

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 11 octobre 2024
Par Mme JEANJACQUOT Margaux**

**LE SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS D'ORIGINE
IATROGENE : UNE REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE**

Membres du jury:

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas SIMON, Pharmacien – Professeur des Universités
– Praticien Hospitalier ; *Faculté de Pharmacie, Université de Lille, Centre Hospitalier
Universitaire de Lille*

Directeur, conseiller de thèse :

Madame le Docteur Johana BENE, Pharmacien – Praticien Hospitalier ; *Centre
Hospitalier Universitaire de Lille, Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille*

Assesseurs :

Madame le Docteur Morgane MASSE, Pharmacien – Maître de Conférences des
Universités – Praticien Hospitalier ; *Faculté de Pharmacie, Université de Lille, Centre
Hospitalier Universitaire de Lille*

Monsieur de Professeur Dominique DEPLANQUE, Neurologue – Pharmacologue
– Professeur des Universités – Praticien Hospitalier ; *Faculté de Médecine, Université de
Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 11 octobre 2024
Par Mme JEANJACQUOT Margaux**

**LE SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS D'ORIGINE
IATROGENE : UNE REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE**

Membres du jury:

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas SIMON, Pharmacien – Professeur des Universités
– Praticien Hospitalier ; *Faculté de Pharmacie, Université de Lille, Centre Hospitalier
Universitaire de Lille*

Directeur, conseiller de thèse :

Madame le Docteur Johana BENE, Pharmacien – Praticien Hospitalier ; *Centre
Hospitalier Universitaire de Lille, Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille*

Assesseurs :

Madame le Docteur Morgane MASSE, Pharmacien – Maître de Conférences des
Universités – Praticien Hospitalier ; *Faculté de Pharmacie, Université de Lille, Centre
Hospitalier Universitaire de Lille*

Monsieur de Professeur Dominique DEPLANQUE, Neurologue – Pharmacologue
– Professeur des Universités – Praticien Hospitalier ; *Faculté de Médecine, Université de
Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40

REDACTION
Audrey Hennebelle
Assistante de direction

VERIFICATION
Cyrille Porta
Responsable des
Services

APPROBATION
Delphine Allorge
Doyen

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services
FABRE

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Bertrand DÉCAUDIN
Anne-Valérie CHIRIS-

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Damien CUNY
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Valentin ROUSSEL

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable des Services
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELI

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
------	-----	--------	------------------------	-------------

Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86

Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	

M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	

Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	
-----	--------	-------	-------------------------------	--

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

L'université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Nicolas Simon, de me faire l'honneur de présider ce jury. Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Johana Béné, de m'avoir permis de travailler sur ce sujet qui me tient à cœur. Je te remercie infiniment pour ta gentillesse, ta pédagogie, tes conseils avisés, ta disponibilité et pour ton implication dans la réalisation de cette thèse. Je te remercie également de m'avoir fait découvrir la pharmacovigilance lors de mon externat. Je t'exprime toute ma reconnaissance et je t'adresse mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Morgane Masse, d'avoir accepté d'intégrer ce jury. Je te remercie pour l'intérêt que tu as porté à ce travail, pour ta bienveillance et ta bonne humeur. J'ai été ravie de travailler à tes côtés durant un semestre. Soit assurée de toute mon estime.

A Monsieur le Professeur Dominique Deplanque, d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous prie d'agréer l'expression de ma plus grande reconnaissance.

A Madame Adeline Passard de la Bibliothèque Universitaire Santé de Lille, pour le temps accordé à l'accompagnement de cette thèse et pour vos précieux conseils. Je vous témoigne ici toute ma reconnaissance.

A l'équipe du CRPV de Lille et aux équipes des pharmacies de l'Hôpital St Philibert et St Vincent de Paul, du Centre Oscar Lambret, des CH d'Hazebrouck, de Lens et du CHU de Lille. Un immense merci pour tout ce que vous m'avez transmis au cours de mon internat et pour tous les bons moments partagés. Vous avez joué un rôle majeur dans la construction du professionnel de santé que je suis et que je tends encore à être.

Aux professeurs de la faculté de pharmacie de Lille pour leurs enseignements et leur accompagnement au cours de ce long cursus universitaire. Soyez assurés de mon profond respect.

A mes parents et mon frère Quentin, de m'avoir toujours soutenue et accompagnée dans les étapes importantes de ma vie. Merci pour vos encouragements et votre amour. J'espère vous rendre fiers.

A ma tante Sylvie pour ton soutien et les week-ends révisions passés chez toi.

A mes grands-parents, Claudette et André, de m'avoir appris l'importance du travail et de la persévérance. C'est en grande partie à vous que je dois ma réussite. Merci

pour toutes vos pensées et vos encouragements. Un remerciement plus particulier à mon papi qui m'a très largement inspiré cette thèse.

A ma belle famille, que je considère comme la mienne, pour tous les moments de partage et de bonheur. Merci pour votre soutien depuis le début. J'ai trouvé auprès de vous une deuxième famille.

Au reste de ma famille, merci pour votre soutien, de près comme de loin.

A la team pharma d'officine : Chloé, Mathilde, Alicia, Eloïse, Louise et Elise. Je suis tellement heureuse d'avoir partagé toutes ces belles années à vos côtés. A nos soirées, à nos cours de sport, à nos fous rires, à tous les bons moments passés ensemble, et à tous ceux qui restent à venir.

A mes co-internes et amis qui ont marqué mon internat : Céline, Romain, Perrine, Lydia, Caro, Charlotte M, Charlotte H, Aurianne, Jeanne, Benjamin, Antoine, Pierre B, Pierre M, Yann, Ali, Aymeric, Camille, Juliette, Neïla et tous les autres. Je suis si reconnaissante de vous avoir rencontré et d'avoir partagé des moments uniques avec vous.

A mes amis de longue date : à Antoine pour ta bonne humeur, ta folie et pour les week-ends toujours aussi réussis et à Floriane pour ton amitié infaillible malgré l'éloignement parfois.

A Chloé et Claude pour leur douceur et leur réconfort.

A Raphaël, mon partenaire de vie, pour ta présence et ton amour au quotidien. Merci pour ton soutien infaillible depuis 10 ans maintenant. Merci d'avoir été là dans les moments difficiles et d'avoir tenu bon pour nous deux. J'ai énormément de chance de t'avoir à mes côtés. A nos merveilleux souvenirs et à notre avenir ensemble. Je t'aime infiniment et j'ai tellement hâte d'enfin devenir ta femme !

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	19
INTRODUCTION.....	21
1. LE SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS.....	21
1.1. DEFINITION ET HISTOIRE.....	21
1.2. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	21
1.3. PHYSIOPATHOLOGIE.....	22
1.3.1. Les facteurs génétiques.....	22
1.3.2. Le système dopaminergique.....	23
1.3.3. L'homéostasie du fer.....	23
1.4. COMPLICATIONS ET RETENTISSEMENT QUOTIDIEN.....	24
1.5. DIAGNOSTIC.....	24
1.6. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	27
1.6.1. Traitement non médicamenteux.....	28
1.6.2. Traitement médicamenteux.....	28
2. LE SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS D'ORIGINE IATROGENE.....	31
2.1. LA IATROGENIE MEDICAMENTEUSE.....	31
2.2. LE SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS ET LA IATROGENIE MEDICAMENTEUSE.....	32
3. OBJECTIF.....	32
METHODOLOGIE.....	33
1. METHODOLOGIE PRISMA.....	33
2. SELECTION DES MOTS CLES.....	34
3. ELABORATION DES EQUATIONS DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE.....	36
4. DEFINITION DES CRITERES D'INCLUSION/EXCLUSION.....	36
5. CONSTITUTION DU CORPUS INITIAL, DU CORPUS DE DOUBLONNE ET DU CORPUS FILTRE.....	37
6. ETUDE DES ARTICLES INCLUS ET DETERMINATION DE LA QUALITE DES ARTICLES.....	38
RESULTATS.....	39
1. DIAGRAMME DES FLUX.....	39
2. ANALYSE DES ARTICLES.....	40
2.1. QUALITE DES ARTICLES.....	40
2.2. LES MEDICAMENTS CONNUS POUR INDUIRE OU EXACERBER UN SJSR.....	40
2.2.1. Les antidépresseurs.....	41
2.2.2. Les antipsychotiques.....	48
2.2.3. Les antiémétiques anti dopaminergiques.....	53
2.2.4. Les antihistaminiques H1.....	56
2.2.5. L'oxybate de sodium.....	58

2.2.6. La trimétazidine.....	59
2.2.7. Hormonothérapie anti androgénique : enzalutamide et apalutamide.....	59
2.2.8. La mélatonine.....	60
2.3. LES MEDICAMENTS NON CONNUS POUR INDUIRE OU EXACERBER UN SJSR.....	61
2.3.1. Les antiépileptiques.....	61
2.3.2. Le carbonate de lithium.....	62
2.3.3. La lévothyroxine.....	63
2.3.4. Les anticancéreux.....	64
2.3.5. Les estrogènes.....	67
2.3.6. Les antibiotiques.....	67
2.3.7. Les anesthésiques.....	68
2.3.8. Les antimigraineux.....	72
2.3.9. L'interféron alpha.....	73
2.3.10. Les médicaments à visée cardio-vasculaire.....	74
2.3.11. Les Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS).....	75
2.3.12. Les antihistaminiques H2.....	76
2.3.13. Les Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).....	77
2.3.14. Les autres médicaments.....	78
DISCUSSION.....	80
1. SYNTHESE DES RESULTATS.....	80
2. FORCES ET LIMITES.....	81
3. CONCORDANCES DES DONNEES / CONFRONTATION A LA LITTERATURE.....	82
CONCLUSION.....	87
BIBLIOGRAPHIE.....	88
ANNEXES.....	100

Liste des abréviations

5-HT : 5-HydroxyTryptamine (sérotonine)
ADT : Antidépresseurs Tricycliques
AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMPA : Acide alpha-Amino-3-hydroxy-5-Methyl-4-isoxazole-Propionate
ATP : Adénosine TriPhosphate
BHE : Barrière Hémato Encéphalique
CGRP : Peptide Relié au Gène de la Calcitonine
CRPV : Centres Régionaux de PharmacoVigilance
CSP : Code de la Santé Publique
CYP : Cytochrome P450
DSM : Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders
EPO Beta : MéthoxyPolyéthylèneGlycolEpoïétine Beta
GABA : Acide γ -aminobutyrique
GHB : Gamma-HydroxyButyrate
GRADE : Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAS : Haute Autorité de Santé
HeTOP : Health Terminology/Oncology Portal
IA : Inhibiteurs de l'Aromatase
IC : Intervalle de Confiance
ICSD : Classification Internationale des Troubles du Sommeil
IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion
IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons
IRC : Insuffisance Rénale Chronique
IRLSSG : International Restless Legs Syndrome Study Group
ISRNA : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
IV : Intra Veineuse
LCR : Liquide Céphalo Rachidien
MeSH : Medical Subject Headings
MHPG : 3-Méthoxy-4-HydroxyPhénylGlycol

