

Université de Montréal

Variations circadiennes du syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil
(SIME ou RLS – *restless legs syndrome*)

par

Shirley Whittom

Département de psychologie

Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté à la faculté des études supérieures

En vue de l'obtention du grade de

Maître es Sciences (M.Sc.)

en psychologie

Décembre 2011

© Shirley Whittom, 2011

RÉSUMÉ

La sécrétion de mélatonine chez des patients atteints du syndrome d'impatience musculaire de l'éveil (SIME) débute approximativement 2 heures avant l'aggravation des symptômes en soirée (Michaud et al., 2004). Le but de ce projet était de préciser le rôle de la mélatonine dans l'augmentation de la sévérité des symptômes en soirée.

Huit sujets atteints de SIME primaire ont été étudiés dans trois conditions : contrôle, avec administration de mélatonine, avec exposition à la lumière vive. La sévérité des symptômes a été évaluée par l'administration de tests d'immobilisation suggérée (TIS).

Les résultats ont démontré une augmentation significative des mouvements périodiques des jambes durant l'éveil (MPJE) lorsque de la mélatonine avait été administrée comparativement à la condition contrôle et celle où les sujets étaient exposés à la lumière vive. La lumière vive n'a pas eu d'effet significatif sur les symptômes moteurs comparativement à la condition contrôle mais elle a amélioré significativement les symptômes sensoriels comparativement à la condition contrôle.

Ainsi, bien que la mélatonine exogène ait un effet aggravant sur les symptômes moteurs du SIME, l'augmentation de la sécrétion endogène au cours de la soirée ne saurait expliquer à elle seule les variations de la sévérité des symptômes du SIME.

Mots clés : Syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil (SIME), mouvements périodiques des jambes durant l'éveil (MPJE), aggravation vespérale, mélatonine, exposition à la lumière vive

ABSTRACT

A close temporal relationship was shown between the onset of melatonin secretion at night and the worsening of restless legs syndrome (RLS) symptoms, suggesting that melatonin may play a role in the genesis of this phenomenon. Thus, we studied the effects of the administration of exogenous melatonin and the suppression of endogenous melatonin secretion by bright light exposure on the severity of RLS symptoms.

Eight RLS subjects were studied in three conditions: at baseline, after administration of melatonin and during bright light exposure. The severity of RLS symptoms was assessed by the Suggested Immobilization Test (SIT), which allows quantification of both sensory and motor manifestations (SIT-PLM – periodic leg movements) of RLS.

Analyses showed a significant increase of SIT-PLM index when subjects received exogenous melatonin compared to both baseline and bright light conditions, but bright light exposure had no effect on leg movements compared to the baseline condition. Analyses also revealed a small but significant decrease in sensory symptoms with bright light exposure compared to baseline.

Although that exogenous melatonin may have a detrimental effect on motor symptoms, the augmentation of endogenous secretion during the evening is insufficient to explain the variations of the severity of the RLS symptoms.

Keywords: RLS, PLMW, night aggravation, melatonin, bright light

TABLE DES MATIÈRES

Résumé en français	ii
Résumé en anglais	iii
Table des matières	iv
Liste des tableaux	vi
Liste des figures	vi
Liste des abréviations	vii
Dédicace	ix
Remerciements	x

1. INTRODUCTION	1
2. RECENSION DES ÉCRITS	2
2.1 La prévalence du syndrome d'impatience musculaire de l'éveil (SIME)	2
2.2 Caractéristiques cliniques	2
2.3 Variations circadiennes des symptômes	4
2.4 Formes primaires et formes secondaires	5
2.5 Études génétiques	7
2.6 Traitements du SIME	7
2.7 Physiopathologie	9
2.7.1 Régions cérébrales impliquées	9
2.7.2 Le système dopaminergique dans le SIME	10
2.7.3 Le rôle du fer	14
2.8 Analyse du SIME en laboratoire	15
2.8.1 L'étude des variables polysomnographiques (PSG)	15
2.8.2 Le test d'immobilisation suggéré (TIS)	17
2.9 Étude de la mélatonine dans le SIME	18
2.9.1 La mélatonine	18
2.9.2 Effet inhibiteur de la lumière sur la sécrétion de la mélatonine	18

2.9.3 Relation entre la mélatonine et la dopamine	19
3. OBJECTIFS	21
4. MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS.....	23
4.1 Article : <i>Effects of melatonin and bright light</i> <i>administration on motor and sensory symptoms of RLS</i>	24
5. DISCUSSION	44
5.1 Rôle de la mélatonine, de la dopamine et du fer dans le SIME	45
5.1.1 La mélatonine	45
5.1.2 La dopamine	46
5.2 Limitations de l'étude et autres possibilités de recherches	50
6. BIBLIOGRAPHIE	52

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I	Motor and sensory symptoms (mean \pm SD) for each SIT in each of the three conditions	40
------------------	--	----

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Mean melatonin concentration (pg/ml) before and after each SIT for each condition	42
Figure 2	Discomfort scores for the two SIT pooled in the three conditions: baseline, melatonin and bright light (n = 7 subjects)	43

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Français

ANOVA :	Analyse de variance
DA :	Dopamine / dopaminergique
DAT :	Transporteur de la dopamine
EEG :	Électroencéphalogramme
EMG :	Électromyogramme
EOG :	Électrooculogramme
ERG :	Électrorétinogramme
EVA :	Échelle visuelle analogique
GH :	Hormone de croissance
LCR :	Liquide céphalo-rachidien
L-dopa :	Levodopa
MPJ :	Mouvements périodiques des jambes
MPJE :	Mouvements périodiques des jambes durant l'éveil
MPJS :	Mouvements périodiques des jambes en sommeil
NSC :	Noyaux supra-chiasmatiques
PRL :	Prolactine
PSG :	Polysomnographie
pTH :	Tyrosine hydroxylase phosphorylée
SIME :	Syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil
SNC :	Système nerveux central
TEMP :	Tomographie à émission monophotonique
TEP :	Tomographie par émission de positrons
TH :	Tyrosine hydroxylase
TIS :	Test d'immobilisation suggéré

Anglais

ANOVA :	Analysis of variance
DA :	Dopamine / Dopaminergic
EMG :	Electromyogram

PLM :	Periodic leg movements
PLMW :	Periodic leg movements during wakefulness
PLMS :	Periodic leg movements during sleep
RLS :	Restless legs syndrome
CNS :	Central nervous system
SPECT :	Single photon emission computed tomography
PET :	Positron emission tomography
VAS :	Visual analogue scale
MDS :	Mean discomfort score
SIT :	Suggested immobilization test

À Jasmine...

Qui a veillé patiemment et sans relâche à mes côtés

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier l'équipe du Centre d'étude du Sommeil qui est d'une générosité extraordinaire et dont les membres sont des ressources clés sur lesquelles on peut toujours compter. Des remerciements à Dominique Petit, pour sa délicatesse et son immense générosité, pour n'avoir laissé aucune de mes questions sans réponse, à Marie-Josée Quinn, pour son enseignement de l'éthique, son efficacité et son savoir-faire extraordinaire... À Jean Paquet pour qui les analyses statistiques semblent être d'une facilité déconcertante ; merci d'avoir pris le temps de m'expliquer... Merci à Mireille dont la porte est toujours ouverte, merci pour ton aide tellement précieuse, ta bonne humeur et ta gentillesse.

Merci à toute l'équipe technique du laboratoire du sommeil qui fait un travail remarquable de par son professionnalisme, sa rigueur scientifique et la considération qu'elle porte aux travaux de recherche et qui font de ce laboratoire un lieu agréable et chaleureux, propice à l'apprentissage et au travail d'équipe. Je tiens particulièrement à remercier Benoit pour le temps investi dans mes projets, pour l'application que tu mets dans ton travail. Merci pour tes enseignements techniques et ta disponibilité...

Merci aux différents chercheurs, dont Marie Dumont, Gilles Lavigne, Julie Carrier, Tore Nielsen, qui n'hésitent pas à partager leurs connaissances et leur expertise en recherche. Merci à ces étudiants, devenus chercheurs, cliniciens, qui sont toujours d'excellents conseils et qui représentent pour moi des modèles de réussite (Marie-Hélène, Jean-François, Alex, Nadia, Jessica, ...).

Enfin, je tiens tout particulièrement à remercier mon directeur de recherche, Jacques Montplaisir, pour m'avoir accordé sa confiance et offert l'opportunité de travailler sur ce projet de recherche. Je me considère privilégiée d'avoir travaillé sous ta supervision et d'avoir pu connaître un tel environnement de travail. Merci d'avoir partagé une partie de ton savoir et de tes connaissances, de m'avoir permis d'acquérir

de l'expérience en recherche et d'avoir veillé sur la progression de mes apprentissages. Merci pour ton écoute, tes conseils, ta bienveillance.

Je voudrais aussi remercier mes amis proches, qui ont toujours été présents pour m'écouter, me soutenir, m'accompagner. Merci à Jean-François, pour ses encouragements, son réconfort et ses nombreuses blagues... à Myra, ma plus vieille amie, avec qui j'ai partagé toutes mes joies et mes peines ; à Geneviève, ma colocataire, qui est une source de motivation tout à fait intarissable et qui est toujours là pour m'encourager. Merci à mes parents, Richard et Marjolaine, et à mon frère Nelson, pour l'amour et l'estime qu'ils me portent et pour avoir fait en sorte que je sois fière de moi et de mes accomplissements. Merci à Jacinthe pour avoir partagé avec moi un peu de soleil et de folie... Merci à Marie-Paule et Robert, avec qui j'ai partagé mes premières années universitaires et avec qui j'ai tellement eu de plaisir ! Finalement, merci à Marie-Paule d'être une telle source de courage et de ténacité, de m'avoir appris à ne jamais baisser les bras, quoiqu'il arrive...

1. INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil (SIME) est un trouble sensorimoteur caractérisé par un irrésistible besoin de bouger les jambes associé à des paresthésies, qui sont des sensations désagréables comme des fourmillements, des engourdissements ou des chocs électriques ou simplement un inconfort. La première description du syndrome a été faite par le neurologue anglais Thomas Willis en 1685 mais il fut étudié plus récemment par Karl Axel Ekbom (Ekbom, 1960) qui l'a nommé « Restless legs Syndrome » aussi connu sous le nom de maladie de Ekbom.

Le SIME est une maladie fréquente qui touche environ 10% de la population caucasienne. Elle débute généralement chez le jeune adulte. On a identifié plusieurs gènes de la maladie mais la cause demeure inconnue. Plusieurs études ont tenté de comprendre sa physiopathologie ; elles ont porté surtout sur le rôle de la dopamine (DA) en raison de l'efficacité des agents dopaminergiques (DA). Une autre possibilité serait que la mélatonine, qui exerce un effet inhibiteur sur la DA, pourrait jouer un rôle et en particulier expliquer les variations circadiennes des manifestations cliniques. L'objectif principal de ce projet de recherche visait donc à mieux comprendre le rôle de la mélatonine dans l'aggravation des symptômes du SIME en soirée.

2. RECENSION DES ÉCRITS

2.1 La prévalence

Le SIME est un trouble très fréquent puisqu'il touche 5 à 10% de la population de race caucasienne (Allen et al., 2005; Berger, Luedemann, Trenkwalder, John, & Kessler, 2004; Garcia-Borreguero, Egatz, Winkelmann, & Berger, 2006; Hening et al., 2004; Lavigne & Montplaisir, 1994). La maladie est deux fois plus fréquente chez les femmes (Allen et al., 2005; Berger, et al., 2004; Ohayon & Roth, 2002; Rothdach, et al., 2000; Tison, et al., 2005; Xiong, et al., 2010). Une étude conduite auprès de plus de 2019 canadiens (Lavigne & Montplaisir, 1994) a rapporté que 15% des individus avaient des symptômes au moment du coucher et que 10% ressentait des sensations inconfortables au niveau des membres inférieurs durant la nuit. La prévalence était deux fois plus élevée dans la population francophone que dans la population anglophone. Deux grandes études épidémiologiques ont été réalisées dans 4 pays européens et aux États-Unis. La première (Hening, et al., 2004) a été réalisée auprès de 23 052 patients qui consultaient un médecin de première ligne et a révélé que 9.6% des individus présentaient les 4 caractéristiques cliniques essentielles au diagnostic du SIME et que 2.4% avaient une sévérité modérée à sévère. La seconde étude (Allen et al., 2005) a investigué une cohorte de 15 391 individus dans la population générale et a rapporté une prévalence de 7.2%.

2.2 Caractéristiques cliniques

Le diagnostic du SIME repose sur la présence de quatre critères cliniques essentiels (Allen et al., 2003) :

1. Présence d'un besoin irrésistible de bouger les jambes associé à des paresthésies :

Les paresthésies sont plus souvent localisées au niveau des membres inférieurs. Toutefois, environ 50% des individus atteints ressentent aussi des impatiences au niveau des bras (Michaud, Chabli, Lavigne, & Montplaisir, 2000) ; la présence de symptômes aux bras est considérée comme un indice de sévérité (Chabli, Michaud, & Montplaisir, 2000). Les sensations désagréables sont décrites comme douloureuses dans près de la moitié des cas (Bassetti, Mauerhofer, Gugger, Mathis, & Hess, 2001; Trenkwalder & Paulus, 2004).

2. *Le besoin de bouger ou les sensations désagréables apparaissent ou sont aggravées durant des périodes de repos ou d'inactivité* : les paresthésies apparaissent ou sont aggravées lorsque les individus sont assis ou couchés et que leurs jambes sont détendues. Les répercussions peuvent aller, chez certains individus sévèrement atteints, jusqu'à restreindre ou même interrompre certaines activités qui nécessitent de rester assis ou allongés pendant des périodes prolongées comme assister à des réunions, regarder la télévision, aller au cinéma, au restaurant ou au théâtre ou encore voyager en avion, ...

L'effet de l'immobilisation a été étudié dans le SIME. En effet, une méthode a été développée et validée au Centre d'étude du Sommeil de l'Hôpital du Sacré-Cœur appelée le test d'immobilisation suggéré (TIS), (Montplaisir et al., 1998) (voir section 2.8.2 pour une description détaillée). Comparativement aux sujets contrôles, les patients SIME présentent des symptômes moteurs et sensoriels plus sévères durant la période d'immobilisation (Michaud, Lavigne, Desautels, Poirier, & Montplaisir, 2002a). Ces études montrent aussi que la sévérité des symptômes augmente avec la durée de l'immobilisation ; plus le test progresse, plus l'immobilisation est soutenue, plus les symptômes se manifestent et s'aggravent (Michaud, Poirier, Lavigne, & Montplaisir, 2001). Le TIS peut se révéler un outil diagnostique efficace démontrant des taux de spécificité et de sensibilité supérieurs à 80% (Montplaisir, et al., 1998).

3. *Le besoin de bouger ou les sensations désagréables sont soulagés par le mouvement ou l'activité* : lorsque qu'il ressent des impatiences, le sujet bouge les jambes, se lève et marche pour se soulager. En effet, le besoin irrésistible de bouger augmente avec l'immobilisation et le mouvement peut, en contre partie, atténuer, voir même faire disparaître les symptômes. Toutefois, ce soulagement n'est que transitoire, i.e. qu'il persiste tant que l'individu est en mouvement mais les symptômes ont tendance à réapparaître une fois l'individu immobile, typiquement 10 à 20 minutes suite à l'arrêt de l'activité (Trenkwalder & Paulus, 2010). Le degré de soulagement est cependant fonction de la sévérité de la maladie et peut diminuer avec l'évolution du trouble. En effet, pour les cas plus sévères, le mouvement ne soulage

que très partiellement l'inconfort. Cependant, dans ces cas, l'histoire clinique du patient démontre qu'à un moment ou l'autre au cours de l'évolution clinique du SIME, les symptômes étaient clairement soulagés par l'activité.

4. Les sensations sont aggravées en soirée ou au cours de la nuit : les symptômes apparaissent ou sont plus importants au cours de la soirée et au début de la nuit. De façon générale, les patients rapportent une augmentation progressive de la sévérité des symptômes entre 22h00 et 02h00 (Hening et al., 1999; Michaud et al., 2005; Michaud et al., 2004). Au moment du coucher, les paresthésies sont généralement importantes et peuvent causer de l'insomnie (Allen et al., 2005; Saletu et al., 2000; Walters, 1995).

Le diagnostic du SIME est d'abord basé sur le tableau clinique où les 4 critères cliniques doivent être présents. La spécificité de ces 4 critères est estimée à 84%, le premier et le quatrième critère étant les plus spécifiques et contribuant le plus au diagnostic (Benes & Kohnen, 2009). Il n'y a aucun test spécifique permettant de poser le diagnostic mais plusieurs facteurs peuvent appuyer le diagnostic, comme par exemple des manifestations symptomatiques importantes lors du TIS, la présence de mouvements périodiques des jambes pendant le sommeil (MPJS) (Montplaisir et al., 1997) (voir section 2.8.1 pour une description plus détaillée), une histoire familiale positive, (Allen et al., 2003) et une réponse positive aux agents DA (précurseur et agonistes des récepteurs de la DA (voir section 2.6 pour plus de détails) (Allen et al., 2003).

