblement confondantes telles que les crampes musculaires nocturnes, les neuropathies et l'acathésie. Les critères diagnostiques ont d'abord été énoncés en 1995 par le groupe international d'étude du SIME (GESIME) (6), puis mis à jour en 2003 par le *National Health Institutes* (1). Ils sont :

1. Un besoin de bouger les jambes, habituellement accompagné ou causé par des sensations inconfortables ou désagréables dans les jambes (le besoin de bouger les jambes peut être présent sans les sensations inconfortables et peut parfois impliquer d'autres régions du corps, en plus des jambes)
2. Le besoin de bouger, ou les sensations désagréables, commencent ou augmentent durant les périodes d'inactivité ou de repos, comme en position assise, ou en décubitus
3. Le besoin de bouger, ou les sensations désagréables, sont partiellement ou totalement soulagés par le mouvement, comme marcher ou s'étirer, au moins durant l'activité
4. Le besoin de bouger ou les sensations désagréables sont pires durant la nuit ou la soirée que durant le jour ou ne surviennent que durant la soirée ou la nuit.

De plus, la présence d'une histoire familiale de SIME, une réponse favorable à un traitement aux agonistes dopaminergiques et la présence de mouvements périodiques supportent le diagnostic. Comme le SIME peut être secondaire ou être associé à différentes conditions, on doit effectuer certains tests pour exclure la présence des co-morbidités fréquemment associées au SIME. Les taux de ferritine, d'urémie et d'acide folique sériques devraient être vérifiés. Le diabète,

l'insuffisance rénale, une déficience en vitamine B12 et une dysfonction de la thyroïde devraient être exclus. Certains tests neurologiques tels que l'électromyographie (EMG) et une étude de conduction nerveuse permettent d'exclure la présence de polyneuropathie. Une PSG peut aussi aider à poser un diagnostic si l'évaluation clinique et les tests complémentaires ne sont pas concluants. Toutefois, ce test n'est pas utilisé de façon routinière pour le diagnostic du SIME. Il est réservé aux patients plus jeunes, à ceux qui ne répondent pas à la thérapie et aux patients chez qui on soupçonne la présence d'une comorbidité telle que le syndrome des apnées du sommeil (7).

1.2.1 Test immobilisation suggérée

Le test d'immobilisation suggérée (TIS) a été développé pour évaluer les symptômes moteurs et sensitifs du SIME à l'éveil (8). Le sujet reste assis pendant 60 minutes, en soirée, les jambes allongées, sans s'endormir et sans bouger les jambes, pendant que l'activité motrice du tibia antérieur est enregistrée par EMG. Un électroencéphalogramme (EEG) est aussi enregistré pour s'assurer que le sujet ne s'endorme pas. À toutes les 5 minutes, il est invité à marquer son inconfort sur une échelle visuelle analogue d'inconfort dans ses jambes. Ce test permet d'enregistrer des mouvements périodiques, qui se comparent aux mouvements périodiques à l'éveil (MPJE) enregistrés lors de la PSG. Comme ceux-ci sont plus spécifiques au SIME que les MPJS de la PSG (9), l'utilisation du TIS à des fins diagnostiques est tout à fait pertinente, d'autant plus qu'il est moins dispendieux et plus pratique à mener qu'une PSG.

1.2.2 Actigraphe

L'actigraphe est un petit instrument porté à la cheville permettant de mesurer et d'enregistrer les mouvements périodiques des jambes, à l'éveil ou durant le sommeil, pour de longues périodes. Il peut donc être utilisé en mode ambulateur et permet l'évaluation des mouvements périodiques des jambes sur plusieurs nuits et dans un contexte plus représentatif des habitudes du patient (10). Toutefois, il

ne peut fournir d'information sur les autres paramètres du sommeil évalués par une PSG, comme l'efficacité et la latence du sommeil.

1.3 Manifestations du sommeil

Les symptômes du SIME surviennent principalement au moment du coucher, ce qui perturbe le sommeil. Les patients souffrant du SIME rapportent une plus grande latence du sommeil, une plus grande somnolence, plus de secousses des jambes et plus de symptômes d'insomnie (11). Les études de sommeil par PSG confirment les symptômes des patients. On retrouve une plus grande latence de sommeil, un temps total de sommeil moins important, une efficacité de sommeil plus faible et un indice de micro-éveils plus élevé. Ils changent plus souvent de stade de sommeil, ils passent plus de temps en stade 1 et moins de temps en stade 2 et en sommeil REM. Ils passent plus de temps éveillés une fois endormis une première fois, le tout lorsqu'ils sont comparés à des sujets en santé.

1.3.1 Mouvements périodiques des jambes

L'élément distinctif du sommeil des patients avec SIME est la présence de mouvements périodiques des jambes (periodic leg movements). Il s'agit en fait d'une répétition de flexions et d'extensions du gros orteil et de la cheville, possiblement combinées à celles du genou et de la hanche. Ils peuvent se produire à l'éveil ou durant le sommeil, dans une jambe ou deux jambes en même temps et peuvent causer des micro-éveils et des éveils complets. Des critères stricts définissent les MPJS. Il s'agit d'un mouvement de la jambe qui dure de 0.5 à 10 secondes avec une amplitude minimale de $8\mu\text{V}$ au-dessus de l'activité de base à l'EMG. Pour être périodique, il doit y avoir un minimum de 4 mouvements survenant à toutes les 5 à 90 secs. Ils sont aussi fréquents chez les hommes que chez les femmes et leur fréquence croît avec l'âge (50% des patients de 65 ans et plus ont des MPJS). Les MPJS sont présents chez 90% des SIME+ et 25% de la population générale (12). Ces patients ont aussi des index (nombre de mouvement

à l'heure) de MPJS associés à des micro-éveils, de MPJE, de MPJ durant le sommeil non-REM significativement plus élevés que des contrôles en santé (13).

La spécificité des MPJS au SIME diminue avec l'âge (7). Ils sont fréquemment retrouvés dans d'autres troubles du sommeil, tels que le syndrome d'apnées du sommeil, le *REM- sleep behavior disorder* et la narcolepsie. Plus sporadiquement, ils sont aussi présents de manière non-spécifique dans certaines conditions médicales telles que l'anémie, l'insuffisance rénale, la maladie de Parkinson et les neuropathies périphériques. L'utilisation de certains médicaments comme les anti-dépresseurs de type inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), le carbonate de lithium, le sevrage aux benzodiazépines et les anticonvulsivants peuvent aussi entraîner des MPJS (14). En même temps, ils peuvent être présents chez des patients plus âgés, qui ne rapportent aucun problème de sommeil ni de somnolence (15).

1.3.2 Physiopathologie des MPJS

La physiopathologie des MPJS n'est pas encore tout à fait élucidée. L'hypothèse la plus probable soulève une hypofonction dopaminergique, qui est aussi en cause dans le SIME, le REM-SBD et la narcolepsie. Comme ils sont présents chez les patients âgés sans trouble de sommeil, les MPJS seraient un marqueur de la fonction dopaminergique, qui déclinerait avec l'âge (16). Ils seraient sous le contrôle d'un générateur supra-spinal, dans le tronc cérébral (probablement le noyau rouge ou la substance réticulée) et générés dans la colonne vertébrale. Certaines études ont révélé une association entre les MPJS, les micro-éveils qu'ils entraînent et une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression sanguine. En effet, chez certains patients avec un SIME, les MPJS coïncident avec une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression sanguine. Il pourrait donc exister un lien entre les MPJS et un système autonome hyperactif. De plus, les patients souffrant d'un SIME seraient plus à risque de souffrir d'hypertension et de maladie cardiaque (12).

Par ailleurs, la génétique aurait aussi une influence dans la physiopathologie des MPJS. Ils sont plus fréquents chez les membres de la famille de patients SIME + non atteints du SIME. De plus, 3 gènes de susceptibilité aux MPJS ont été identifiés, soit BTBD9, GLO1, DNAH8 (17). Il est à noter que le gène BTBD9 est aussi un gène de susceptibilité pour le SIME (18). Celui-ci est impliqué dans les interactions protéiniques. GLO1 est impliqué dans la formation et la condensation de S-lactoyl-glutathione, qui est un produit de dégradation du méthylglyoxal. DNAH8 code pour la chaîne lourde 8 de la dynéine, une protéine du sarcolemme qui convertit l'ATP pour en faire de l'énergie mécanique.

1.4 Épidémiologie

Depuis la publication en 1993 des critères diagnostiques du SIME par le GESIME, plusieurs études épidémiologiques populationnelles ont été publiées. La variabilité des différentes prévalences observées s'explique par une grande hétérogénéité dans les méthodes (par exemple, par questionnaire, ou entrevue en personne avec un spécialiste), les critères utilisés pour diagnostiquer le SIME et les populations étudiées. Il n'existe pas d'études prospectives, seulement des études transversales et cas-témoins. Il est donc impossible de déterminer l'incidence annuelle du SIME. Les prévalences observées demeurent toutefois importantes, variant entre 5% et 10 % de la population générale occidentale (3-5, 19).

1.4.1 Profil démographique

Peu d'études ont évalué la prévalence du SIME dans des populations hors Europe et Amérique du Nord. Celles qui l'ont fait semblent démontrer une prévalence moins importante dans les populations asiatiques (20). Une étude menée en Turquie avec des critères diagnostiques rigoureux a trouvé une prévalence de 3.2% (21). Par contre, aucune différence de prévalence du SIME entre les Caucasiens et les Afro-Américains n'est observée (22). Certaines populations occidentales semblent plus susceptibles au SIME. Dans le cadre de l'étude

multinationale REST, la prévalence du SIME observée en France est supérieure à celle observée dans 4 autres pays européens et aux Etats-Unis (3). La prévalence au Québec semble aussi plus importante que dans le reste du Canada, bien que cette étude parut avant la publication des critères diagnostiques GESIME (23). Ces différences pourraient s'expliquer par des variations au niveau du bagage génétique. Toutefois, avant de conclure à une hétérogénéité de la distribution du SIME sur le plan ethnique, des méthodologies homogènes doivent être appliquées pour étudier les différentes populations.

La prévalence du SIME augmente avec l'âge (3, 19, 24). L'âge de début moyen est plus difficile à établir; il est lié à la nature du SIME (primaire vs secondaire, voir ci-dessous). L'âge médian du début des symptômes serait de 35 ans (4). Les femmes sont deux fois plus atteintes que les hommes (3, 4, 19). La grossesse expliquerait cette différence. Les femmes nullipares ont le même risque de développer un SIME que les hommes, alors que les femmes ayant eu au moins 2 grossesses ont un risque plus important (25, 26). Il semble que les niveaux sériques de folate soient à l'origine de cette différence (27).

1.4.2 Facteurs de risque

Il n'existe pas d'étude prospective portant sur les facteurs de risque du SIME. Il est donc difficile de déterminer les facteurs de risque. Certaines études ont trouvé une association entre l'augmentation de l'indice de masse corporelle, la consommation de tabac, le manque d'exercice physique et la présence d'un SIME (24, 28) alors que d'autres n'ont pu démontrer une telle influence (25, 29).

1.4.3 Phénotypes

Il existe différents « types » de SIME. Dans le cas où le SIME apparaît secondairement à une autre condition généralement associée au SIME, il est qualifié de SIME secondaire. En l'absence d'une telle condition, on parle d'un SIME primaire. En présence d'une histoire familiale de SIME, le SIME est dit « familial ». Sans histoire familiale et sans maladie associée, le SIME est dit

idiopathique. Il n'existe toutefois pas de consensus dans la littérature sur la définition exacte des différents types de SIME.

Entre 40-60% des patients avec un SIME rapportent une histoire familiale positive. Leurs symptômes apparaissent à un âge plus jeune (environ 30 ans). Il n'est toutefois pas clair s'ils diffèrent au plan de la sévérité de ceux n'ayant pas d'histoire familiale. Une étude rapporte que les symptômes sont plus fréquents chez les patients avec une histoire familiale (4), alors qu'une publication récente conclut que les cas familiaux ne diffèrent des cas sporadiques que par leur âge de début des symptômes (30). Les patients ayant un âge de début des symptômes plus jeune (les «précoces») se distinguent cliniquement de ceux ayant un âge de début plus vieux (les «tardifs»). Ils ont fréquemment un SIME plus sévère, avec une atteinte des bras, un index de MPJS associé à des micro-éveils et de MPJE plus élevé. À l'IRM, ils ont une densité de fer moins importante dans la substance noire (31). Ils sont aussi, dans la grande majorité des cas, de forme primaire (32).

1.5 Pathophysiologie du SIME

1.5.1 Moelle épinière

La moelle épinière pourrait être impliquée dans la génération de mouvements périodiques des jambes durant le sommeil. En effet, des MPJ peuvent se manifester suite à des lésions de la moelle, qu'elles soient dues à la SEP, à des blessures, à des myélopathies spondylotiques ou à la syringomyélie (33-37). Des cas de patients avec la SEP développant le SIME suite à une myélite sont aussi décrits. Suite à une anesthésie de la moelle, des patients ont aussi développé le SIME, dans une proportion qui est toutefois similaire à la prévalence du SIME dans la population (38). Bien que le SIME et les MPJ soient associés aux lésions de la moelle dans une fenêtre temporelle restreinte, aucune structure anatomique précise commune aux différentes lésions n'a pu être mise en cause. Des études de sommeil ont aussi démontré que des MPJ peuvent se produire suite à une section complète de la moelle (39). Il a été proposé que les MPJ soient causés par une

perte d'inhibition supraspinale facilitant ainsi les réflexes de flexion. De plus, le fait que les MPJ puissent aussi se produire suite à une section complète de moelle épinière pourrait indiquer la présence d'un générateur de mouvements périodiques dans cette structure.

L'implication de la moelle épinière est aussi supportée par une étude démontrant que les MPJS dans le SIME sont très similaires aux réflexes de triple flexion et partageraient les mêmes mécanismes. De plus, les patients souffrant du SIME présentent une augmentation de l'excitabilité de la moelle épinière (40).

1.5.2 Système nerveux périphérique

Comme le SIME est fréquemment associé à des neuropathies d'origine variée (diabétique, alcoolique, maladies de neurones moteurs, poliomyélite), plusieurs études ont évalué l'implication du système nerveux périphérique dans ce syndrome. Deux études de patients avec SIME, sans facteurs de risque pour des neuropathies, ont démontré la présence de neuropathies des petites fibres par des biopsies (41).

Les SIME « neuropathiques » présentent un phénotype différent des SIME idiopathiques. Les symptômes tendent à commencer plus tard, de façon plus aiguë et se manifestent plus distalement dans la jambe (42). Toutefois, un article récent a décrit que la prévalence du SIME chez les patients avec des neuropathies acquises n'était pas plus élevée que chez les contrôles. Chez les patients avec des neuropathies héréditaires, il y avait par contre une prévalence plus importante de SIME (43).

1.5.3 Encéphale

Quelques études supportent l'hypothèse de l'implication de l'encéphale dans le SIME primaire. Deux études de stimulation magnétique transcrânienne (TMS) ont conclu, l'une à une diminution de l'inhibition intracorticale (44); l'autre a pu observer une diminution de l'inhibition intracorticale dans le cortex moteur,

autant des jambes que des bras, et une diminution des réflexes du tronc cérébral chez les patients avec le SIME (45). Comme l'inhibition intracorticale n'est supposément pas influencée par le faisceau cortico-spinal, ni par les motoneurones spinaux, mais par des influx sous-corticaux (46), les auteurs concluent que la diminution de l'inhibition intracorticale est causée par des influx sous-corticaux désinhibés. Toutefois, une étude d'IRM n'a pu identifier d'anomalies dans le tronc cérébral et dans les circuits spinaux, autant avec des images en T2 qu'en densité de protons. Les réflexes du tronc cérébral étaient aussi normaux (47).