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

P-gp : Glycoprotéine P

PLM : Mouvements Périodiques des Membres Inférieurs (Periodic Limb Movements)

PRISMA : Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses

RGO : Reflux Gastro Œsophagien

RR : Risque Relatif

SARS-COV2 : Coronavirus 2 du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

SFRMS : Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil

SJSR : Syndrome des jambes sans repos

SNC : Système nerveux central

WOS : Web Of Science

Introduction

1. Le syndrome des jambes sans repos

1.1. Définition et histoire

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est une affection neurologique chronique caractérisée par des symptômes sensorimoteurs, en particulier le besoin impérieux de bouger les membres inférieurs, associé à une sensation désagréable et inconfortable. Ces symptômes, survenant au repos et majorés la nuit, sont temporairement soulagés par le mouvement (1). Cette pathologie a initialement été décrite au XVII^{ème} siècle par le neurologue Sir Thomas Willis, puis plus tard par d'autres médecins comme Wittmack ou encore Gille de la Tourette. C'est au XX^{ème} siècle, dans les années 50, que la nosographie complète a été établie par Karl Axel Ekbom, qui a proposé pour la première fois le terme de « syndrome des jambes de repos » (2). En référence à ces médecins, le SJSR est également appelé le syndrome de Willis-Ekbom, le syndrome de Wittmaack-Ekbom mais aussi le syndrome d'impatience des membres inférieurs.

1.2. Données épidémiologiques

Le SJSR est l'une des pathologies neurologiques les plus fréquentes, bien qu'elle soit encore peu connue et sous-diagnostiquée (1,3). Les données de prévalence retrouvées dans la littérature sont hétérogènes du fait de la difficulté à estimer de manière précise cette dernière au sein de la population générale. Cela s'expliquerait par le caractère subjectif du SJSR, la diversité des manifestations cliniques, l'évolution des critères diagnostiques non consensuels dans le temps ou encore les différentes méthodologies utilisées dans les études épidémiologiques. Ainsi, dans la population générale adulte d'Europe occidentale et d'Amérique du Nord, la prévalence est comprise entre 4 et 29% avec une moyenne de 14,5% +/- 8%. En France, la prévalence est, quant à elle, estimée, à 8,5% de la population générale (1).

Les divers facteurs influençant la prévalence sont :

- Le sexe : les femmes semblent plus touchées que les hommes avec un sex-ratio femme/homme de $1,61 \pm 0,35$ (3) ;
- L'âge : la prévalence augmente avec l'âge(1) avec un âge moyen d'apparition des symptômes pour les formes idiopathiques entre 33,7 et 35,4 ans (4) ;
- L'ethnie : les caucasiens semblent davantage touchés (1) ;
- La sévérité du SJSR : 3,1% de la population présente un SJSR de fréquence mensuelle, 2,5% hebdomadaire et 1,9% quotidienne (2) ;
- Les comorbidités : la prévalence augmente en cas d'insuffisance rénale chronique (IRC), d'anémie par carence martiale ou encore de grossesse.

De plus, la population pédiatrique est également touchée par ce syndrome avec une prévalence estimée entre 2 et 4% et allant jusqu'à 15 à 35% en cas de trouble du déficit de l'attention et hyperactivité. Des antécédents familiaux de SJSR sont notamment retrouvés dans 71-80% des cas pédiatriques (2,3).

Enfin, il existe deux formes de SJSR qu'il est important de distinguer afin d'assurer la prise en charge optimale des patients : d'une part, la forme idiopathique (dite primaire ou familiale) d'origine génétique et dont la symptomatologie apparaît précocement, et d'autre part, la forme secondaire, plus tardive et liée à certaines comorbidités telles que l'IRC, l'anémie par carence martiale, le diabète, la fibromyalgie, la maladie de Parkinson, l'hypothyroïdie ou encore la grossesse. Le SJSR secondaire peut également être provoqué ou exacerbé par des facteurs favorisants tels que les excitants (tabac, café, thé, alcool, activité physique trop tard le soir), le stress, la fatigue ou encore par certains médicaments (5).

1.3. Physiopathologie

La physiopathologie du SJSR est complexe et n'est pas encore entièrement élucidée. Trois mécanismes prédominants semblent cependant être impliqués : les facteurs génétiques, le système dopaminergique et l'homéostasie du fer.

1.3.1. Les facteurs génétiques

Il existe un contexte génétique fort chez les patients présentant un SJSR. En effet, une histoire familiale est classiquement retrouvée chez plus de 40 % d'entre

eux et 20% des patients aurait un apparenté du 1^{er} degré atteint du SJSR. La transmission peut être autosomique, dominante ou récessive. Plusieurs études ont par ailleurs identifié des facteurs de prédisposition génétiques tels que la présence de variants introniques codant les gènes MEIS1, BTBD9, MAP2K5 et/ou LBXCOR1 (2).

1.3.2. Le système dopaminergique

Le SJSR semble également lié à une anomalie du fonctionnement de la dopamine qui est une hormone et un neurotransmetteur intervenant dans la transmission neuronale et dans la régulation des mouvements. Cette hypothèse est confirmée par une réponse au traitement dopaminergique chez la majorité des patients (60-70%). Les mécanismes précis de l'implication de la dopamine dans le SJSR sont encore méconnus bien que 3 hypothèses soient majoritairement évoquées : d'une part l'augmentation de la synthèse, de la libération et du turn-over de la dopamine par augmentation de la synthèse de tyrosine hydroxylase, ce qui induirait une diminution de sensibilité aux récepteurs dopaminergiques, d'autre part, la diminution de la recapture de la dopamine au niveau des synapses et/ou au niveau post-synaptique. Enfin, un déficit en transporteur de la dopamine au niveau du striatum des noyaux gris centraux est également suspecté (6).

Ces données ont été confirmées au niveau neuropathologique avec la mise en évidence chez l'Homme en post-mortem d'une diminution des récepteurs D2, associée à une augmentation de la tyrosine hydroxylase dans le locus niger, comme dans le modèle animal de carence en fer. Il s'agirait ainsi d'un état hyperdopaminergique pré-synaptique associé à une carence en fer dans certaines régions cibles du cerveau, qui pourrait entraîner une internalisation en post-synaptique des récepteurs D2 (2).

1.3.3. L'homéostasie du fer

Comme évoqué ci-dessus, le fer semble également jouer un rôle majeur dans la physiopathologie du SJSR. De manière générale, le fer est impliqué dans la modulation de la transmission des systèmes monoaminergiques et plus particulièrement dans la synthèse de la dopamine et de la sérotonine. Le fer, sous forme d'ion ferreux Fe^{2+} , est notamment le cofacteur intervenant dans l'hydroxylation de la tyrosine en dopamine par la tyrosine hydroxylase au niveau du système nerveux central (SNC). Ainsi, une diminution du taux de fer central, et non pas la réserve en fer globale, provoquerait une dérégulation de la transmission

dopaminergique, probablement à l'origine des symptômes sensorimoteurs du SJSR. Plusieurs études montrant un déficit régional en fer dans certains noyaux gris centraux, en particulier au niveau de la substance noire, du putamen et du noyau caudé, ont suggéré une perturbation du transport du fer au niveau de la barrière hémato-encéphalique (BHE) et au niveau des neurones, par diminution des récepteurs de la transferrine au niveau de ces neurones (2). De plus, l'amélioration des symptômes de SJSR après traitement d'une carence martiale par supplémentation ferrique conforte l'hypothèse de l'implication du fer dans ce syndrome.

1.4. Complications et retentissement quotidien

Le SJSR s'accompagne d'un retentissement important sur la qualité de vie des patients avec des conséquences sociales et professionnelles notables. Par exemple, 75% d'entre eux se plaignent d'une perturbation du sommeil (diminution de la durée du sommeil, réveils précoces, difficulté d'endormissement, difficulté à maintenir le sommeil et somnolence diurne). Ils rapportent également une diminution des performances, d'énergie et de vitalité, l'apparition de troubles de l'attention et de la cognition ainsi que des troubles de l'anxiété et de l'humeur. En effet, le SJSR augmenterait par exemple le risque de dépression. Le SJSR peut s'accompagner également de complications cardio-vasculaires (hypertension artérielle, diabète, obésité, syndrome métabolique, accident vasculaire cérébral) pouvant s'expliquer par l'augmentation de la pression artérielle systolique et diastolique et l'augmentation de la fréquence cardiaque au tout début des mouvements (7–9). Le SJSR ne se limite donc pas aux simples symptômes sensorimoteurs.

1.5. Diagnostic

Le diagnostic du SJSR est essentiellement clinique et ne nécessite pas systématiquement de bilan complémentaire. En revanche, il est parfois complexe car les symptômes peuvent être confondus avec ceux de certaines affections neurologiques ou même vasculaires. De plus, le SJSR est sous diagnostiqué et le diagnostic se pose en général avec un retard de 10 ans après le début des premiers symptômes.

Les critères diagnostiques du SJSR ont largement évolué avec le temps. Les principaux critères utilisés sont ceux proposés par la Classification Internationale des

Troubles du Sommeil (ICSD-3) et de l'International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG). De plus, un consensus français sur le syndrome des jambes sans repos a été émis en 2018, sous l'égide de la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil (SFRMS), décrivant notamment 5 critères diagnostiques : 4 critères cliniques permettant de poser le diagnostic positif et 1 critère d'élimination de diagnostic différentiel (2). Ces critères sont présentés dans le tableau suivant (**Tableau 1**).

Tableau 1: Description des critères diagnostiques du SJSR selon le consensus français sous l'égide de la SFRMS.