2.3 Variations circadiennes des symptômes

L'aggravation vespérale des symptômes est une des caractéristiques essentielles du SIME. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette caractéristique temporelle. L'augmentation de la somnolence en soirée peut jouer un rôle puisque les patients rapportent souvent une augmentation des impatiences lorsqu'ils sont fatigués ou privés de sommeil. De plus, les individus sont généralement beaucoup moins actifs le soir comparativement à la journée, ce qui peut contribuer à l'aggravation des

symptômes qui apparaissent spécifiquement au repos (Montplaisir, Lapierre, & Lavigne, 1994).

Toutefois, différentes études ont tenté de démontrer que l'aggravation des symptômes en soirée étaient associés à un rythme circadien indépendant de l'inactivité ou des changements du degré de vigilance. Par exemple, deux premières études (Hening, et al., 1999; Trenkwalder et al., 1999a) ont étudié l'intensité des symptômes du SIME à toutes les 4 heures pendant 24 heures comprenant une nuit de privation de sommeil. Ces deux études ont constaté que les MPJS augmentaient au début de la nuit, et ce, même si l'on maintenait le niveau d'activité constant.

En 2004, Michaud et al. ont étudié 7 patients atteints du SIME et 7 sujets sains dans un protocole de routine constante modifiée et ils ont montré une variation circadienne des symptômes sensoriels et moteurs du SIME. Dans cette étude, le TIS était répété à toutes les 2 heures et les mesures sensorielles et motrices étaient corrélées avec les variations de la température, de la concentration salivaire de la mélatonine et des mesures de la vigilance. Il a ainsi été observé que le nadir de la température survenait au même moment que l'acrophase des symptômes sensoriels tandis que le nadir de la vigilance survenait deux heures après l'acrophase des symptômes du SIME, ce qui suggère que la baisse de la vigilance ne serait pas le facteur le plus important. De plus, l'acrophase de la courbe de mélatonine précédait de deux heures l'acrophase des symptômes sensoriels. La périodicité circadienne des symptômes est donc étroitement liée à celle des autres marqueurs circadiens et elle est précédée d'une augmentation de la sécrétion salivaire de la mélatonine suggérant ainsi que la mélatonine pourrait possiblement causer l'aggravation des symptômes en soirée.

2.4 Formes primaires et formes secondaires

Le SIME peut être idiopathique ou primaire, lorsque l'individu atteint du syndrome ne présente pas d'autres conditions médicales connues pour y être associées, comme l'insuffisance rénale, les atteintes neuropathiques et la carence en fer avec ou sans anémie (Callaghan, 1966; Clardy, Earley, Allen, Beard, & Connor, 2006; Earley,

Hyland, & Allen, 2006; Nineb et al., 2007; Polydefkis et al., 2000; Wetter, Stiasny, Kohonen, Oertel, & Trenkwalder, 1998; Winkelman, Chertow, & Lazarus, 1996). Des cas de SIME ont aussi été rapportés en association avec d'autres conditions médicales comme la fibromyalgie (Yunus & Aldag, 1996), l'arthrite rhumatoïde (Reynolds, Blake, Pall, & Williams, 1986), le diabète de type 2 (Lopes et al., 2005) et la sclérose en plaques (Auger, Montplaisir, & Duquette, 2005; Manconi et al., 2007; Manconi et al., 2008).

La grossesse peut aussi contribuer à l'apparition du SIME, la prévalence pouvant atteindre un taux de plus de 25% (Manconi et al., 2004) chez les femmes enceintes. Chez les femmes atteintes, les symptômes s'aggravent le plus souvent pendant le troisième trimestre de la grossesse puis s'améliorent après l'accouchement (Berger, et al., 2004; K. A. Lee, Zaffke, & Baratte-Beebe, 2001; Manconi, et al., 2004; Xiong et al., 2010). Une étude récente (Pantaleo, Hening, Allen, & Earley, 2010) suggère que la grossesse expliquerait la prévalence plus élevée du SIME chez les femmes observée dans les grandes études épidémiologiques.

De façon générale, le SIME est une maladie chronique mais sa progression est relativement lente et ponctuée par des épisodes de rémission. Que le SIME soit primaire ou secondaire, les symptômes sont similaires. Par contre, la forme secondaire apparaît plus tardivement et serait associée à une progression plus rapide de la sévérité des symptômes (Allen & Earley, 2000; Whittom et al., 2007). Plusieurs études ont observé une association significative entre l'âge d'apparition et la présence d'une histoire familiale positive pour le syndrome (Allen, La Buda, Becker, & Earley, 2002; Birinyi et al., 2006; Hanson et al., 2004; Winkelmann et al., 2002; Xiong, et al., 2010). Une étude réalisée au Laboratoire du sommeil de l'Hôpital du Sacré-Cœur (Whittom, et al., 2007) a démontré une distribution biphasique de l'âge d'apparition des symptômes avec un premier pic vers l'âge de 20 ans et un second vers l'âge de 45 ans, le premier pic étant davantage associé à la forme primaire et familiale du SIME, le deuxième pic étant associé à la présence d'une condition associée apparue avant l'apparition des symptômes du SIME.

2.5 Études génétiques

Le SIME est donc une maladie qui comporte une forte composante génétique. Plus de 50% des patients SIME ont au moins un parent de premier degré atteint (Montplaisir, et al., 1997; Walters et al., 1996). Une étude d'agrégation familiale, qui a étudié plusieurs pedigrees, a noté un mode de transmission autosomique dominant avec une pénétrance élevée (Winkelmann, et al., 2002). Des études en génétique moléculaire ont permis de cibler des régions de susceptibilité sur plusieurs chromosomes. Une étude d'association (Desautels et al., 2001b; Desautels et al., 2005) a permis d'identifier un locus de susceptibilité sur le chromosome 12q dans la population canadienne-française. Pendant les cinq années qui ont suivi, plusieurs autres régions de susceptibilité ont été découvertes, notamment sur les chromosomes 14q (Bonati et al., 2003), 9p (Chen et al., 2004), 2q (Pichler et al., 2006), 20p (Levchenko et al., 2006) et 19p (Kemlink et al., 2008). Les études d'association ont aussi recherché des altérations de gènes candidats pour le SIME. Ainsi, les gènes liés à la transmission DA (gènes des récepteurs D₁ à D₅, de la tyrosine hydroxylase, de la dopamine-B-hydroxylase) ont été étudiés en premier, mais aucune association n'a été décelée entre le SIME et le polymorphisme de ces gènes (Desautels et al., 2001a). Finalement, une étude de génome scan a révélé la présence de mutation (« sequence variants ») de trois gènes spécifiques sur les chromosomes 2p (MEIS1), 6p (BTBD9) et 15q (MAP2K5 et LBXCOR1) (Winkelmann et al., 2007). On ne connaît pas les mécanismes qui lient ces anomalies génétiques au phénotype du SIME. Les anomalies sur le gène BTBD9 ont aussi été retrouvées dans l'étude d'une population islandaise (Stefansson et al., 2007) et seraient associées davantage aux MPJS qu'au SIME puisqu'on ne les retrouve pas chez les patients SIME sans MPJS.

2.6 Traitement du SIME

La première étape dans l'investigation et le traitement du SIME est de rechercher la présence d'une condition associée et de la traiter. Par exemple, chez les patients ayant des taux de ferritine sérique se situant sous les valeurs normales, le traitement consiste à administrer des suppléments de fer (O'Keeffe, Gavin, & Lavan, 1994).

Des méthodes non-pharmacologiques peuvent aussi contribuer à soulager les symptômes du SIME et peuvent se montrer plus appropriées pour les cas légers. Il est d'abord conseillé d'éviter les privations de sommeil mais les patients peuvent aussi faire des exercices d'étirement à l'heure du coucher, prendre des bains chauds ou captiver leur attention par des conversations stimulantes ou des jeux vidéos (Winkelman, Allen, Tenzer, & Hening, 2007). Cependant, dans les cas modérés ou sévères, il est le plus souvent nécessaire d'utiliser un médicament. Ainsi, quatre catégories de médicaments sont utilisées pour traiter le SIME : les agents DA (la levodopa (L-dopa) et les agonistes des récepteurs DA), les opiacés, les anticonvulsivants et les benzodiazépines. Nous nous limiterons aux effets des agents DA plus pertinents pour le sujet de ce mémoire.

Les agents DA comprennent la L-dopa et les agonistes de la DA. La L-dopa a été le premier agent DA utilisé pour traiter cette condition (Akpinar, 1982). Son efficacité est d'ailleurs bien connue dans le SIME et a été démontrée dans 8 essais randomisés et contrôlés (Benes et al., 1999; Brodeur, Montplaisir, Godbout, & Marinier, 1988; Collado-Seidel et al., 1999; Eisensehr, Ehrenberg, Rogge Solti, & Noachtar, 2004; Staedt et al., 1997; Trenkwalder et al., 2007; Trenkwalder et al., 1995; Walker, Fine, & Kryger, 1996). Les agonistes DA, quant à eux, ont une efficacité thérapeutique semblable et même supérieure à celle de la L-dopa et leurs effets secondaires sont moins importants (Allen et al., 2011; Paulus & Trenkwalder, 2006). Ceux non dérivés de l'ergotamine comme le pramipexole (Montplaisir et al., 2006; Montplaisir, Nicolas, Denesle, & Gomez-Mancilla, 1999; Silber, Girish, & Izurieta, 2003; Winkelman & Johnston, 2004; Winkelman et al., 2006) et le ropinirole (Allen et al., 2004; D. L. Bliwise et al., 2005; Trenkwalder et al., 2004a; Walters et al., 2004) sont maintenant reconnus comme le traitement de choix du SIME. Ils produisent aussi une diminution très marquée des MPJS et des MPJE (mouvements périodiques des jambes durant l'éveil) (Allen et al., 2004; Oertel et al., 2006; Trenkwalder et al., 2004b).

2.7 Physiopathologie

2.7.1 Régions cérébrales impliquées

Les structures médullaires forment le premier niveau d'intégration des signaux sensoriels et moteurs. Ce premier relais dans la corne postérieure de la moelle épinière semble jouer un rôle important dans les symptômes du SIME, en particulier dans la génération des MPJS. Par exemple, on a observé la présence de MPJS et MPJE chez des patients avec transection complète de la moelle (Dickel, Renfrow, Moore, & Berry, 1994; M. S. Lee, Choi, Lee, & Lee, 1996; Yokota, Hirose, Tanabe, & Tsukagoshi, 1991), ce qui suggère que la moelle épinière serait en mesure de générer ces mouvements. De plus, les patients souffrant d'un SIME démontrent une hyperexcitabilité médullaire qui se traduit par une augmentation du réflexe de flexion, i.e. une diminution du seuil de déclenchement et une amplitude de mouvement plus élevée. Ces changements sont aussi plus marqués pendant le sommeil (Bara-Jimenez, Aksu, Graham, Sato, & Hallett, 2000).

D'autre part, le soulagement des sensations désagréables par le mouvement suggère un mécanisme de contrôle du seuil de la douleur qui produit une atténuation des informations sensibles par l'activation d'un phénomène moteur comme le mouvement (Akpınar, Aydin, & Kutukcu, 2007; Parrino et al., 1996). Cette modulation des signaux sensitifs afférents par les signaux moteurs efférents se produit à différents niveaux du système nerveux central (SNC) et assure l'intégration sensorimotrice.

On peut s'interroger sur l'origine des mouvements périodiques des jambes (MPJ) observés dans le SIME. Il pourrait s'agir de mouvements volontaires provenant du cortex en réponse aux sensations désagréables ou de mouvements involontaires prenant leur origine au sein des structures sous-corticales. Plusieurs études ont analysé l'activité corticale en relation avec les mouvements volontaires ou involontaires des jambes chez des patients souffrant d'un SIME. Les études électrophysiologiques n'ont montré aucun potentiel « pré-mouvement » au niveau du

cortex. De plus, des études d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ne montrent aucune activation du cortex moteur lors des MPJ dans le SIME (Bucher, Seelos, Oertel, Reiser, & Trenkwalder, 1997), suggérant que le mouvement ne provient pas d'une planification volontaire. Cette étude a en effet démontré que des activations au niveau du thalamus et du cervelet étaient associées aux paresthésies des membres inférieurs, tandis que les activations au niveau du pont et du noyau rouge étaient davantage associées au MPJE.

En laboratoire, l'association entre les événements moteurs et sensoriels a été déjà étudiée dans un contexte d'immobilisation en utilisant le TIS et, bien qu'un certain pourcentage des MPJE montrait un lien temporel avec l'inconfort, les études ont toutefois démontré qu'une minorité des événements sensoriels précédait les événements moteurs, ce qui semblait indiquer une certaine indépendance entre les deux types de symptômes (Birinyi, Allen, Lesage, Dean, & Earley, 2005; Pelletier, Lorrain, & Montplaisir, 1992). Toutefois, même si l'augmentation des MPJE avec la durée de l'immobilisation durant le TIS est considéré comme l'index le plus sensible pour évaluer la sévérité du SIME (Aksu, Demirci, & Bara-Jimenez, 2007; Allen, Dean, & Earley, 2005), il n'en demeure pas moins que ce qui reste au premier plan dans ce trouble sont les sensations d'inconfort qui amènent un besoin irrésistible de bouger (Allen et al., 2003) et que le soulagement de ces sensations constitue l'objectif premier de l'approche thérapeutique.

2.7.2 Le système dopaminergique dans le SIME

Un des premiers arguments en faveur de l'implication de la DA dans le SIME vient des études pharmacologiques qui montrent une diminution très importante des symptômes lors du traitement avec la L-dopa ou avec les agonistes de la DA. En fait, la L-dopa est si efficace qu'une réponse positive à ce traitement est maintenant considérée comme un critère diagnostique de SIME (Stiasny-Kolster, Kohnen, Moller, Trenkwalder, & Oertel, 2006). D'autres études ont montré que l'effet de la L-dopa était supprimé par les antagonistes des récepteurs D₂ comme la pimozide, qui diminue aussi la réponse aux opiacés, ce qui suggère que l'effet des opiacés serait

influencé par ses interactions avec le système DA (Montplaisir, Lorrain, & Godbout, 1991). Il a de plus été observé que les antagonistes de la DA, comme les neuroleptiques classiques, aggravent généralement les symptômes du SIME (Winkelman, Schadrack, Wetter, Zieglansberger, & Trenkwalder, 2001).

L'un des sous-systèmes DA le plus étudié dans le SIME est le système nigro-strié. Il exerce principalement une fonction motrice et représente la plus grande partie de l'activité DA dans le cerveau. Il origine de la substance noire où sont situés les neurones DA qui projettent au striatum. Plusieurs études en imagerie cérébrale ont notamment évalué la transmission DA pré et post synaptique principalement au niveau du striatum.

Des études ont été réalisées en tomographie par émission de positrons (TEP ou PET – « *Positron emission tomography* ») en utilisant la ^{18}F -DOPA comme ligand pour mesurer l'état de la transmission présynaptique de la DA au niveau du striatum. Deux d'entre elles (Ruottinen et al., 2000; Turjanski, Lees, & Brooks, 1999) ont montré une légère diminution de la libération présynaptique de la DA chez les sujets SIME comparativement aux sujets contrôles au niveau du putamen et du noyau caudé, tandis qu'une autre (Trenkwalder et al., 1999b) n'a décelé aucune différence entre les groupes. Trois études effectuées en tomographie à émission monophotonique (TEMP ou SPECT – « *Single photo emission computed tomography* ») (Eisensehr et al., 2001; Michaud, Soucy, Chabli, Lavigne, & Montplaisir, 2002c; Mrowka et al., 2005) ont aussi vérifié l'état du transporteur présynaptique de la DA (DAT) au niveau du striatum en utilisant le ^{123}I -IPT ou le [^{123}I]β-CIT comme ligand et aucune différence n'a été observée entre les patients SIME et les sujets contrôles. Toutefois, une étude récente en TEP ayant utilisé le [11C]-d-threo-methylphenidate comme ligand (Earley, Allen, Connor, Ferrucci, & Troncoso, 2009) a aussi évalué la capacité de liaison de ce transporteur en temps réel dans le striatum. En effet, étant donné la rapidité des changements biodynamiques du DAT, la résolution temporelle en TEMP ne permettait pas de détecter les modifications de sa capacité de liaison. Cette étude a

d'ailleurs démontré qu'elle se trouvait diminuée chez les sujets SIME (Earley et al., 2011).