1.5.4 Fer

Historiquement, l'implication du fer dans le SIME a toujours suscité beaucoup d'intérêt. Ekbom fut le premier à décrire le SIME et il l'identifia comme un symptôme de déficience en fer (48). Plusieurs études ont ensuite tenté de cibler le rôle du fer dans la physiopathologie du SIME. Les taux de ferritine et de fer dans le LCR sont diminués alors que le taux de transferrine est augmenté (49-51), malgré des taux sériques qui peuvent être normaux. Des études d'imagerie ont aussi démontré une diminution de la concentration du fer, principalement dans les noyaux gris centraux de patients avec un SIME, qui est corrélée avec la sévérité de leurs symptômes (31, 52). Cette diminution de la concentration en fer dans le cerveau est aussi supportée par des études neuropathologiques (53). L'immunomarquage de la substance noire de patients SIME+ a permis d'identifier une diminution en fer, en ferritine et une augmentation en transferrine dans les cellules neuromélaniniques. Les récepteurs de la transferrine étaient aussi diminués. Ceci pourrait signifier une perturbation de l'expression de ces derniers (53). Le fer et la ferritine sont aussi diminués dans le plexus choroïde, alors que la ferroportine y est augmentée. Ces dernières données semblent indiquer une perturbation de l'entrée du fer dans l'encéphale (54).

Le fer est le co-facteur de l'enzyme limitante dans la synthèse de la dopamine, la tyrosine hydroxylase. De plus, le métabolisme du fer suit un rythme circadien

concordant à celui des symptômes du SIME, soit un niveau maximal sérique en mi-journée et une diminution graduelle jusqu'à minuit.

1.5.5 Dopamine

Plusieurs études se sont intéressées au rôle de la dopamine dans le SIME, étant donné l'efficacité des agonistes dopaminergiques à en soulager les symptômes.

Un modèle murin dans lequel on a fait des lésions des cellules dopaminergiques du diencephale A11 amène une diminution de 50% de la tyrosine hydroxylase. Les rats ainsi affectés présentent des mouvements des membres évoquant le SIME. L'injection de pramipexole diminue substantiellement les signes (55). Selon une évaluation neuropathologique de cerveaux de patients SIME+, aucune anomalie dans les niveaux de la tyrosine hydroxylase dans les populations de neurones dopaminergiques ne peut être identifiée (53). Dans un article récent, l'autopsie de cerveaux provenant de patients SIME + révèle que la concentration de la tyrosine hydroxylase dans les neurones dopaminergiques A11 est normale (53, 56).

Une étude extensive s'appuyant sur un modèle animal et sur l'immunomarquage de cerveaux de patients SIME+ a démontré une augmentation de récepteurs dopaminergiques D2 corrélée à la sévérité du SIME et une augmentation de la tyrosine kinase dans la substance noire (57).

Les résultats des études d'imagerie sont quelque peu variables. Une étude au PET scan démontre une augmentation des récepteurs dopaminergiques D2 dans le striatum (noyau caudé et putamen), le thalamus, l'insula et le cortex cingulaire antérieur (58), alors qu'avec la technologie du Single Photon Emission Computer Tomography (SPECT) une diminution du potentiel de liaison à ces mêmes récepteurs est démontrée (59). Deux études utilisant la F-Dopa démontrent une légère diminution de la fonction dopaminergique présynaptique dans le putamen (60) et le noyau caudé (61). Toutefois, d'autres études utilisant la SPECT sont incapables de démontrer une telle diminution (59, 62, 63).

1.5.6 Génétique

Entre 40 et 60% patients avec un SIME primaire ont une histoire familiale positive du SIME. Il s'agit d'un trait héréditaire à transmission autosomique dominant à pénétrance variable. Des études de liaison génétique ont identifié 6 loci de susceptibilité soit 12q, 14q, 9p, 20q et le 19p (64-69). Desautels et al ont étudié 8 gènes impliqués dans la transmission dopaminergique et aucun ne put être associé à une susceptibilité au SIME (70). Deux études d'association génomique ont identifié 4 gènes de susceptibilité MEIS1, BTBD9 MAP2K5 and LBXCOR1 (18). Les polymorphismes de ces gènes associés au SIME sont situés dans des régions introniques, ce qui suggère une implication dans l'expression du gène ou dans l'épissage alternatif. L'étude de la fonction de ces gènes est intéressante puisque certains de ceux-ci agissent comme des facteurs de développement. MEIS1 est un facteur de transcription qui serait impliqué dans le développement moteur de la moelle épinière (71). MAP2K5 est un co-répresseur de la transcription du gène LBX1 qui participe au développement des circuits sensitifs de la moelle épinière (72, 73).

1.6 **SIME de forme secondaire**

Lorsqu'une condition médicale entraîne des symptômes du SIME identiques ou presque au SIME de forme « idiopathique » ou « primaire », le SIME est considéré être de forme « secondaire ». Il n'est toutefois pas nécessaire que le SIME apparaisse après la condition médicale. Plusieurs associations sont rapportées dans la littérature. Certaines associations sont documentées de façon moins extensive et nécessitent de plus amples investigations. Plusieurs d'entre elles n'ont pas utilisé les critères diagnostiques du IRLLSG. D'autres associations sont généralement acceptées dans le milieu médical et semblent indiquer une prévalence plus importante chez les personnes avec la condition médicale à l'étude que dans la population générale. Le lien entre ces conditions, quelles qu'elles soient, et le SIME n'est pas élucidé. Il est possible qu'un patient ayant

une susceptibilité génétique au SIME développe le syndrome lorsqu'une condition particulière se déclare. Le syndrome est probablement le résultat d'un amalgame de plusieurs gènes et de différentes conditions médicales. L'interaction entre ces différents facteurs demeure toutefois un mystère.

1.6.1 Diabète de type 2

L'association du SIME avec le diabète de type 2 est controversée. Une étude a trouvé une prévalence de 27% du SIME chez des patients diabétiques (74). Une étude a évalué la prévalence du SIME chez un groupe de patients atteints du diabète à 17.7% comparée à 5.5% chez un groupe contrôle. Lorsqu'ils ont contrôlé pour la présence de polyneuropathie avec une analyse multivariée, ils ont démontré que celle-ci constituait un facteur de risque indépendant au développement du SIME (75). Une autre étude n'a pu démontrer de différence de prévalence de neuropathies chez des patients diabétiques avec ou sans SIME (76). Ceci a semé la controverse puisqu'il est généralement accepté que l'augmentation de la prévalence du SIME chez les patients diabétiques est causée par la présence de neuropathie.

1.6.2 Trouble de mouvement

La maladie de Parkinson, tout comme le SIME, répond au traitement dopaminergique et est associée au MPJS. Toutefois l'association entre le Parkinson et le SIME n'est pas bien définie. Certaines études ont rapporté une prévalence du SIME plus importante chez les patients avec la maladie Parkinson, alors que d'autres études n'ont pu confirmer une telle association (20). Bien que ces deux conditions n'aient pas les mêmes symptômes, la présence du SIME est difficile à évaluer chez ces patients étant donné que les 2 conditions répondent au même traitement. Un autre trouble du mouvement, le tremblement essentiel, est associé au SIME. Une étude a montré une prévalence du SIME de 33% chez des patients avec un tremblement essentiel. De ceux-ci, 57% avaient une histoire familiale de SIME. Cela suggère la présence de similarité génétique (77).

1.6.3 Neuropathies

Plusieurs études rapportent une association entre les neuropathies périphériques et le SIME, alors que d'autres n'ont pu établir un tel lien. Toutefois, ces études souffrent de certaines faiblesses méthodologiques. La plupart ne distinguaient pas les différents types d'étiologies des neuropathies, ou n'utilisaient pas des critères diagnostiques stricts pour le SIME. Une publication récente offre une réponse intéressante en corrigeant ces lacunes méthodologiques. Elle conclut à une prévalence du SIME chez les patients souffrant de neuropathie héréditaire de 19%, comparée à 8.2% chez les sujets sains. Une différence significative de prévalence du SIME entre les contrôles et les patients souffrant de neuropathies acquises n'a pu être démontrée (43). Il est à noter qu'une prévalence élevée de neuropathie, jusqu'à 36%, est observée chez les patients avec un SIME (78).

1.6.4 Insuffisance rénale

Entre 22-30% des patients dialysés à long terme souffrent du SIME (79). Toutefois, aucun marqueur biologique n'a pu être identifié, pas même les taux sériques en fer, dont la régulation est grandement affectée par l'insuffisance rénale. Le seul dénominateur commun entre les patients avec un SIME et une insuffisance rénale est l'utilisation de la dialyse, une qualité de vie inférieure et une survie raccourcie (80). Il est intéressant de noter que la grande majorité des patients avec SIME ayant subi une transplantation rénale avec succès ont aussi vu leur SIME s'améliorer (81).

1.6.5 Grossesse

L'augmentation de la prévalence du SIME durant la grossesse est bien reconnue. Elle se situe entre 20% et 26% et redevient semblable à la population générale quelques semaines après l'accouchement. L'augmentation la plus importante se situe durant le 3^e trimestre. Cette augmentation fut d'abord attribuée à un taux d'hémoglobine inférieur chez les patientes avec un SIME, puis à un taux sérique en folate inférieur (20). Une étude longitudinale rapporte que les symptômes du

SIME sont corrélés aux taux sériques en folate et, qu'en moyenne, les femmes avec un SIME avaient un taux sérique moyen en folate inférieur à celui des femmes sans SIME, bien que ce taux demeure dans les valeurs normales (27).

1.6.6 Conditions rhumatologiques

L'arthrite rhumatoïde (AR) est une autre condition associée au SIME. De 15% à 30% des patients avec une AR ont un SIME. La présence du SIME chez ces patients semble toutefois être associée à la présence de neuropathies. Environ 10% des patients avec AR auraient des neuropathies (82). Les patients souffrant de fibromyalgie sont aussi plus à risque de développer le SIME que la population générale (83).

1.6.7 Médication

Les antagonistes alpha-adrénergiques, les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, les antagonistes dopaminergique, les antihistaminiques et le lithium peuvent exacerber des symptômes du SIME chez un patient déjà connu SIME. Ils peuvent aussi susciter des symptômes du SIME chez un patient jamais diagnostiqué (84).

1.6.8 Autres conditions médicales

Des études isolées rapportent une prévalence de 30% du SIME chez des patients avec la maladie de Crohn; une histoire de déficience en fer était plus fréquente chez les SIME+ que les SIME- (85). Chez des patients souffrant de maladie pulmonaire obstructive chronique, une prévalence de 36.8% du SIME comparée à 11% chez les contrôles est rapportée. De plus, les SIME+ ont une maladie plus sévère et davantage de somnolence diurne (86).

2 Association entre la sclérose en plaques et le SIME

2.1 Prévalence

Cette association est décrite pour la première fois en 2005 par Auger, Duquette et Montplaisir (87). Quelques études sont ensuite parues, mais la littérature sur cette association reste mince. Les prévalences du SIME décrites chez les patients avec la sclérose en plaques varient de 15% à 38% (73, 87-91). Une étude de cette association n'a pu trouver une différence statistiquement significative entre la prévalence du SIME chez les patients avec la SEP (13.3%) et celle chez des contrôles en santé (9.3%) (90).

Tableau I : Prévalence du SIME en SEP

Groupe	Patients avec la SEP	Population générale
Italian Study Group	19.0%	4.2%
Manconi <i>et al</i>	36.6%	N/A
Gómez-Choco <i>et al</i>	13.3%	9.3%
Manconi <i>et al</i>	32.7%	N/A
Duquette <i>et al</i>	37,50%	16%
Moreira <i>et al</i>	27%	N/A
Deriu <i>et al</i>	14,60%	2,80%

La grande variation entre les prévalences observées s'explique par la diversité des méthodes diagnostiques utilisées. Bien que ces études aient utilisé les critères GESIME, celles-ci ne spécifient pas toujours la fréquence de symptômes requise pour poser un diagnostic de SIME. Ainsi, une fréquence des symptômes du SIME d'au moins 2 fois par semaine était requise pour certaines études, alors que d'autres n'avaient pas de tels critères. De plus, si le diagnostic était posé sur la seule base d'un questionnaire, les prévalences observées étaient généralement supérieures à celles observées lorsqu'il y avait une rencontre avec un neurologue ou un spécialiste du sommeil pour vérifier le diagnostic.

2.2 Forme secondaire du SIME dans la SEP

Une histoire familiale du SIME est présente entre 12% à 36% des patients ayant les 2 conditions (87, 91, 92). Une étude a décrit une histoire familiale chez 13.8% des patients SEP/SIME+ comparée à 22.6% chez les contrôles en santé avec un SIME (89). Ceci, combiné au fait que pour la majorité des patients avec un SIME leurs symptômes du SIME se sont manifestés après ceux de la SEP (87, 89, 91-93) indique que le SIME en association avec la SEP est plutôt de forme secondaire. Une seule étude a décrit un ratio de femme/homme significativement plus important chez les patients avec un SIME (92). Outre les données rapportées par cette étude, les patients ayant la SEP avec ou sans SIME ne se distinguent pas au plan démographique (73, 88, 93).

2.3 Phénotype de la SEP avec un SIME

Les données concernant la distinction des 2 groupes (avec ou sans SIME) sur le plan de leur SEP sont contradictoires. Il ne semble pas y avoir de relation entre la durée de la maladie et la présence du SIME (88). Toutefois, certaines études ont associé un score EDSS plus élevé aux patients SIME+ (91, 93), particulièrement pour les scores pyramidaux et sensoriels (89), alors que d'autres études n'ont pu observer une telle différence entre les 2 groupes (73, 90). Le même type de données contradictoires existe concernant la forme de SEP associée au SIME. Une étude a conclu qu'il existait significativement plus de patients SIME+ chez les patients avec une forme rémittente que ceux avec une forme progressive (primaire ou secondaire) (88). Une autre a observé le contraire, soit qu'il y avait plus de SIME chez les patients avec une SEP de forme primaire progressive que de forme rémittente (89). Les autres n'ont pas trouvé une telle différence (73, 91, 93). Il n'existe pas de différence entre les SIME+/- pour le bilan sérique en hémoglobine, fer, ferritine, transferrine, folate, vitamine B12 (89).

À l'IRM, il existe plus de lésions à la moelle épinière cervicale chez les patients SIME+ que chez les SIME- (92). La latéralisation des symptômes du SIME est plus marquée chez les SIME+ avec la SEP que chez les contrôles avec un SIME (89). Entre 33.3% et 49% des SEP/SIME ont des symptômes du SIME asymétriques (91, 92).

Aucune étude n'a effectué de PSG pour évaluer de façon objective le sommeil des patients avec la SEP et un SIME. Toutefois, à l'aide de questionnaires validés tels que le Pittsburgh Sleep Quality Index, l'Échelle de somnolence diurne Epworth et le Fatigue Severity Scale, ces patients rapportent une plus grande latence du sommeil, une efficacité et une qualité du sommeil diminuées et une fatigue plus importante que les patients avec la SEP mais sans SIME (73, 91, 93).

3 Sclérose en plaques

3.1 Description clinique

La SEP est une maladie du système nerveux central (SNC) qui, suite à de l'inflammation, entraîne une démyélinisation des axones et une dégradation de ceux-ci. Les lésions sont disséminées dans le SNC et se produisent à différents moments. Dépendant de la localisation des lésions, différents symptômes peuvent survenir tels qu'une névrite optique, une perte sensorielle, une parésie, de l'ataxie, etc.

Quatre-vingt-cinq pourcent des patients se présentent d'abord avec un événement neurologique impliquant une démyélinisation, appelé syndrome clinique isolé. Certains sont plus typiques de la SEP, comme une névrite optique ou une lésion au niveau de la moelle épinière entraînant des symptômes sensitifs ou moteurs. Lorsqu'on peut démontrer l'existence de deux événements lésionnels disséminés dans le temps et dans l'espace, il est possible de parler de SEP.

3.2 Formes évolutives

La SEP est une maladie hétérogène avec une évolution variable selon les patients. Elle se caractérise par des épisodes aigus de quelques jours à quelques semaines de détérioration neurologique, appelés poussée, suivis par une rémission. Elle peut aussi prendre la forme d'une détérioration lente et progressive des fonctions neurologiques. Quatre formes d'évolution de la maladie ont été décrites. La majorité des patients (80-90%) développeront d'abord une forme poussée-rémission durant 2 décennies, puis 60% de ces patients évolueront vers une forme progressive (94).

La forme poussée-rémission (SPC) se définit par une série d'épisodes aigus de perte de fonction neurologique, suivis par une période de rémission. Pendant cette

période, le patient peut récupérer entièrement ou partiellement les fonctions perdues durant la poussée.