Critère	Typologie	Description
1	Clinique	Besoin impérieux de bouger les jambes, généralement associé ou lié à des sensations inconfortables et désagréables dans les jambes
2	Clinique	Apparition ou aggravation pendant une période de repos ou d'inactivité (par exemple en position allongée ou assise) du besoin impérieux de bouger les jambes et des sensations inconfortables et désagréables
3	Clinique	Amélioration partielle ou complète du besoin de bouger par un mouvement, tels que l'étirement ou la marche, au moins aussi longtemps que dure cette activité, du besoin impérieux de bouger les jambes et des sensations inconfortables et désagréables
4	Clinique	Apparition ou l'aggravation le soir ou la nuit plutôt que pendant la journée du besoin impérieux de bouger les jambes et des sensations inconfortables et désagréables.
5	Elimination de diagnostic différentiel	- Inconfort positionnel, mouvements inconscients des membres - Akathisie iatrogène - Myoclonies d'endormissement - Ostéoarticulaires : arthrite, blessure de jambe - Vasculaires : œdème, insuffisance veineuse, artériopathie des membres inférieurs, ischémie, acrosyndromes - Neurologiques : crampes musculaires, neuropathie périphérique, radiculopathie, myalgie, myélopathie, myopathie, tremblement orthostatique - Chez l'enfant : douleurs de croissance, symptômes d'hyperactivité et d'inattention.

La description des symptômes par le patient inclut l'histoire de la maladie, la qualification des sensations, leur localisation précise, leur évolution au cours du nycthémère et dans le temps, leur fréquence de survenue et leur retentissement clinique. Les symptômes sont souvent décrits comme des décharges électriques (43 %), picotements (30 %), brûlures (29 %), fourmillements (27 %) ou démangeaisons. Ils sont aussi décrits comme énervants (18 %), agaçants ou même insupportables. La moitié des patients décrivent une gêne et l'autre moitié des douleurs. Les symptômes prédominent généralement à la partie supérieure et postérieure des mollets mais peuvent également atteindre les cuisses, les pieds et les membres supérieurs. Ils sont le plus souvent localisés en profondeur, bilatéraux et symétriques. Les symptômes débutent ou s'aggravent pendant la période de repos ou d'inactivité et sont partiellement ou totalement soulagés par le mouvement. Les variations de sensations suivent le rythme circadien avec un pic autour de minuit/1h puis une diminution de leur intensité au fur et à mesure de la nuit (2).

De plus, les cliniciens peuvent également se baser sur un critère de support pour affirmer le diagnostic qui est la présence de mouvements périodiques de membres inférieurs (PLM), présents dans 90% des cas de SJSR (10). Il s'agit de mouvements de triple flexion des membres inférieurs survenant au cours de la veille ou du sommeil et suivant également le rythme circadien. Ils peuvent être détectés à l'interrogatoire ou avec un électromyogramme jambier. A noter également que la polysomnographie est parfois utile pour affirmer le diagnostic et pour éliminer les diagnostics différentiels mais elle n'est pas indispensable.

Lorsque le diagnostic positif est posé, il doit être complété par un bilan neurologique et une recherche de carence martiale. Enfin, une fois le diagnostic de SJSR posé, il est essentiel de phénotyper le syndrome en déterminant sa sévérité et son mode évolutif (progressif, stable, en amélioration, rémittent) afin de pouvoir apprécier la nécessité ou non d'instaurer un traitement médicamenteux et ses modalités. La présence d'une carence martiale et de facteurs favorisants doivent également être recherchée.

Enfin, la sévérité du SJSR est évaluée grâce au score de sévérité sur 40 points, proposé par l'IRLSSG et basé sur 10 questions. Il permet de qualifier le syndrome de léger (score de 1 à 10), modéré (11 à 20), sévère (21 à 30) ou très sévère (31 à 40). L'arbre diagnostique pour le SJSR, proposé par le consensus français sous l'égide de la SFRMS, est reporté ci-dessous (**Figure 1**).

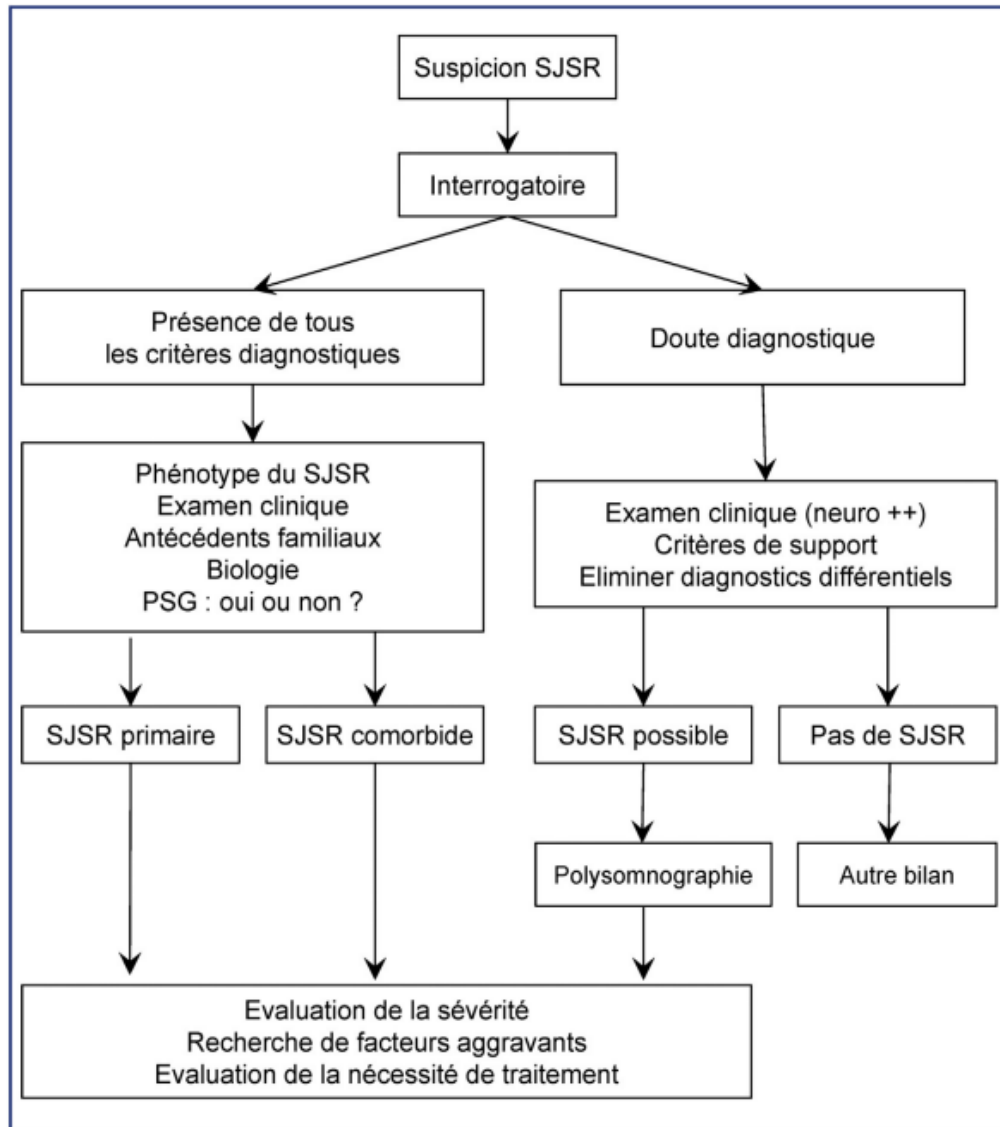


Figure 1 : Arbre diagnostique du SJSR proposé par le consensus français sous l'égide de la SFRMS (2).

1.6. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge du SJSR ne doit être envisagée qu'après la pose d'un diagnostic de certitude.

1.6.1. Traitement non médicamenteux :

L'éviction de facteurs aggravants et les diverses mesures hygiéno-diététiques suivantes permettent de minimiser les symptômes du SJSR :

- Limitation des excitants : café, thé, alcool, nicotine ;
- Création d'un environnement favorable à l'endormissement : appliquer des horaires fixes de coucher et de lever, ne pas surchauffer la chambre, éviter les activités excitantes comme le sport ou les écrans en fin de journée, favoriser les activités relaxantes ou nécessitant une certaine concentration avant le coucher (11), si possible avancer l'horaire d'endormissement pour éviter que le pic des symptômes ne survienne au moment de l'endormissement ;
- Prise en charge mécanique les douleurs : massage des jambes, utilisation de poches de froid ou de chaud ;
- Pratique d'une activité physique modérée et régulière (5).

De plus, certains patients se tournent également vers des médecines alternatives complémentaires telles que les massages-kinésithérapie, l'acupuncture ou encore la phytothérapie.

Enfin, certains médicaments peuvent induire ou exacerber un SJSR. Ils doivent alors être identifiés par les professionnels de santé et, si cela est possible, arrêtés.

1.6.2. Traitement médicamenteux

Pour les patients avec une forme modérée, sévère ou très sévère de SJSR sans carence martiale ou avec une supplémentation ferrique insuffisamment efficace, un traitement médicamenteux en monothérapie et à la plus petite dose efficace peut être envisagé. Il n'existe actuellement pas de traitement curatif pour soigner le SJSR et la prise en charge médicamenteuse repose uniquement sur l'utilisation de traitements symptomatiques. Le choix du traitement de première intention est guidé à la fois par la clinique du patient, ses comorbidités, et par la prise en compte des effets indésirables, aussi bien à court qu'à long terme.

Quel que soit le traitement choisi, il doit être administré une à deux heures avant l'apparition des symptômes. La prescription initiale médicale n'est pas soumise à des restrictions particulières (hormis pour les stupéfiants) bien qu'il soit

préférable qu'elle soit réalisée par un neurologue ou un médecin spécialiste exerçant dans un centre de sommeil et un suivi rapproché en début de traitement par un médecin spécialisé est nécessaire.

Lorsqu'un traitement apparaît inefficace ou peu efficace, il est possible de changer de classe thérapeutique ou bien de proposer une bithérapie afin d'éviter de trop augmenter les doses et de tendre vers une balance bénéfice/risque défavorable.

Trois classes médicamenteuses sont classiquement utilisées : les agonistes dopaminergiques, certains antiépileptiques et certains opioïdes.