En 1999, Turjanski et al. ont étudié l'état de la transmission DA pré et post synaptique au niveau du striatum dans une étude en TEP (Turjanski, et al., 1999) utilisant le ^{18}F -DOPA et le ^{11}C -raclopride comme radioligands. Ils ont observé une légère diminution de la liaison aux récepteurs D_2 au niveau du noyau caudé et du putamen. Par contre, une étude plus récente en TEP avec le ^{11}C -raclopride a montré au contraire une augmentation de la liaison aux récepteurs D_2 au niveau du striatum. Cette étude a aussi étudié la liaison aux récepteurs D_2 en dehors du striatum à l'aide d'un autre ligand le ^{11}C -FLB 457 et une augmentation significative de la capacité de liaison aux récepteurs D_2 au niveau du thalamus et du gyrus cingulaire antérieur a aussi été observée dans le SIME (Cervenka et al., 2006). Cette même étude n'a pas montré de différence entre la liaison aux récepteurs D_2 le matin (entre 10h00 et midi) et le soir après 18h00; les changements observés n'expliquent donc pas la variation circadienne des symptômes du SIME. D'autres études en TEMP ayant utilisé le [^{123}I]IBZM comme ligand ont soit montré soit une diminution (Michaud, et al., 2002c; Staedt et al., 1993), soit aucune différence (Eisensehr, et al., 2001; Tribl et al., 2004) de la liaison aux récepteurs D_2 dans le SIME comparativement aux sujets contrôles. Ainsi, les premières études du système DA nigro-strié faites en imagerie ont donné des résultats contradictoires qui sont difficiles à interpréter. Le rôle de la DA dans le SIME est d'autant plus difficile à établir que le SIME n'est présent que chez 20% des patients parkinsoniens (Gomez-Esteban et al., 2007) qui, par ailleurs, ont tous une dégénérescence des neurones DA de la substance noire.

Une étude quantitative post-mortem de la voie DA nigro-striée a été réalisée sur des cerveaux de patients atteints d'une forme modérée à sévère de SIME (Connor et al., 2009) et a démontré l'importance d'un dysfonctionnement DA et de la carence en fer dans le SIME. En effet, cette étude a démontré que la tyrosine hydroxylase (TH) et sa forme phosphorylée (pTH) avait une activité accrue dans les cas de SIME, suggérant une augmentation de l'activité DA. Ces résultats semblaient en contradiction avec la

majorité des études d'imagerie qui suggéraient une diminution de la transmission DA. Une autre phase de cette étude, réalisée sur des rats et cultures cellulaires, a montré qu'une carence en fer augmentait les concentrations de TH et de pTH à des taux similaires à ceux observés dans les cas de SIME. En conclusion, cette étude suggère que l'activité DA est augmentée tant dans les cas de carence en fer que dans les cas SIME idiopathique. Ces résultats concordent aussi avec l'hypothèse d'une diminution des réserves de fer dans le SIME.

Une limite de l'étude de Connor et al. (2009) est qu'elle n'a pas investigué sur d'éventuelles anomalies de d'autres systèmes DA, notamment de la voie DA diencéphalospinale (aire A11), la seule projection DA descendante pouvant jouer un rôle important dans la physiopathologie du SIME. Des lésions neurotoxiques de ce système par la 6-hydroxydopamine (6-OHDA) ont en effet produit une augmentation de l'activité motrice (Ondo, He, Rajasekaran, & Le, 2000). Une autre étude a aussi montré que la déficience expérimentale en fer de ces animaux avec lésion de l'aire A11 produisait une augmentation supplémentaire des l'activité motrice (Qu et al., 2007) comme c'est le cas chez l'humain, où la déficience en fer aggrave les symptômes. Ces résultats soulevaient la possibilité que les rats ayant subi des lésions des neurones de l'aire A11 pourraient représenter un modèle animal du SIME. Cependant, une étude anatomopathologique réalisée chez des patients SIME ne confirme pas cette hypothèse et démontre que l'aire A11 n'est pas lésée chez les patients (Earley, et al., 2009). Il reste toutefois que les terminaisons des neurones de cette région sont pauvres en récepteurs de type D₂ (« *D₂ like* »), ce qui pourrait être en faveur l'hypothèse d'une dysfonction DA au niveau pré-synaptique, qui elle pourrait être liée à une carence martiale dans le SIME.

Une autre étude a mesuré la fonction DA tubéroinfundibulaire dans le SIME (Garcia-Borreguero, Larrosa, Granizo, de la Llave, & Hening, 2004b) et a démontré une perturbation du rythme circadien de l'activité DA dans ce syndrome. Cette étude a utilisé le test de provocation à la L-dopa (« Levodopa Challenge Test ») et a mesuré la libération de prolactine (PRL) et de l'hormone de croissance (GH) suite à

l'administration de L-dopa le matin et le soir chez des sujets SIME et des sujets normaux. Ce test se base sur le principe que la DA inhibe la libération de PRL et augmente la libération de la GH. L'augmentation de la libération de la GH et l'inhibition de la libération de la PRL suite à l'administration de L-dopa est significativement plus importante chez les patients SIME comparativement aux sujets contrôles et ce, uniquement le soir, au moment de l'apparition des symptômes (Garcia-Borreguero, et al., 2004b). L'augmentation de la réponse à la L-dopa a été interprétée comme le signe d'une baisse de la transmission DA dans le SIME. La première explication de ces résultats serait une différence dans le rythme circadien de la fonction DA avec une diminution de la libération de DA en soirée associée à une régulation positive (« upregulation ») des récepteurs DA. Cette étude n'a pas été répétée et ce résultat est étonnant compte tenu du fait que la sécrétion de la PRL n'est pas altérée dans le SIME (Wetter et al., 2002).

2.7.3 Le rôle du fer

La déficience en fer joue un rôle majeur dans la physiopathologie du SIME. Les principales localisations du fer dans le système nerveux central sont la substance noire, le striatum, le noyau rouge et certains noyaux cérébelleux. Or, plusieurs de ces structures contiennent ou synthétisent de la DA. Les observations à l'effet que le métabolisme du fer serait altéré dans le SIME ne contredisent pas les hypothèses DA puisque le fer est le co-facteur de la TH, enzyme impliquée dans la synthèse de la DA. Il a de plus été démontré que le fer participe à la régulation des récepteurs D₂ post-synaptiques (Youdim, Ben-Shachar, Ashkenazi, & Yehuda, 1983).

Quant à l'association entre le SIME et le fer, elle a été suggérée pour la première fois il y a près de 50 ans (Ekbom, 1960). Depuis, on a rapporté une baisse de concentration du fer et de la ferritine dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des patients SIME alors que la ferritinémie était normale (Astrakas et al., 2008; Clardy, et al., 2006; Earley et al., 2000; Earley, et al., 2006), suggérant que le transport du fer et notamment son passage à travers la barrière hémato-encéphalique pourrait être altéré dans ce syndrome. De plus, plusieurs études d'imagerie et de sonographie

transcraniennes montrent une diminution des concentrations de fer dans la substance noire des patients SIME (Allen & Earley, 2007; Godau, Schweitzer, Liepelt, Gerloff, & Berg, 2007; Schmidauer et al., 2005) et cette diminution serait corrélée avec la sévérité du trouble. Une étude histopathologique de patients SIME (Connor et al., 2003) a aussi montré une diminution du fer et de la ferritine dans la substance noire.

2.8 Analyse du SIME en laboratoire

Le diagnostic du SIME repose essentiellement sur des critères cliniques, i.e. la présence des quatre caractéristiques décrites précédemment (section 2.2). Les enregistrements en laboratoire ont pour but d'appuyer le diagnostic. Ils permettent aussi de mesurer objectivement les symptômes à des fins cliniques et de recherche. Ces tests comprennent l'enregistrement polygraphique du sommeil (polysomnographie - PSG), de l'activité motrice en sommeil, ainsi que le TIS.

2.8.1 L'étude des variables polysomnographiques

L'enregistrement PSG est réalisé afin d'étudier les MPJE et les MPJS ainsi que pour évaluer les perturbations de sommeil dues au SIME, notamment l'insomnie causée par l'inconfort ressenti au moment du coucher et par les éveils répétés au cours de la nuit en raison de la présence de MPJS.

L'enregistrement PSG (Rechtschaffen & Kales, 1968) comprend toujours l'électroencéphalographie (EEG) (dérivations frontales, centrales et occipitales), l'électrooculographie (EOG) et l'électromyographie (EMG) du menton, nécessaires pour quantifier les stades du sommeil ainsi que l'EMG des muscles jambiers antérieurs gauche et droit, pour quantifier les MPJ. De plus, les mesures respiratoires permettent de détecter la présence éventuelle d'apnées, d'hypopnées et de désaturation en oxygène et s'il y a lieu, de poser un diagnostic de syndrome d'apnée du sommeil (SAS), qui constitue une comorbidité connue du SIME (Hornyak, Kotterba, & Trendwalder, 2002).

Les MPJS sont des phénomènes moteurs répétés et stéréotypés des membres inférieurs qui se produisent pendant le sommeil. Typiquement, le mouvement se manifeste par une extension du gros orteil accompagnée d'une dorsiflexion de la cheville avec parfois une flexion du genou et de la hanche. Les MPJS sont quantifiés selon des critères d'abord établis par Coleman (Coleman, 1982) et revus récemment par l'*American Sleep Disorders Association* (ASDA) (Zucconi et al., 2006). Selon ces critères, les mouvements doivent avoir une durée de 0.5 à 10 secondes et remplir un critère de périodicité, c'est à dire survenir en série d'au moins quatre mouvements consécutifs séparés par des intervalles de 5 à 90 secondes. Un index (nombre de MPJ par heure de sommeil ou par heure d'éveil) est calculé pour l'ensemble de la nuit et il est considéré anormal s'il est supérieur à 15 pour les MPJS. Les mêmes critères sont utilisés pour les MPJE et l'index de MPJE correspond au nombre moyen de MPJ par heure d'éveil au cours de la nuit.

Les MPJS sont présents chez plus de 80% des patients SIME (Montplaisir, et al., 1997). Toutefois, ils peuvent survenir dans d'autres conditions, particulièrement dans les troubles du sommeil impliquant une dysfonction DA (Montplaisir, Michaud, Denesle, & Gosselin, 2000) incluant la narcolepsie (Ferri et al., 2006a; Lamphere et al., 1989), le trouble comportement en sommeil paradoxal (TCSP) (Hornyak, Feige, Riemann, & Voderholzer, 2006; Lapierre & Montplaisir, 1992), qui représente un prodrome d'une maladie neurodégénérative comme la maladie de Parkinson ou la démence à corps de Lewy. Ils sont fréquents dans la population « normale » où ils augmentent avec l'âge, ils sont par conséquent peu spécifique du SIME (Ancoli-Israel et al., 1991; D. Bliwise, Petta, Seidel, & Dement, 1985; Carrier et al., 2005; Pennestri et al., 2006). Dans le SIME par contre, ils peuvent être la cause de perturbations du sommeil (Allen & Earley, 2000; Boehm, Wetter, & Trenkwalder, 2009; Hening, et al., 2004; Hornyak, Feige, Voderholzer, Philipsen, & Riemann, 2007a; Montplaisir, et al., 1997). Dans certaines études (Allen & Earley, 2001; Garcia-Borreguero, Larrosa, de la Llave, Granizo, & Allen, 2004a), la fréquence de ces mouvements est corrélée avec des mesures subjectives. D'autres (Hornyak et al., 2007b) ont démontré une corrélation entre l'index MPJS et la réponse au traitement.

La quantification des MPJ est actuellement la seule mesure objective dans l'évaluation du SIME ; elle est d'ailleurs utilisée dans les essais cliniques pour évaluer la réponse thérapeutique (Allen et al., 2004; Brodeur, et al., 1988; Michaud, et al., 2002a; Trenkwalder, et al., 2004b). De nouvelles approches ont été décrites pour définir un patron de MPJ spécifique au SIME à des fins de recherche (Boehm, et al., 2009; Ferri, Gschliesser, Frauscher, Poewe, & Hogl, 2009; Ferri et al., 2006b; Zucconi, et al., 2006).

2.8.2 Le test d'immobilisation suggéré (TIS)

Le TIS est une méthode qui a été développée pour mesurer la sévérité des symptômes sensoriels et moteurs du SIME (Aksu, Demirci, & Bara-Jimenez, 2007; Brodeur, et al., 1988; Michaud, et al., 2002a; Michaud, Paquet, Lavigne, Desautels, & Montplaisir, 2002b; Michaud, et al., 2001; Montplaisir, et al., 1998). Il est typiquement administré à 21 heures car il vise à reproduire les conditions naturelles d'apparition des symptômes, comme l'aggravation des symptômes au repos et en soirée. Ainsi, le patient est assis à 45° pendant toute la durée du test (d'une durée de 45 à 60 minutes), les jambes étendues sur le lit. Il doit garder les yeux ouverts et éviter de bouger volontairement les jambes. À toutes les 5 minutes, on demande au patient d'indiquer son niveau d'inconfort sur une échelle visuelle analogique (EVA) où « 0 » signifie aucun inconfort et « 10 », un inconfort extrême. Ainsi, on recueille 12 évaluations subjectives de l'inconfort dont on fait la moyenne qu'on multiplie par 10 pour avoir la sévérité de l'inconfort en pourcentage (0 à 100%). Le niveau d'inconfort et le nombre de mouvements augmentent progressivement avec la durée du test (Birinyi, Allen, Lesage, Dean, & Earley, 2005; Michaud, et al., 2005). Les mouvements des jambes pendant le TIS (MPJE ou MPJ-TIS) sont enregistrés et quantifiés par la méthode décrite précédemment pour les MPJS. Le TIS permet donc de quantifier la sévérité des symptômes sensoriels et moteurs du SIME. Il peut être répété au cours de la journée et c'est pourquoi il a été utilisé dans les études circadiennes pour mesurer les changements de la sévérité des symptômes au cours des 24 heures (Hening, et al., 1999; Michaud, et al., 2005; Michaud, et al., 2004;

Trenkwalder, et al., 1999a). Ce test a été administré au cours du programme de recherche pour mesurer la sévérité des symptômes le matin et le soir.

2.9 Étude de la mélatonine dans le SIME

2.9.1 La mélatonine

La mélatonine est une neurohormone sécrétée par la glande pinéale (ou épiphyse). Sa sécrétion suit un rythme circadien (Lerner, Case, Takahashi, Lee, & Mori, 1958; Macchi & Bruce, 2004) contrôlé par l'oscillateur circadien situé dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC) de l'hypothalamus (Foulkes, Cermakian, Whitmore, & Sassone-Corsi, 2000). Elle a pour rôle principal de renseigner l'organisme sur la position de l'alternance jour/nuit ou lumière/obscurité, afin de le mettre en phase avec l'environnement. Sa sécrétion débute environ 2 heures avant l'heure du coucher, atteint une concentration maximale vers 03h00 à 04h00 du matin tandis que les concentrations diurnes sont indétectables ou très faibles (Claustrat, Brun, Garry, Roussel, & Sassolas, 1986).

2.9.2 Effet inhibiteur de la lumière sur la sécrétion de la mélatonine

L'horloge biologique est entraînée et synchronisée principalement par l'alternance lumière/obscurité (jour/nuit) par l'entremise de la voie rétino-hypothalamique. Le réseau qui aboutit à la sécrétion de mélatonine entre les NSC et la glande pinéale comprend en majeure partie des connexions excitatrices et une connexion inhibitrice, qui se situe entre les NSC et le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Durant le jour, cette connexion inhibitrice est activée et inhibe les connexions excitatrices permettant la sécrétion de la mélatonine par la glande pinéale. Inversement, à la tombée du jour (obscurité), l'influence de cette connexion inhibitrice diminue et permet aux connexions excitatrices la sécrétion de mélatonine (Le Bars et al., 1991; Reppert, Weaver, Rivkees, & Stopa, 1988). Cet effet synchronisateur de la lumière peut être objectivé par l'administration de lumière artificielle et parallèlement, une exposition à une lumière vive d'une intensité suffisante (au moins 2500 lux) inhibe la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale (Lewy, Wehr, Goodwin, Newsome, &

Markey, 1980). Cette méthode sera utilisée dans l'une des conditions expérimentales de ce projet de recherche.

La sécrétion endogène de la mélatonine est supprimée par une exposition suffisante à la lumière (Lewy, Wehr, Goodwin, Newsome, & Markey, 1980); i.e. un stimulus lumineux supérieur à 15 lux (Zeitzer, Dijk, Kronauer, Brown, & Czeisler, 2000). C'est pourquoi, dans ce projet, quand les conditions expérimentales sont en lumières dites tamisées (non lumineuses), l'intensité lumineuse est maintenue à environ 15 lux. De même, toute modification des rythmes internes sensibles à la lumière est évitée.

2.9.3 Relation entre la mélatonine et la dopamine

Il a été démontré qu'il existe une variation circadienne de la transmission DA chez les animaux (Hermes, Hiemke, & Reuss, 1994) et chez les humains (Sowers & Vlachakis, 1984; Zimmermann et al., 1994) avec diminution de cette sécrétion en soirée au moment de la sécrétion endogène de la mélatonine. D'autres études montrent une inhibition réciproque entre la DA et la mélatonine (Tosini & Dirden, 2000; Zisapel, 2001). Par conséquent, on pourrait penser que l'augmentation de la mélatonine et/ou une diminution de la DA pourrait être responsable de l'aggravation des symptômes en soirée dans le SIME.