La majorité des patients évoluent ensuite vers la phase progressive secondaire (SPPS) où les pertes fonctionnelles deviennent graduelles. Les poussées peuvent alors être présentes ou non, avec de légères rémissions et des plateaux dans la progression de la maladie. Une faible proportion de patients, environ 15%, développeront une maladie de forme progressive dès le début (Primary progressive multiple sclerosis, SPPP). Tout comme la forme progressive secondaire, les patients pourront expérimenter des périodes mineures de rémission et des plateaux dans l'évolution de leurs symptômes, mais jamais de poussée marquée. La maladie peut aussi prendre une forme progressive avec des poussées (Progressive relapsing multiple sclerosis, SPPR). La détérioration des fonctions neurologiques est graduelle dès le début de la maladie, avec des poussées aiguës desquelles le patient pourra récupérer complètement ou partiellement (95).

3.3 Facteurs pronostiques

Comme le cours de la maladie est si variable, pouvoir cerner certains facteurs pronostiques est important pour le patient. Des études longitudinales à long terme ont permis d'identifier de tels facteurs. Le temps médian pour atteindre un score d'EDSS de 3 se situe entre 8 et 12 ans. Les patients avec une progression primaire ont un temps moyen de survie de 33 ans, ce temps étant légèrement plus long pour ceux avec une forme SPMS, alors qu'il se situe à plus de 40 ans pour les patients avec une forme SPC. De plus, il est permis de croire que plus la fréquence des poussées est faible, que plus l'intervalle entre ces poussées est long et que meilleure est la rémission, meilleur est le pronostic. Les hommes et ceux dont la maladie a commencé plus tardivement (après 50 ans) voient leur maladie évoluer plus rapidement que les femmes et ceux dont la maladie a commencé plus tôt (96).

3.4 Épidémiologie

La distribution de la SEP dans le monde est inégale. Elle est beaucoup plus présente dans les pays au climat tempéré, principalement ceux avec une origine du nord de l'Europe, avec une prévalence de >100-200 cas par 100 000. En Asie et dans les zones tropicales, la prévalence oscille autour de < 5 cas par 100 000. En fait, la fréquence de la maladie augmente avec les degrés de latitude (97). En Europe et en Amérique du Nord, une faible corrélation existe entre le degré de latitude et la prévalence. Au-delà du 55°N, la prévalence oscille autour de 200 cas par 100 000 et redescend entre 50-100 cas par 100 000 au dessus du 70°N(96). Tandis que sur l'hémisphère sud, principalement en Australie et en Nouvelle-Zélande, l'incidence augmente clairement aux latitudes au sud (98). L'augmentation de l'incidence ne peut s'expliquer par des changements génétiques puisqu'elle s'est produite sur une période de temps trop courte; elle doit donc mettre en cause des facteurs environnementaux.

L'âge moyen du début de la maladie est de 31 ans. De façon générale, plus la maladie se présente tardivement, plus sombre est le pronostic (99). Les femmes sont plus atteintes que les hommes, avec un ratio homme pour femme oscillant autour de 1 : 3. Ce ratio tend à augmenter avec les années et avec les degrés de latitude. Aucune étude du chromosome X n'a pu identifier un locus de susceptibilité (100-102).

3.5 Facteurs de risque

L'étiologie exacte de la SEP n'a toujours pas été identifiée. Toutefois, certains facteurs de risque environnementaux ont été identifiés.

3.5.1 Virus d'Epstein-Barr

L'infection par le virus Epstein-Barr (EBV) confère un risque augmenté de développer la SEP. Toutefois, ceci est paradoxal puisque 94% de la population

est affectée. L'impact du virus dépend donc de différents facteurs. Ainsi, les sujets EBV négatifs sont 10 fois moins susceptibles d'avoir la SEP comparés à des sujets ayant contracté le virus à un jeune âge. De plus, plus le sujet est infecté par le virus à âge avancé, plus le risque augmente. Le risque semble être proportionnel à la quantité d'anticorps dans le sérum. En effet, les sujets avec une quantité élevée d'anticorps EBNA ont un risque relatif de 9 comparé à ceux avec une quantité faible (103-105).

3.5.2 Latitude et vitamine D

Tel que mentionné précédemment, la fréquence de la SEP varie selon les régions géographiques. La SEP est pratiquement absente en Afrique. Dans les climats tempérés, l'incidence et la prévalence augmentent avec les degrés de latitude, même lorsque l'origine ethnique est contrôlée (106). La génétique ne peut donc pas expliquer en totalité la relation entre la latitude et la fréquence. La vitamine D serait plutôt en cause, via le niveau d'exposition au soleil. En effet, la concentration sérique de la vitamine D est proportionnelle à la quantité de rayons UVB du soleil, qui est inversement proportionnelle au degré de latitude. Un taux sérique élevé en 25-hydroxycholecalciférol a un effet protecteur sur le risque de développer la SEP, tout comme la consommation de suppléments de vitamine D (107, 108). Il ne semble pas y avoir un effet sur le risque de SEP chez les Hispaniques et les Noirs, mais des limites méthodologiques (faible taille de l'échantillon et faible niveau de 25- hydroxycholecalciférol) pourraient expliquer le manque d'association (109). La vitamine D aurait un effet immunomodulateur. Des études animales ont démontré que le 1,25-dihydroxycalciférol diminuent l'induction et la progression de l'encéphalopathie auto-immune (qui est le modèle animal pour la SEP) (97).

3.5.3 Tabac

La consommation de tabac augmente le risque d'être atteint de la SEP, avec un risque relatif oscillant entre 1.22 et 1.51 (110). Elle est aussi associée à une

progression accélérée de la maladie et à une transformation précoce de la forme poussée-rémission en forme progressive secondaire (111, 112). La consommation de tabac pourrait même augmenter le risque associé à une concentration sérique élevée d'anticorps EBNA (113).

3.6 Pathophysiologie

La SEP est une maladie chronique combinant des processus auto-immuns et dégénératifs qui se développe chez des personnes génétiquement susceptibles, sous l'influence de différents facteurs environnementaux. Elle entraîne une démyélinisation et une inflammation progressive ou par poussée des axones du SNC. Les atteintes neurologiques varient selon les axones atteints. Différentes hypothèses expliquent la pathophysiologie de la SEP.

3.6.1 Immunité et neurodégénérescence

La SEP a longtemps été reconnue comme étant une conséquence de la démyélinisation des axones du SNC. Les résultats de recherche de la dernière décennie ont pu démontrer que des processus neurodégénératifs étaient aussi présents. Une dysfonction et une perte neuronale qui corrélient avec le degré d'atteinte fonctionnelle a été démontrée (114, 115). Ces atteintes neuronales se retrouvent aux sites de démyélinisation (116), mais peuvent aussi être présentes indépendamment de la présence concomitante de processus de démyélinisation (117).

L'immunité induit des dommages neuronaux via différents processus. D'abord, des lymphocytes T (LT) sont activés hors du SNC, puis réactivés par les cellules dendritiques du SNC (118, 119). La microglie se trouve aussi activée. Cette activation entraîne une réaction immunitaire massive et induit la démyélinisation. Suite à cette démyélinisation, une redistribution des canaux sodiques s'enclenche, nécessitant un apport énergétique très élevé. Ceci crée un stress mitochondrial, menant à la dysfonction et à la mort neuronale. Par ailleurs, l'activation de la

microglie et des macrophages entraîne la libération de différents effecteurs cytotoxiques tels que l'interféron α , l'interleukine- β et l'oxyde nitrique (120). Ceux-ci entraînent une dégénérescence neuronale via différents mécanismes. Par exemple, ils peuvent bloquer la respiration cellulaire (121), perturber la transmission de signaux de survie cellulaire (122) et induire des dommages oxydatifs via l'activation des « espèces réactives de l'oxygène » (ROS) (123). Finalement, les LT participent à la destruction directe des neurones, via entre autres l'induction de l'apoptose cellulaire (124-126).

3.6.2 Génétique

La SEP serait une maladie polygénique, dont les interactions, autant entre les gènes concernés et l'environnement sont fort complexes. Des études épidémiologiques familiales ont montré une forte aggrégation de la maladie dans certaines familles, plus particulièrement du côté maternel. Plus une personne est proche génétiquement d'un cas index, plus ses risques augmentent. Le risque le plus important est celui pour des jumeaux monozygotes, avec une concordance de 28%, comparée à une concordance de 5.8% entre les jumeaux dizygotes (127). Un parent au premier degré d'un patient avec la SEP a de 10-25 fois plus de risque de développer à son tour la SEP. Si ce parent est une femme, le risque est d'autant plus augmenté (128-130).

Les criblages génomiques ont ensuite permis de cibler des loci de susceptibilité. L'élément génétique conférant une susceptibilité à la maladie le plus important est le locus du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). L'allèle HLA DRB1*1501 serait le principal, pouvant expliquer un peu moins de 50% de la base génétique de la maladie (97). D'autres gènes ont aussi été associés, de façon plus mineure. Toutefois, avant d'identifier un de ces gènes comme agent de causalité, il est nécessaire d'effectuer des études de fonctionnalité. En effet, plusieurs gènes de cette région candidate sont transmis en déséquilibre de liaison. Ces études nous permettraient donc de différencier entre un marqueur de la maladie et un véritable agent de causalité (131).

Au-delà de 16 gènes ont été associés à un risque accru de développer la maladie. Parmi ceux-ci, les gènes « C-type lectin domain family 16 member A » (CLEC16A) et « Killer cell lectin-like receptor subfamily B, member 1) KLRB1 codent pour des protéines impliquées dans la réponse des lymphocytes T, comme le récepteur α de l'interleukine 7 (IL7RA), récepteur α de l'interleukine 2 (IL2RA), le CD-58, le récepteur de la superfamille membre 1A du facteur de nécrose tumorale (TNFRSF1A), l'interféron régulateur du facteur 8 (IRF8) et le CD-6 (132).

Des gènes ayant des fonctions plus neurologiques ont aussi été identifiés. D'abord, le ACCN1, soit un canal à cations sensible à l'amiloride, est exprimé par certains neurones, mais dont la fonction précise n'est pas bien déterminée (133). Le gène KIF1B, un membre de la famille des kinésines, est impliqué dans le transport axonal (134).

3.7 Sommeil et fatigue en sclérose en plaques

La fatigue en SEP peut affecter jusqu'à 87% des patients et est le symptôme ayant le plus d'impact pour 26% de ceux-ci (135). Elle détériore nettement la qualité de vie du patient (93) et est une cause majeure de retraite préventive et d'incapacité de travailler (136). Évidemment, les patients avec la SEP souffrent aussi de troubles de sommeil. Plus de 50% auraient un trouble de sommeil, ce qui est beaucoup plus important que dans la population générale ou que pour toute autre maladie chronique (137). Des études de PSG ont montré qu'ils ont une efficacité du sommeil diminuée et se réveillent plus souvent que la population générale. Ils ont aussi des mouvements périodiques des jambes (138). Bien que la fatigue semble fortement liée à la forte prévalence des troubles de sommeil (139), d'autres hypothèses pouvant expliquer la fatigue ont aussi été abordées. Une charge lésionnelle importante augmenterait la sévérité de la fatigue. Les effecteurs immunologiques, tels que IL-1, IL-6 et TNF- α , augmentés dans la SEP, pourraient être associés à la sévérité de la fatigue (140).

Objectifs et Hypothèses

Étant donné la prévalence élevée du SIME en SEP et les perturbations du sommeil que ce syndrome entraîne, nous souhaitons objectiver l'impact du SIME chez des patients avec la SEP à l'aide de questionnaires validés et d'une étude de PSG. Plus précisément, l'architecture du sommeil des patients avec la SEP sera décrite et sera comparée selon la présence ou non du SIME. La fréquence et la sévérité des perturbations du sommeil dans cette population seront évaluées. Nous supposons que les patients avec un SIME auront des index de mouvements périodiques des jambes élevés et des perturbations de l'architecture du sommeil importantes. Nous croyons que les patients sans SIME auront aussi un sommeil perturbé, mais moins que ceux avec un SIME. L'utilité de l'outil diagnostique TIS sera aussi évaluée pour une population avec la SEP.

Méthode

4 Sélection des sujets

Les patients se présentant à la clinique de SEP de l'Hôpital Notre-Dame sont sollicités pour l'étude par le neurologue traitant. Étant donné la variation de certains paramètres du sommeil avec l'âge et le sexe, les sujets sont séparés par tranches de 10 années d'âge et par sexe. Ils sont ainsi appariés, afin d'éviter des facteurs de confusion.

Tableau II. Sélection de sujets

	SIME +	SIME -
Femmes 20-29	1	1
Femmes 30-39	4	4
Femmes 40-49	6	6
Femmes 50-65	7	7
Hommes 20-29	0	1
Hommes 30-39	1	1
Hommes 40-49	2	2
Hommes 50-65	3	3
Total	24	25

Pour être admissibles, les patients doivent avoir un diagnostic de SEP certain et être âgés entre 18-60 ans. Les patients présentant les 4 symptômes du SIME au moins une fois par semaine depuis 6 mois sont considérés comme SIME+. Une absence complète de symptômes constitue le critère pour être SIME-. Si le patient présente un autre trouble de sommeil, souffre de diabète ou d'arthrite rhumatoïde, il se doit d'être exclu. La prise d'antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine, de narcotique, de clonazépam, de gabapentin, de carbamazépine, de clonidine ou de benzodiazépine constitue des facteurs d'exclusion. De plus, si une dépression est détectée avec le questionnaire *Beck Depression Inventory*, le sujet est exclu (141). En effet, ces facteurs peuvent confondre les résultats de la PSG. Les patients ayant présenté une poussée de SEP

récemment (aucun délai précis n'est défini) ne peuvent être inclus. De plus, le patient SIME+ sous traitement doit accepter de cesser de prendre un agoniste dopaminergique 5 jours avant l'étude de sommeil.

5 Procédure

5.1 Recrutement

Les patients sont d'abord rencontrés par le neurologue. Celui-ci évalue la présence du SIME selon les 4 critères diagnostiques (1), tout en accordant une attention particulière aux symptômes de SEP concomitants, pour éviter de les confondre avec ceux du SIME. Le diagnostic (ou l'absence de diagnostic) est ensuite validé soit sur place, soit par téléphone plus tard, par un autre neurologue. Si le patient se montre intéressé, l'étudiante le rencontre pour lui décrire l'étude et obtenir son consentement. L'étude est approuvée par le comité d'éthique du CHUM.

Différents questionnaires doivent ensuite être complétés par le sujet, avec l'aide de l'étudiante :

- Échelle de somnolence d'Epworth, pour vérifier la somnolence diurne (142)
- Échelle de sévérité de Fatigue, pour évaluer la sévérité de la fatigue (143)
- Index de qualité du sommeil de Pittsburgh, pour mesurer la qualité du sommeil et les perturbations du sommeil, telles que rapportées par le sujet (144)
- Le questionnaire de l'International Restless Legs Syndrome Study Group (GESIME) pour quantifier la sévérité des symptômes du SIME (145)
- MS-QoL54 pour évaluer la qualité de vie
- Beck depression inventory, pour dépister une dépression (141)

Les données démographiques telles que l'âge et le sexe sont enregistrées. Leur histoire médicale, en terme de durée de le SEP, de la médication, de la forme d'évolution, du type de symptômes et de la sévérité de la maladie (EDSS) (146) est récoltée. La durée du SIME et le type de manifestation (ex : membre inférieur droit, membre supérieur droit, 2 membres inférieurs) sont aussi relevées. Les taux de ferritine, de fer et de transferrine sériques sont mesurés grâce à une prise de sang. La présence d'une histoire familiale de SEP et de SIME sont aussi des données importantes pour nous. L'histoire familiale de SEP est consignée dans la base de données de la clinique. Toutefois, comme le SIME est un diagnostic plutôt méconnu, l'histoire familiale est évaluée directement par l'étudiante, avec l'aide d'une stagiaire. Une lettre à l'attention des membres du premier degré de la famille du sujet décrivant l'étude est remise au sujet. Celle-ci décrit que si la personne désire participer, elle doit nous appeler. Ainsi, nous pouvons détecter un SIME à l'aide du questionnaire téléphonique diagnostique Hopkins (147). Ceci ne doit durer qu'une quinzaine de minutes.