1.6.2.1. Les agents dopaminergiques

Les agents dopaminergiques comportent la lévodopa et les agonistes dopaminergiques. Bien que plusieurs études randomisées contre placebo aient prouvé l'efficacité de la lévodopa dans le SJSR, son utilisation n'est plus recommandée en raison du risque d'automédication abusive et du risque de syndrome d'augmentation (qui est un phénomène de réponse paradoxale au-delà d'une certaine posologie). Les agonistes dopaminergiques sont quant à eux classés en deux groupes : les dérivés de l'ergot de seigle, non recommandés dans le traitement du SJSR en raison de leurs effets secondaires potentiellement graves (valvulopathie cardiaque, fibrose hépatique, pulmonaire, rétropéritonéale et péricardique) et les non-ergotés. Actuellement la rotigotine, le ropinirole et le pramipexole ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France pour le traitement du SJSR mais aucun n'est à ce jour remboursé dans cette indication. De plus, chez les patients avec un SJSR modéré à très sévère, les agonistes dopaminergiques ne sont plus forcément considérés comme le traitement de première intention. Ils peuvent être par exemple réservés aux formes très sévères de SJSR, aux patients ayant une dépression comorbide, aux patients insuffisants rénaux ou encore aux patients ayant un SJSR accompagné de mouvements périodiques au cours du sommeil à la polysomnographie. Ils possèdent en effet une efficacité remarquable et reconnue à la fois sur les symptômes du SJSR et les PLM souvent associés au SJSR.

Ces traitements, également indiqués dans la maladie de Parkinson, sont en général mieux tolérés dans le SJSR, possiblement du fait de posologies plus basses et d'une prévalence des comorbidités plus faible que dans la maladie de Parkinson. Leurs effets secondaires, d'intensité faible à modérée, sont les suivants : syndrome de dérégulation dopaminergique (troubles du contrôle des impulsions), nausées, céphalées, somnolence, hypotension orthostatique, confusion, agitation ou encore

hallucinations. Ces effets sont rapportés chez 23 % des patients et sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement ou à la diminution des doses. Cependant, la marge thérapeutique de ces agents dopaminergiques peut être limitée par la survenue d'un syndrome d'augmentation.

1.6.2.2. Les anti-épileptiques

Certains antiépileptiques sont utilisés en dehors de l'AMM comme les gabapentinoïdes qui sont des ligands $\alpha 2\delta$ (gabapentine et prégabaline) ou encore le clonazépam qui est une benzodiazépine, plusieurs études ayant montré leur efficacité sur les symptômes du SJSR. Du fait de leurs propriétés antalgiques, sédatives et anxiolytiques, les ligands $\alpha 2\delta$ peuvent même être proposés en première intention chez les patients présentant un SJSR à composante douloureuse, un SJSR associé à une insomnie ou encore chez les patients ayant un trouble anxieux généralisé ou des antécédents de troubles du contrôle des impulsions d'après l'IRLSSG. De plus, les ligands $\alpha 2\delta$ semblent avoir un meilleur profil de tolérance sur le long cours que les agents dopaminergiques car ils n'induisent pas ou peu de syndrome d'augmentation (11).

1.6.2.3. Les opioïdes

Pendant de nombreuses années, les opioïdes ont été utilisés empiriquement comme un traitement alternatif du traitement du SJSR. Malgré une efficacité reconnue depuis longtemps, peu d'études ont évalué l'efficacité des opioïdes sur les symptômes du SJSR. Les opioïdes de palier 2, en particulier le tramadol et la codéine, peuvent être utilisés, soit de façon ponctuelle, soit au long cours, ou encore en association avec d'autres familles thérapeutiques pour les formes modérées, sévères à très sévères du SJSR. Les opioïdes de palier 3, en particulier l'association oxycodone-naloxone sont, quant à eux, réservés aux formes très sévères du SJSR et à celles résistantes aux autres classes médicamenteuses (11).

Pour finir, la prise en charge médicamenteuse du SJSR est résumée dans le logigramme ci-dessous, émis par le consensus français sous l'égide de la SFRMS (**Figure 2**).

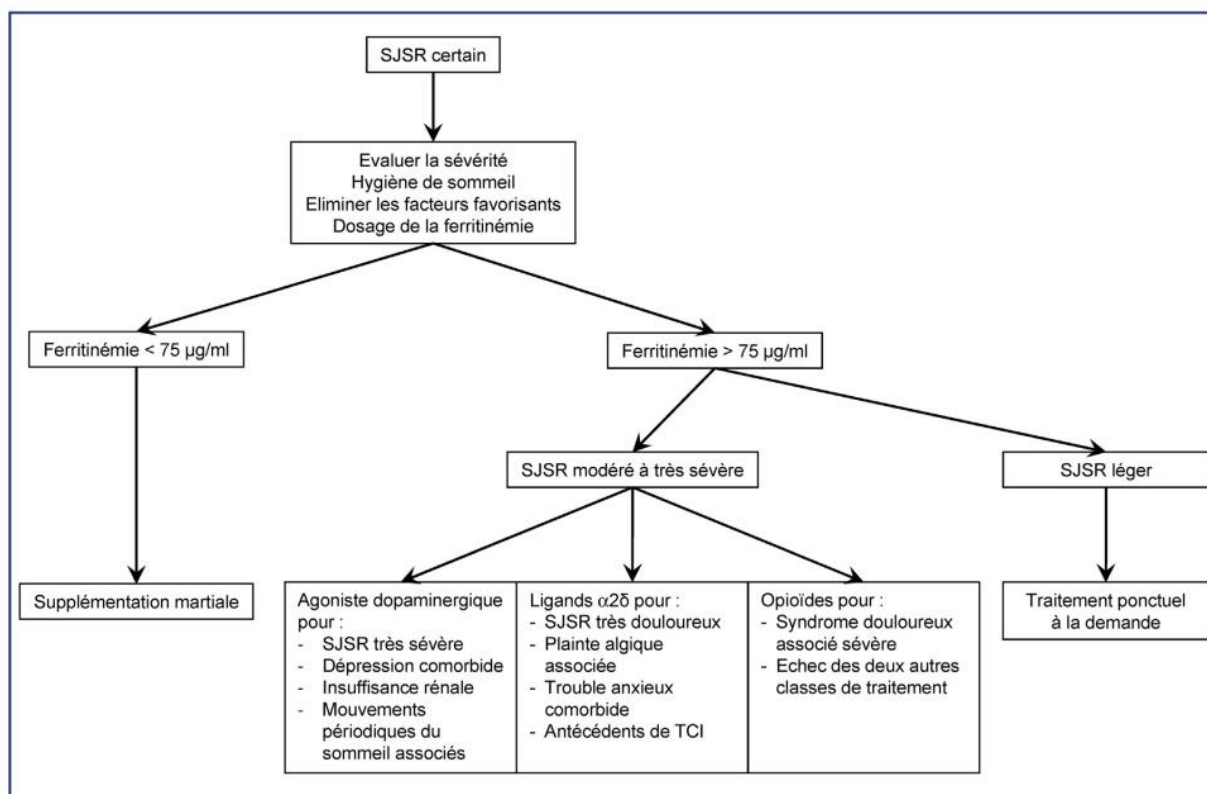


Figure 2 : Prise en charge médicamenteuse du SJSR proposé par le consensus français sous l'égide de la SFRMS (11).

2. Le syndrome des jambes sans repos d'origine iatrogène

2.1. La iatrogénie médicamenteuse

Le Code de la Santé Publique (CSP) définit le médicament comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'Homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques. » Cette définition met en avant le bénéfice attendu de l'utilisation de ces produits de santé or l'usage des médicaments n'est pourtant pas dénué de risque.

Le terme « iatrogénie » tire son origine étymologique du grec ancien « iatros » qui signifie « médecin » et « genesis » qui signifie « engendré par ». La iatrogénie signifie donc littéralement « ce qui est provoqué par le médecin ». Ainsi, la iatrogénie au sens large se définit, selon le Ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités,

comme l' « ensemble des conséquences néfastes pour la santé, potentielles ou avérées, résultant de l'intervention médicale (erreur de diagnostic, prévention ou prescription inadaptée, complications d'un acte thérapeutique) ou de recours aux soins ou de l'utilisation d'un produit de santé ». Dans cette définition, la notion de médicament est largement présente de part le terme « prescription » ou encore « produit de santé ». On parle donc aussi couramment de la iatrogénie médicamenteuse. De cette façon, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini en 1969 la iatrogénie médicamenteuse comme « toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l'Homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement ».

2.2. Le syndrome des jambes sans repos et la iatrogénie médicamenteuse

Comme mentionné précédemment, certains médicaments sont susceptibles d'induire ou d'aggraver un SJSR. On parle alors de SJSR d'origine iatrogène. La prévalence de cette cause secondaire de SJSR n'est actuellement pas établie.

A ce jour, une trentaine de médicaments sont décrits dans leur monographie française comme potentiellement pourvoyeurs d'un SJSR, et d'autres, de manière plus anecdotique, dans la littérature.

Il est à noter qu'une revue systématique de la littérature intitulée « Drug-Induced Restless Legs Syndrome » de Patatanian et Claborn a déjà été réalisée en 2018 (12). Les auteurs n'avaient sélectionné que des articles issus de la littérature anglophone, recherchés dans trois bases de données (PubMed®, Medline® et Ovid®) en appliquant un critère chronologique restrictif de 1996 à 2017 concernant les dates de publication des articles. Cette revue avait permis d'identifier, à partir d'une soixantaine de publications incluses, 8 classes thérapeutiques ou médicaments provoquant ou exacerbant le SJSR. Ces médicaments étaient principalement des antidépresseurs, des antipsychotiques et des antiépileptiques.

3. Objectif

L'objectif de ce travail est de réaliser une revue systématique de la littérature sur le syndrome des jambes sans repos d'origine iatrogène afin d'établir un état des lieux actualisé des classes thérapeutiques et des médicaments impliqués dans la survenue et/ou l'exacerbation de ce syndrome.

Méthodologie

1. Méthodologie PRISMA

Une revue systématique de la littérature en suivant la méthodologie PRISMA (Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses) (13) a été réalisée du 3 février 2024 au 30 juin 2024.

La sélection des articles a été menée, de manière indépendante, par 2 investigateurs principaux. En cas de divergence, un troisième investigateur pouvait être sollicité afin d'arbitrer la décision.

Pour ce travail, 3 bases de données bibliographiques ont été consultées : Pubmed®, Embase® et Web of Sciences® (WOS).

De plus, une recherche manuelle dans Google Scholar® a aussi été réalisée. La littérature grise a également été consultée en ciblant la recherche de thèses mais aussi de posters ou de communications non publiées de sociétés savantes médicales et pharmaceutiques. Enfin, nous avons également sollicité l'Association Ekbom France qui est une association de patients atteints du SJSR, afin d'obtenir d'éventuelles données utiles à notre recherche. La liste des données recherchées dans la littérature grise est présentée dans le tableau suivant (**Tableau 2**).