La DA est aussi localisé dans les cellules amacrines et/ou interplexiformes de la rétine. À ce niveau, sa synthèse et sa libération sont activées lors d'une stimulation lumineuse. Les récepteurs de la DA ont été identifiés sur différents neurones rétiniens et sur l'épithélium pigmentaire. La DA est d'ailleurs impliquée dans de nombreux processus adaptatifs pour lesquels elle représente le « messenger chimique » des effets produits par la lumière. La mélatonine, quant à elle, est localisée dans les photorécepteurs (cônes et bâtonnets). Sa synthèse et sa libération sont nocturnes. Des récepteurs de la mélatonine ont été identifiés sur les neurones rétiniens, en particulier sur les cellules amacrines DA et sur l'épithélium pigmentaire. Elle intervient aussi dans les mêmes neuromodulations intrarétiniennes que la DA pour lesquelles elle représente, parallèlement, le « messenger chimique » des effets induits par l'obscurité.

Ces deux neuromodulateurs exercent, l'un sur l'autre, un antagonisme réciproque: la DA inhibe la synthèse de la mélatonine qui diminue, à son tour, la libération de DA (Lewy, et al., 1980; Tosini & Dirden, 2000; Zisapel, 2001).

3. OBJECTIFS ET HYPOTHÈSES

Ainsi, il existe une relation temporelle étroite entre les variations circadiennes de la sécrétion de mélatonine salivaire et l'aggravation des symptômes en soirée, l'acrophase du rythme de sécrétion de mélatonine précédant de deux heures celle de l'aggravation des symptômes sensoriels et moteurs (Michaud, et al., 2004).

L'objectif général de ce mémoire était donc d'étudier le rôle de la mélatonine dans la physiopathologie du SIME. L'objectif spécifique du projet de recherche étant de vérifier l'hypothèse voulant que l'augmentation vespérale de la sécrétion de mélatonine soit directement impliquée dans l'aggravation des symptômes en soirée.

Pour tester cette hypothèse, nous avons mesuré les effets de l'administration de mélatonine exogène en soirée et, par opposition, ceux de la suppression de la sécrétion endogène la mélatonine par l'exposition à la lumière vive en soirée. Nos hypothèses étaient les suivantes :

Hypothèse 1 : La suppression de la sécrétion endogène de la mélatonine par la lumière en soirée produira une diminution de la sévérité des symptômes sensoriels et moteurs du SIME mesurée par le TIS.

Hypothèse 2 : L'administration de mélatonine en soirée produira une aggravation des symptômes sensoriels et moteurs du SIME en soirée.

Une description détaillée de la méthode utilisée dans ce programme de recherche se trouve dans l'article présenté au chapitre suivant.

4. MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS

4.1 Article de recherche

Effects of melatonin and bright light administration on motor and sensory symptoms of RLS

Whitton S,^{1,2} Dumont M,^{1,3} Petit D¹, Desautels A,¹ Adam B¹, Lavigne G^{1,4} and
*Montplaisir J,^{1,3}

¹Sleep Disorders Center, Sacré-Cœur Hospital, Montréal, Canada

²Department of Psychology, Université de Montréal, Canada

³Department of Psychiatry, Université de Montréal, Canada

⁴Faculty of Dental Medicine, Université de Montréal, Canada

Keywords: RLS, PLMW, suggested immobilization test, melatonin, bright light

Article publié dans : *Sleep Medicine* (2010) 11(4), 351-355

Abstract

Background: A close temporal relationship was shown between the onset of melatonin secretion at night and the worsening of restless legs syndrome (RLS) symptoms, suggesting that melatonin may play a role in the genesis of this phenomenon. To test this hypothesis we studied the effects of the administration of exogenous melatonin and conversely the suppression of endogenous melatonin secretion by bright light exposure on the severity of RLS symptoms.

Methods: Eight RLS subjects were studied in three conditions: at baseline, after administration of melatonin and during bright light exposure. The severity of RLS symptoms was assessed by the Suggested Immobilization Test (SIT), which allows quantification of both sensory and motor manifestations (SIT-PLM) of RLS.

Results: Analyses showed a significant increase of SIT-PLM index when subjects received exogenous melatonin compared to both baseline and bright light conditions, but bright light exposure had no effect on leg movements compared to the baseline condition. Analyses also revealed a small but significant decrease in sensory symptoms with bright light exposure compared to baseline.

Conclusion: Exogenous melatonin may have a detrimental effect on motor symptoms and bright light exposure produced small but significant improvement of leg discomfort. The study shows the interest of using the SIT to measure outcome of intervention in RLS. Further studies will be needed to assess the therapeutic value of bright light in RLS.

Introduction

The restless legs syndrome (RLS) is a common neurological disorder characterized by an urge to move the legs, usually accompanied or caused by unpleasant sensations which begins or worsens during periods of rest or inactivity such as lying or sitting, is partially or totally relieved by movement, and which is worse in the evening or night than during the day [1].

A large number of these patients also have periodic leg movements during sleep (PLMS) and during wakefulness [2]. To quantify both sensory and motor manifestations of RLS during wakefulness, we developed a method called the Suggested Immobilization Test (SIT) [3].

One of the central characteristics of RLS is the worsening of symptoms in the evening and during the night. Three studies have investigated the circadian fluctuations of RLS symptoms using the SIT [4-6] and showed that the severity of leg discomfort follows a circadian rhythm with a maximum occurring after midnight. One study [4] used a modified constant routine protocol to evaluate circadian variations of both leg discomfort and PLMW in RLS patients and controls, in relation to circadian rhythms of core body temperature, melatonin secretion and subjective vigilance [7]. This study showed that the onset of melatonin secretion occurs at the same time as the worsening of symptoms at night but salivary melatonin concentration reached its peak approximately 2 hours before the acrophase of sensory or motor symptoms severity. This result raised the possibility that increased melatonin secretion at night may contribute to nighttime worsening of RLS. Clinical, pharmacological, neuroimaging and neuroendocrine studies [8-16] suggest that decreased dopaminergic transmission may be involved in the pathophysiology of RLS. Since melatonin is known to inhibit dopamine release in specific areas of the central nervous system including the striatum [17, 18], we formulated the hypothesis that the increase of melatonin at night, through its inhibition of dopamine transmission, would be responsible for the aggravation of the symptoms at that time.

To test this hypothesis, we administered melatonin in the evening to see whether increased circulating levels of exogenous melatonin would increase RLS symptoms. Additionally, we exposed RLS patients to bright light in the evening, a procedure known to suppress endogenous melatonin secretion [19, 20], with the expectation that melatonin suppression would decrease the expression of RLS manifestations.

Methods

Subjects

Eight subjects (two men and six women; mean age \pm standard deviation [SD], 53.3 ± 9.1 years; range, 38-63 years) who were drug naïve and who received a diagnosis of primary RLS participated in this study. All subjects fulfilled the four essential diagnostic criteria of RLS. They all had a severity score greater than 20 (mean of 29.1 ± 5.4 , range: 20 to 36) on the International RLS Study Group Severity Scale [21]. They all had a habitual bedtime between 21:00 h and midnight. Exclusion criteria were the presence of a medical condition known to be associated with RLS, such as anemia [22,23] and renal failure [24-26], or the presence of another sleep disorder [27], such as narcolepsy [28,29], REM sleep behavior disorder [30] and sleep apnea syndrome [31,32]. These conditions were ruled out by clinical evaluation, appropriate laboratory tests and polysomnographic recording. Subjects had to have a ferritin level greater than $15 \mu\text{g/L}$. Subjects who had an index of respiratory events (apneas plus hypopneas) greater than 10 on the screening night were excluded. In addition, none of the patients had clinical signs or a history of psychiatric, affective or other neurological disorders, and none had experienced transmeridian travel or night work within 6 months preceding the study. Subjects were also free from any medication or drug known to affect sleep, sensory or motor functions or melatonin secretion. The protocol was approved by the University-Hospital ethics committee and, before their participation, subjects signed a consent form after a full explanation of the study procedures.

Experimental design

Each subject was studied in three conditions: 1) a baseline condition to assess symptoms severity without intervention, 2) after oral administration of 3 mg of melatonin (Ideasphere Inc., Grand Rapids, Michigan, United States) at 19:00 h and 3) during exposure to bright light (3000 lux) from 19:00 h until midnight. The two latter conditions were separated by one week and their order was reversed for half the subjects. The SIT was administered twice for each condition: in early evening (from 19:30 to 20:30 h) and before bedtime (from 23:00 h until midnight). For each condition, a sample of saliva was collected before and after each SIT to assess melatonin concentration. In the baseline and melatonin conditions, the light intensity of the room was maintained at approximately 15 lux from the arrival of the subject (at 18:00) to bedtime. When subjects had to leave their bedroom, they had to wear dark sunglasses.

Measures

Suggested Immobilization Test (SIT)

The Suggested Immobilization Test (SIT) allows quantitative measures of both the subjective discomfort and motor manifestations of RLS while the subject is awake. Every 5 min, the subject is asked to mark his discomfort level on a visual analog scale (VAS) ranging from 0, representing no discomfort, to 100 mm, for extreme discomfort. In addition, surface electromyograms (EMG) from right and left anterior tibialis muscles were recorded to score PLM. Only movements lasting 0.5 to 10 seconds occurring in series of four or more consecutive movements separated by intervals of 4 to 90 seconds were counted. The SIT-PLM index represents the number of periodic leg movements during a 1-h testing. If the SIT had to be interrupted due to excessive symptom severity, the number of PLM was divided by the duration of the test (min) and multiplied by 60 min to calculate the index per hour [33]. Two parameters were derived from the SIT, namely, the SIT-PLM index and the mean discomfort score (MDS) which represents the averaged value of the 12 VAS measures.

Salivary melatonin

The saliva samples were collected in all subjects using Salivettes (Sarstedt, Newton, NC, USA). Prior to saliva sampling, subjects had to rinse their mouth thoroughly three times and then wait 5 min. Melatonin concentration in saliva was determined in duplicate using Bühlmann Direct Saliva melatonin ELISA (ALPCO Diagnostics, Windham, NH). Coefficients of variation were 6.5% at 3.1 pg/mL for intra-assay, and 7.5% at 3.0 pg/mL for interassay. All samples from a given subject were assayed in the same run.

Light exposure

Bright light exposure was delivered by two panels of 62 X 61 cm (Ultra-Bright, Medic-Light, Inc., Lake Hopatcong, NJ) installed on each side of the bed. Light intensity was measured every hour by a photometer (Lutron, LX-1108, Duncan Instruments Canada Ltd, ON, Canada) placed in the angle of gaze to ensure that the subject was exposed to at least 3000 lux, sufficient to suppress endogenous melatonin secretion [19,20].

Data analysis

The scores obtained for sensory (VAS) and motor symptoms (SIT-PLM) for each SIT were compared using an analysis of variance (ANOVA) with two factors (2 SIT and 3 conditions). Tukey HSD tests were used for post-hoc comparisons. For melatonin secretion pre and post SIT values were averaged as a measure of melatonin level during the SIT.

Results

As expected, a major increase of salivary melatonin secretion was seen after oral administration of melatonin compared to baseline values (see figure 1). A mean melatonin concentration of 70 pg/ml and 60 pg/ml was found during the first and second SIT after melatonin administration compared to 5 pg/ml and 12 pg/ml in the baseline condition ($p < 0.001$ for both the first and the second SIT). When subjects were exposed to bright light, melatonin secretion was suppressed (mean < 5 pg/ml for

both SIT 1 and 2). There were significant differences between bright light and baseline conditions ($p < 0.001$ for both SIT).

Insert figure 1 approximately here

The table shows results of motor (SIT-PLM) and discomfort (SIT-MDS) scores for each SIT in the 3 conditions. There was a significant main effect for Condition for the SIT-PLM ($F(2,14)=6.552$; $p = 0.01$) but no SIT effect. Post-hoc analyses showed a significant increase of SIT-PLM index when subjects received exogenous melatonin compared to baseline ($p = 0.038$) and bright light ($p = 0.011$) conditions, but bright light exposure had no effect on PLM compared to the baseline condition. Since it has been suggested that the second half of the test might increase the test sensitivity [34], the second 30 min of the SIT from each condition were compared. Similar results were obtained.

Insert Table approximately here

As for the SIT-MDS, there was also a significant Condition effect ($F(2,14) = 4.258$; $p = 0.036$) but no SIT effect. Post-hoc analyses revealed a significant decrease in MDS with bright light exposure compared to baseline ($p = 0.032$), but no difference was found with melatonin administration when compared to either bright light exposure or baseline condition. Figure 2 presents the discomfort scores in each condition for the two SIT together and for all subjects (except one discussed later). It illustrates that bright light administration has an effect which is more prominent in the second half of the test when the discomfort is usually worse. However, once again, using only the second halves of the SIT from each condition did not increase the sensitivity of the test. One subject could not be included in this figure because she could not tolerate the SIT for very long, except in the bright light condition in which she was able to endure the entire duration of the two SIT. Interestingly, she also had a lower PLM index during the bright light condition compared to both the baseline and the melatonin conditions.

Discussion

Motor symptoms worsened during the SIT when subjects received exogenous melatonin. This result supports our hypothesis that melatonin secretion plays a role in the worsening of RLS symptoms at night. The decrease of sensory symptoms during bright light exposure is also congruent with this hypothesis, although the magnitude of this change suggests that endogenous melatonin secretion is probably not the most important contributing factor to the worsening of symptoms at night.

Insert figure 2 approximately here

Why does exogenous melatonin increase motor symptoms at night? One possibility would be that the administration of melatonin would lead to decreased dopaminergic transmission in the central nervous system (CNS) where melatonin and DA exerts a reciprocal inhibition [17,19]. It is known that dopaminergic activity decreases at night both in animals [35] and in humans [36,37] at a time when melatonin secretion increases [17,19]. Several lines of evidence suggest a dopaminergic hypofunction in the pathophysiology of RLS and PLM. For instance, pharmacological studies have clearly shown that dopaminergic antagonists, such as neuroleptics, increase motor restlessness as seen in akathisia [38,39]. These drugs may also trigger or worsen motor restlessness in patients with RLS [40]. Conversely, levodopa [8] and dopaminergic agonists [9-12] markedly reduce PLMS and PLMW in patients with RLS.

There is some evidence that the spinal cord may play a major role in generating PLM. These movements have been documented in patients with complete spinal cord transection [41]. In addition, results of an electrophysiological study [42], performed in patients with RLS, have raised the possibility that PLM are generated by the spinal cord when there is a decrease of supraspinal inhibition. This supraspinal inhibition may originate from posterior hypothalamic DA neurons. Indeed, this region

represents the main descending dopaminergic pathway projecting directly to the spinal cord and it shares close anatomic projections with the suprachiasmatic nucleus [43]. Animal models of RLS favor this hypothesis [44-46]. According to this model, melatonin would reduce supraspinal DA inhibition and would facilitate the spinal cord mechanisms involved in PLM. In this context, the administration of melatonin would further decrease dopaminergic function in RLS patients.

The results of the present study also show that bright light exposure attenuates sensory symptoms. One possibility would be that bright light decreases sensory symptoms at night due to its effect on mood. It is known that bright light improves subjective well-being and alleviates distress in normal subjects [47]. Bright light may therefore change the perception of leg discomfort in RLS patients due to its effect on mood. The lack of a significant effect of bright light on motor symptoms should be interpreted with caution. The acute suppression of melatonin may not restore the dopaminergic function instantly. The therapeutic potential of bright light administration should be studied over days or even weeks before any conclusion is drawn.

The detrimental effect of exogenous melatonin may have clinical implications. Melatonin is often prescribed to insomnia patients. The increased number of PLMW seen after melatonin administration suggests that melatonin may have a negative impact on RLS and therefore would be contraindicated in this condition, which could present as insomnia. The decrease of leg discomfort during bright light exposure may also have clinical significance. Some subjects studied showed a major reduction of leg discomfort during light exposure. For one patient in particular, bright light treatment changed her condition of not being able to tolerate the test in its entirety to completing two SIT in the same evening. Further studies should assess the therapeutic value of bright light treatment in RLS and identify the patients who might benefit from its effects. Finally, the study demonstrates the usefulness of using the SIT to assess intervention outcomes in RLS.

Limitations of the study

The results of the present study should be interpreted with caution considering the small sample size. It is also important to stress the point that subjects of the present study were severely affected with a mean RLS severity score of 29. It is possible that very severe cases are less responsive to experimental manipulation and that larger effects may be seen in subjects with milder symptoms. Severely affected patients tend to complain of sensory-motor symptoms throughout the day, suggesting a possible decrease of the circadian drive on the expressivity of RLS manifestation. To that effect, patients of the present study showed a high number of PLM even during the first SIT performed at 19:30. These individuals might be less responsive to experimental manipulation, since the circadian component could be besieged by the magnitude of RLS symptoms.

Acknowledgment

Research supported by the Canadian Institutes of Health Research.