5.2 Étude de sommeil

Douze sujets effectuent leur PSG au laboratoire du sommeil de l'Hôpital Sacré-Coeur et 37 à l'Hôtel-Dieu. Les sujets sont avisés de cesser toute médication avec des agonistes dopaminergiques 7 jours avant leur étude de sommeil. La journée de l'étude, ils ne doivent pas consommer de café, de thé, ni d'alcool et ne peuvent faire de sieste. L'heure d'arrivée au laboratoire varie autour de 19h30 et 20h00. Habituellement, deux sujets par nuit sont évalués. Une fois les sujets bien installés et « branchés » (voir section suivante), le test d'immobilisation suggérée (TIS), suivi de la PSG, sont effectués. Durant toute la durée de l'étude, une technicienne spécialisée est présente.

5.3 Test d'immobilisation suggérée

Le TIS dure 60 minutes, avant l'heure de coucher. Le sujet est installé dans son lit, incliné à 45°. Les directives suivantes sont données au sujet :

- Garder les jambes allongées, relaxées
- Ne pas s'endormir
- Ne pas bouger

Il est permis de lire ou d'écouter de la musique. Un électrode de surface est installé sur les jambiers antérieurs gauche et droit. Celui-ci enregistre les mouvements périodiques des jambes à l'éveil. Ceux-ci sont définis par les mêmes critères que les MPJS, la seule différence étant qu'ils se produisent à l'éveil. Les critères suivants définissent les MPJE (148):

- Durée du mouvement : 0.5 s- 5 s
- Intervalle entre les mouvements : 4-90 s
- Série d'au moins 4

De plus, comme le SIME a aussi une composante sensitive importante, l'inconfort subjectif du sujet durant le test était aussi évalué. À chaque 5 min durant le test, le patient doit marquer son inconfort sur une échelle analogue. Celle-ci est une simple ligne mesurant 10 cm. Une marque à 0 cm indique une absence totale d'inconfort, alors qu'une marque à 10 cm indique de l'inconfort à un niveau maximal. Une moyenne de la longueur de chaque marque était ensuite générée. Cette moyenne est définie comme l'index d'inconfort du TIS (IIS).

5.4 Polysomnographie

La PSG consiste en plusieurs enregistrements évaluant différentes variables. Les enregistrements et l'analyse de ceux-ci sont effectués selon la méthode de

l'American Academy of Sleep Medicine (149). La respiration est évaluée avec une canule nasale ou un thermistance oronasale et avec des sangles abdominales et thoraciques. La saturation sanguine en oxygène est mesurée continuellement avec un oxymètre de pouls au doigt. Ces données permettent d'évaluer les événements d'apnée. L'électroencéphalogramme (EEG) est réalisé selon le système 10-20 (F3, F4, C3, C4, O1, O2 avec une référence à l'oreille controlatérale). Celui-ci permet d'évaluer les stades de sommeil. Un électrooculogramme droit et gauche et un EMG au menton sont aussi enregistrés. Les mouvements de jambes sont mesurés à l'aide d'une électrode de surface aux muscles jambiers antérieurs droit et gauche. L'index de MPJS (PLMI) représente le rapport entre le nombre de mouvement périodiques par le nombre d'heures de sommeil. Les MPJ associés à un événement respiratoire sont éliminés. Les micro-éveils sont associés aux mouvements périodiques lorsqu'ils surviennent dans un délai de 2 secondes du mouvement de la jambe, en absence d'un événement d'apnée. L'index d'éveil est défini comme le nombre total d'éveils par heure de sommeil.

Tous les enregistrements sont obtenus par un système amplificateur Grass Model 15. Les signaux sont calibrés à 128 Hz. L'analyse des résultats est réalisée par un spécialiste du sommeil, Dr Steven Brass de l'Université de Sacramento.

6 Analyse statistique

Une analyse descriptive des variables est effectuée pour comparer les deux groupes. Des moyennes et des écarts-types sont utilisés pour les variables continues. Pour les variables ordinales, des médianes et des écarts interquartiles sont plus appropriés. Des comparaisons entre les groupes SIME+ et SIME- des données démographiques, des résultats aux questionnaires, des mesures de l'architecture du sommeil et des index de mouvements périodiques des jambes sont ainsi effectuées à l'aide du test Wilcoxon. Ce test non-paramétrique est plus approprié pour une distribution anormale avec une petite taille d'échantillon.

Deux modèles de régression linéaire sont estimés : soit IQSP et ESF avec comme valeur indépendante un indicateur binaire pour les groupes de SIME, les index EAE et MPJM. Ces variables indépendantes ont été sélectionnées puisqu'elles sont celles, selon notre opinion, qui sont le plus susceptibles d'affecter le sommeil. De plus, étant donné notre petit échantillon, le nombre de variables à inclure dans le modèle est limité. IQSP et ESF ont été choisis puisqu'elles représentent le mieux la fatigue et la qualité de sommeil subjectives des patients.

Résultats

7 Histoire familiale

De nos 49 familles, 15 familles sont interrogées, neuf familles d'un sujet SIME+ et 6 familles d'un sujet SIME-. Une famille est considérée interrogée lorsqu'au moins un membre de la famille a pu être questionné. Au total, 37 personnes nous ont contactés.

Tableau III. Histoire Familiale de SIME

	SIME +	SIME-	P-Value
Nb famille contactée	9	6	
Nb famille avec des cas SIME+	3	1	
Proportion de famille atteinte	0.333	0.170	0.765

8 Événements respiratoires

Les sujets SIME+ ont une moyenne d'index d'apnée et d'hypopnée de 4.14 avec un écart-type de 9.66. Les sujets SIME- ont une moyenne d'index d'apnée et d'hypopnée de 3.56 avec un écart-type de 6.97. La différence intergroupe est non-significative, avec une p-value= 0.808.

9 Article

Cet article est soumis au Journal Neurology

Introduction

MS is an autoimmune, demyelinating disease of the CNS with a possible degenerative component, causing wide ranging disabilities. The prevalence of the restless legs syndrome (RLS), a chronic sleep-related movement disorder, has been described as higher in patients with MS by various studies. Between 5% to 18% of the Caucasian population suffer from this syndrome,¹⁻⁷ whereas in MS the prevalence ranges from 13.3% to 37.5%.⁸⁻¹⁴ Considering how RLS affects sleep quality and fatigue and the importance of fatigue in MS, this is of major interest. Indeed, patients with RLS have lower sleep efficiency, higher arousals indices and shorter total sleep time.¹⁵ Since sleep problems are already very common among the MS population, more than in any other chronic disease,¹⁶ the association between MS and RLS deserves study.

RLS is characterised by 4 essential diagnostic criteria: 1) an urge to move a leg, sometimes accompanied by discomfort in the affected leg, 2) symptoms usually occur at rest, 3) begin or worsen at night and 4) are relieved, at least partially, with movement.¹⁷ Idiopathic cases and inherited forms are called primary. This syndrome can also be secondary to various conditions causing iron deficiency, such as pregnancy¹⁸ and anemia. It is also associated with renal failure,¹⁹ Parkinson's disease,²⁰ neuropathy and rheumatoid arthritis.²¹ Its pathophysiology is still unknown. However, various studies support the dopaminergic system dysfunction hypothesis.²² Moreover, 80% of individuals with RLS in the general population have been found on PSG to have a high periodic leg movements of sleep (PLMS), a dorsiflexion of the foot, toes, knee and/or sometimes the hip occurring at a periodicity of every 20-40 seconds for minutes to hours, leading to arousals and disrupted sleep.²³ Thus, the findings of PLMS may support the clinical diagnosis of RLS. Although not specific to RLS, PLMS have been used

in some papers as a surrogate marker for RLS.²⁴ Increased sleep latency, poor sleep efficiency, sleep fragmentation, and an abnormal suggested immobilization test (SIT) are additional PSG findings seen in RLS. None of the published studies on the association of MS and RLS included PSG. The objective of this study is to compare both the self-reported symptoms of sleep quality and PSG parameters in MS patients with RLS to MS patients without RLS.

Methods

Patient population

Patients between the ages of 18-60 were included if they fulfilled the 2005 McDonald's criteria for MS. They were consecutively recruited from the Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Hôpital Notre-Dame MS Clinic in Montréal from February 2009 to May 2010. Twenty-four patients were considered MS+RLS+ as they fulfilled the 4 essential criteria of the International Restless Legs Syndrome Study Group¹⁷ and had experienced these symptoms at least once a week over the last 6 months. Twenty-five patients, gender and age-matched to MS+RLS+, but who had not experienced any RLS symptoms (0 criteria) for at least 6 months, were considered as MS+RLS-. The RLS status was evaluated by two neurologists who independently confirmed the diagnosis. Patients were not included if they were treated with antidepressants, calcium channel blocker, narcotics, benzodiazepine, anti-epileptics and clonidine. Patients suffering from rheumatoid arthritis, diabetes or scored over 10 on the Beck Depression Inventory (BDI), as were patients with diagnosed sleep problems such as obstructive sleep apnea were not included. Patients who had suffered a relapse recently (no specific criteria were established) were also not included. Blood samples were drawn to evaluate ferritin and iron levels. All patients were administered the following questionnaires: Epworth Sleepiness Scale to determine the severity of hypersomnolence,²⁵ the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) to assess sleep quality,²⁶ the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) questionnaire to quantify the severity of RLS,²⁷ the Fatigue

Severity Scale (FSS),²⁸ and the MS quality of life 54 (MSQoL-54)²⁹ to evaluate their quality of life. The study was approved by the local Institutional Review Board committees and all patients were consented prior to enrolment.

Polysomnographic variables

All participants underwent a single night of PSG recording in the sleep laboratory. Respiration was monitored using an oronasal thermistor or a nasal canula and with thoracic and abdominal strain gauges. Blood oxygen saturation was continuously recorded by cutaneous finger pulse oximeter. Sleep was recorded according to the method of Rechtschaffen and Kales which includes standard EEG leads (C3-A2, O2-A1), bilateral electrooculogram, and chin EMG recordings. Patients were withdrawn from dopaminergic agonists at least 7 days prior to PSG recording.

Leg movements were recorded from right and left anterior tibialis muscles surface electrodes. All movements lasting 0.1 to 10 sec and exceeding four times the amplitude of background EMG activity were counted. The periodic limb movement index (PLMI) was also scored. Only movements lasting 0.5 to 5 sec, separated by intervals of 4 to 90 sec and occurring in series of at least four consecutive movements, were counted as PLMI. This index represents the number of periodic movements per hour of sleep. Arousals were scored as periodic limb movement-related if they occurred concurrently with, or within 2 seconds of the leg movement and if there was no evidence for a simultaneous disordered breathing event. The periodic limb movement arousal index (PLMAI) was defined as the number of arousals due to periodic limb movements per hour of sleep. The total number of arousals per hour of sleep included those due to sleep disordered breathing events, periodic limb movements, and indeterminate causes. PSG were scored and analyzed by a registered sleep technician and a board certified neurologist both blinded to the RLS status.

The Suggested Immobilization test (SIT) was designed in an attempt to objectively diagnose RLS. It was performed prior to the PSG and lasted one hour.

The patient was instructed to lie still in bed, awake, reclined at 45°, with legs outstretched. Leg movements were quantified with surface EMGs from the right and left anterior tibialis muscles.³⁰

Statistical Analysis

Descriptive statistics were performed using means and standard errors for continuous variables and medians and interquartile range (IQR) for ordinal variables. Comparisons of demographic, questionnaire scores, sleep architecture measures and periodic leg movements between the MS+ RLS+ and MS+RLS- groups were performed using the exact Wilcoxon rank sum test, a non-parametric test that is more robust than the t-test for skewed distributions in small sample sizes.

Two linear regression models were used, respectively regressing PSQI and FSS on the following independent variables: a binary indicator for RLS group, wake after sleep onset (WASO) and PLMAI. WASO was entered into the model as it was felt to be a strong marker of sleep fragmentation and potentially influencing both sleep quality and fatigue.³¹ PLMAI was preferred over PLMI based on comparisons of model fits using the Akaike information criterion. PSQI and FSS were chosen as they best represent subjective fatigue. We tested for potential nonlinear effects of both PLMA and PSQI on the two dependent variables by including a quadratic term for each independent predictor.

Results

Baseline characteristics are presented in Table 1.

Article - Tableau I. Baseline characteristics (Mean (S.D))

	RLS+ (24)	RLS- (25)	P-value t-test
Gender (M/F)	6\18	7\18	
Age	46.50 (9.69)	44.56 (10.05)	0.4951
Duration of MS	17.27 (6.37)	13.22 (6.18)	0.169
Severity of MS (EDSS)	3.18 (1.97)	2.11 (1.90)	0.2346
Disease Modifying Drug	10	15	
Duration of RLS	8.42 (8.99)	n.a.	n.a.
BMI	25.55 (4.82)	25.54 (3.75)	0.998

BMI: Body mass index

Forty-nine MS patients, 13 men and 36 women were recruited. There were no significant differences in MS characteristics (duration and EDSS score) between both groups. Ten RLS+ subjects (Interferon β -1-A: 6, Glatiramère: 2, Clinical trial: 2) were on disease modifying drug while there was 15 RLS- on disease modifying drug (Interferon β -1-A: 10, Glatiramère: 4, Natalizumab: 1). For all the 25 MS+RLS+ cases, the RLS onset was subsequent to the MS onset. They also had significantly higher iron levels than MS+RLS- patients ($17.01 \mu\text{mol/L} > 12.65 \mu\text{mol/L}$, p value=0.007). There was no significant difference in ferritin levels (p=0.989).

Table 2 presents questionnaire results. MS Quality of Life- 54 and Fatigue Severity Scale questionnaires respectively showed that poor quality of life and high fatigue. As the normal threshold for the Epworth questionnaire is 10, both groups had normal sleepiness. MS+RLS+ patients have significantly worse quality of sleep (p=0.011), as shown with the significantly higher Pittsburgh Sleep Quality Index.

Article - Tableau II. Questionnaires (Median (IQR))

	RLS+ (24)	RLS- (25)	P-value
Quality of life score			
Physical Health	59.40 (20.60)	67.55 (19.85)	0.238
Mental Health	72.30 (17.60)	75.50 (28.55)	0.882
Fatigue Severity Scale	37.50 (16.50)	33.50 (21)	0.073
Pittsburgh Quality of Sleep	8.00 (4.25)	4.50 (4.00)	0.011
Epworth Sleepiness scale	8.00 (5.50)	5.50 (5.25)	0.104
Severity of RLS (IRLSSG)	22.00 (8.50)	N/A	

Sleep architecture for both groups is presented in Table 3. Both groups demonstrated reduced sleep efficiency, increased WASO, as well as high arousal indices. The percentage of N1, N2, N3 and REM stages of sleep was not different between the groups.

Article - Tableau III. Sleep Architecture

	RLS+ (24)	RLS - (25)	P-value
Total Sleep Time (min)	433.58 (54.37)	445 (32.29)	0.992
Sleep efficiency (%)	78.25 (14.71)	80.66 (10.08)	0.803
Sleep Latency (min)	25.66 (26.65)	21.52 (17.98)	0.682
Arousal Index	40.33 (21.08)	36.20 (15.57)	0.418
WASO (min)	89.11 (54.64)	92.32 (60.93)	0.976
Stage 1 (% TST)	8.99 (4.68)	9.61 (6.85)	0.771
Stage 2 (%TST)	64.06 (9.19)	59.93 (9.45)	0.204
Stage 3 (%TST)	9.59 (6.7)	11.80 (6.64)	0.222
REM (%TST)	15.95 (7.9)	18.51 (6.96)	0.250

WASO: wake after sleep onset. *TST*: total sleep time

In table 4, both groups had high PLMI but only the MS+RLS+ group demonstrated a high PLMAI. There was no significant difference in the SIT indices between the two groups.

Article - Tableau IV. Periodic Legs Movement

	RLS+ (24)	RLS - (25)	P-value
PLMI (#/hr)	24.44 (30.40)	15.68 (26.19)	0.112
PLMAI (#/hr)	4.65 (7.42)	0.93 (1.47)	0.008
PLMW (#/hr)	30.96 (31.38)	21.59 (23.89)	0.200
SIT	85.25 (85.44)	64.41 (70.74)	0.380

PLMI: Periodic leg movement index

PLMAI: Periodic leg movement arousal index

PLMW: Periodic leg movement awake

SIT: Suggested immobilization test

Linear regression of FSS on RLS+ was almost significant with a coefficient of 7.55 ($p=0,07$). Linear regression of PSQI on RLS+ was also almost significant with a coefficient of 2.11 ($p=0,08$). Other results were not significant.