Tableau2 : Recherche documentaire dans la littérature grise

Sources utilisées	Type de documents recherchés
Site internet Pépite https://pepite.univ-lille.fr/	Thèses soutenues à Lille
Site internet Sudoc https://www.sudoc.fr/048089931	Thèses soutenues en France
Site internet de l'Association France Ekbom https://www.france-ekbom.fr/	Tous types de documents non publiés
Site internet du congrès du sommeil de la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil (SFRMS)	Posters, communications orales

Site internet de la Journée Pratique Respiration Sommeil (JPRS)	Posters, communications orales
Site internet de la Journée Neurologie de Langue Française (JNLF)	Posters, communications orales
Site internet du Colloque International de l'Association du Congrès de Psychiatrie et Neurologie de Langue Française (CPNLF)	Posters, communications orales
Site internet de la Société Française de Neurologie Pédiatrique (SFNP)	Posters, communications orales
Site internet du Congrès Francophone de Pharmacie Hospitalière HopiPharm	Posters, communications orales
Site internet de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC)	Posters, communications orales
Site internet de l'European Association of Hospital Pharmacists (EAHP)	Posters, communications orales

2. Sélection des mots clés

Notre question de recherche a été traduite grâce au lexique HeTOP (Health Terminology/Oncology Portal) en 2 ensembles documentaires (aussi appelés concepts) : d'une part « le syndrome des jambes sans repos » et d'autre part « la iatrogénie médicamenteuse ». Ces concepts ont été constitués d'un ensemble de synonymes, correspondant à un aspect de la question, et issus des langages d'indexation utilisés dans les différentes bases de données bibliographiques ainsi que de mots clés libres :

- Pour la base de données PubMed®, les mots clés ont été recherchés parmi les termes MeSH (Medical Subject Subheadings, système d'indexation de Medline) du sujet principal des articles et dans les titres et/ou les résumés des

articles. Un ou plusieurs mots clés libres ont également été placés en regard de chaque terme MeSH choisi.

- Pour la base de données Embase®, les termes MeSH ont été traduits en langage « Emtree » propre à cette base et les mots-clés recherchés dans les titres et/ou les résumés étaient identiques à ceux de Pubmed®.
- Pour la base de données WOS®, les termes MeSH et les mots-clés recherchés dans les titres et/ou les résumés dans PubMed® ont été utilisés comme « Topic ».

La liste des concepts et des mots clés utilisés sont rapportés dans le tableau suivant (**Tableau 3**).

Tableau 3: Concepts et mots-clés associés de l'étude.

Ensembles documentaires (ou concepts)	Termes MeSH	Mots clés libres
Syndrome des jambes sans repos	« restless leg syndrome » « nocturnal myoclonus syndrome »	« restless leg syndrom* » « restless legs syndrom* » «willis ekbom» «wittmaack ekbom» «nocturnal myoclonus syndrom*» «periodic limb movement disorder*»
Iatrogénie médicamenteuse	« adverse drug reaction » « chemically induced » « adverse effects »	« adverse drug reaction* » « induced » « side effect* » « adverse reaction* » « side reaction* » «drug exacerbated»

3. Elaboration des équations de recherche bibliographique

Une fois les concepts et mots-clés définis, l'équation de recherche de référence a été construite dans Pubmed®. Pour cela, les 2 concepts ont été associés de la façon suivante : « concept syndrome des jambes sans repos » AND « concept iatrogénie médicamenteuse ». Les mots clé de chacun d'eux ont été associés entre eux avec l'opérateur booléen « OR » de la manière suivante : « side effect* » OR « side reaction* ». A noter que l'astérisque a permis de rechercher à la fois le mot au singulier et au pluriel.

Les 3 bases de données étant indexées différemment, une équation de recherche bibliographie unique a été élaborée pour chacune. L'équation de référence PubMed® a donc dû être traduite le plus fidèlement possible dans Embase® et WOS®.

Ensuite, divers tests de vérification ont été effectués afin de s'assurer que les équations de recherche retenues soient les plus exhaustives et pertinentes possibles pour répondre à notre question de recherche. Une recherche de la présence des 19 articles témoins a par exemple été réalisée. Les articles témoins sont des publications sélectionnées a priori, traitant du sujet et jugées essentielles pour notre recherche. Une analyse du risque de perte et de biais a également été effectuée. Enfin, après avoir testé un grand nombre de combinaisons différentes, l'équation la plus appropriée pour chacune des 3 bases de données a été choisie. Ces équations sont présentées dans l'**Annexe 1**.

4. Définition des critères d'inclusion/exclusion

L'ensemble des critères d'inclusion et d'exclusion choisis pour cette revue de la littérature sont énumérés dans le **Tableau 4**. Aucune restriction concernant la période de publication des articles, la population étudiée ou encore la géographie n'a été appliquée. Enfin, les articles rédigés dans une autre langue que l'anglais ou le français ont été exclus afin de s'assurer de la bonne compréhension des articles sélectionnés.

Tableau 4 : Critères d'inclusion et d'exclusion associés à l'étude.

Critère d'inclusion	Critère d'exclusion
Langues : anglais, français	Autres langues
Autre traitement médicamenteux	Traitements médicamenteux du SJSR Traitements non médicamenteux du SJSR Traitements non commercialisés en France
Autres types de publication	Etudes précliniques, posters, livres, résumés et lettres à l'éditeur sauf s'ils comportent un rapport de cas détaillé
	Articles payants ou inaccessibles
Pas d'exclusion de population ou de géographie	

5. Constitution du corpus initial, du corpus dédoublonné et du corpus filtré

Une fois les requêtes lancées dans les 3 bases de données, les résultats obtenus ont été exportés, sous le format .nbib pour Pubmed® et .ris pour Embase® et WOS®, dans une bibliothèque partagée sur Zotero® afin de constituer le corpus initial.

La recherche d'articles en doublon ou triplon a été réalisée manuellement par l'un des investigateurs en important le corpus initial de Zotero® dans le logiciel Rayyan® afin de constituer le corpus initial dédoublonné.

Enfin, un screening contradictoire (ou en aveugle) a été réalisé par les 2 investigateurs principaux dans Rayyan® à partir du corpus initial dédoublonné, en prenant en compte les critères d'inclusion et d'exclusion choisis. Ce screening a été réalisé en 3 étapes : lecture des titres puis lecture des résumés puis lecture de l'article entier (**Figure 3**). Ce screening a ainsi permis d'obtenir le corpus filtré. Nous avons également contacté par email les auteurs des articles payants ou indisponibles afin de pouvoir y accéder et, le cas échéant, inclure leurs publications.

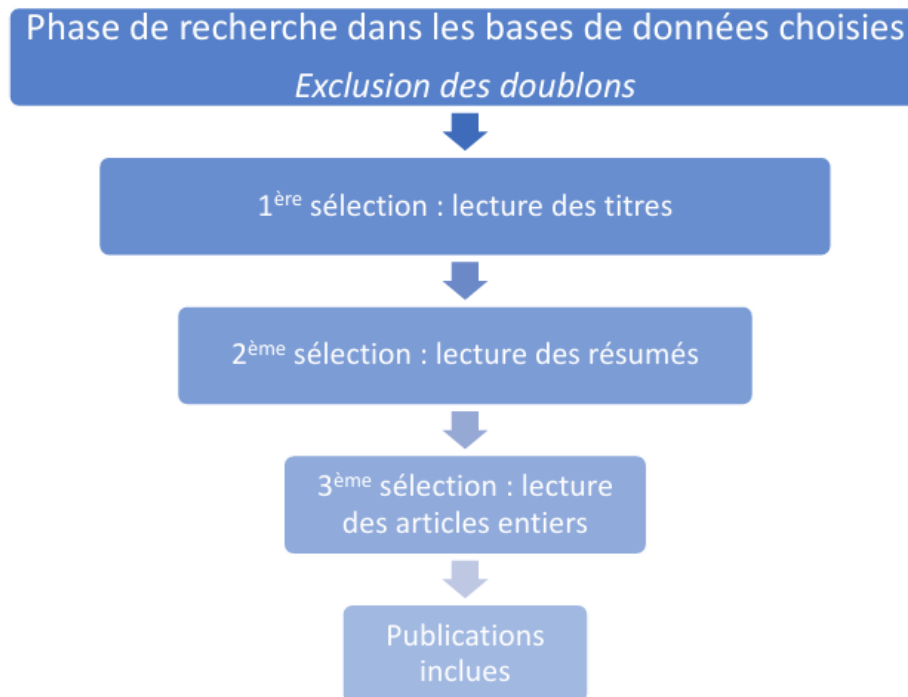


Figure 3 : Sélection des articles selon la méthodologie PRISMA.

6. Etude des articles inclus et détermination de la qualité des articles

Les publications incluses ont ensuite été analysées individuellement dans un tableau Excel® en prenant en compte les informations suivantes : auteurs, année de publication, type d'article, sujet principal (oui/non/non mais intéressant), médicament(s) cité(s), mécanisme(s) proposé(s) de survenue du SJSR iatrogène, forces et limites des articles, ainsi que toutes autres informations pertinentes.

La qualité des articles a ensuite été déterminée en suivant la grille d'évaluation du niveau de preuve scientifique de la littérature et des grades de recommandations proposée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2013 (**Annexe 2**). A noter que l'évaluation de la pertinence clinique a été impossible à réaliser et que l'évaluation complète du risque de biais via l'outil GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) proposé par Cochrane® n'a pas été réalisée bien que les forces et limites des articles sélectionnés aient été pris en compte dans notre analyse.

Résultats

1. Diagramme des flux

Notre équation de recherche a permis de retenir 299 publications après les différentes étapes de sélection des articles selon la méthodologie PRISMA (**Figure 4, Annexe 3**).