References

1. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, 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;4:101-119.
2. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lespérance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61-65.
3. Michaud M, Lavigne G, Desautels A, Poirier G, Montplaisir J. Effects of immobility on sensory and motor symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2002;17:112-115.
4. Michaud M, Dumont M, Selmaoui B, Paquet J, Fantini ML, Montplaisir J. Circadian rhythm of restless legs syndrome: relationship with biological markers. *Ann Neurol* 2004;55:372-380.
5. Hening WA, Walters AS, Wagner M, et al. Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep* 1999;22:901-912.
6. Trenkwalder C, Hening WA, Walters AS, Campbell SS, Rahman K, Chokroverty S. Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord* 1999;14:102-110.
7. Mills JN, Minors DS, Waterhouse JM. Adaptation to abrupt time shifts of the oscillator(s) controlling human circadian rhythms. *J Physiol* 1978;285:455-470.

8. Montplaisir J, Godbout R, Poirier G, Bédard MA. Restless legs syndrome and periodic movements in sleep: physiopathology and treatment with L-dopa. *Clin Neuropharmacol* 1986;9:456-463.
9. Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Gomez-Mancilla B. Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. *Neurology* 1999;52:938-943.
10. Allen R, Becker PM, Bogan R, et al. Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters in patients with restless legs syndrome. *Sleep* 2004;27:907-914.
11. Partinen M, Hirvonen K, Jama L, et al. Efficacy and safety of pramipexole in idiopathic restless legs syndrome: a polysomnographic dose-finding study--the PRELUDE study. *Sleep Med* 2006;7:407-417.
12. Partinen M, Hirvonen K, Jama L, et al. Open-label study of the long-term efficacy and safety of pramipexole in patients with Restless Legs Syndrome (extension of the PRELUDE study). *Sleep Med* 2008;9:537-541.
13. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Granizo JJ, de la Llave Y, Hening WA. Circadian variation in neuroendocrine response to L-dopa in patients with restless legs syndrome. *Sleep* 2004;27:669-673.
14. Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C, et al. An FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology* 2000;54:502-504.

15. Michaud M, Soucy JP, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J. SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *J Neurol* 2002;249:164-170.
16. Cervenka S, Pålhagen SE, Comley RA, et al. Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain* 2006;129:2017-2028.
17. Tosini G, Dirden JC. Dopamine inhibits melatonin release in the mammalian retina: in vitro evidence. *Neurosci Lett* 2000;286:119-122.
18. Zisapel N. Melatonin-dopamine interactions: from basic neurochemistry to a clinical setting. *Cell Mol Neurobiol* 2001;21:605-616.
19. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980;210:1267-1269.
20. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005;9:11-24.
21. 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;4:121-132.
22. Allen RP, Earley CJ. The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007;22 Suppl 18:S440-448.
23. Connor JR. Pathophysiology of restless legs syndrome: evidence for iron involvement. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008;8:162-166.

24. Callaghan N. Restless legs syndrome in uremic neuropathy. *Neurology* 1966;16:359-361.
25. Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:372-378.
26. Wetter TC, Stiasny K, Kohlen R, Oertel WH, Trenkwalder C. Polysomnographic sleep measures in patients with uremic and idiopathic restless legs syndrome. *Mov Disord* 1998;13:820-824.
27. Montplaisir J, Michaud M, Denesle R, Gosselin A. Periodic leg movements are not more prevalent in insomnia or hypersomnia but are specifically associated with sleep disorders involving a dopaminergic impairment. *Sleep Med* 2000;1:163-167.
28. Coleman RM, Bliwise DL, Sayber N, et al. Epidemiology of periodic movements during sleep. In: Guilleminault C, Lugaresi E, editors. *Sleep/wake disorders. Natural history, epidemiology and long term evolution*, New York: Raven Press;1983. p. 217-229.
29. Lamphere J, Young D, Roehrs T, Wittig RM, Zorick F, Roth T. Fragmented sleep, daytime somnolence and age in narcolepsy. *Clin Electroencephalogr* 1989;20:49-54.
30. Lapierre O, Montplaisir J. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology* 1992;42:1371-1374.
31. Fry JM, DiPhillipo MA, Pressman MR. Periodic leg movements in sleep following treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1989;96:89-91.

32. Briellmann RS, Mathis J, Bassetti C, Gugger M, Hess CW. Patterns of muscle activity in legs in sleep apnea patients before and during nCPAP therapy. *Eur Neurol* 1997;38:113-118.
33. Michaud M, Poirier G, Lavigne G, Montplaisir J. Restless Legs Syndrome: scoring criteria for leg movements recorded during the suggested immobilization test. *Sleep Med* 2001;2:317-321.
34. Aksu M, Demirci S, Bara-Jimenez W. Correlation between putative indicators of primary restless legs syndrome severity. *Sleep Med* 2007;8:84-89.
35. Hermes B, Hiemke C, Reuss S. Day- and nighttime content of monoamines and their metabolites in the pineal gland of rat and hamster. *Neurosci Lett* 1994;179:119-122.
36. Sowers JR, Vlachakis N. Circadian variation in plasma dopamine levels in man. *J Endocrinol Invest* 1984;7:341-345.
37. Zimmermann RC, Krahn L, Klee G, Delgado P, Ory SJ, Lin SC. Inhibition of presynaptic catecholamine synthesis with alpha-methyl-para-tyrosine attenuates nocturnal melatonin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1110-1114.
38. Bratti IM, Kane JM, Marder SR. Chronic restlessness with antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2007;164:1648-1654.
39. Shirzadi AA, Ghaemi SN. Side effects of atypical antipsychotics: extrapyramidal symptoms and the metabolic syndrome. *Harv Rev Psychiatry* 2006;14:152-164.

40. Young WB, Piovesan EJ, Biglan KM. Restless legs syndrome and drug-induced akathisia in headache patients. *CNS Spectr* 2003;8:450-456.
41. Dickel MJ, Renfrow SD, Moore PT, Berry RB. Rapid eye movement sleep periodic leg movements in patients with spinal cord injury. *Sleep* 1994;17:733-738.
42. Bara-Jimenez W, Aksu M, Graham B, Sato S, Hallett M. Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology* 2000;54:1609-1616.
43. Abrahamson EE, Moore RY. Suprachiasmatic nucleus in the mouse: retinal innervation, intrinsic organization and efferent projections. *Brain Res* 2001;916:172-191.
44. 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;15:154-158.
45. Qu S, Le W, Zhang X, Xie W, Zhang A, Ondo WG. Locomotion is increased in A11-lesioned mice with iron deprivation: a possible animal model for restless legs syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007;66:383-388.
46. Zhao H, Zhu W, Pan T, et al. Spinal cord dopamine receptor expression and function in mice with 6-OHDA lesion of the A11 nucleus and dietary iron deprivation. *J Neurosci Res* 2007;85:1065-1076.
47. Partonen T, Lonnqvist J. Bright light improves vitality and alleviates distress in healthy people. *J Affective Disord* 2000;57:55-61.

TABLE**Table I.** Motor and sensory symptoms (mean \pm SD) for each SIT in each of the three conditions.

SIT	COND	SIT-PLM index	SIT-MDS
SIT 1 (19:30)	Baseline	89.66 \pm 81.05	41.5 \pm 21.7
	Melatonin	160.70 \pm 79.63	35.4 \pm 15.2
	Light	95.68 \pm 74.32	26.0 \pm 20.3
SIT 2 (23:00)	Baseline	93.98 \pm 68.22	45.0 \pm 2.87
	Melatonin	139.21 \pm 94.00	40.0 \pm 2.02
	Light	73.56 \pm 84.20	24.7 \pm 2.20

FIGURE LEGEND**Figure 1**

Mean melatonin concentration (pg/ml) before and after each SIT for each condition

Figure 2

Discomfort scores for the two SIT pooled in the three conditions: baseline, melatonin and bright light (n = 7 subjects)

Figure 1

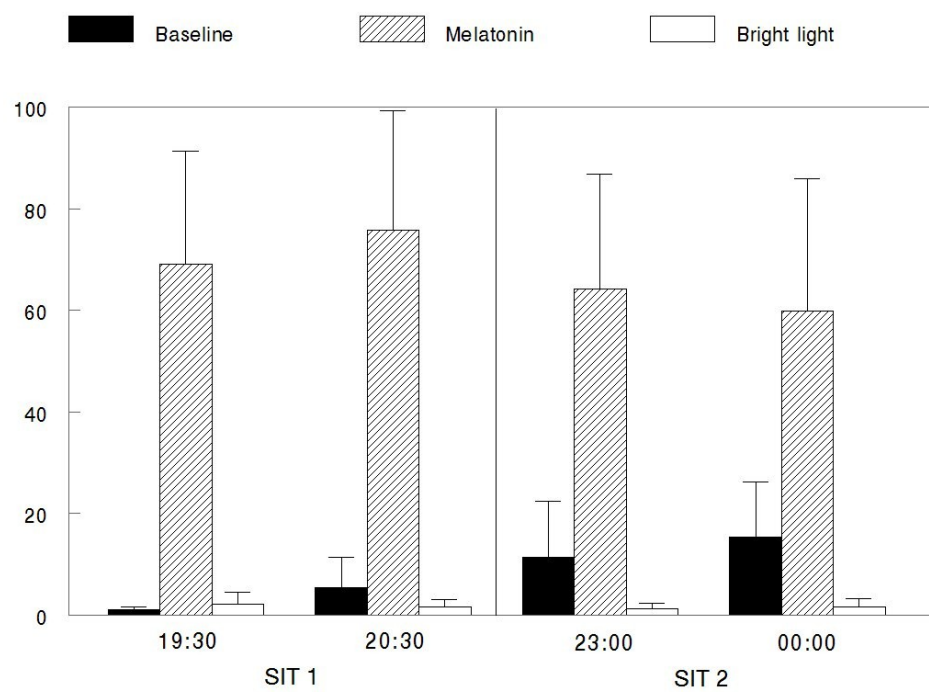
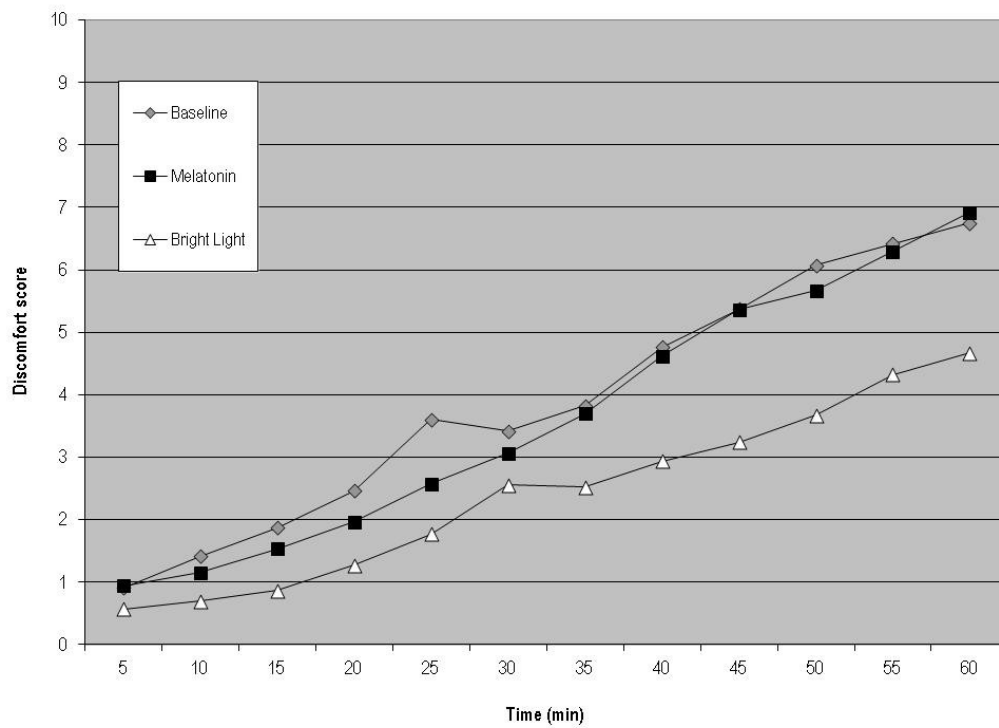


Figure 2



5. DISCUSSION

5.1 Rôle de la mélatonine, de la dopamine et du fer dans le SIME

5.1.1 La mélatonine

Les résultats obtenus montrent que la prise de mélatonine en soirée augmente la sévérité des symptômes moteurs observés durant le TIS alors que l'exposition à la lumière vive améliore les symptômes sensoriels sans diminuer de façon significative le niveau d'inconfort mesuré au cours de ce test.

Ces résultats appuient l'hypothèse selon laquelle la sécrétion de mélatonine puisse jouer un rôle dans l'aggravation des symptômes durant la soirée et, d'une manière plus générale, suggère que la mélatonine serait impliquée dans la physiopathologie du SIME. On est frappé par ailleurs par la dissociation entre les effets sensoriels et moteurs de la mélatonine et de la lumière vive dans le SIME. En effet, même en utilisant des analyses de variances à mesures répétées pour analyser l'effet de la lumière sur les symptômes moteurs pour chacun des TIS, aucun effet significatif n'en ressort (TIS de 19h00 : $p = 0,887$; TIS de 23h00 : $p = 0,511$).

Les effets bénéfiques de la lumière vive sur l'inconfort ressenti durant les TIS peuvent avoir plusieurs explications. Ceci pourrait s'expliquer, par exemple, par l'effet de la lumière vive sur l'humeur. Il a été en effet démontré que la lumière pouvait améliorer le bien-être subjectif et atténuer la détresse chez les sujets normaux (Partonen & Lonnqvist, 2000). De plus, la dépression saisonnière, qui résulte de la restriction de lumière dans l'environnement, produit de la fatigue, une diminution de la vigilance et une humeur négative. La luminothérapie chez ces patients permet de prévenir l'apparition des symptômes et de restaurer l'humeur et la vigilance (Burgess, Fogg, Young, & Eastman, 2004; Glickman, Byrne, Pineda, Hauck, & Brainard, 2006; Golden et al., 2005). Enfin, dans les études où les effets à long terme des variations de lumière dans l'environnement ont été mesurés, l'humeur devient plus négative lorsqu'il y a une diminution de l'exposition à la lumière naturelle (aan het Rot, Moskowitz, & Young, 2008; Einon, 1997; Kuller, Ballal,

Laike, Mikellides, & Tonello, 2006; Park, Kripke, & Cole, 2007). La lumière vive peut ainsi influencer la perception de l'inconfort chez les sujets souffrant de SIME en raison de son effet sur l'humeur. Un autre mécanisme, qui n'est pas nécessairement indépendant du précédent, serait que l'amélioration des symptômes sensoriels serait due aux effets stimulants de la lumière. En effet, les symptômes du SIME augmentent lorsque les sujets sont plus fatigués ou plus somnolents. Or, il y a un effet stimulant de la lumière administrée la nuit qui se traduit par des changements physiologiques comme une augmentation de la température corporelle et du rythme cardiaque ainsi qu'une activation de l'EEG mesurée par l'analyse spectrale (Badia, Myers, Boecker, Culpepper, & Harsh, 1991; Cajochen, Zeitzer, Czeisler, & Dijk, 2000; Daurat, Foret, Touitou, & Benoit, 1996; Lavoie, Paquet, Selmaoui, Rufiange, & Dumont, 2003; Myers & Badia, 1993; Ruger, Gordijn, Beersma, de Vries, & Daan, 2006). Selon ces hypothèses, i.e. l'amélioration de l'humeur ou l'augmentation de la vigilance par la lumière, on aurait dû observer une aggravation des phénomènes sensoriels suite à l'administration de mélatonine en soirée, ce qui n'est pas le cas. Ceci peut suggérer que les effets de la lumière sur les paresthésies ne seraient pas dus à ses effets sur la mélatonine. D'autres études suggèrent aussi que les effets de la lumière sont possiblement indépendants de ses effets sur la mélatonine (Lavoie, et al., 2003; Partonen & Lonnqvist, 2000). De plus, les résultats obtenus quant aux symptômes moteurs dans la présente étude militent aussi en faveur de cette hypothèse puisque la mélatonine a augmenté les symptômes moteurs alors que la lumière n'a pas eu d'effet sur ces symptômes. Il faut cependant souligner l'absence d'un traitement inactif dans cette étude et par conséquent, on ne peut exclure la possibilité d'un effet placebo de la lumière dans le SIME.

5.1.2 La dopamine

La faible amplitude des effets observés suggère que l'augmentation de la sécrétion endogène de mélatonine en soirée n'est pas la cause première de l'aggravation des symptômes durant cette période. Si c'était le cas, nous aurions noté par exemple une suppression marquée des symptômes sensoriels et moteurs lors de l'exposition à la lumière vive, alors que nous n'avons noté qu'un effet limité sur les phénomènes

sensoriels et aucun effet sur les manifestations motrices. Ces résultats laissent à penser que la mélatonine exerce un effet indirect sur la sévérité des symptômes, possiblement en diminuant l'activité DA en soirée et au début de la nuit. Selon l'hypothèse d'une inhibition réciproque entre la mélatonine et de la DA (Lewy, et al., 1980; Tosini & Dirden, 2000; Zisapel, 2001) la mélatonine pourrait avoir un effet aggravant sur les symptômes moteurs en diminuant la transmission DA lors de sa sécrétion endogène débutant en soirée.