Discussion

Our study is the first to compare sleep parameters, both subjective and objective, in MS patients with and without RLS. Our main finding is that both groups, independent of RLS status, demonstrated subjective and objective characteristics of poor sleep quality, as noted by poor sleep efficiency ($< 85\%$), high arousal index and high WASO. MS+RLS+ cases have more severe fatigue and poorer quality of sleep, whereas there was a non significant trend in MS+RLS- cases. The PLMAI was noted to be higher in MS+/RLS + than in MS+/RLS-. The PLMAI was also a better predictor of RLS status than the SIT but was only marginally statistically significant. As PLMAI disrupt sleep, this is an important finding. These results are in line with previous studies evaluating sleep quality based on subjective criteria in MS patients with RLS. They reported higher sleep latency, worse quality of sleep and lower total sleep time, compared to MS patients without RLS. ^{9, 32}

Sleep disturbances, based on sleep studies, have been reported in MS patients. Veauthier et al reported that the mean sleep efficiency and mean PLMI were 76.3% and 23% respectively in MS patients with fatigue, which is comparable to our results.³³ These poor objective sleep parameters on PSG were correlated in the subjective sleep complaints. MS patients, when compared to healthy controls, have lower sleep efficiency, more arousals, higher WASO index and higher PLMAI.³⁴ These results are similar to our findings. MS patients, even without RLS, are reported to have poor quality of sleep and they can have PLM.

In fact, both groups exceeded the generally accepted normal limits for the different PLM indices. A high PLMI usually distinguishes RLS+ from RLS- in the general population.³⁵ However, many of our MS+RLS- cases do have high PLMI. Ferrini-Strambi et al also found that 36% of MS patients have elevated PLMI and, the higher the PLMI was correlated with, a greater T2 lesion burden on brain MRI, especially in the infratentorial region.³⁴ Manconi et al also found a correlation between cervical cord lesions and the probability of having RLS.¹¹ The pathophysiology of PLMI is unknown. For MS patients, it is plausible that the incidence of elevated PLMS be could be related to the T2 MS lesion load. This could also explain the high variability of our PLM indices noted in our sample.

The SIT results were also unexpected. The SIT was designed as a diagnostic tool for RLS. Both groups scored higher than the accepted threshold. This could be expected from the MS+RLS+, but was a surprising finding in the MS+RLS- group. Although further data may be needed, it may suggest that the SIT test is less helpful to diagnose RLS in the MS population.

Our study has several limitations, most notably its small sample size. A single sleep study was done and it is of note that there can be night to night variability in both sleep architecture and PLM indices. However, Sforza et al demonstrated that PLMW and PLMI indices, taken for a whole group, did not show significant variability between two consecutive nights.³⁶ The study being conducted in a

sleep lab may have contributed to a “first night effect” and, as such, the sleep parameters might not be as representative as if the patient were studied at home, in the usual sleep setting. Selection bias may cause patients with sleep problems to be more prone to participate in a sleep study, knowing that they would be treated if a disorder were diagnosed. Careful selection of our patients, free of sleep complaints or diagnosed pathology was applied, in an attempt to reduce this bias. We can also consider that there was a potential for misclassification of the MS patients into MS+RLS+ or MS+RLS- groups, based on the current RLS diagnostic criteria. Indeed, MS patients have symptoms that can be confused with RLS. Allodynia might be hard to differentiate from “an irresistible urge to move the limb”. Some patients have weak limbs, making it hard for them to move the limb, to release this urge to move. This demonstrates the need for a more appropriate diagnostic tool for RLS in an MS population. New RLS clinical criteria should be established for MS, while incorporating the PLMAI into the diagnosis might be of help.

A recent study established the high prevalence of sleep disorders in MS patients.³³ Our study confirms the highly disturbed sleep of MS patients. These results are meaningful vis à vis the importance of fatigue in MS. Up to 87% of MS patients do suffer from fatigue. For 26% of them, it is the most disruptive symptom.³⁷ It has an impact on quality of life⁹ and it is a major cause of early retirement and work incapacity.³⁸ RLS by itself also affects quality of life, related to both physical and mental health.⁷ Moreover, RLS in MS patients has been described as a contributing factor to fatigue and depression.⁸ Considering all of these elements, physicians treating MS should be aware of possible RLS symptoms in their patients. They should also consider that RLS may present in a more atypical form and can be difficult to discern from other common MS symptoms. This is important as proper treatment of RLS could have great impact on quality of life and fatigue for MS patients.

We will discuss in a separate paper the clinical characteristics of RLS in MS patients.

Further studies are also needed to confirm and characterize the features of RLS in MS, with a larger sample and possibly a second sleep study night. The relationship between MS lesion location, PLM and RLS should be investigated, with a particular attention to brain stem and cord lesions. RLS therapeutic interventions should be sought for this MS population with special emphasis on sleep parameters, as well as on quality of life and fatigue.

Acknowledgments

This work was supported by a grant from the Research Foundation of the Canadian Multiple Sclerosis Society.

We would like to thank the patients for their participation.

We would like to thank Dr. Sanford Auerbach, Associate Professor of Neurology and Psychiatry

Director, Sleep Disorders Center, Boston Medical Center, Dr. Jacques Montplaisir, Department of Psychiatry, Université de Montréal, Centre du sommeil, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal and Dr. Pierre Mayer, Department of Pneumology, Clinique du sommeil de l'Hôtel-Dieu, Centre hospitalier de l'université de Montréal for their technical support.

References

1. 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.
2. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 1286-92.
3. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U and Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 196-202.
4. Hogl B, Kiechl S, Willeit J, et al. Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors. *Neurology*. 2005; 64: 1920-4.
5. Tison F, Crochard A, Leger D, Bouee S, Lainey E and El Hasnaoui A. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study. *Neurology*. 2005; 65: 239-46.
6. Wesstrom J, Nilsson S, Sundstrom-Poromaa I and Ulfberg J. Restless legs syndrome among women: prevalence, co-morbidity and possible relationship to menopause. *Climacteric*. 2008; 11: 422-8.
7. Winkelman JW, Finn L and Young T. Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep Med*. 2006; 7: 545-52.
8. Aydar G, Kurt S, Karaer Unaldi H and Erkorkmaz U. Restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2011; 65: 302-6.
9. Moreira NC, Damasceno RS, Medeiros CA, et al. Restless leg syndrome, sleep quality and fatigue in multiple sclerosis patients. *Braz J Med Biol Res*. 2008; 41: 932-7.
10. Manconi M, Fabbrini M, Bonanni E, et al. High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007; 14: 534-9.
11. Manconi M, Rocca MA, Ferini-Strambi L, et al. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. *Mult Scler*. 2008; 14: 86-93.
12. Gomez-Choco MJ, Iranzo A, Blanco Y, Graus F, Santamaria J and Saiz A. Prevalence of restless legs syndrome and REM sleep behavior disorder in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007; 13: 805-8.
13. Auger C, Montplaisir J and Duquette P. Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005; 65: 1652-3.
14. Deriu M, Cossu G, Molari A, et al. Restless legs syndrome in multiple sclerosis: A case-control study. *Mov Disord*. 2008.
15. Winkelman JW, Redline S, Baldwin CM, Resnick HE, Newman AB and Gottlieb DJ. Polysomnographic and health-related quality of life correlates of restless legs syndrome in the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2009; 32: 772-8.

16. Bamer AM, Johnson KL, Amtmann D and Kraft GH. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008; 14: 1127-30.
17. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord*. 1995; 10: 634-42.
18. Goodman JD, Brodie C and Ayida GA. Restless leg syndrome in pregnancy. *BMJ*. 1988; 297: 1101-2.
19. Winkelman JW, Chertow GM and Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1996; 28: 372-8.
20. Ondo WG, Vuong KD and Jankovic J. Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome. *Arch Neurol*. 2002; 59: 421-4.
21. Salih AM, Gray RE, Mills KR and Webley M. A clinical, serological and neurophysiological study of restless legs syndrome in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1994; 33: 60-3.
22. Paulus W, Dowling P, Rijsman R, Stiasny-Kolster K and Trenkwalder C. Update of the pathophysiology of the restless-legs-syndrome. *Mov Disord*. 2007; 22 Suppl 18: S431-9.
23. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O and Lesperance 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.
24. Hening W. The clinical neurophysiology of the restless legs syndrome and periodic limb movements. Part I: diagnosis, assessment, and characterization. *Clin Neurophysiol*. 2004; 115: 1965-74.
25. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991; 14: 540-5.
26. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR and Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989; 28: 193-213.
27. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2003; 4: 121-32.
28. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J and Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989; 46: 1121-3.
29. Acquadro C, Lafortune L and Mear I. Quality of life in multiple sclerosis: translation in French Canadian of the MSQoL-54. *Health Qual Life Outcomes*. 2003; 1: 70.
30. Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, et al. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord*. 1998; 13: 324-9.
31. Blackwell T, Redline S, Ancoli-Israel S, et al. Comparison of sleep parameters from actigraphy and polysomnography in older women: the SOF study. *Sleep*. 2008; 31: 283-91.

32. Italian RSG, Manconi M, Ferini-Strambi L, et al. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep*. 2008; 31: 944-52.
33. Veauthier C, Radbruch H, Gaede G, et al. Fatigue in multiple sclerosis is closely related to sleep disorders: a polysomnographic cross-sectional study. *Mult Scler*. 2011.
34. Ferini-Strambi L, Filippi M, Martinelli V, et al. Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Sci*. 1994; 125: 194-7.
35. Boehm G, Wetter TC and Trenkwalder C. Periodic leg movements in RLS patients as compared to controls: Are there differences beyond the PLM index? *Sleep Med*. 2009; 10: 566-71.
36. Sforza E and Haba-Rubio J. Night-to-night variability in periodic leg movements in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med*. 2005; 6: 259-67.
37. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG and Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1988; 45: 435-7.
38. Hadjimichael O, Vollmer T and Oleen-Burkey M. Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2008; 6: 100.

Discussion

10 Différences entre les 2 groupes

Globalement, et de façon plutôt surprenante, peu de paramètres évalués, autant objectifs que subjectifs, permettent de distinguer significativement les patients avec la SEP, avec ou sans SIME. Certains paramètres ont toutefois atteint le seuil de signification, ou démontrent une tendance.

10.1 Questionnaires

10.1.1 Échelle de sévérité de la fatigue et Index de qualité du sommeil Pittsburgh

D'abord, plusieurs questionnaires devaient être complétés pour évaluer la perception du patient concernant sa qualité du sommeil, la sévérité de sa fatigue et sa somnolence diurne. Le questionnaire qui évalue la qualité du sommeil est le Pittsburgh Quality of Sleep (IQSP). Celui-ci génère un index variant de 0 à 21, 0 représentant un sommeil sans difficulté. Avec un seuil de 5, ce test permet de distinguer les bons et les mauvais dormeurs avec une sensibilité de 89.6% et une spécificité de 86.5% (144). Tel qu'attendu, le groupe RLS+, avec une moyenne de 7.33, ont un sommeil de qualité significativement pire que les RLS-. De plus, ils sont au-dessus du seuil de 5. Ces patients sont donc définitivement de mauvais dormeurs. Il faut toutefois noter que le groupe sans RLS tend aussi vers une mauvaise qualité de sommeil avec une moyenne de 4.79.

Ceci se reflète ensuite sur leur fatigue. Celle-ci est mesurée avec l'Échelle de sévérité de la fatigue, donnant un score oscillant entre 0 et 63. Un résultat supérieur à 36 représente une fatigue sévère. Le même scénario que pour le IQSP se répète ici, bien que la différence entre les 2 groupes n'ait pu atteindre le seuil de la signification statistique. Le groupe RLS+ ont une fatigue sévère avec un score de 38.50 et supérieure à celle des RLS-. Ces derniers, avec une moyenne de 31.63, tendent aussi à avoir une fatigue sévère. Bien qu'à ce stade-ci il soit

impossible de statuer que la mauvaise qualité du sommeil cause une fatigue importante, on peut présumer qu'une mauvaise qualité de sommeil aura un impact sur la fatigue. De plus, les modèles de régression linéaire montrent qu'indépendamment de toutes les autres variables, le statut RLS contribue autant à la fatigue qu'à la mauvaise qualité du sommeil.

10.1.2 Qualité de vie et échelle de somnolence diurne Epworth

Les deux autres questionnaires ne démontrent pas de tendance importante. Le questionnaire sur la qualité de vie est un questionnaire développé pour évaluer la qualité de vie des patients avec la SEP, selon une composante physique et mentale. Il génère deux scores de 0 à 100; plus le score est élevé, meilleure est la qualité de vie. Les deux groupes ont des scores tout à fait comparables, les deux montrant une légère diminution de la qualité de vie.

Le même constat peut être fait concernant la somnolence diurne, évaluée avec l'Échelle de somnolence diurne d'Epworth. Ce questionnaire donne un résultat entre 0 et 24. Un résultat supérieur à 10 correspond à une somnolence diurne anormale. Bien que les sujets RLS+ aient une moyenne supérieure à celle des RLS- (8.62 vs 6.83), cette différence n'est pas significative et n'atteint pas non plus le seuil d'une somnolence diurne significative.

10.2 MPJM

Un élément de distinction intéressant entre les 2 groupes est l'index de mouvements périodiques associés à un micro-éveil (MPJM). Dans ce contexte, un micro-éveil est un allègement du sommeil pendant une brève période, soit 3 sec, sans nécessairement causer un éveil complet du patient. Toutefois, si cet micro-éveil se poursuit sur une plus longue période, il peut amener un éveil complet. Les sujets SIME+ ont significativement plus de MPJM que les SIME-, avec un index de 4.65 et 0.93 respectivement ($p=0.008$). Un MPJM est un mouvement des jambes périodique répondant aux mêmes critères décrits précédemment.

Toutefois, un micro-éveil y est associé (150). Ainsi, ils sont reconnus comme étant un indicateur d'un sommeil non réparateur et sont aussi associés à la somnolence diurne. Ils sont utilisés comme une mesure de la sévérité en complément de l'index de MPJS (151).

10.3 Étude de sommeil avec des patients avec SEP

Peu d'études de sommeil avec des patients avec la SEP sont publiées. Toutefois, une étude comparant différents paramètres de sommeil entre des sujets avec la SEP, souffrant de fatigue ou non, avec des sujets en santé a montré que les sujets avec la SEP ont plus de MPJM que les sujets en santé (152). Bref, la spécificité des MPJM dans la manifestation du SIME en SEP nécessite de plus amples investigations.

11 Perturbations du sommeil pour les deux groupes

L'élément le plus révélateur de cette étude n'est pas les différences entre les deux groupes, mais bien ce qui les unit : leur mauvaise qualité du sommeil. En effet, indépendamment de leur statut SIME, les patients avec la SEP connaissent une mauvaise qualité de sommeil. Différents paramètres permettent de l'affirmer.

11.1 Efficacité du sommeil

Une efficacité du sommeil, qui représente le rapport entre la durée totale du temps d'enregistrement et le temps total de sommeil, est dite normale lorsqu'elle est supérieure à 85%. Une efficacité de sommeil inférieure à 85% est un signe de mauvaise qualité de sommeil. Les deux groupes ont des ES inférieures à ce seuil, avec 80.66% pour les SIME- et 78.25% pour les SIME+.

11.2 Micro-éveils

Les micro-éveils sont aussi un signe de perturbation du sommeil. Ils sont caractérisés par une augmentation abrupte de la fréquence des ondes à l'EEG, ceci interrompt donc les stades de sommeil. Ces interruptions ne durent que 3-15 s. Le sujet n'en a donc pas nécessairement conscience, mais son sommeil se trouve interrompu. Ceci entraîne une somnolence diurne plus importante (153). Les deux groupes ont un nombre de sommeil élevé soit 40.33 et 36.20, sans différence significative entre les deux. Leur sommeil est ainsi moins réparateur. Une autre étude a aussi rapporté une perturbation de la microstructure de sommeil des patients avec la sclérose en plaques, dont un index de micro-éveils augmenté (152). Ces micro-éveils pourraient être causés par des spasmes, de la douleur et/ou des apnées, qui sont fréquentes en SEP(154).