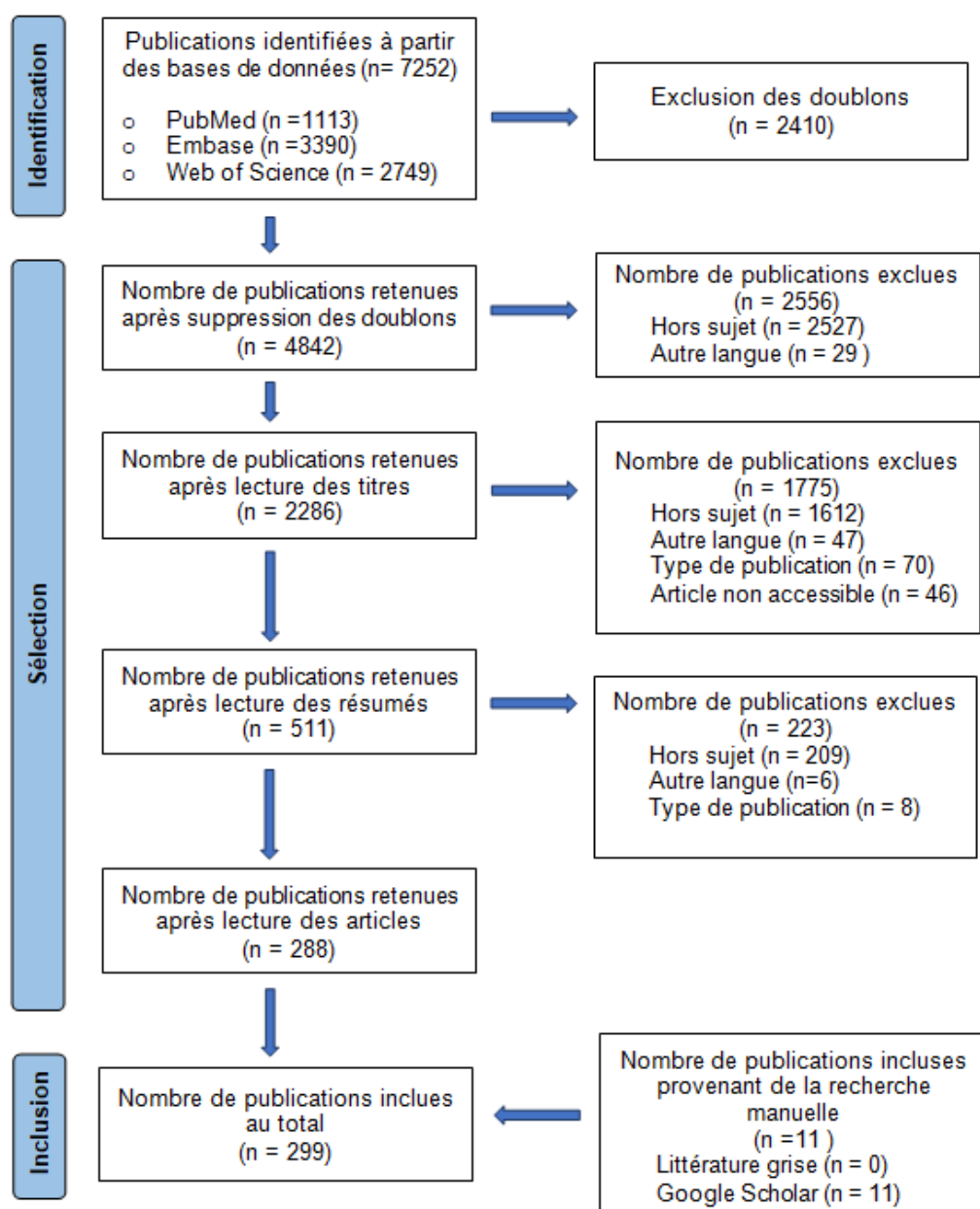


Figure 4 : Diagramme des flux.

2. Analyse des articles

Parmi les 299 articles sélectionnés, 188 ont été retenus pour la rédaction de ce travail. Il s'agit d'articles pour lesquels le SJSR iatrogène était le sujet principal (n= 139, 46%) ou bien qui apportait des informations pertinentes pour notre revue de la littérature (n= 49, 17%). Parmi les 111 (37%) articles sélectionnés mais non retenus, dont le sujet principal n'était pas le SJSR iatrogène et jugés non intéressants pour notre revue, on relevait 74 articles qui listaient uniquement des médicaments impliqués dans le SJSR iatrogène, avec des références bibliographies associées, et 37 articles sans références bibliographiques associées.

2.1. Qualité des articles

Parmi les 188 articles retenus, on relevait 1 seul article de niveau de preuve scientifique le plus élevé, soit de niveau 1 (méta-analyse) mais aussi 11 articles de niveau 2 (études randomisées, études de cohorte), 12 articles de niveau 3 (études cas-témoins) et enfin 164 articles de niveau 4, qui est le plus faible niveau de preuve scientifique (cas cliniques n= 104, études rétrospectives ou descriptives n= 41 et revues n= 19) (**Annexe 2**).

2.2. Les médicaments connus pour induire ou exacerber un SJSR

On entend par médicaments connus pour induire ou exacerber un SJSR, les médicaments pour lesquels le SJSR est mentionné parmi les effets indésirables de leur monographie française. Ces médicaments sont présentés dans ce manuscrit du plus cité au moins cité dans la littérature.

A noter par ailleurs que le SJSR est par exemple mentionné parmi les effets secondaires de fréquence indéterminée de la lévodopa, uniquement dans les monographies françaises des spécialités de Modopar®, mais que les publications rapportant des cas de SJSR sous lévodopa, d'autres agonistes dopaminergiques ou gabapentinoïdes ont été exclues de notre sélection car il s'agit de médicaments qui sont ou ont été utilisés pour traiter le SJSR.

2.2.1. Les antidépresseurs

Les antidépresseurs constituent la classe thérapeutique la plus fréquemment décrite dans la littérature comme pouvant induire ou exacerber un SJSR. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et de la noradrénaline (IRSNA), les antidépresseurs tricycliques (ADT) et les autres antidépresseurs, parfois appelés antidépresseurs « atypiques », sont des psychotropes principalement indiqués dans les syndromes dépressifs mais ils peuvent aussi être utilisés dans divers troubles psychiatriques ou encore pour les douleurs neuropathiques. Les lignes directrices de 2013 de l'IRLSSG recommandent d'ailleurs d'interroger les patients atteints du SJSR sur l'utilisation d'antidépresseurs dans le cadre de l'évaluation de l'apparition plus précoce ou de l'augmentation de la gravité des symptômes (14).

2.2.1.1. Cas cliniques

Au total, 78 articles traitant de l'implication des antidépresseurs dans le SJSR iatrogène ont été retenus. Parmi eux, on relève 40 publications de cas cliniques ou de série de cas cliniques décrivant au total de 52 cas de survenue ou d'exacerbation de SJSR induites par les antidépresseurs suivants : mirtazapine (n=21 dont 3 cas associés à la fluoxétine et 1 à la prégabaline), miansérine (n=15), paroxétine (n=5, dont 1 cas associé à la duloxétine, 1 au citalopram et 1 à la quétiapine), sertraline (n=2), fluoxétine (n=1), escitalopram (n=1), venlafaxine (n=1), duloxétine seule (n=1), citalopram associée à la quétiapine (n=1), amitriptyline (n=1), imipramine (1 cas au sevrage progressif), trazodone (n=1), et agomelatine (n=1). Les patients étaient majoritairement des femmes (66%), âgés en moyenne de 49,9 ans. La présence de facteurs de risque de SJSR secondaire était mentionnée dans 10 cas (20%). Un ou plusieurs traitements pouvant potentiellement aggraver un SJSR étaient présents dans 6 cas (12%) et l'absence de causes secondaires de SJSR était précisée dans 22 cas (44%). Le score de sévérité moyen selon l'IRLSSG était de 29,6/40 et le score de probabilité de Naranjo n'était précisé que dans 3 cas avec une moyenne de 8/13. Les délais d'apparition du SJSR variaient de 0 jour à 16 mois après le début du traitement ou l'augmentation de posologie et les symptômes s'amélioraient ou régressaient totalement à l'arrêt en 1 à 28 jours après l'arrêt du traitement, la diminution de posologie, l'introduction d'un traitement pour le SJSR (pramipexole, rotigotine, lévodopa, clonazépam, propranolol, carbamazépine), la modification de l'horaire de prise du traitement ou encore après le relais vers un

autre antidépresseur appartenant à une autre sous-classe thérapeutique. Enfin, on relève 6 cas de réintroduction positive impliquant la miansérine (n=2), la mirtazapine (n=2), la paroxétine (n=1) et l'escitalopram (n=1) ainsi que 2 cas de réintroduction négative impliquant la mirtazapine.

Ces cas cliniques ont notamment montré un possible effet dose-dépendant bien que le SJSR ait pu survenir à de faible dose d'antidépresseur. C'est par exemple le cas avec la miansérine pour laquelle les symptômes ne semblent apparaître qu'à partir d'une dose de 60mg/jour pour Paik et al (15) alors qu'Otani et al (16) ont rapporté des cas de SJSR pour une dose de 30mg/jour.

2.2.1.2. Etudes cliniques

Diverses études cliniques ont également été publiées sur le SJSR induit par les antidépresseurs. Leurs résultats sont hétérogènes voire contradictoires.

Tout d'abord, la prévalence du SJSR causé par les antidépresseurs est encore mal connue. Elle a été le plus souvent estimée à 9% (17–19), bien que certaines études aient retrouvé une prévalence allant de 5% (19) à 15,5% (20). Elle varie également selon l'antidépresseur avec par exemple une prévalence de 28% pour la mirtazapine (19,21).

Ensuite, diverses études ont montré un lien statistiquement significatif entre l'utilisation d'antidépresseurs et le SJSR. Par exemple, une étude de disproportionnalité, à partir des données de pharmacovigilance de l'OMS, récoltées de 1967 à 2017 sur les troubles du mouvement induits par les antidépresseurs, a montré un risque accru de SJSR sous antidépresseurs (1339 cas, Reporting Odds Ratio (OR) ROR = 5,14, Intervalle de Confiance IC95% 4,90-5,38, $p < 0,001$). Concernant les sous-classes d'antidépresseurs : une association significative pour le SJSR a été observée pour les ISRS (aROR=0,82, IC95% 0,73-0,91), la duloxétine (aROR=1,88, IC95% 1,61-2,20) et la mirtazapine (aROR=5,24, IC95% 4,51-6,10) (22).

Toujours concernant les types d'antidépresseurs incriminés, Hohl-Radke et al ont décrit 14 cas de SJSR sous ADT parmi 117 patients psychiatriques (23) tandis que Natter et al ont, quant à eux décrit, dans une étude rétrospective, 334 cas de SJSR (soit 6,8% des troubles sommeils sous antidépresseurs) avec les médicaments suivants (24):

-ADT : amitriptyline (n=18), nortriptyline (n=3), clomipramine (n=1), imipramine (n=1) ;

- ISRS : escitalopram (n=40), sertraline (n=32), citalopram (n=20), fluoxétine (n=12) ;
- IRSNA : duloxétine (n=40), venlafaxine (n=28), paroxétine (n=13), vortioxétine (n=8), fluvoxamine (n=1) ;
- Autres : mirtazapine (n=46), bupropion (n=8), milnacipran (n=7), trazodone (n=5), doxépine (n=1).