Plusieurs observations appuient l'hypothèse d'un rôle majeur de la DA dans la physiopathologie du SIME. Par exemple, des études pharmacologiques ont montré que les antagonistes DA produisaient une augmentation de l'agitation motrice, comme l'akathisie (Bratti, Kane, & Marder, 2007; Shirzadi & Ghaemi, 2006), ainsi qu'un déclenchement ou une aggravation des symptômes moteurs chez les patients souffrant de SIME (Young, Piovesan, & Biglan, 2003) et inversement, que les agonistes de la DA étaient très efficaces pour traiter ces patients (voir introduction section 2.6). D'autres observations plaident en faveur du rôle de la DA dans le SIME. Par exemple, il a été démontré chez des sujets normaux que les MPJS augmentaient avec l'âge (Ancoli-Israel, et al., 1991; D. Bliwise, et al., 1985; Carrier, et al., 2005; Pennestri, et al., 2006) au moment où l'on observe une diminution du taux de DA (Carlsson & Winblad, 1976; Garnett, Firnau, & Nahmias, 1983), une diminution des récepteurs DA (Inoue et al., 2001; Kaasinen et al., 2000; Suhara et al., 1991), et du transporteur de la DA (Rinne, Sahlberg, Ruottinen, Nagren, & Lehtikainen, 1998; van Dyck et al., 1995; Volkow et al., 1994). Le lien entre les MPJS et une perturbation de l'activité DA est suggéré par plusieurs études démontrant la présence de ces mouvements dans plusieurs troubles du sommeil où l'activité DA est altérée, comme la narcolepsie et le trouble comportemental en sommeil paradoxal (Montplaisir, et al., 2000). On peut se demander à quel niveau la mélatonine pourrait inhiber la transmission DA et faciliter l'apparition ou l'aggravation des symptômes du SIME.

Plusieurs études de la DA dans le SIME ont porté sur le système nigro-strié où l'on a montré des différences entre les sujets SIME et les sujets contrôles. Tel que

mentionné dans l'introduction, plusieurs études d'imagerie ont mesuré la transmission DA au niveau du striatum avec des résultats parfois contradictoires. De plus, la grande majorité de ces études ont été faite le matin et elles n'ont pas investigué les changements circadiens. Des résultats récents obtenus en TEP (Earley, et al., 2011) ont montré une diminution de la liaison au transporteur présynaptique de la DA chez les sujets SIME, scannés le matin et le soir. Les différences étaient les mêmes aux deux temps sans modification circadienne de l'interaction. Cette étude suggère que le système nigro-strié n'est probablement pas impliqué dans l'aggravation des symptômes. Elle visait surtout le système nigro-strié mais les études d'imagerie ne permettent pas présentement d'investiguer spécifiquement les systèmes DA de l'hypothalamus.

La moelle épinière joue un rôle important dans la genèse des MPJS (Bara-Jimenez, et al., 2000; Dickel, et al., 1994; M. S. Lee, et al., 1996; Yokota, et al., 1991). Des études animales sont aussi en faveur de l'importance de la moelle épinière dans le déclenchement des MPJ et ces études ont conduit au développement d'un modèle animal du SIME (Ondo, et al., 2000; Qu, et al., 2007; Zhao et al., 2007). Il a été suggéré qu'une diminution des influences inhibitrices à des niveaux supérieurs du SNC pouvait expliquer l'apparition des phénomènes moteurs comme les MPJ (Bara-Jimenez, et al., 2000; Dickel, et al., 1994; M. S. Lee, et al., 1996; Yokota, et al., 1991). Les neurones DA de l'hypothalamus (A-11) pourraient être impliqués dans cette inhibition descendante car ce sont les seuls neurones DA qui projettent directement à la moelle épinière (Qu et al., 2006). Des lésions de ces neurones par la 6-OHDA ont produit une activation motrice et possiblement la présence de mouvements périodiques chez l'animal. De plus, une diète déficiente en fer produit chez ces animaux une augmentation des effets de la lésion, ce qui apporte une validité additionnel à ce modèle (Ondo, et al., 2000; Qu, et al., 2007; Zhao, et al., 2007).

D'autres systèmes DA hypothalamiques pourraient aussi être impliqués; par exemple, le système tubéro-infundibulaire. Une étude de Garcia-Borreguero et al. (2004b) appuie cette hypothèse. Ces auteurs ont montré que la sécrétion de PRL et de GH

était similaire le matin et le soir chez les sujets SIME et les sujets contrôles. Par ailleurs, la réponse à la L-dopa; c'est-à-dire l'augmentation de la GH et la diminution de la PRL était plus marquée chez les sujets SIME, mais uniquement en soirée. Cet effet pourrait dépendre de l'influence de la mélatonine à cet instant. On pourrait imaginer que la mélatonine puisse exercer une influence à ce niveau et produire une diminution de l'activité DA associée à l'aggravation des symptômes en soirée chez les patients SIME. L'interaction mélatonine-dopamine n'a par ailleurs jamais été étudiée directement à ce niveau.

Tel qu'exposé dans l'introduction, le fer intervient dans la transmission DA au niveau du SNC en favorisant la synthèse de la DA et en agissant au niveau des récepteurs DA postsynaptiques. Plusieurs études suggèrent que le fer est impliqué dans la physiopathologie du SIME et des MPJ et un modèle fer-dopamine a été proposé pour le SIME (Allen & Earley, 2007). Plusieurs études ont évalué le rôle du fer dans le SIME et ont montré une baisse des taux de fer et de ferritine dans le LCR et par des études d'échographie transcrânienne démontrant une « hypoérogénicité » comparativement à un groupe contrôle, ce qui témoignerait aussi d'un déficit en fer dans la substance noire des patients (Godau, et al., 2007; Schmidauer, et al., 2005), cette diminution étant corrélée avec la sévérité du SIME (Allen & Earley, 2007). De plus, une étude histopathologique post-mortem de patients SIME (Connor, et al., 2003) a aussi montré une diminution du fer et de la ferritine dans la substance noire. Il est possible que l'anomalie de base soit un défaut dans le transport du fer entre le sang et le LCR. Cette anomalie pourrait ainsi affecter la synthèse et l'activité de la DA à divers niveaux du SNC. Cette déficience en fer pourrait-elle expliquer l'aggravation des symptômes en soirée? Une étude a étudié les variations circadiennes du fer au niveau du cerveau chez l'animal avec et sans déficience alimentaire en fer (Unger, Earley, & Beard, 2009). Une diminution importante du fer au niveau de l'ensemble du cerveau présente chez l'animal a été notée uniquement pendant la phase d'inactivité. L'importance de cette observation a été soulignée pour expliquer les variations circadiennes des symptômes du SIME (Unger, et al., 2009). Il n'existe aucune information sur les interactions directes entre le fer et la mélatonine.

Par contre, une déficience en fer conduit à une baisse de la transmission DA avec baisse additionnelle en soirée due à la sécrétion nocturne de la mélatonine.

5.2 Limitations de l'étude et autres possibilités de recherches

Il faut tout d'abord souligner que les résultats présentés dans ce mémoire reposent sur l'étude d'un petit nombre de patients et que ces résultats devront être confirmés dans une étude indépendante portant sur un grand nombre de sujets SIME. Deuxièmement, il s'agit d'une étude « ouverte » et non d'une étude contrôlée. Les effets de la mélatonine exogène pourraient être comparés à ceux d'un placebo inactif dans un protocole à double insu. Il est plus difficile de planifier une étude contrôlée des effets de la lumière vive.

La première conclusion de cette étude est que la mélatonine ne saurait expliquer à elle seule les variations de la sévérité des symptômes. Il est possible que les effets de la mélatonine s'exerce par son interaction avec la DA ou avec le fer. Or, il existe peu d'étude sur les interactions mélatonine-dopamine ou sur les interactions entre la mélatonine et le métabolisme du fer au niveau du SNC, ce qui limite la portée des hypothèses soulevées dans ce mémoire.

Un des lieux d'interactions privilégiée de la DA et de la mélatonine est la rétine. Il serait intéressant de vérifier la présence d'une dysfonction DA au niveau de la rétine. Pendant la journée, la DA facilite la sensibilité des cônes aux dépens de la sensibilité des bâtonnets (Zawilska, 1994), et inversement, les antagonistes des récepteurs D1 et D2 (l'haloperidol et le sulpiride) ont produit chez le chat une augmentation de la sensibilité des bâtonnets (Schneider & Zrenner, 1991), mesurée à l'électrorétinogramme (ERG) lors de l'étude de la luminance scotopique. Une méthode non invasive qui peut être utilisée pour étudier la transmission DA au niveau de la rétine est l'ERG. La mesure de la sensibilité des bâtonnets en luminance scotopique est utilisée pour évaluer la transmission DA au niveau de la rétine; une diminution de l'activité DA produisant une augmentation de la sensibilité des bâtonnets. Par opposition, la mélatonine produirait une augmentation de la sensibilité

des bâtonnets au dépens des cônes (Dubocovich, Lucas, & Takahashi, 1985; Manglapus, Iuvone, Underwood, Pierce, & Barlow, 1999). Étant donné l'inhibition de la mélatonine par la DA (Tosini & Dirden, 2000), on peut émettre l'hypothèse que la sensibilité des bâtonnets se trouverait accrue dans le SIME et que cette sensibilité se trouverait corrigée par un traitement DA. L'état de la transmission DA dans la rétine n'a jamais été étudié dans le SIME. Ce projet permettrait d'identifier une dysfonction DA extrastriatale dans le SIME et d'étudier les interactions mélatonine–dopamine à ce niveau dans le SIME

On peut aussi s'interroger sur les retombées cliniques des résultats obtenus dans ce mémoire. Si les effets inhibiteurs de la lumière vive se confirment, on pourrait administrer de la lumière vive en soirée aux sujets SIME. Par contre, tel que discuté précédemment, la lumière a des effets stimulant et son utilisation en soirée pourrait perturber le déroulement du sommeil.

6. BIBLIOGRAPHIE

- aan het Rot, M., Moskowitz, D. S., & Young, S. N. (2008). Exposure to bright light is associated with positive social interaction and good mood over short time periods: A naturalistic study in mildly seasonal people. *J Psychiatr Res*, *42*(4), 311-319.
- Akpinar, S. (1982). Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide. *Arch Neurol*, *39*(11), 739.
- Akpinar, S., Aydin, H., & Kutukcu, Y. (2007). In restless legs syndrome, during changes in vigilance, the forced EEG shifts from alpha activity to delta or high alpha may lead to the altered states of dopamine receptor function and the symptoms. *Med Hypotheses*, *69*(2), 273-281.
- Aksu, M., Demirci, S., & Bara-Jimenez, W. (2007). Correlation between putative indicators of primary restless legs syndrome severity. *Sleep Med*, *8*(1), 84-89.
- Allen, R., Becker, P. M., Bogan, R., Schmidt, M., Kushida, C. A., Fry, J. M., ... Winslow, D. (2004). Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters in patients with restless legs syndrome. *Sleep*, *27*(5), 907-914.
- Allen, R., Dean, T., & Earley, C. J. (2005). Effects of rest-duration, time-of-day and their interaction on periodic leg movements while awake in restless legs syndrome. *Sleep Med*, *6*(5), 429-434.
- Allen, R., & Earley, C. J. (2000). Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med*, *1*(1), 11-19.
- Allen, R., & Earley, C. J. (2001). Validation of the Johns Hopkins restless legs severity scale. *Sleep Med*, *2*(3), 239-242.

- Allen, R., & Earley, C. J. (2007). The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord, 22 Suppl 18*, S440-448.
- Allen, R., La Buda, M. C., Becker, P., & Earley, C. J. (2002). Family history study of the restless legs syndrome. *Sleep Med, 3 Suppl*, S3-7.
- Allen, R., Ondo, W. G., Ball, E., Calloway, M. O., Manjunath, R., Higbie, R. L., ... Nisbet, P. A. (2011). Restless legs syndrome (RLS) augmentation associated with dopamine agonist and levodopa usage in a community sample. *Sleep Med, 12(5)*, 431-439.
- Allen, R., Picchietti, D., Hening, W. A., Trenkwalder, C., Walters, A. S., & Montplaisi, J. (2003). 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, 4(2)*, 101-119.
- Allen, R., Walters, A. S., Montplaisir, J., Hening, W., Myers, A., Bell, T. J., ... Ferini-Strambi, L. (2005). Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. *Arch Intern Med, 165(11)*, 1286-1292.
- Ancoli-Israel, S., Kripke, D. F., Klauber, M. R., Mason, W. J., Fell, R., & Kaplan, O. (1991). Periodic limb movements in sleep in community-dwelling elderly. *Sleep, 14(6)*, 496-500.
- Astrakas, L. G., Konitsiotis, S., Margariti, P., Tsouli, S., Tzarouhi, L., & Argyropoulou, M. I. (2008). T2 relaxometry and fMRI of the brain in late-onset restless legs syndrome. *Neurology, 71(12)*, 911-916.

- Auger, C., Montplaisir, J., & Duquette, P. (2005). Increased frequency of restless legs syndrome in a French-Canadian population with multiple sclerosis. *Neurology*, *65*(10), 1652-1653.
- Badia, P., Myers, B., Boecker, M., Culpepper, J., & Harsh, J. R. (1991). Bright light effects on body temperature, alertness, EEG and behavior. *Physiol Behav*, *50*(3), 583-588.
- Bara-Jimenez, W., Aksu, M., Graham, B., Sato, S., & Hallett, M. (2000). Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex. *Neurology*, *54*(8), 1609-1616.
- Bassetti, C. L., Mauerhofer, D., Gugger, M., Mathis, J., & Hess, C. W. (2001). Restless legs syndrome: a clinical study of 55 patients. *Eur Neurol*, *45*(2), 67-74.
- Benes, H., & Kohnen, R. (2009). Validation of an algorithm for the diagnosis of Restless Legs Syndrome: The Restless Legs Syndrome-Diagnostic Index (RLS-DI). *Sleep Med*, *10*(5), 515-523.
- Benes, H., Kurella, B., Kummer, J., Kazenwadel, J., Selzer, R., & Kohnen, R. (1999). Rapid onset of action of levodopa in restless legs syndrome: a double-blind, randomized, multicenter, crossover trial. *Sleep*, *22*(8), 1073-1081.
- Berger, K., Luedemann, J., Trenkwalder, C., John, U., & Kessler, C. (2004). Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population. *Archives of Internal Medicine*, *164*(2), 196-202.
- Birinyi, P. V., Allen, R. P., Hening, W., Washburn, T., Lesage, S., & Earley, C. J. (2006). Undiagnosed individuals with first-degree relatives with restless legs

syndrome have increased periodic limb movements. *Sleep Med*, 7(6), 480-485.

Birinyi, P. V., Allen, R. P., Lesage, S., Dean, T., & Earley, C. J. (2005). Investigation into the correlation between sensation and leg movement in restless legs syndrome. *Mov Disord*, 20(9), 1097-1103.

Bliwise, D., Petta, D., Seidel, W., & Dement, W. (1985). Periodic leg movements during sleep in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr*, 4(3), 273-281.

Bliwise, D. L., Freeman, A., Ingram, C. D., Rye, D. B., Chakravorty, S., & Watts, R. L. (2005). Randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial of ropinirole in restless legs syndrome. *Sleep Med*, 6(2), 141-147.

Boehm, G., Wetter, T. C., & Trenkwalder, C. (2009). Periodic leg movements in RLS patients as compared to controls: Are there differences beyond the PLM index? *Sleep Med*, 10(5), 566-571.

Bonati, M. T., Ferini-Strambi, L., Aridon, P., Oldani, A., Zucconi, M., & Casari, G. (2003). Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q. *Brain*, 126(Pt 6), 1485-1492.

Bratti, I. M., Kane, J. M., & Marder, S. R. (2007). Chronic restlessness with antipsychotics. *Am J Psychiatry*, 164(11), 1648-1654.

Brodeur, C., Montplaisir, J., Godbout, R., & Marinier, R. (1988). Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study. *Neurology*, 38(12), 1845-1848.