11.3 Stades de sommeil

Le temps passé dans chaque type de stade de sommeil est un autre des paramètres utilisés pour évaluer la qualité du sommeil. Environ 50% du sommeil est normalement est passé en stade 2, 5% en stade 1, 25% en stade 3 et 4 et finalement 20% en sommeil paradoxal. Les stades 1 et 2 représentent le sommeil le plus léger et les stades 3 et 4 constituent le sommeil profond, réparateur. Les sujets SIME- et + ont passé plus de temps dans les premiers stades de sommeil, aux dépens des stades de sommeil plus profond. Cette augmentation de la prévalence des stades 1 et 2 pourrait être en lien avec le nombre important d'micro-éveils mesuré chez les 2 groupes.

11.4 Sommeil en SEP

Globalement, on constate qu'indépendamment de la présence d'un SIME, la qualité du sommeil des patients avec la SEP est grandement affectée. Il est difficile de comparer notre étude à la littérature étant donné que nous sommes les

premiers à avoir obtenu des PSG sur des patients avec la SEP et un SIME. Toutefois, certaines études ont fait de même sur les patients avec la SEP exclusivement. La plupart ont comme objectif de définir l'association entre la fatigue en SEP et les perturbations du sommeil. Ferini-Strambi *et al* ont trouvé que les patients avec la SEP avaient une efficacité du sommeil inférieure à celle des sujets en santé. Ils avaient aussi plus d'micro-éveils, mais aucune différence dans l'architecture du sommeil n'a pu être détectée. 36% avaient des MPJ; il n'est toutefois pas précisé s'il s'agissait de MPJS ou de MPJM. L'étude de Kaynak a confirmé ces observations, tout en ajoutant qu'ils avaient aussi un index EAE et MPJM significativement plus élevé. Ces études laissent déjà entrevoir l'importance des perturbations de sommeil chez les patients avec la SEP.

Il est reconnu par la communauté médicale que la fatigue en SEP est un symptôme bien présent et important. Bamer *et al*, dans son étude s'appuyant sur des questionnaires remplis par un grand nombre de patients, rapportent qu'ils souffrent en plus grande proportion que la population générale de troubles de sommeil (137). Toutefois, peu d'études sur une large population et avec des études de sommeil complètes sont publiées sur les troubles du sommeil en SEP. Quelques études basées sur des questionnaires rapportent des prévalences de troubles de sommeil (et non des diagnostics précis) oscillant entre 25 % et 54% (155-157). Il est nécessaire de faire une distinction entre les troubles de sommeil et les désordres de sommeil. Les troubles de sommeil peuvent être dus à des caractéristiques de la maladie. En effet, plusieurs patients rapportent que leur sommeil est perturbé par la nycturie, la douleur, l'anxiété et/ou la spasticité (158). Les troubles de sommeil, tels que l'auteur de ces lignes l'entend, peuvent aussi être causés par des désordres de sommeil. La prévalence de désordres du sommeil, soit des pathologies du sommeil répondant à des critères diagnostiques précis est aussi importante dans cette population. Les désordres du sommeil les plus fréquents sont l'insomnie, le syndrome d'apnées du sommeil, le trouble du rythme circadien, la narcolepsie et le désordre de comportement du sommeil paradoxal (159).

Une récente étude, la première ayant complété des études de sommeil sur des patients sélectionnés systématiquement et ayant le plus grand nombre de sujets, confirme l'importance des désordres de sommeil chez les patients avec la SEP. Suite à deux nuits consécutives d'étude de sommeil à la maison, 74% des 66 sujets rencontrent les critères diagnostiques de différents désordres de sommeil. Le groupe de troubles de sommeil incluant Periodic Limb Movement Disorder (TMPJ), SIME et douleur à la jambe avait la prévalence la plus importante, soit 36.4%. Malheureusement, les données publiées ne détaillent pas le nombre précis de TMPJ ou de SIME, ni les index de MPJ. Ils rapportent aussi que tous les patients avec une SEP progressive secondaire ont un trouble de sommeil. Ceci démontre l'importance des désordres de sommeil en SEP (139).

Bien que l'importance des différents désordres de sommeil soit bien démontrée, la reconnaissance de ceux-ci et leur prise en charge demeurent insuffisante par le milieu médical. Pourtant, l'impact d'un mauvais sommeil est important. Merlino *et al* montrent que le sommeil est un facteur indépendant, déterminant de la qualité de vie (157). Ceci, combiné à l'importance de la fatigue, mérite une attention particulière. Les désordres de sommeil sont un facteur de risque majeur de la fatigue avec un OR de 18.5. Aussi, la reconnaissance des désordres de sommeil est importante puisque la plupart des désordres du sommeil offrent une possibilité de traitement. Il est possible que la réalité québécoise d'accessibilité aux soins de santé explique une partie de la sous-investigation des désordres de sommeil. À Montréal, l'attente moyenne pour avoir accès aux deux laboratoires de sommeil universitaires est d'environ un an. Les patients avec la SEP ont parfois une mobilité réduite, ce qui pourrait aussi contribuer à leur réticence face à une investigation dans un laboratoire de sommeil.

Différentes options s'offrent alors aux cliniciens pour diagnostiquer les désordres de sommeil. Des appareils portables permettant une évaluation du sommeil à la maison sont disponibles.

Bref, la prévalence des troubles de sommeil chez les patients vivant avec la SEP est bien connue. Il est important de dépister ceux-ci pour pouvoir ensuite les prendre en charge et améliorer la qualité de vie des patients.

12 Diagnostic clinique du SIME

Le diagnostic du SIME repose sur des critères cliniques définis en 1995 par le GESIME (6), puis mis à jour en 2003 (1). Ce syndrome est méconnu et facilement mépris pour d'autres diagnostics. Une étude épidémiologique a démontré que 81% des sujets de l'étude qui souffrent du SIME en avaient précédemment discuté avec leur médecin. 74.8% d'entre eux ont reçu un diagnostic dont seulement 6.2% ont été diagnostiqués avec un SIME (3). Ceci peut être causé par une méconnaissance du syndrome par les cliniciens ou par la difficulté de la part des patients à exprimer les symptômes qu'ils ressentent. La réalité des patients avec la SEP rend le diagnostic encore plus difficile. Les symptômes de radiculopathie, qui peuvent entraîner de la paresthésie et de la douleur, et de spasticité peuvent être confondants, autant pour le patient que pour le praticien.

Tableau IV. Critères diagnostiques essentiels du SIME

1	Urgence de bouger les jambes, habituellement accompagnée ou causée par des sensations inconfortables et désagréables dans les jambes.
2	L'urgence de bouger ou les sensations désagréables commencent ou augmentent lors de périodes de repos ou d'inactivité, comme être étendu ou assis
3	L'urgence de bouger ou les sensations désagréables sont soulagés partiellement ou totalement par le mouvement, comme la marche ou l'étirement, au moins pendant le mouvement
4	L'urgence de bouger ou les sensations désagréables sont pires en soirée ou la nuit, ou ne se produisent qu'en soirée ou la nuit
	Traduit de Allen R.P. <i>et al</i> (1)

Les patients peuvent ressentir de l'inconfort positionnel ou des crampes nocturnes, comme la population générale (160). De plus, les éléments cliniques qui différencient les sujets normaux de ceux avec un SIME ne sont pas valides en

SEP. Par exemple, l'index de MPJ lors du TIS et l'index de MPJS sont significativement supérieurs chez des patients avec le SIME comparés à des sujets contrôles (161). Tel que discuté précédemment, ceci n'est pas le cas pour des patients avec la SEP. Ces différentes manifestations peuvent rendre le diagnostic de SIME plus difficile à poser.

Toutefois, différents éléments peuvent aider à poser un diagnostic approprié. D'abord, avec un questionnaire détaillé, il est possible de distinguer ces manifestations du SIME. Par exemple, avec les crampes nocturnes, bien que la douleur soit soulagée par l'étirement, il subsiste une douleur ou une sensibilité résiduelle. Les symptômes de radiculopathie ne présentent pas de variation circadienne et ne sont pas soulagés par le mouvement du membre atteint. La spasticité n'est pas non plus soulagée par le mouvement et, de façon générale, ne présente pas de variation circadienne. À l'examen physique d'un patient avec SIME, aucune particularité ne sera notée, ce qui n'est pas le cas avec des symptômes de radiculopathie ou de spasticité. Il est aussi possible de faire un essai thérapeutique. Si les symptômes sont soulagés par un agoniste dopaminergique, ceci supporte le diagnostic de SIME (160).

Il ne peut être exclu qu'une partie de la grande variabilité de nos résultats, tout particulièrement en ce qui concerne les mouvements périodiques, s'explique par une mauvaise classification des sujets initialement. En effet, si un patient classifié SIME – avait en réalité un SIME, il est probable que ce patient ait fait augmenter les moyennes de MPJ. Bref, le SIME en SEP est particulier de par la nature de la maladie. Il serait nécessaire de créer un questionnaire diagnostique du SIME spécialement pour la population avec la SEP. Ainsi, il serait plus facile pour un clinicien moins familier avec le SIME de poser un diagnostic approprié et pouvoir ainsi soulager le patient. Celui-ci devrait insister sur la variation circadienne des symptômes et le soulagement par le mouvement. Le premier critère devrait distinguer les sensations désagréables des symptômes que les patients avec la SEP peuvent avoir, par exemple : « Urgence de bouger les jambes, habituellement accompagné ou causé par des sensations inconfortables

ou désagréables dans les jambes qui ne sont pas des spasmes ni des engourdissements ».

13 SIME symptomatique en SEP

Comme il a été expliqué dans l'introduction, le SIME peut être de forme primaire ou secondaire, soit associé à une autre pathologie. Plusieurs études ont démontré la prévalence plus importante du SIME dans une population avec la SEP que dans la population générale, ce qui démontre l'association du SIME et de la SEP. À la lumière des observations qui ont pu être faites dans le cadre de cette étude, nous proposons que le SIME soit symptomatique de la SEP. Par symptomatique, nous entendons qu'en plus d'être associé à la SEP, le SIME serait une conséquence des lésions du SNC causées par la SEP. Une étude a démontré plus de lésions à la moelle cervicale chez les patients avec la SEP et un SIME que les patients SIME. Malheureusement, une étude de PSG n'a pas été réalisée (92). Plusieurs éléments cliniques observés nous permettent de supporter cette hypothèse.

D'abord, en majorité, les sujets SIME+ ont commencé à avoir leurs symptômes après avoir reçu leur diagnostic de SEP (voir tableau 1). En fait, pour seulement quatre sujets le SIME a commencé avant la SEP. De plus, hors du contexte de cette étude, nous avons observé des patients dont la SEP a débuté avec des symptômes francs du SIME, alors qu'ils n'en avaient pas éprouvé auparavant. Bien sûr, le SIME étant un syndrome fréquent, il est possible qu'il s'agisse de pur hasard. Il est aussi possible qu'une lésion de SEP à un endroit en particulier entraîne des symptômes de SIME. Une étude de cas rapporte une poussée de SEP qui se serait présentée comme un SIME, dont les symptômes furent soulagés par des corticostéroïdes (162). Nous avons aussi l'intuition clinique que les symptômes de SIME affectaient les mêmes membres affectés par la SEP. Nous avons donc consulté les dossiers des sujets rétrospectivement pour valider cette hypothèse. Nous n'avons pu valider cette hypothèse par cette méthodologie. En effet, il n'y avait pas de correspondance entre la latéralisation des symptômes du SIME et les signes de la SEP. Il est à noter que, malgré l'absence d'étude,

L'expérience clinique nous indique que les symptômes du SIME chez les patients avec la SEP sont soulagés par les mêmes traitements que les patients sans SEP, soit les agonistes dopaminergiques et les benzodiazépines, tel que le clonazépam.

Ensuite, nous avons tenté d'évaluer l'histoire familiale de SIME chez tous nos sujets. Malheureusement, notre méthodologie était restreinte par le comité d'éthique, qui exigeait que les membres de la famille nous contactent eux-mêmes. Ainsi, trop peu de personnes ont pu être interrogées pour en tirer des conclusions statistiquement valides. 33% des familles de SIME+ et 16.7% des familles de SIME - ont une histoire familiale de SIME. Toutefois, des trois familles de SIME+ atteintes, une souffrait aussi de maladie rénale et une autre d'arthrite rhumatoïde. Ces deux pathologies pouvant aussi entraîner un SIME, il ne peut être exclu que ces familles avaient un SIME secondaire plutôt que primaire/familial. En excluant ces 2 familles, la prévalence de l'histoire familiale de SIME des SIME+ se retrouve à être comparable à celle de la population générale, tout comme celle des SIME-. Ceci supporte donc le caractère secondaire du SIME à la SEP. En effet, la présence d'une histoire familiale importante de SIME est un élément caractéristique du SIME de forme primaire (163). De plus amples recherches, la résonance magnétique et la PSG, sont nécessaires pour mieux définir le SIME dans la SEP.

14 Fer

Le bilan en fer des deux groupes est un réel paradoxe. En effet, il est reconnu depuis longtemps qu'une déficience en fer met à risque de souffrir d'un SIME (164). Les sujets SIME + ont significativement plus de fer et plus de ferritine. Ils ont un taux de transferrine légèrement inférieur au SIME-. Ces résultats vont donc à l'encontre de la littérature. Il est possible qu'une partie de cette grande variabilité s'explique par la petite taille de l'échantillon. Nous pouvons toutefois affirmer que le SIME des patients sélectionnés n'était pas causé par une déficience en fer.

15 Faiblesses de l'étude

15.1 Taille de l'échantillon

Cette étude comporte certaines faiblesses. D'abord, peu de résultats ont atteint le seuil statistiquement significatif. Ceci peut s'expliquer par différents aspects. La taille de l'échantillon est limitée. Toutefois, notre taille d'échantillon se compare à celle d'autres études avec des PSG. Il est en effet difficile de recruter des sujets pour aller dormir dans un laboratoire de sommeil, avec des électrodes sur le corps. D'autant plus que notre population a certaines limitations au niveau de la mobilité. Le coût d'une étude de sommeil complète est aussi non négligeable et nous avons un budget à respecter, et donc un nombre limité de sujet possible. La grande variabilité de nos résultats est aussi à considérer. Les résultats obtenus ne correspondaient pas tout à fait à nos hypothèses de départ. Nous nous n'attendions pas à ce que les SIME- aient autant de mouvements périodiques des jambes et que leur sommeil soit aussi perturbé. Comme les différences dans les index de mouvements périodiques entre nos deux groupes étaient beaucoup moins importantes que ce que nous avions prévu, nos calculs de taille d'échantillon initiaux n'étaient pas appropriés.

15.2 TIS

Il est étonnant de ne pas trouver de différence intergroupe dans les résultats du TIS. Cette absence peut être liée à notre population, mais il est possible que les résultats aient été différents si le TIS avait été utilisé de façon approprié. En effet, l'un des éléments le plus distinctif du TIS est l'augmentation de l'inconfort dans les jambes lors de l'immobilisation, représenté par l'indice sensitif (161). L'évaluation de cette valeur dans notre étude fut d'abord omis pour les premiers sujets ayant fait leur étude de sommeil. Pour pallier à cette omission, nous proposons un TIS à faire à la maison (évaluant seulement l'aspect sensitif) pour les patients ayant déjà fait leur étude de sommeil et pour les autres sujets

subséquents. Pour ces derniers, l'aspect sensitif fut aussi évalué lors du TIS fait au laboratoire de sommeil. Toutefois, la compliance de nos sujets pour le test à faire à la maison fut très faible. Trop peu de résultats furent ainsi obtenus. Il fut décidé, après discussion avec notre statisticienne, de ne pas présenter ces résultats.

15.3 Une seule nuit d'étude de sommeil

Une autre limitation de cette étude est qu'elle s'appuie sur une seule nuit d'étude de sommeil. En effet, les MPJS varient énormément d'une nuit à l'autre, pour un même individu (165). Toutefois, en utilisant les moyennes de MPJS et de MPJE d'un groupe, tel que nous avons fait, les moyennes ne varient pas significativement entre deux nuits consécutives (166). La variabilité intra-individuelle des MPJS d'une nuit à l'autre est plus pertinente dans un contexte diagnostique qu'à des fins de recherche.