En revanche, très peu d'études se sont intéressées à un seul antidépresseur en particulier. C'est par exemple le cas d'une étude rétrospective publiée par Kim et al visant à évaluer les facteurs socio-démographiques et cliniques du SJSR induit par la mirtazapine à partir de l'examen de dossiers médicaux informatisés de 181 patients traités par mirtazapine entre mai 2004 et octobre 2007(25). Parmi les 14 cas (8%) de SJSR (10 cas de survenue et 4 cas d'exacerbation), 12 d'entre eux ont conduit à l'arrêt de la mirtazapine. Le syndrome apparaissait entre 1 jour et 3 mois après début du traitement et l'effet dose-dépendant n'a pas été démontré puisque le SJSR est même survenu à faible dose (7,5mg/jour). Dans l'analyse de régression logistique, la prise concomitante de tramadol (OR=8,61, IC95% 1,71-43,49) et d'agents bloquant la dopamine (OR=4,67, IC95% 1,31-16,70) augmentait le risque de SJSR associé à la mirtazapine.

Concernant les facteurs pouvant influencer le lien entre les antidépresseurs et le SJSR on retrouve :

- Le sexe : Dans une étude transversale monocentrique menée chez 1693 patients, Baughman et al ont montré une association entre le SJSR et la fluoxétine pour les femmes (Risque Relatif RR=2,47, IC95% 1,33-4,56, $p<0,01$), et le citalopram (RR=2,09, IC95% 1,20-3,64, $p<0,01$), la paroxétine (RR=1,97, IC95% 1,02-3,79, $p<0,05$) et l'amitriptyline (RR=2,40, IC95% 1,45-4,00, $p<0,001$) pour les hommes (26) ;

- La dose : Elle semble être légèrement corrélée au risque de développer un SJSR. Par exemple, sur 24 cas de SJSR nouvellement apparus, les symptômes se sont manifestés dans 4 cas qu'après l'augmentation de la dose avec la paroxétine (n=1), la duloxétine (n=1) et la mirtazapine (n=2) dans une étude observationnelle prospective monocentrique menée chez 271 patients traités pour la 1^{ère} fois par un antidépresseur (19) ;

- La durée de traitement : Natter et al ont montré que le SJSR était significativement plus fréquent pour les traitements de courte durée de moins d'un mois ($p<0,05$) (24) bien qu'aucune corrélation statistiquement significative entre la durée de consommation des médicaments et la gravité du SJSR n'ait été retrouvée dans une étude cas/témoin publiée par Semiz et al en 2016 (27) ;

- La présence d'autres facteurs de risque de SJSR secondaire : Les antécédents familiaux de SJSR (28), le tabagisme (28) ou encore l'IRC terminale (OR=2,28, IC95% 2,10-2,47, $p<0,001$) (29) ;

-La co-prescription de médicaments induisant un SJSR : Un risque accru de SJSR en cas de co-prescription avec des antipsychotiques, des antiémétiques anti dopaminergiques ou encore des antihistaminiques H1 a par exemple été mis en évidence par Bliwise et al (29). De la même manière, dans une étude transversale rétrospective monocentrique menée chez 414 patients, Ocak et al ont retrouvé une prévalence du SJSR 4,7 fois plus élevée que celle en population générale en cas de un traitement médicamenteux combiné (par exemple ISRS + quétiapine, ISRS + mirtazapine ou ISRS + trazodone) (20) ;

-La pharmacocinétique et les interactions médicamenteuses, en particulier avec la phytothérapie : En effet, la co-administration d'une substance peut augmenter la concentration sérique des antidépresseurs et donc augmenter leurs effets indésirables, par modification de leur métabolisme hépatique ou de leur transport. Ainsi, Siwek et al et Woron et al ont par exemple décrit (30,31) :

- 1 cas de SJSR avec l'association miansérine et *Cimicifugaracemosa* qui inhibe les cytochromes P450 (CYP) 2D6 et 3A4, impliqués dans la dégradation de la miansérine ;

- 1 cas de SJSR avec l'association miansérine et *Lepidiummeyenii* qui inhibe les CYP3A4 ;

- 1 cas de SJSR avec l'association miansérine et *Ginkgo biloba* qui inhibe les CYP3A4 ;

- 1 cas de SJSR avec l'association escitalopram et *Withaniasomnifera* qui inhibe la Glycoprotéine P (P-gp), les CYP2D6 et les CYP3A4 impliqués dans l'élimination de l'escitalopram ;

- 1 cas de SJSR avec l'association duloxétine et paroxétine avec une augmentation de 60% de l'aire sous la courbe de la duloxétine qui est métabolisée par les CYP1A2 et les CYP2D6, par l'inhibition puissante des CYP2D6 par la paroxétine (32) ;

- Possible interaction entre les ISRS et la trazodone comme mentionnée ci-dessus via les CYP2D6 (20).

De plus, dans la population pédiatrique, le lien direct entre les antidépresseurs et le SJSR n'a pas été étudié mais quelques études rapportent une association avec les PLM pendant le sommeil (33,34). Des études menées chez l'adulte ont d'ailleurs également étudié ce lien mais leurs données sont contradictoires (35–40).

Des données contradictoires ont aussi été mises en évidence dans certaines études qui ne retrouvent pas d'association statistiquement significative entre le SJSR et l'usage des antidépresseurs, que ce soit en termes de prévalence (18,41), même après révision des divers scores diagnostiques, ou en termes de sévérité (40). De plus, Brown et al, n'ont pas retrouvé dans leur étude rétrospective de 200

dossiers de patients consultant pour une insomnie, d'association statistiquement significative entre le SJSR et l'usage des antidépresseurs, toutes sous-classes confondues (OR 0,98, IC95% 0,55-1,74, $p=0,95$) ni par classe thérapeutique (IRSR : OR=0,97, IC95% 0,47-2,01, $p=0,94$; ADT : OR=0,74, IC95% 0,70-4,43, $p=0,24$; autres antidépresseurs : OR=0,62, IC95% 0,28-131, $p=0,21$) (42).

En outre, certains antidépresseurs ne semblaient pas ou très peu associés à un risque accru de SJSR, en particulier le bupropion et la trazodone (28). Le bupropion a même été décrit dans divers cas cliniques et études cliniques comme pouvant améliorer les symptômes du SJSR (43–45). On retrouve notamment une étude randomisée contrôlée contre placebo menée chez 60 patients qui a montré une amélioration des symptômes du SJSR, basée sur l'IRLSSG, après 3 semaines de traitement par bupropion mais aucune amélioration statistiquement significative à 6 semaines (43). Le bupropion étant un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline, le principal mécanisme suspecté dans l'amélioration des symptômes du SJSR est donc la modulation du système dopaminergique (46). De la même façon, un potentiel effet positif de la vortioxétine sur les symptômes du SJSR a également été évoqué par Alici et Kumcu dans une récente étude clinique, bien que menée sur un très faible échantillon de 7 patients (47).

Enfin, concernant la pathogénèse du SJSR induit par les antidépresseurs, elle n'est pas encore bien comprise et les données retrouvées sont hétérogènes. Cela s'explique notamment par le fait que les différents antidépresseurs présentent des mécanismes d'action divers. La principale hypothèse évoquée reste tout de même la suppression de la libération de dopamine par les récepteurs 5HT2 (5-HydroxyTryptamine) (25). Cependant elle ne peut s'appliquer à tous les antidépresseurs. Par exemple, pour la mirtazapine (ou 6-azamiansérine), bien que Rissardo et al pensent que l'hypothèse la plus probable soit l'augmentation de la sérotonine dans le tronc cérébral par l'antagonisme des 5HT2C et 5HT2A, ce qui provoquerait la libération de noradrénaline par les glandes surrénales post-ganglionnaires et provoquant ainsi la sensation d'inconfort dans les membres (48), selon Kim et al il s'agirait plutôt de l'antagonisme puissant des récepteurs H1 de l'histamine par la mirtazapine qui soit impliqué. Pour l'agomélatine, c'est l'agonisme des récepteurs MT1 et MT2 à la mélatonine qui semble par exemple être plutôt impliqué (49).

2.2.1.3. Revues

Diverses revues relatives aux antidépresseurs et au SJSR ont également été retenues :

Une revue de littérature sur les troubles du mouvement associés à la mirtazapine a identifié 69 cas d'induction ou d'aggravation de SJSR avec ce médicament (48). Alors que la mirtazapine est arrêtée dans plus de 80% des cas de troubles du mouvement, la prise en charge du SJSR n'était pas forcément son arrêt mais plutôt l'ajout de traitement symptomatique, la diminution de posologie de la mirtazapine ou encore la reprise du traitement après une période d'arrêt, avec notamment 2 cas de réintroduction négative. Selon les auteurs, le SJSR est probablement le plus sous-estimé des troubles du mouvement sous mirtazapine.

De plus, une revue de la littérature sur les médicaments induisant un SJSR et des PLM publiée par Hoque en 2010, a rapporté le fait que la plus forte preuve de SJSR a été retrouvée avec la miansérine, la mirtazapine, l'escitalopram et la fluoxétine (50).

Ensuite, dans une revue de littérature sur le SJSR et la dépression, Picchietti et Winkelman ont proposé en 2005 un algorithme de prise en charge des patients atteints de SJSR et de dépression (51). Tout d'abord, les patients présentant un syndrome dépressif modéré, occasionnel et sans risque imminent pour eux même devraient d'abord être traités pour leur SJSR avant d'initier le traitement par antidépresseur, car il est possible que le SJSR soit la cause de la dépression et que les agonistes dopaminergiques aient un effet antidépresseur modéré. De plus, selon les auteurs, les antidépresseurs pourraient être ensuite utilisés sans craindre une augmentation significative du SJSR si les patients sont, en parallèle, traités pour leur SJSR. En revanche, les patients présentant un syndrome dépressif sévère, avec une menace pour leur vie, devraient d'abord être traités par antidépresseur. Ensuite, concernant le choix de l'antidépresseur, le 1^{er} choix semble être le bupropion, à prendre pendant la journée afin de minimiser l'effet stimulant au coucher, comme l'ont aussi recommandé d'autres auteurs (21,52,53). Un certain nombre d'études ont démontré que son effet antidépresseur était comparable à celui des antidépresseurs sérotoninergiques, mais avec moins de somnolence et de dysfonctionnement sexuel (54). En cas d'absence de réponse au bupropion, les auteurs ont recommandé le recours à d'autres antidépresseurs adrénergiques mais indisponibles en France (la désipramine et la reboxétine). En 3^{ème} ligne, un antidépresseur sérotoninergique à la dose minimale efficace pourrait être utilisé moyennant un suivi rapproché des symptômes du SJSR. Enfin, en cas d'aggravation du SJSR, ils ont recommandé d'augmenter la dose de l'agent dopaminergique ou d'ajouter un traitement symptomatique supplémentaire comme un opioïde, un antiépileptique ou une benzodiazépine.