- Bucher, S. F., Seelos, K. C., Oertel, W. H., Reiser, M., & Trenkwalder, C. (1997). Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Ann Neurol*, *41*(5), 639-645.
- Burgess, H. J., Fogg, L. F., Young, M. A., & Eastman, C. I. (2004). Bright light therapy for winter depression--is phase advancing beneficial? *Chronobiol Int*, *21*(4-5), 759-775.
- Cajochen, C., Zeitzer, J. M., Czeisler, C. A., & Dijk, D. J. (2000). Dose-response relationship for light intensity and ocular and electroencephalographic correlates of human alertness. *Behav Brain Res*, *115*(1), 75-83.
- Callaghan, N. (1966). Restless legs syndrome in uremic neuropathy. *Neurology*, *16*(4), 359-361.
- Carlsson, A., & Winblad, B. (1976). Influence of age and time interval between death and autopsy on dopamine and 3-methoxytyramine levels in human basal ganglia. *J Neural Transm*, *38*(3-4), 271-276.
- Carrier, J., Frenette, S., Montplaisir, J., Paquet, J., Drapeau, C., & Morettini, J. (2005). Effects of periodic leg movements during sleep in middle-aged subjects without sleep complaints. *Mov Disord*, *20*(9), 1127-1132.
- Cervenka, S., Pahlagen, S. E., Comley, R. A., Panagiotidis, G., Cselenyi, Z., Matthews, J. C., ... Farde, L. (2006). Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding. *Brain*, *129*(Pt 8), 2017-2028.
- Chabli, A., Michaud, M., & Montplaisir, J. (2000). Periodic arm movements in patients with the restless legs syndrome. *European Neurology*, *44*(3), 133-138.

- Chen, S., Ondo, W. G., Rao, S., Li, L., Chen, Q., & Wang, Q. (2004). Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p. *Am J Hum Genet*, 74(5), 876-885.
- Clardy, S. L., Earley, C. J., Allen, R. P., Beard, J. L., & Connor, J. R. (2006). Ferritin subunits in CSF are decreased in restless legs syndrome. *J Lab Clin Med*, 147(2), 67-73.
- Claustrat, B., Brun, J., Garry, P., Roussel, B., & Sassolas, G. (1986). A once-repeated study of nocturnal plasma melatonin patterns and sleep recordings in six normal young men. *J Pineal Res*, 3(4), 301-310.
- Coleman, R. M. (1982). Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus) and restless legs syndrome. Dans C. Guilleminault (dir.), *Sleeping and waking disorders: indications and techniques* (pp. 265-295). Menlo Park (CA): Addison Wesley.
- Collado-Seidel, V., Kazenwadel, J., Wetter, T. C., Kohnen, R., Winkelmann, J., Selzer, R., ... Trenkwalder, C. (1999). A controlled study of additional sr-L-dopa in L-dopa-responsive restless legs syndrome with late-night symptoms. *Neurology*, 52(2), 285-290.
- Connor, J. R., Boyer, P. J., Menzies, S. L., Dellinger, B., Allen, R. P., Ondo, W. G., ... Earley, C. J. (2003). Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome. *Neurology*, 61(3), 304-309.
- Connor, J. R., Wang, X. S., Allen, R. P., Beard, J. L., Wiesinger, J. A., Felt, B. T., ... Earley, C. J. (2009). Altered dopaminergic profile in the putamen and substantia nigra in restless leg syndrome. *Brain*, 132(Pt 9), 2403-2412.

- Daurat, A., Foret, J., Touitou, Y., & Benoit, O. (1996). Detrimental influence of bright light exposure on alertness, performance, and mood in the early morning. *Neurophysiol Clin*, 26(1), 8-14.
- Desautels, A., Turecki, G., Montplaisir, J., Ftouhi-Paquin, N., Michaud, M., Chouinard, V. A., ... Rouleau, G. A. (2001a). Dopaminergic neurotransmission and restless legs syndrome: a genetic association analysis. *Neurology*, 57(7), 1304-1306.
- Desautels, A., Turecki, G., Montplaisir, J., Sequeira, A., Verner, A., & Rouleau, G. A. (2001b). Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12q. *Am J Hum Genet*, 69(6), 1266-1270.
- Desautels, A., Turecki, G., Montplaisir, J., Xiong, L., Walters, A. S., Ehrenberg, B. L., ... Rouleau, G. A. (2005). Restless legs syndrome: confirmation of linkage to chromosome 12q, genetic heterogeneity, and evidence of complexity. *Arch Neurol*, 62(4), 591-596.
- Dickel, M. J., Renfrow, S. D., Moore, P. T., & Berry, R. B. (1994). Rapid eye movement sleep periodic leg movements in patients with spinal cord injury. *Sleep*, 17(8), 733-738.
- Dubocovich, M. L., Lucas, R. C., & Takahashi, J. S. (1985). Light-dependent regulation of dopamine receptors in mammalian retina. *Brain Res*, 335(2), 321-325.
- Earley, C. J., Allen, R. P., Connor, J. R., Ferrucci, L., & Troncoso, J. (2009). The dopaminergic neurons of the A11 system in RLS autopsy brains appear normal. *Sleep Med*, 10(10), 1155-1157.

- Earley, C. J., Connor, J. R., Beard, J. L., Malecki, E. A., Epstein, D. K., & Allen, R. P. (2000). Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology*, *54*(8), 1698-1700.
- Earley, C. J., Hyland, K., & Allen, R. P. (2006). Circadian changes in CSF dopaminergic measures in restless legs syndrome. *Sleep Med*, *7*(3), 263-268.
- Earley, C. J., Kuwabara, H., Wong, D. F., Gamaldo, C., Salas, R., Brasic, J., ... Allen, R. (2011). The dopamine transporter is decreased in the striatum of subjects with restless legs syndrome. *Sleep*, *34*(3), 341-347.
- Einon, D. (1997). The influence of ambient light and menstrual status on the moods of a nonclinical population of young women. *Psychosom Med*, *59*(6), 616-619.
- Eisensehr, I., Ehrenberg, B. L., Rogge Solti, S., & Noachtar, S. (2004). Treatment of idiopathic restless legs syndrome (RLS) with slow-release valproic acid compared with slow-release levodopa/benserazid. *J Neurol*, *251*(5), 579-583.
- Eisensehr, I., Wetter, T. C., Linke, R., Noachtar, S., von Lindeiner, H., Gildehaus, F. J., ... Tatsch, K. (2001). Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naive and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome. *Neurology*, *57*(7), 1307-1309.
- Ekbom, K. A. (1960). Restless legs syndrome. *Neurology*, *10*, 868-873.
- Ferri, R., Gschliesser, V., Frauscher, B., Poewe, W., & Hogl, B. (2009). Periodic leg movements during sleep and periodic limb movement disorder in patients presenting with unexplained insomnia. *Clin Neurophysiol*, *120*(2), 257-263.

- Ferri, R., Zucconi, M., Manconi, M., Bruni, O., Ferini-Strambi, L., Vandi, S., ... Plazzi, G. (2006a). Different periodicity and time structure of leg movements during sleep in narcolepsy/cataplexy and restless legs syndrome. *Sleep*, 29(12), 1587-1594.
- Ferri, R., Zucconi, M., Manconi, M., Plazzi, G., Bruni, O., & Ferini-Strambi, L. (2006b). New approaches to the study of periodic leg movements during sleep in restless legs syndrome. *Sleep*, 29(6), 759-769.
- Foulkes, N. S., Cermakian, N., Whitmore, D., & Sassone-Corsi, P. (2000). Rhythmic transcription: the molecular basis of oscillatory melatonin synthesis. *Novartis Found Symp*, 227, 5-14; discussion 15-18.
- Garcia-Borreguero, D., Egatz, R., Winkelmann, J., & Berger, K. (2006). Epidemiology of restless legs syndrome: the current status. *Sleep Med Rev*, 10(3), 153-167.
- Garcia-Borreguero, D., Larrosa, O., de la Llave, Y., Granizo, J. J., & Allen, R. (2004a). Correlation between rating scales and sleep laboratory measurements in restless legs syndrome. *Sleep Med*, 5(6), 561-565.
- Garcia-Borreguero, D., Larrosa, O., Granizo, J. J., de la Llave, Y., & Hening, W. A. (2004b). Circadian variation in neuroendocrine response to L-dopa in patients with restless legs syndrome. *Sleep*, 27(4), 669-673.
- Garnett, E. S., Firnau, G., & Nahmias, C. (1983). Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. *Nature*, 305(5930), 137-138.
- Glickman, G., Byrne, B., Pineda, C., Hauck, W. W., & Brainard, G. C. (2006). Light therapy for seasonal affective disorder with blue narrow-band light-emitting diodes (LEDs). *Biol Psychiatry*, 59(6), 502-507.

- Godau, J., Schweitzer, K. J., Liepelt, I., Gerloff, C., & Berg, D. (2007). Substantia nigra hypoechogenicity: definition and findings in restless legs syndrome. *Mov Disord*, 22(2), 187-192.
- Golden, R. N., Gaynes, B. N., Ekstrom, R. D., Hamer, R. M., Jacobsen, F. M., Suppes, T., ... Nemeroff, C. B. (2005). The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *Am J Psychiatry*, 162(4), 656-662.
- Gomez-Esteban, J. C., Zarranz, J. J., Tijero, B., Velasco, F., Barcena, J., Rouco, I., ... Ugarte, A. (2007). Restless legs syndrome in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22(13), 1912-1916.
- Hanson, M., Honour, M., Singleton, A., Crawley, A., Hardy, J., & Gwinn-Hardy, K. (2004). Analysis of familial and sporadic restless legs syndrome in age of onset, gender, and severity features. *J Neurol*, 251(11), 1398-1401.
- Hening, W., Walters, A. S., Allen, R. P., Montplaisir, J., Myers, A., & Ferini-Strambi, L. (2004). 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*, 5(3), 237-246.
- Hening, W., Walters, A. S., Wagner, M., Rosen, R., Chen, V., Kim, S., ... Thai, O. (1999). Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome. *Sleep*, 22(7), 901-912.
- Hermes, B., Hiemke, C., & Reuss, S. (1994). Day- and nighttime content of monoamines and their metabolites in the pineal gland of rat and hamster. *Neurosci Lett*, 179(1-2), 119-122.

- Hornyak, M., Feige, B., Riemann, D., & Voderholzer, U. (2006). Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev, 10*(3), 169-177.
- Hornyak, M., Feige, B., Voderholzer, U., Philipsen, A., & Riemann, D. (2007a). Polysomnography findings in patients with restless legs syndrome and in healthy controls: a comparative observational study. *Sleep, 30*(7), 861-865.
- Hornyak, M., Hundemer, H. P., Quail, D., Riemann, D., Voderholzer, U., & Trenkwalder, C. (2007b). Relationship of periodic leg movements and severity of restless legs syndrome: a study in unmedicated and medicated patients. *Clin Neurophysiol, 118*(7), 1532-1537.
- Hornyak, M., Kotterba, S., & Trendwalder, C. (2002). Consensus statement from the German Sleep Society: indications for performing polysomnography in the diagnosis and treatment of restless leg syndrome. *Sleep Med, 3*(5), 457-458.
- Inoue, M., Suhara, T., Sudo, Y., Okubo, Y., Yasuno, F., Kishimoto, T., ... Tanada, S. (2001). Age-related reduction of extrastriatal dopamine D2 receptor measured by PET. *Life Sci, 69*(9), 1079-1084.
- Kaasinen, V., Vilkmann, H., Hietala, J., Nagren, K., Helenius, H., Olsson, H., ... Rinne, J. (2000). Age-related dopamine D2/D3 receptor loss in extrastriatal regions of the human brain. *Neurobiol Aging, 21*(5), 683-688.
- Kemlink, D., Plazzi, G., Vetrugno, R., Provini, F., Polo, O., Stiasny-Kolster, K., ... Montagna, P. (2008). Suggestive evidence for linkage for restless legs syndrome on chromosome 19p13. *Neurogenetics, 9*(2), 75-82.

- Kuller, R., Ballal, S., Laike, T., Mikellides, B., & Tonello, G. (2006). The impact of light and colour on psychological mood: a cross-cultural study of indoor work environments. *Ergonomics*, *49*(14), 1496-1507.
- Lamphere, J., Young, D., Roehrs, T., Wittig, R. M., Zorick, F., & Roth, T. (1989). Fragmented sleep, daytime somnolence and age in narcolepsy. *Clin Electroencephalogr*, *20*(1), 49-54.
- Lapierre, O., & Montplaisir, J. (1992). Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: development of a scoring method. *Neurology*, *42*(7), 1371-1374.
- Lavigne, G. J., & Montplaisir, J. Y. (1994). Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians. *Sleep*, *17*(8), 739-743.
- Lavoie, S., Paquet, J., Selmaoui, B., Rufiange, M., & Dumont, M. (2003). Vigilance levels during and after bright light exposure in the first half of the night. *Chronobiol Int*, *20*(6), 1019-1038.
- Le Bars, D., Thivolle, P., Vitte, P. A., Bojkowski, C., Chazot, G., Arendt, J., et al. (1991). PET and plasma pharmacokinetic studies after bolus intravenous administration of [¹¹C]melatonin in humans. *Int J Rad Appl Instrum B*, *18*(3), 357-362.
- Lee, K. A., Zaffke, M. E., & Baratte-Beebe, K. (2001). Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron. *J Womens Health Gend Based Med*, *10*(4), 335-341.
- Lee, M. S., Choi, Y. C., Lee, S. H., & Lee, S. B. (1996). Sleep-related periodic leg movements associated with spinal cord lesions. *Mov Disord*, *11*(6), 719-722.

- Lerner, A. B., Case, J. D., Takahashi, Y., Lee, T., & Mori, W. (1958). Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes. *Journal of the American Chemical Society*, *80*, 2587.
- Levchenko, A., Provost, S., Montplaisir, J. Y., Xiong, L., St-Onge, J., Thibodeau, P., ... Rouleau, G. A. (2006). A novel autosomal dominant restless legs syndrome locus maps to chromosome 20p13. *Neurology*, *67*(5), 900-901.
- Lewy, A. J., Wehr, T. A., Goodwin, F. K., Newsome, D. A., & Markey, S. P. (1980). Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science*, *210*(4475), 1267-1269.
- Lopes, L. A., Lins Cde, M., Adeodato, V. G., Quental, D. P., de Bruin, P. F., Montenegro, R. M., Jr., ... de Bruin, V. M. (2005). Restless legs syndrome and quality of sleep in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, *28*(11), 2633-2636.
- Macchi, M. M., & Bruce, J. N. (2004). Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol*, *25*(3-4), 177-195.
- Manconi, M., Fabbrini, M., Bonanni, E., Filippi, M., Rocca, M., Murri, L., ... Ferini-Strambi, L. (2007). High prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, *14*(5), 534-539.
- Manconi, M., Govoni, V., De Vito, A., Economou, N. T., Cesnik, E., Casetta, I., ... Granieri, E. (2004). Restless legs syndrome and pregnancy. *Neurology*, *63*(6), 1065-1069.
- Manconi, M., Rocca, M. A., Ferini-Strambi, L., Tortorella, P., Agosta, F., Comi, G., ... Filippi, M. (2008). Restless legs syndrome is a common finding in multiple sclerosis and correlates with cervical cord damage. *Mult Scler*, *14*(1), 86-93.

- Manglapus, M. K., Iuvone, P. M., Underwood, H., Pierce, M. E., & Barlow, R. B. (1999). Dopamine mediates circadian rhythms of rod-cone dominance in the Japanese quail retina. *J Neurosci*, *19*(10), 4132-4141.
- Michaud, M., Chabli, A., Lavigne, G., & Montplaisir, J. (2000). Arm restlessness in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord*, *15*(2), 289-293.
- Michaud, M., Dumont, M., Paquet, J., Desautels, A., Fantini, M. L., & Montplaisir, J. (2005). Circadian variation of the effects of immobility on symptoms of restless legs syndrome. *Sleep*, *28*(7), 843-846.
- Michaud, M., Dumont, M., Selmaoui, B., Paquet, J., Fantini, M. L., & Montplaisir, J. (2004). Circadian rhythm of restless legs syndrome: relationship with biological markers. *Ann Neurol*, *55*(3), 372-380.
- Michaud, M., Lavigne, G., Desautels, A., Poirier, G., & Montplaisir, J. (2002a). Effects of immobility on sensory and motor symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord*, *17*(1), 112-115.
- Michaud, M., Paquet, J., Lavigne, G., Desautels, A., & Montplaisir, J. (2002b). Sleep laboratory diagnosis of restless legs syndrome. *Eur Neurol*, *48*(2), 108-113.
- Michaud, M., Poirier, G., Lavigne, G., & Montplaisir, J. (2001). Restless Legs Syndrome: scoring criteria for leg movements recorded during the suggested immobilization test. *Sleep Med*, *2*(4), 317-321.
- Michaud, M., Soucy, J. P., Chabli, A., Lavigne, G., & Montplaisir, J. (2002c). SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *J Neurol*, *249*(2), 164-170.