Les autres paramètres de sommeil, tels que la latence de sommeil, l'indice EAE ou la répartition des différents stades de sommeil ont fort probablement été affectés par le design de l'étude. Dormir dans un laboratoire de sommeil perturbe les habitudes de sommeil des patients. Voilà pourquoi plusieurs des études avec une PSG effectuent deux nuits consécutives. La première nuit est considérée comme une nuit « d'habituatation » et la 2^e nuit est utilisée pour générer les résultats. Ainsi, on peut supposer que certains des marqueurs de mauvaise qualité du sommeil mentionnés ci-haut auraient pu être améliorés avec une 2^e nuit de sommeil. Une option qui s'offre à nous est l'actigraphie. L'actigraphe est un appareil portable qui détecte les mouvements du membre auquel il est installé et les enregistre pour de longues périodes. Il peut aussi déterminer si ces mouvements se produisent durant le sommeil (période d'inactivité) ou à l'éveil (période d'activité). Ainsi, lorsqu'il est attaché à la cheville, il peut enregistrer les MPJS et les MPJE, qui corrént bien avec ceux mesurés lors de la PSG (10). Toutefois, lorsque le sommeil devient fragmenté, l'appareil ne peut différencier

entre l'éveil et le sommeil; il devient donc moins précis. De plus, il ne fournit aucune autre information sur les autres paramètres de sommeil, tel que les stades de sommeil ou les éveils. Ainsi, cet appareil n'aurait pas été approprié selon les objectifs de cette étude.

15.4 Biais de sélection

Notre étude comporte un biais possible de sélection. Les patients croyant qu'ils ont un sommeil perturbé sont plus susceptibles de participer à cette étude, puisqu'elle leur permettait d'avoir accès à une étude de sommeil, à une évaluation de celle-ci par un spécialiste et un traitement éventuel. Une attention particulière a été portée à ceci lors de la sélection des patients. Aucun patient avec des troubles de sommeil ne fut inclus, même lorsque le trouble de sommeil était diagnostiqué durant la nuit de sommeil de l'étude. Nous ne pouvons toutefois pas exclure qu'un tel biais ait pu teinter nos résultats.

15.5 Autres

Il aurait été intéressant d'analyser la relation entre les symptômes du SIME, les manifestations du sommeil, les MPJ en particulier et les résultats d'imagerie. Presque tous nos sujets avaient déjà eu une imagerie. Toutefois, il existait trop d'hétérogénéité entre les délais d'imagerie et les études de sommeil entre chaque sujet pour pouvoir utiliser des résultats.

La consommation d'antihistaminique, le taux sérique de vitamine B12 et d'acide folique auraient du être évalués puisque ceux-ci peuvent influencés les MPJ.

Conclusion

Cette étude est la première à étudier l'association entre le syndrome des impatiences musculaires de l'éveil et la sclérose en plaques avec une PSG complète. Elle a permis de mettre en évidence que, peu importe le statut SIME du sujet, les patients avec la SEP ont un sommeil grandement perturbé. Ceci se manifeste par une efficacité du sommeil inférieure à la normale, un nombre d'micro-éveils durant la nuit trop élevé et trop de temps de sommeil passé dans un sommeil léger plutôt que profond, ce qui est moins réparateur.

Le SIME, dans un contexte de SEP, nécessite une meilleure définition. D'abord, au niveau des mouvements périodiques, les patients sans SIME ont des index comparables aux patients avec un SIME. Seul le MPJM semble permettre une distinction entre les deux groupes. Cliniquement, plusieurs éléments de la SEP rendent le diagnostic de SIME difficile à poser. Le diagnostic du SIME doit être adapté pour les patients avec la SEP. Ainsi, le pouvoir de discrimination du MPJM entre les deux groupes devrait être investigué. Un nouveau questionnaire devrait aussi être formulé. De plus, des études de résonance magnétique permettraient peut-être de mieux comprendre la physiopathologie du SIME dans la SEP. Le diagnostic et le traitement du SIME s'en trouveraient facilités.

Finalement, d'autres études de sommeil sont nécessaires, avec un plus grand échantillon et possiblement une 2^e nuit de sommeil. Ceci permettrait de valider nos résultats, d'augmenter la vigilance des cliniciens face aux désordres de sommeil de leur patient et ainsi de mieux les prendre en charge. La qualité de vie des patients s'améliorerait d'autant.

Références

1. Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J, et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med.* 2003;4(2):101-19. Epub 2003/11/01.
2. Michaud M, Dumont M, Paquet J, Desautels A, Fantini ML, Montplaisir J. Circadian variation of the effects of immobility on symptoms of restless legs syndrome. *Sleep.* 2005;28(7):843-6. Epub 2005/08/30.
3. Allen RP, Walters AS, Montplaisir J, Hening W, Myers A, Bell TJ, et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med.* 2005;165(11):1286-92. Epub 2005/06/16.
4. Tison F, Crochard A, Leger D, Bouee S, Lainey E, El Hasnaoui A. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study. *Neurology.* 2005;65(2):239-46. Epub 2005/07/27.
5. Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med.* 2004;5(3):237-46. Epub 2004/05/29.
6. Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord.* 1995;10(5):634-42. Epub 1995/09/01.
7. Trenkwalder C, Paulus W. Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol.* 6(6):337-46. Epub 2010/06/10.
8. Montplaisir J, Boucher S, Nicolas A, Lesperance P, Gosselin A, Rompre P, et al. Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord.* 1998;13(2):324-9. Epub 1998/04/16.
9. Michaud M, Paquet J, Lavigne G, Desautels A, Montplaisir J. Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. *Eur Neurol.* 2002;48(2):108-13. Epub 2002/08/21.
10. Kazenwadel J, Pollmacher T, Trenkwalder C, Oertel WH, Kohnen R, Kunzel M, et al. New actigraphic assessment method for periodic leg movements (PLM). *Sleep.* 1995;18(8):689-97. Epub 1995/10/01.
11. Winkelman JW, Redline S, Baldwin CM, Resnick HE, Newman AB, Gottlieb DJ. Polysomnographic and health-related quality of life correlates of restless legs syndrome in the Sleep Heart Health Study. *Sleep.* 2009;32(6):772-8. Epub 2009/06/24.

12. Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep*. 2009;32(5):589-97. Epub 2009/06/02.
13. Boehm G, Wetter TC, Trenkwalder C. Periodic leg movements in RLS patients as compared to controls: Are there differences beyond the PLM index? *Sleep Med*. 2009;10(5):566-71. Epub 2008/08/30.
14. Salas RE, Rasquinha R, Gamaldo CE. All the wrong moves: a clinical review of restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep and wake, and periodic limb movement disorder. *Clin Chest Med*.31(2):383-95. Epub 2010/05/22.
15. Carrier J, Frenette S, Montplaisir J, Paquet J, Drapeau C, Morettini J. Effects of periodic leg movements during sleep in middle-aged subjects without sleep complaints. *Mov Disord*. 2005;20(9):1127-32. Epub 2005/05/11.
16. Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev*. 2006;10(3):169-77. Epub 2006/06/10.
17. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, Ingason A, Thorgeirsson TE, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med*. 2007;357(7):639-47. Epub 2007/07/20.
18. Winkelmann J, Schormair B, Lichtner P, Ripke S, Xiong L, Jalilzadeh S, et al. Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet*. 2007;39(8):1000-6. Epub 2007/07/20.
19. Berger K, Kurth T. RLS epidemiology--frequencies, risk factors and methods in population studies. *Mov Disord*. 2007;22 Suppl 18:S420-3. Epub 2007/06/09.
20. Garcia-Borreguero D, Egatz R, Winkelmann J, Berger K. Epidemiology of restless legs syndrome: the current status. *Sleep Med Rev*. 2006;10(3):153-67. Epub 2006/06/10.
21. Sevim S, Dogu O, Camdeviren H, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, et al. Unexpectedly low prevalence and unusual characteristics of RLS in Mersin, Turkey. *Neurology*. 2003;61(11):1562-9. Epub 2003/12/10.
22. Lee HB, Hening WA, Allen RP, Earley CJ, Eaton WW, Lyketsos CG. Race and restless legs syndrome symptoms in an adult community sample in east Baltimore. *Sleep Med*. 2006;7(8):642-5. Epub 2006/10/07.
23. Lavigne GJ, Montplaisir JY. Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep*. 1994;17(8):739-43. Epub 1994/12/01.
24. Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med*. 2000;160(14):2137-41. Epub 2000/07/25.
25. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Arch Intern Med*. 2004;164(2):196-202. Epub 2004/01/28.

26. Pantaleo NP, Hening WA, Allen RP, Earley CJ. Pregnancy accounts for most of the gender difference in prevalence of familial RLS. *Sleep Med.*11(3):310-3. Epub 2009/07/14.
27. Lee KA, Zaffke ME, Baratte-Beebe K. Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron. *J Womens Health Gen Based Med.* 2001;10(4):335-41. Epub 2001/07/11.
28. Ohayon MM, Roth T. Prevalence of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in the general population. *J Psychosom Res.* 2002;53(1):547-54. Epub 2002/07/20.
29. Lavigne GL, Lobbezoo F, Rompre PH, Nielsen TA, Montplaisir J. Cigarette smoking as a risk factor or an exacerbating factor for restless legs syndrome and sleep bruxism. *Sleep.* 1997;20(4):290-3. Epub 1997/04/01.
30. Xiong L, Montplaisir J, Desautels A, Barhdadi A, Turecki G, Levchenko A, et al. Family study of restless legs syndrome in Quebec, Canada: clinical characterization of 671 familial cases. *Arch Neurol.*67(5):617-22. Epub 2010/05/12.
31. Earley CJ, P BB, Horska A, Allen RP. MRI-determined regional brain iron concentrations in early- and late-onset restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2006;7(5):458-61. Epub 2006/06/03.
32. Whittom S, Dauvilliers Y, Pennestri MH, Vercauteren F, Molinari N, Petit D, et al. Age-at-onset in restless legs syndrome: a clinical and polysomnographic study. *Sleep Med.* 2007;9(1):54-9. Epub 2007/07/24.
33. Hartmann M, Pfister R, Pfadenhauer K. Restless legs syndrome associated with spinal cord lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66(5):688-9. Epub 1999/05/29.
34. Hemmer B, Riemann D, Glocker FX, Lucking CH, Deuschl G. Restless legs syndrome after a borrelia-induced myelitis. *Mov Disord.* 1995;10(4):521-2. Epub 1995/07/01.
35. Nogues M, Cammarota A, Leiguarda R, Rivero A, Pardal A, Encabo H. Periodic limb movements in syringomyelia and syringobulbia. *Mov Disord.* 2000;15(1):113-9. Epub 2000/01/14.
36. Lee MS, Choi YC, Lee SH, Lee SB. Sleep-related periodic leg movements associated with spinal cord lesions. *Mov Disord.* 1996;11(6):719-22. Epub 1996/11/01.
37. Dickel MJ, Renfrow SD, Moore PT, Berry RB. Rapid eye movement sleep periodic leg movements in patients with spinal cord injury. *Sleep.* 1994;17(8):733-8. Epub 1994/12/01.
38. Hogl B, Frauscher B, Seppi K, Ulmer H, Poewe W. Transient restless legs syndrome after spinal anesthesia: a prospective study. *Neurology.* 2002;59(11):1705-7. Epub 2002/12/11.
39. 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(1):13-8. Epub 1991/07/01.

40. Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology*. 2000;54(8):1609-16. Epub 2000/04/13.
41. Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology*. 2000;55(8):1115-21. Epub 2000/11/09.
42. K. Ray Chaudhuri PO, C.W. Olanow. *Restless Legs Syndrome*. Oxon, UK: Taylor & Francis Group; 2004. 147 p.
43. Hattan E, Chalk C, Postuma RB. Is there a higher risk of restless legs syndrome in peripheral neuropathy? *Neurology*. 2009;72(11):955-60. Epub 2008/11/29.
44. Entezari-Taher M, Singleton JR, Jones CR, Meekins G, Petajan JH, Smith AG. Changes in excitability of motor cortical circuitry in primary restless legs syndrome. *Neurology*. 1999;53(6):1201-5. Epub 1999/10/16.
45. Tergau F, Wischer S, Paulus W. Motor system excitability in patients with restless legs syndrome. *Neurology*. 1999;52(5):1060-3. Epub 1999/04/02.
46. Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, Ogata K, Kanazawa I. Ipsilateral cortico-cortical inhibition of the motor cortex in various neurological disorders. *J Neurol Sci*. 1996;140(1-2):109-16. Epub 1996/09/01.
47. Bucher SF, Trenkwalder C, Oertel WH. Reflex studies and MRI in the restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand*. 1996;94(2):145-50. Epub 1996/08/01.
48. Ekbom KA. Restless legs syndrome. *Neurology*. 1960;10:868-73. Epub 1960/09/01.
49. Mizuno S, Mihara T, Miyaoka T, Inagaki T, Horiguchi J. CSF iron, ferritin and transferrin levels in restless legs syndrome. *J Sleep Res*. 2005;14(1):43-7. Epub 2005/03/04.
50. 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(8):1698-700. Epub 2000/04/13.
51. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Clardy SL, Allen RP. Ferritin levels in the cerebrospinal fluid and restless legs syndrome: effects of different clinical phenotypes. *Sleep*. 2005;28(9):1069-75. Epub 2005/11/05.
52. Allen RP, Barker PB, Wehrl F, Song HK, Earley CJ. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. *Neurology*. 2001;56(2):263-5. Epub 2001/02/13.
53. Connor JR, Boyer PJ, Menzies SL, Dellinger B, Allen RP, Ondo WG, et al. Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology*. 2003;61(3):304-9. Epub 2003/08/13.
54. Connor JR, Ponnuru P, Wang XS, Patton SM, Allen RP, Earley CJ. Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Brain*. 2011;134(Pt 4):959-68. Epub 2011/03/15.
55. Ondo WG, He Y, Rajasekaran S, Le WD. Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2000;15(1):154-8. Epub 2000/01/14.

56. Earley CJ, Allen RP, Connor JR, Ferrucci L, Troncoso J. The dopaminergic neurons of the A11 system in RLS autopsy brains appear normal. *Sleep Med.* 2009. Epub 2009/03/25.
57. Connor JR, Wang XS, Allen RP, Beard JL, Wiesinger JA, Felt BT, et al. Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome. *Brain.* 2009. Epub 2009/05/27.
58. Cervenka S, Palhagen SE, Comley RA, Panagiotidis G, Cselenyi Z, Matthews JC, et al. Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain.* 2006;129(Pt 8):2017-28. Epub 2006/07/04.
59. Eisensehr I, Wetter TC, Linke R, Noachtar S, von Lindener H, Gildehaus FJ, et al. Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology.* 2001;57(7):1307-9. Epub 2001/10/10.
60. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology.* 1999;52(5):932-7. Epub 1999/04/02.
61. Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, et al. An FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology.* 2000;54(2):502-4. Epub 2000/02/11.
62. Michaud M, Soucy JP, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *J Neurol.* 2002;249(2):164-70. Epub 2002/05/03.
63. Trenkwalder C, Walters AS, Hening WA, Chokroverty S, Antonini A, Dhawan V, et al. Positron emission tomographic studies in restless legs syndrome. *Mov Disord.* 1999;14(1):141-5. Epub 1999/01/26.
64. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Sequeira A, Verner A, Rouleau GA. Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet.* 2001;69(6):1266-70. Epub 2001/11/13.
65. Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P, Oldani A, Zucconi M, Casari G. Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain.* 2003;126(Pt 6):1485-92. Epub 2003/05/24.
66. Pichler I, Marroni F, Volpato CB, Gusella JF, Klein C, Casari G, et al. Linkage analysis identifies a novel locus for restless legs syndrome on chromosome 2q in a South Tyrolean population isolate. *Am J Hum Genet.* 2006;79(4):716-23. Epub 2006/09/09.
67. Chen S, Ondo WG, Rao S, Li L, Chen Q, Wang Q. Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p. *Am J Hum Genet.* 2004;74(5):876-85. Epub 2004/04/13.
68. Winkelmann J, Lichtner P, Putz B, Trenkwalder C, Hauk S, Meitinger T, et al. Evidence for further genetic locus heterogeneity and confirmation of RLS-1 in restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2006;21(1):28-33. Epub 2005/08/27.