- Montplaisir, J., Boucher, S., Nicolas, A., Lesperance, P., Gosselin, A., Rompre, P., ... Lavigne, G. (1998). Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome. *Mov Disord*, *13*(2), 324-329.
- Montplaisir, J., Boucher, S., Poirier, G., Lavigne, G., Lapierre, O., & Lesperance, P. (1997). Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord*, *12*(1), 61-65.
- Montplaisir, J., Fantini, M. L., Desautels, A., Michaud, M., Petit, D., & Filipini, D. (2006). Long-term treatment with pramipexole in restless legs syndrome. *Eur J Neurol*, *13*(12), 1306-1311.
- Montplaisir, J., Lapierre, O., & Lavigne, G. (1994). Le syndrome d'impatiences musculaires: une maladie associée au ralentissement périodique ou aperiodique à l'EEG. *Neurophysiologie clinique*, *24*(2), 131-140.
- Montplaisir, J., Lorrain, D., & Godbout, R. (1991). Restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep: the primary role of dopaminergic mechanism. *Eur Neurol*, *31*(1), 41-43.
- Montplaisir, J., Michaud, M., Denesle, R., & Gosselin, A. (2000). Periodic leg movements are not more prevalent in insomnia or hypersomnia but are specifically associated with sleep disorders involving a dopaminergic impairment. *Sleep Med*, *1*(2), 163-167.
- Montplaisir, J., Nicolas, A., Denesle, R., & Gomez-Mancilla, B. (1999). Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. *Neurology*, *52*(5), 938-943.

- Mrowka, M., Jobges, M., Berding, G., Schimke, N., Shing, M., & Odin, P. (2005). Computerized movement analysis and beta-CIT-SPECT in patients with restless legs syndrome. *J Neural Transm*, *112*(5), 693-701.
- Myers, B. L., & Badia, P. (1993). Immediate effects of different light intensities on body temperature and alertness. *Physiol Behav*, *54*(1), 199-202.
- Nineb, A., Rosso, C., Dumurgier, J., Nordine, T., Lefaucheur, J. P., & Creange, A. (2007). Restless legs syndrome is frequently overlooked in patients being evaluated for polyneuropathies. *Eur J Neurol*, *14*(7), 788-792.
- O'Keefe, S. T., Gavin, K., & Lavan, J. N. (1994). Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing*, *23*(3), 200-203.
- Oertel, W. H., Benes, H., Bodenschatz, R., Peglau, I., Warmuth, R., Happe, S., ... Stiasny-Kolster, K. (2006). Efficacy of cabergoline in restless legs syndrome: a placebo-controlled study with polysomnography (CATOR). *Neurology*, *67*(6), 1040-1046.
- Ondo, W. G., He, Y., Rajasekaran, S., & Le, W. D. (2000). Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome. *Mov Disord*, *15*(1), 154-158.
- Pantaleo, N. P., Hening, W. A., Allen, R. P., & Earley, C. J. (2010). Pregnancy accounts for most of the gender difference in prevalence of familial RLS. *Sleep Med*, *11*(3), 310-313.
- Park, D. H., Kripke, D. F., & Cole, R. J. (2007). More prominent reactivity in mood than activity and sleep induced by differential light exposure due to seasonal and local differences. *Chronobiol Int*, *24*(5), 905-920.

- Parrino, L., Boselli, M., Buccino, G. P., Spaggiari, M. C., Di Giovanni, G., & Terzano, M. G. (1996). The cyclic alternating pattern plays a gate-control on periodic limb movements during non-rapid eye movement sleep. *J Clin Neurophysiol*, *13*(4), 314-323.
- Partonen, T., & Lonnqvist, J. (2000). Bright light improves vitality and alleviates distress in healthy people. *J Affect Disord*, *57*(1-3), 55-61.
- Paulus, W., & Trenkwalder, C. (2006). Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet Neurol*, *5*(10), 878-886.
- Pelletier, G., Lorrain, D., & Montplaisir, J. (1992). Sensory and motor components of the restless legs syndrome. *Neurology*, *42*(9), 1663-1666.
- Pennestri, M. H., Whitton, S., Adam, B., Petit, D., Carrier, J., & Montplaisir, J. (2006). PLMS and PLMW in healthy subjects as a function of age: prevalence and interval distribution. *Sleep*, *29*(9), 1183-1187.
- Pichler, I., Marroni, F., Volpato, C. B., Gusella, J. F., Klein, C., Casari, G., ... Pramstaller, P. P. (2006). Linkage analysis identifies a novel locus for restless legs syndrome on chromosome 2q in a South Tyrolean population isolate. *Am J Hum Genet*, *79*(4), 716-723.
- Polydefkis, M., Allen, R. P., Hauer, P., Earley, C. J., Griffin, J. W., & McArthur, J. C. (2000). Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology*, *55*(8), 1115-1121.
- Qu, S., Le, W., Zhang, X., Xie, W., Zhang, A., & Ondo, W. G. (2007). Locomotion is increased in a11-lesioned mice with iron deprivation: a possible animal model for restless legs syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol*, *66*(5), 383-388.

- Qu, S., Ondo, W. G., Zhang, X., Xie, W. J., Pan, T. H., & Le, W. D. (2006). Projections of diencephalic dopamine neurons into the spinal cord in mice. *Exp Brain Res*, 168(1-2), 152-156.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects*. Bethesda, MD: National institute of neurological disease and blindness.
- Reppert, S. M., Weaver, D. R., Rivkees, S. A., & Stopa, E. G. (1988). Putative melatonin receptors in a human biological clock. *Science*, 242(4875), 78-81.
- Reynolds, G., Blake, D. R., Pall, H. S., & Williams, A. (1986). Restless leg syndrome and rheumatoid arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 292(6521), 659-660.
- Rinne, J. O., Sahlberg, N., Ruottinen, H., Nagren, K., & Lehtikainen, P. (1998). Striatal uptake of the dopamine reuptake ligand [¹¹C]beta-CFT is reduced in Alzheimer's disease assessed by positron emission tomography. *Neurology*, 50(1), 152-156.
- Ruger, M., Gordijn, M. C., Beersma, D. G., de Vries, B., & Daan, S. (2006). Time-of-day-dependent effects of bright light exposure on human psychophysiology: comparison of daytime and nighttime exposure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 290(5), R1413-1420.
- Ruottinen, H. M., Partinen, M., Hublin, C., Bergman, J., Haaparanta, M., Solin, O., ... Rinne, J. O. (2000). An FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. *Neurology*, 54(2), 502-504.
- Saletu, B., Gruber, G., Saletu, M., Brandstatter, N., Hauer, C., Prause, W., ... Saletu-Zyhlarz, G. (2000). Sleep laboratory studies in restless legs syndrome patients

as compared with normals and acute effects of ropinirole. 1. Findings on objective and subjective sleep and awakening quality. *Neuropsychobiology*, 41(4), 181-189.

Schmidauer, C., Sojer, M., Seppi, K., Stockner, H., Hogl, B., Biedermann, B., ... Poewe, W. (2005). Transcranial ultrasound shows nigral hypoechogenicity in restless legs syndrome. *Ann Neurol*, 58(4), 630-634.

Schneider, T., & Zrenner, E. (1991). Effects of D-1 and D-2 dopamine antagonists on ERG and optic nerve response of the cat. *Exp Eye Res*, 52(4), 425-430.

Shirzadi, A. A., & Ghaemi, S. N. (2006). Side effects of atypical antipsychotics: extrapyramidal symptoms and the metabolic syndrome. *Harv Rev Psychiatry*, 14(3), 152-164.

Silber, M. H., Girish, M., & Izurieta, R. (2003). Pramipexole in the management of restless legs syndrome: an extended study. *Sleep*, 26(7), 819-821.

Sowers, J. R., & Vlachakis, N. (1984). Circadian variation in plasma dopamine levels in man. *J Endocrinol Invest*, 7(4), 341-345.

Staedt, J., Stoppe, G., Kogler, A., Munz, D., Riemann, H., Emrich, D., ... Ruther, E. (1993). Dopamine D2 receptor alteration in patients with periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus). *J Neural Transm Gen Sect*, 93(1), 71-74.

Staedt, J., Wassmuth, F., Ziemann, U., Hajak, G., Ruther, E., & Stoppe, G. (1997). Pergolide: treatment of choice in restless legs syndrome (RLS) and nocturnal myoclonus syndrome (NMS). A double-blind randomized crossover trial of pergolide versus L-Dopa. *J Neural Transm*, 104(4-5), 461-468.

- Stefansson, H., Rye, D. B., Hicks, A., Petursson, H., Ingason, A., Thorgeirsson, T. E., ... Stefansson, K. (2007). A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med*, 357(7), 639-647.
- Stiasny-Kolster, K., Kohlen, R., Moller, J. C., Trenkwalder, C., & Oertel, W. H. (2006). Validation of the "L-DOPA test" for diagnosis of restless legs syndrome. *Mov Disord*, 21(9), 1333-1339.
- Suhara, T., Fukuda, H., Inoue, O., Itoh, T., Suzuki, K., Yamasaki, T., ... Tateno, Y. (1991). Age-related changes in human D1 dopamine receptors measured by positron emission tomography. *Psychopharmacology (Berl)*, 103(1), 41-45.
- Tosini, G., & Dirden, J. C. (2000). Dopamine inhibits melatonin release in the mammalian retina: in vitro evidence. *Neurosci Lett*, 286(2), 119-122.
- Trenkwalder, C., Benes, H., Grote, L., Happe, S., Hogl, B., Mathis, J., ... Kohlen, R. (2007). Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: results from a multi-center, randomized, active controlled trial. *Mov Disord*, 22(5), 696-703.
- Trenkwalder, C., Garcia-Borreguero, D., Montagna, P., Laine, E., de Weerd, A. W., Tidswell, P., ... Ferini-Strambi, L. (2004a). Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(1), 92-97.
- Trenkwalder, C., Hening, W. A., Walters, A. S., Campbell, S. S., Rahman, K., & Chokroverty, S. (1999a). Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome. *Mov Disord*, 14(1), 102-110.

- Trenkwalder, C., Hundemer, H. P., Lledo, A., Swieca, J., Polo, O., Wetter, T. C., ... Brandenburg, U. (2004b). Efficacy of pergolide in treatment of restless legs syndrome: the PEARLS Study. *Neurology*, *62*(8), 1391-1397.
- Trenkwalder, C., & Paulus, W. (2004). Why do restless legs occur at rest?-- pathophysiology of neuronal structures in RLS. Neurophysiology of RLS (part 2). *Clin Neurophysiol*, *115*(9), 1975-1988.
- Trenkwalder, C., & Paulus, W. (2010). Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol*, *6*(6), 337-346.
- Trenkwalder, C., Stiasny, K., Pollmacher, T., Wetter, T., Schwarz, J., Kohnen, R., ... Oertel, W. H. (1995). L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. *Sleep*, *18*(8), 681-688.
- Trenkwalder, C., Walters, A. S., Hening, W. A., Chokroverty, S., Antonini, A., Dhawan, V., ... Eidelberg, D. (1999b). Positron emission tomographic studies in restless legs syndrome. *Mov Disord*, *14*(1), 141-145.
- Tribl, G. G., Asenbaum, S., Happe, S., Bonelli, R. M., Zeitlhofer, J., & Auff, E. (2004). Normal striatal D2 receptor binding in idiopathic restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep. *Nucl Med Commun*, *25*(1), 55-60.
- Turjanski, N., Lees, A. J., & Brooks, D. J. (1999). Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies. *Neurology*, *52*(5), 932-937.
- Unger, E. L., Earley, C. J., & Beard, J. L. (2009). Diurnal cycle influences peripheral and brain iron levels in mice. *J Appl Physiol*, *106*(1), 187-193.

- van Dyck, C. H., Seibyl, J. P., Malison, R. T., Laruelle, M., Wallace, E., Zoghbi, S. S., ... Hoffer, P. B. (1995). Age-related decline in striatal dopamine transporter binding with iodine-123-beta-CITSPECT. *J Nucl Med*, 36(7), 1175-1181.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Logan, J., Schlyer, D., MacGregor, R., ... Wolf, A. P. (1994). Decreased dopamine transporters with age in healthy human subjects. *Ann Neurol*, 36(2), 237-239.
- Walker, S. L., Fine, A., & Kryger, M. H. (1996). L-DOPA/carbidopa for nocturnal movement disorders in uremia. *Sleep*, 19(3), 214-218.
- Walters, A. S. (1995). Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord*, 10(5), 634-642.
- Walters, A. S., Hickey, K., Maltzman, J., Verrico, T., Joseph, D., Hening, W., ... Chokroverty, S. (1996). A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. *Neurology*, 46(1), 92-95.
- Walters, A. S., Ondo, W. G., Dreykluft, T., Grunstein, R., Lee, D., & Sethi, K. (2004). Ropinirole is effective in the treatment of restless legs syndrome. TREAT RLS 2: a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study. *Mov Disord*, 19(12), 1414-1423.
- Wetter, T. C., Collado-Seidel, V., Oertel, H., Uhr, M., Yassouridis, A., & Trenkwalder, C. (2002). Endocrine rhythms in patients with restless legs syndrome. *J Neurol*, 249(2), 146-151.

- Wetter, T. C., Stiasny, K., Kohnen, R., Oertel, W. H., & Trenkwalder, C. (1998). Polysomnographic sleep measures in patients with uremic and idiopathic restless legs syndrome. *Mov Disord*, *13*(5), 820-824.
- Whittom, S., Dauvilliers, Y., Pennestri, M. H., Vercauteren, F., Molinari, N., Petit, D., ... Montplaisir, J. (2007). Age-at-onset in restless legs syndrome: a clinical and polysomnographic study. *Sleep Med*, *9*(1), 54-59.
- Winkelman, J. W., Allen, R. P., Tenzer, P., & Hening, W. (2007). Restless legs syndrome: nonpharmacologic and pharmacologic treatments. *Geriatrics*, *62*(10), 13-16.
- Winkelman, J. W., Chertow, G. M., & Lazarus, J. M. (1996). Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*, *28*(3), 372-378.
- Winkelman, J. W., & Johnston, L. (2004). Augmentation and tolerance with long-term pramipexole treatment of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med*, *5*(1), 9-14.
- Winkelman, J. W., Sethi, K. D., Kushida, C. A., Becker, P. M., Koester, J., Cappola, J. J., ... Reess, J. (2006). Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome. *Neurology*, *67*(6), 1034-1039.
- Winkelmann, J., Muller-Myhsok, B., Wittchen, H. U., Hock, B., Prager, M., Pfister, H., ... Trenkwalder, C. (2002). Complex segregation analysis of restless legs syndrome provides evidence for an autosomal dominant mode of inheritance in early age at onset families. *Ann Neurol*, *52*(3), 297-302.
- Winkelmann, J., Schadrack, J., Wetter, T. C., Zieglgansberger, W., & Trenkwalder, C. (2001). Opioid and dopamine antagonist drug challenges in untreated restless legs syndrome patients. *Sleep Med*, *2*(1), 57-61.

- Winkelmann, J., Schormair, B., Lichtner, P., Ripke, S., Xiong, L., Jalilzadeh, S., ... Meitinger, T. (2007). Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions. *Nat Genet*, *39*(8), 1000-1006.
- Xiong, L., Montplaisir, J., Desautels, A., Barhdadi, A., Turecki, G., Levchenko, A., ... Rouleau, G. A. (2010). Family study of restless legs syndrome in Quebec, Canada: clinical characterization of 671 familial cases. *Arch Neurol*, *67*(5), 617-622.
- Yokota, T., Hirose, K., Tanabe, H., & Tsukagoshi, H. (1991). Sleep-related periodic leg movements (nocturnal myoclonus) due to spinal cord lesion. *J Neurol Sci*, *104*(1), 13-18.
- Youdim, M. B., Ben-Shachar, D., Ashkenazi, R., & Yehuda, S. (1983). Brain iron and dopamine receptor function. *Adv Biochem Psychopharmacol*, *37*, 309-321.
- Young, W. B., Piovesan, E. J., & Biglan, K. M. (2003). Restless legs syndrome and drug-induced akathisia in headache patients. *CNS Spectr*, *8*(6), 450-456.
- Yunus, M. B., & Aldag, J. C. (1996). Restless legs syndrome and leg cramps in fibromyalgia syndrome: a controlled study. *BMJ*, *312*(7042), 1339.
- Zawilska, J. B. (1994). The role of dopamine in the regulation of melatonin biosynthesis in vertebrate retina. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, *54 Suppl*, 47-56.
- Zeitzer, J. M., Dijk, D. J., Kronauer, R., Brown, E., & Czeisler, C. (2000). Sensitivity of the human circadian pacemaker to nocturnal light: melatonin phase resetting and suppression. *J Physiol*, *526 Pt 3*, 695-702.

- Zhao, H., Zhu, W., Pan, T., Xie, W., Zhang, A., Ondo, W. G., ... Le, W. (2007). Spinal cord dopamine receptor expression and function in mice with 6-OHDA lesion of the A11 nucleus and dietary iron deprivation. *J Neurosci Res*, 85(5), 1065-1076.
- Zimmermann, R. C., Krahn, L., Klee, G., Delgado, P., Ory, S. J., & Lin, S. C. (1994). Inhibition of presynaptic catecholamine synthesis with alpha-methyl-para-tyrosine attenuates nocturnal melatonin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 79(4), 1110-1114.
- Zisapel, N. (2001). Melatonin-dopamine interactions: from basic neurochemistry to a clinical setting. *Cell Mol Neurobiol*, 21(6), 605-616.
- Zucconi, M., Ferri, R., Allen, R., Baier, P. C., Bruni, O., Chokroverty, S., ... Terzano, M. G. (2006). 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*, 7(2), 175-183.