69. Kemlink D, Plazzi G, Vetrugno R, Provini F, Polo O, Stiasny-Kolster K, et al. Suggestive evidence for linkage for restless legs syndrome on chromosome 19p13. *Neurogenetics*. 2008;9(2):75-82. Epub 2008/01/15.
70. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Ftouhi-Paquin N, Michaud M, Chouinard VA, et al. Dopaminergic neurotransmission and restless legs syndrome: a genetic association analysis. *Neurology*. 2001;57(7):1304-6. Epub 2001/10/10.
71. Dasen JS, Tice BC, Brenner-Morton S, Jessell TM. A Hox regulatory network establishes motor neuron pool identity and target-muscle connectivity. *Cell*. 2005;123(3):477-91. Epub 2005/11/05.
72. Gross MK, Dottori M, Goulding M. Lbx1 specifies somatosensory association interneurons in the dorsal spinal cord. *Neuron*. 2002;34(4):535-49. Epub 2002/06/14.
73. Deriu M, Cossu G, Molari A, Murgia D, Mereu A, Ferrigno P, et al. Restless legs syndrome in multiple sclerosis: A case-control study. *Mov Disord*. 2008. Epub 2009/01/02.
74. Lopes LA, Lins Cde M, Adeodato VG, Quental DP, de Bruin PF, Montenegro RM, Jr., et al. Restless legs syndrome and quality of sleep in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2633-6. Epub 2005/10/27.
75. Merlino G, Fratticci L, Valente M, Del Giudice A, Noacco C, Dolso P, et al. Association of restless legs syndrome in type 2 diabetes: a case-control study. *Sleep*. 2007;30(7):866-71.
76. Skomro RP, Ludwig S, Salamon E, Kryger MH. Sleep complaints and restless legs syndrome in adult type 2 diabetics. *Sleep Med*. 2001;2(5):417-22. Epub 2003/11/01.
77. Ondo WG, Lai D. Association between restless legs syndrome and essential tremor. *Mov Disord*. 2006;21(4):515-8. Epub 2005/10/27.
78. Ondo W, Jankovic J. Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates. *Neurology*. 1996;47(6):1435-41. Epub 1996/12/01.
79. Rijsman RM, de Weerd AW. Secondary periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Sleep Med Rev*. 1999;3(2):147-58. Epub 2004/08/18.
80. Unruh ML, Levey AS, D'Ambrosio C, Fink NE, Powe NR, Meyer KB. Restless legs symptoms among incident dialysis patients: association with lower quality of life and shorter survival. *Am J Kidney Dis*. 2004;43(5):900-9. Epub 2004/04/28.
81. Winkelmann J, Stautner A, Samtleben W, Trenkwalder C. Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. *Mov Disord*. 2002;17(5):1072-6. Epub 2002/10/03.
82. Bharadwaj A, Haroon N. Interstitial lung disease and neuropathy as predominant extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Med Sci Monit*. 2005;11(10):CR498-502. Epub 2005/09/30.
83. Hening WA, Caivano CK. Restless legs syndrome: a common disorder in patients with rheumatologic conditions. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;38(1):55-62. Epub 2007/11/06.

84. Hoque R, Chesson AL, Jr. Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2010;6(1):79-83. Epub 2010/03/03.
85. Crohn's disease is associated with restless legs syndrome. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(2):275-9.
86. Increased frequency of restless legs syndrome in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Sleep Med*. 2009;10(5):572-6. Epub 2008 Nov 8.
87. Auger C, Montplaisir J, Duquette P. Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65(10):1652-3. Epub 2005/11/23.
88. Douay X, Waucquier N, Hautecoeur P, Vermersch P. [High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*. 2009;165(2):194-6. Epub 2008/09/24. Prevalence elevee du syndrome des jambes sans repos dans la sclerose en plaques.
89. Italian RSG, Manconi M, Ferini-Strambi L, Filippi M, Bonanni E, Iudice A, et al. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep*. 2008;31(7):944-52. Epub 2008/07/29.
90. Gomez-Choco MJ, Iranzo A, Blanco Y, Graus F, Santamaria J, Saiz A. Prevalence of restless legs syndrome and REM sleep behavior disorder in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2007;13(6):805-8. Epub 2007/07/07.
91. Manconi M, Fabbrini M, Bonanni E, Filippi M, Rocca M, Murri L, et al. High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2007;14(5):534-9. Epub 2007/04/18.
92. Manconi M, Rocca MA, Ferini-Strambi L, Tortorella P, Agosta F, Comi G, et al. Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. *Mult Scler*. 2008;14(1):86-93. Epub 2007/10/19.
93. Moreira NC, Damasceno RS, Medeiros CA, de Bruin PF, Teixeira CA, Horta WG, et al. Restless leg syndrome, sleep quality and fatigue in multiple sclerosis patients. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(10):932-7. Epub 2008/11/26.
94. Tremlett H, Yinshan Z, Devonshire V. Natural history of secondary-progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(3):314-24. Epub 2008/01/23.
95. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996;46(4):907-11. Epub 1996/04/01.
96. Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, Hutchinson M. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology*. 2010;74(24):2004-15. Epub 2010/06/16.
97. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmun Rev*. 2010;9(5):A387-94. Epub 2009/11/26.

98. Fawcett J, Skegg DC. Geographic distribution of MS in New Zealand: evidence from hospital admissions and deaths. *Neurology*. 1988;38(3):416-8. Epub 1988/03/01.
99. Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, Ebers GC. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. *Nat Rev Neurol*. 2009;5(12):672-82. Epub 2009/12/03.
100. Orton SM, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol*. 2006;5(11):932-6. Epub 2006/10/21.
101. Hirst C, Ingram G, Pickersgill T, Swingler R, Compston DA, Robertson NP. Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in South East Wales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(4):386-91. Epub 2008/10/22.
102. Alonso A, Hernan MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*. 2008;71(2):129-35. Epub 2008/07/09.
103. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol*. 2007;61(4):288-99. Epub 2007/04/21.
104. Sundstrom P, Juto P, Wadell G, Hallmans G, Svenningsson A, Nystrom L, et al. An altered immune response to Epstein-Barr virus in multiple sclerosis: a prospective study. *Neurology*. 2004;62(12):2277-82. Epub 2004/06/24.
105. Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, Peck CA, Lennette ET, Spiegelman D, et al. Temporal relationship between elevation of Epstein-Barr virus antibody titers and initial onset of neurological symptoms in multiple sclerosis. *JAMA*. 2005;293(20):2496-500. Epub 2005/05/26.
106. Wallin MT, Page WF, Kurtzke JF. Multiple sclerosis in US veterans of the Vietnam era and later military service: race, sex, and geography. *Ann Neurol*. 2004;55(1):65-71. Epub 2004/01/06.
107. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2010;9(6):599-612. Epub 2010/05/25.
108. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;62(1):60-5. Epub 2004/01/14.
109. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006;296(23):2832-8. Epub 2006/12/21.
110. Hawkes CH. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler*. 2007;13(5):610-5. Epub 2007/06/06.
111. Healy BC, Ali EN, Guttmann CR, Chitnis T, Glanz BI, Buckle G, et al. Smoking and disease progression in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009;66(7):858-64. Epub 2009/07/15.
112. Di Pauli F, Reindl M, Ehling R, Schautzer F, Gneiss C, Lutterotti A, et al. Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(8):1026-30. Epub 2008/07/18.
113. Simon KC, van der Mei IA, Munger KL, Ponsonby A, Dickinson J, Dwyer T, et al. Combined effects of smoking, anti-EBNA antibodies, and HLA-

- DRB1*1501 on multiple sclerosis risk. *Neurology*. 2010;74(17):1365-71. Epub 2010/04/09.
114. Bjartmar C, Kidd G, Mork S, Rudick R, Trapp BD. Neurological disability correlates with spinal cord axonal loss and reduced N-acetyl aspartate in chronic multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2000;48(6):893-901. Epub 2000/12/16.
115. De Stefano N, Matthews PM, Fu L, Narayanan S, Stanley J, Francis GS, et al. Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Results of a longitudinal magnetic resonance spectroscopy study. *Brain*. 1998;121 (Pt 8):1469-77. Epub 1998/08/26.
116. Kornek B, Storch MK, Weissert R, Wallstroem E, Stefferl A, Olsson T, et al. Multiple sclerosis and chronic autoimmune encephalomyelitis: a comparative quantitative study of axonal injury in active, inactive, and remyelinated lesions. *Am J Pathol*. 2000;157(1):267-76. Epub 2000/07/06.
117. Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Bruck W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain*. 2000;123 (Pt 6):1174-83. Epub 2000/05/29.
118. Engelhardt B, Ransohoff RM. The ins and outs of T-lymphocyte trafficking to the CNS: anatomical sites and molecular mechanisms. *Trends Immunol*. 2005;26(9):485-95. Epub 2005/07/26.
119. Greter M, Heppner FL, Lemos MP, Odermatt BM, Goebels N, Laufer T, et al. Dendritic cells permit immune invasion of the CNS in an animal model of multiple sclerosis. *Nat Med*. 2005;11(3):328-34. Epub 2005/03/01.
120. Waxman SG. Nitric oxide and the axonal death cascade. *Ann Neurol*. 2003;53(2):150-3. Epub 2003/01/31.
121. Brown GC, Borutaite V. Nitric oxide inhibition of mitochondrial respiration and its role in cell death. *Free Radic Biol Med*. 2002;33(11):1440-50. Epub 2002/11/26.
122. Venters HD, Dantzer R, Kelley KW. Tumor necrosis factor-alpha induces neuronal death by silencing survival signals generated by the type I insulin-like growth factor receptor. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;917:210-20. Epub 2001/03/28.
123. Barth BM, Stewart-Smeets S, Kuhn TB. Proinflammatory cytokines provoke oxidative damage to actin in neuronal cells mediated by Rac1 and NADPH oxidase. *Mol Cell Neurosci*. 2009;41(2):274-85. Epub 2009/04/07.
124. Peterson JW, Bo L, Mork S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. 2001;50(3):389-400. Epub 2001/09/18.
125. Ehrlich S, Infante-Duarte C, Seeger B, Zipp F. Regulation of soluble and surface-bound TRAIL in human T cells, B cells, and monocytes. *Cytokine*. 2003;24(6):244-53. Epub 2003/11/12.
126. Aktas O, Schulze-Topphoff U, Zipp F. The role of TRAIL/TRAIL receptors in central nervous system pathology. *Front Biosci*. 2007;12:2912-21. Epub 2007/05/09.

127. Ebers GC, Bulman DE, Sadovnick AD, Paty DW, Warren S, Hader W, et al. A population-based study of multiple sclerosis in twins. *N Engl J Med*. 1986;315(26):1638-42. Epub 1986/12/25.
128. Robertson NP, Fraser M, Deans J, Clayton D, Walker N, Compston DA. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain*. 1996;119 (Pt 2):449-55. Epub 1996/04/01.
129. Sadovnick AD, Baird PA, Ward RH. Multiple sclerosis: updated risks for relatives. *Am J Med Genet*. 1988;29(3):533-41. Epub 1988/03/01.
130. Ebers GC, Sadovnick AD, Dyment DA, Yee IM, Willer CJ, Risch N. Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. *Lancet*. 2004;363(9423):1773-4. Epub 2004/06/03.
131. Fugger L, Friese MA, Bell JI. From genes to function: the next challenge to understanding multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(6):408-17. Epub 2009/05/16.
132. De Jager PL, Jia X, Wang J, de Bakker PI, Ottoboni L, Aggarwal NT, et al. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nat Genet*. 2009;41(7):776-82. Epub 2009/06/16.
133. Bernardinelli L, Murgia SB, Bitti PP, Foco L, Ferrai R, Musu L, et al. Association between the ACCN1 gene and multiple sclerosis in Central East Sardinia. *PLoS One*. 2007;2(5):e480. Epub 2007/05/31.
134. Aulchenko YS, Hoppenbrouwers IA, Ramagopalan SV, Broer L, Jafari N, Hillert J, et al. Genetic variation in the KIF1B locus influences susceptibility to multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2008;40(12):1402-3. Epub 2008/11/11.
135. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1988;45(4):435-7. Epub 1988/04/01.
136. Hadjimichael O, Vollmer T, Oleen-Burkey M. Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:100. Epub 2008/11/19.
137. Bamer AM, Johnson KL, Amtmann D, Kraft GH. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2008;14(8):1127-30. Epub 2008/07/18.
138. Ferini-Strambi L, Filippi M, Martinelli V, Oldani A, Rovaris M, Zucconi M, et al. Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Sci*. 1994;125(2):194-7. Epub 1994/09/01.
139. Veauthier C, Radbruch H, Gaede G, Pfueller C, Dorr J, Bellmann-Strobl J, et al. Fatigue in multiple sclerosis is closely related to sleep disorders: a polysomnographic cross-sectional study. *Mult Scler*. 2011. Epub 2011/02/01.
140. Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'Hooghe M B, Ilsbrouckx S. Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair*. 2008;22(1):91-100. Epub 2007/04/06.

141. Oliver JM, Simmons ME. Depression as measured by the DSM-III and the Beck Depression Inventory in an unselected adult population. *J Consult Clin Psychol.* 1984;52(5):892-8. Epub 1984/10/01.
142. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5. Epub 1991/12/01.
143. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46(10):1121-3. Epub 1989/10/01.
144. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213. Epub 1989/05/01.
145. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2003;4(2):121-32. Epub 2003/11/01.
146. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* 1983;33(11):1444-52. Epub 1983/11/01.
147. Hening WA, Allen RP, Washburn M, Lesage S, Earley CJ. Validation of the Hopkins telephone diagnostic interview for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2008;9(3):283-9. Epub 2007/07/24.
148. Coleman RM. Periodic leg movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. In: C G, editor. *Sleeping and waking disorders*1982. p. 265-95.
149. Iber SA-I, A Chesson, SF Quan. . *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events.* Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
150. Zucconi M, Ferri R, Allen R, Baier PC, Bruni O, Chokroverty S, et al. The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). *Sleep Med.* 2006;7(2):175-83. Epub 2006/02/07.
151. Carskadon MA, Brown ED, Dement WC. Sleep fragmentation in the elderly: relationship to daytime sleep tendency. *Neurobiol Aging.* 1982;3(4):321-7. Epub 1982/01/01.
152. Kaynak H, Altintas A, Kaynak D, Uyanik O, Saip S, Agaoglu J, et al. Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2006;13(12):1333-9. Epub 2006/11/23.
153. Shmiel O, Shmiel T, Dagan Y, Teicher M. Data mining techniques for detection of sleep arousals. *J Neurosci Methods.* 2009;179(2):331-7. Epub 2009/05/12.
154. Kaminska M, Kimoff R, Benedetti A, Robinson A, Bar-Or A, Lapierre Y, et al. Obstructive sleep apnea is associated with fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011. Epub 2011/12/21.

155. Clark CM, Fleming JA, Li D, Oger J, Klonoff H, Paty D. Sleep disturbance, depression, and lesion site in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 1992;49(6):641-3. Epub 1992/06/01.
156. Tachibana N, Howard RS, Hirsch NP, Miller DH, Moseley IF, Fish D. Sleep problems in multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 1994;34(6):320-3. Epub 1994/01/01.
157. Merlino G, Fratticci L, Lenchig C, Valente M, Cargnelutti D, Picello M, et al. Prevalence of 'poor sleep' among patients with multiple sclerosis: an independent predictor of mental and physical status. *Sleep Med.* 2009;10(1):26-34. Epub 2008/01/22.
158. Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006;12(4):481-6. Epub 2006/08/12.
159. Brass SD, Duquette P, Proulx-Therrien J, Auerbach S. Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. *Sleep Med Rev.* 2010;14(2):121-9. Epub 2009/11/03.
160. Ferini-Strambi L. RLS-like symptoms: differential diagnosis by history and clinical assessment. *Sleep Med.* 2007;8 Suppl 2:S3-6. Epub 2007/06/15.
161. 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(1):112-5. Epub 2002/02/09.
162. Bernheimer JH. Restless legs syndrome presenting as an acute exacerbation of multiple sclerosis. *Multiple sclerosis international.* 2011;2011:872948. Epub 2011/11/19.
163. Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, Gasser T, Dichgans M, Yassouridis A, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep.* 2000;23(5):597-602. Epub 2000/08/18.
164. Matthews WB. Letter: Iron deficiency and restless legs. *Br Med J.* 1976;1(6014):898. Epub 1976/04/10.
165. Trotti LM, Bliwise DL, Greer SA, Sigurdsson AP, Gudmundsdottir GB, Wessel T, et al. Correlates of PLMs variability over multiple nights and impact upon RLS diagnosis. *Sleep Med.* 2009;10(6):668-71. Epub 2008/11/22.
166. Sforza E, Haba-Rubio J. Night-to-night variability in periodic leg movements in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2005;6(3):259-67. Epub 2005/04/28.