Par ailleurs, chez les patients atteints d'un SJSR important et qui sont déjà traités par un antidépresseur, Picchietti et Winkelman ont recommandé d'optimiser d'abord le traitement du SJSR puis si nécessaire de réduire lentement la dose d'antidépresseur pour éviter le syndrome de sevrage, de modifier l'antidépresseur voire de l'arrêter avec prudence.

Enfin, la prise en charge des troubles du sommeil leur apparaît être un élément important du contrôle des symptômes du SJSR et de la dépression. L'utilisation d'hypnotiques supplémentaires serait donc parfois nécessaire pour traiter l'insomnie persistante qui peut résulter des 2 affections ou des effets activateurs des antidépresseurs et/ou des agents dopaminergiques. Pour cela, les auteurs ont proposé le recours à la trazodone car il a été démontré qu'elle consolide le sommeil chez les patients dépressifs sous antidépresseurs et qu'elle ne semble pas aggraver le SJSR, bien que la trazodone à des doses hypnotiques (50-100 mg au coucher) ne soit généralement pas efficace contre la dépression. Les agents alternatifs pour la consolidation du sommeil chez les personnes atteints de SJSR et de dépression comorbides comprendraient la gabapentine ou une benzodiazépine à durée d'action courte ou intermédiaire (par exemple le zolpidem ou le lorazépam qui est d'ailleurs plutôt à visée anxiolytique).

Pour finir, plusieurs revues ont tenté d'expliquer le lien complexe entre le SJSR et la dépression. Par exemple, selon Page et al, un SJSR et une dépression coexisteraient dans 18 à 71% des cas (55) et selon Dunvald et al, un patient atteint de SJSR aurait 2 fois plus de chance de souffrir d'un syndrome dépressif qu'un patient non atteint du SJSR et que, réciproquement, la dépression pourrait prédisposer à la survenue d'un SJSR (41). Selon Ocak et al, les explications possibles de la relation entre la dépression et le SJSR comprennent (20) : le SJSR menant à la dépression, la dépression menant au SJSR ou bien un 3^{ème} facteur conduisant à la fois au SJSR et à la dépression et pouvant mener par inadvertance à la conclusion qu'il existe une relation causale entre les deux pathologies. Ce facteur pourrait aller du dysfonctionnement du système dopaminergique provoquant des symptômes retrouvés dans les 2 affections, aux associations génétiques qui peuvent être observées à la fois dans le SJSR et la dépression. Une autre possibilité est que les symptômes de l'un des deux troubles soient diagnostiqués à tort comme ceux de l'autre trouble et qu'une fausse relation entre les deux affections soit créée. En effet, 4 critères diagnostiques du trouble dépressif, selon le DSM-5 (Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders), peuvent par exemple être aussi observés dans le SJSR : l'insomnie ou sommeil excessif, la fatigue/perte d'énergie, la diminution de la concentration et le retard psychomoteur ou l'agitation. De cette façon, une personne atteinte du SJSR peut recevoir un diagnostic erroné de dépression beaucoup plus facilement.

Pour résumer sur les antidépresseurs et le SJSR iatrogène, les données actuelles indiquent que l'apparition et l'exacerbation du SJSR induites par les antidépresseurs sont largement décrites et varient selon le type d'antidépresseurs. Parmi eux, la mirtazapine et la miansérine semblent être les médicaments plus associés au SJSR, bien que les ISRS et la duloxétine aient été largement décrits aussi. A l'inverse, le bupropion semble, quant à lui, réduire les symptômes du SJSR, du moins à court terme et la trazodone semble peu associée au SJSR. La plupart des preuves de l'association entre le SJSR et les antidépresseurs reposent

principalement sur la description de cas cliniques et sur des études rétrospectives ou des études de mauvaise conception avec notamment une utilisation inadéquate de questionnaires standardisés et des populations hétérogènes étudiées sur des durées variables. De plus, il ne faut pas perdre de vue la complexité de la relation entre le SJSR et la dépression qui rend l'imputabilité des traitements antidépresseurs difficile à établir dans la survenue d'un SJSR.

2.2.2. Les antipsychotiques

La classe thérapeutique des antipsychotiques (aussi appelés neuroleptiques), indiquée dans diverses pathologies psychiatriques, représente la 2^{ème} cause de SJSR iatrogène rapportée dans la littérature. La prévalence du SJSR induit par les antipsychotiques est encore mal connue et varie selon les antipsychotiques.

2.2.2.1. Cas cliniques

Au total, 54 articles traitant de l'implication des antipsychotiques dans le SJSR iatrogène ont été retenus. Parmi eux, on relève 31 publications de cas cliniques ou de séries de cas cliniques décrivant au total de 53 cas de survenue ou d'exacerbation d'un SJSR induites par les antipsychotiques suivants : quétiapine (n=23 dont 1 cas associé à la paroxétine et 1 au citalopram), olanzapine (n=14 dont 1 cas associé au flupenthixoldecanoate), clozapine (n=6), lévomépromazine (n=3 dont 1 cas associé à la miansérine et 1 au lithium) aripiprazole (n=2 dont 1 cas induit à l'arrêt du traitement), sulpiride (n=1), lévosulpride (n=1), halopéridol (n=1), rispéridone (n=1) et chlorpromazine (1 cas associé à la miansérine, au phénobarbital et à la prométhazine). Les patients étaient majoritairement des femmes (64%), âgés en moyenne de 45,5 ans. La présence de facteurs de risque de SJSR secondaire était mentionnée dans 10 cas (19%). Un ou plusieurs traitements pouvant potentiellement aggraver le SJSR étaient présents dans 19 cas (36%) et l'absence de causes secondaires de SJSR était précisée dans 16 cas (30%). Le score de sévérité moyen selon l'IRLSSG était de 25/30 et le score de probabilité de Naranjo n'était précisé que dans 6 cas avec une moyenne de 6,6/13. Les délais d'apparition du SJSR variaient de quelques heures à quelques mois après le début du traitement ou l'augmentation de posologie et les symptômes s'amélioraient ou régressaient totalement à l'arrêt en 1 jour à 1 mois après l'arrêt du traitement, la diminution de posologie, l'introduction d'un traitement pour le SJSR (pramipexole, ropinirole, clonazépam, paracétamol codéiné, gabapentine), ou encore après le relais vers un

autre antipsychotique. Enfin, on relevait 7 cas de réintroduction positive impliquant la quétiapine (4 cas) et l'olanzapine (3 cas).

Ces cas cliniques ont montré un possible effet dose-dépendant bien que le SJSR ait pu aussi survenir à de faible dose d'antipsychotique. C'est par exemple le cas pour la quétiapine pour laquelle les symptômes sont survenus pour des doses allant de 25 à 250mg/jour (56).

2.2.2.2. Etudes cliniques

Nous avons retenu 18 études cliniques relatives au SJSR iatrogène causé par les antipsychotiques. La plupart d'entre elles visaient à établir la prévalence et les caractéristiques de ce SJSR secondaire ainsi que son possible lien avec le polymorphisme génétique.

Une dizaine d'étude clinique sur la prévalence du SJSR sous antipsychotiques a ainsi été retenue :

- Par exemple, dans une étude cas/témoin publiée par Kang et al, la prévalence du SJSR était significativement supérieure dans le groupe de patients schizophrènes sous antipsychotiques ($n=39/182$, 21,4%) que dans le groupe témoin ($10/108$, 9,3%) ($p=0,009$). Il est également intéressant de noter que le nombre ($p= 0,705$) et les doses d'antipsychotiques ($p= 0,484$) n'ont pas été liés à la gravité du SJSR dans cette étude et que l'exposition cumulative aux antipsychotiques ne différait pas entre les patients schizophrènes présentant des symptômes de SJSR et ceux n'en présentant pas. Cela suggère que même si les antipsychotiques peuvent précipiter les symptômes du SJSR, la susceptibilité à ce syndrome varie d'un individu à l'autre. Aucune différence significative quant à la prévalence et la sévérité du SJSR n'a non plus été trouvée en cas d'association d'antipsychotiques avec des antidépresseurs ($p= 0,847$ et $p= 0,126$) ou des anxiolytiques ($p= 0,733$ et $p= 0,946$) (57) ;
- Cho et al ont quant à eux montré, dans une étude de cohorte prospective multicentrique sur 190 patients schizophrènes, que l'exposition cumulée aux antipsychotiques en années ($p=0,887$), les équivalents de chlorpromazine ($p=0,702$) et la proportion d'antipsychotiques typiques/atypiques ($p=0,506$) ne différaient pas significativement entre les patients souffrant de SJSR et ceux n'en souffrant pas) (58) ;

- Elrassas et al ont publié en 2022 une étude cas/témoin transversale multicentrique visant à déterminer la prévalence et les facteurs de risque du SJSR chez les patients psychiatriques sous antipsychotiques et antidépresseurs pendant plus d'un mois. Sur les 200 patients recevant un psychotrope, 41% d'entre eux ont présenté un SJSR (vs 15% dans le groupe témoin). La prévalence et la sévérité du SJSR était significativement plus élevée chez patient sous antipsychotique ou antidépresseur ($p < 0,001$). Les antipsychotiques les plus consommés étaient l'halopéridol (50%), la rispéridone (39%) et la quétiapine (35,5%). L'antipsychotique le moins associé au SJSR était l'halopéridol ($OR = 0,415$, $IC_{95\%} 0,233-0,739$). A noter par ailleurs que 95% des patients inclus dans cette étude étaient polymédiqués (28) ;
- Sharma et al ont montré, dans une étude observationnelle transversale monocentrique, une prévalence de 5,8% du SJSR induit par les médicaments, à partir les 103 effets secondaires rapportés sur 85 prescriptions faites à des patients psychiatriques d'un centre hospitalier. Les antipsychotiques les plus fréquemment incriminés étaient l'olanzapine (28,3%) et la rispéridone (17,4%) (59) ;
- En revanche, selon Semiz et al, la cause la plus fréquente de SJSR induit par les neuroleptiques était la quétiapine (dans 28,5 % des cas). Ils n'ont, par ailleurs, retrouvé aucune corrélation statistiquement significative entre la durée de consommation des médicaments et la gravité du SJSR (27) ;
- Toujours concernant la quétiapine, la prévalence du SJSR sous quétiapine associée aux ISRS était statistiquement supérieure à celle du SJSR sous ISRS seuls dans une étude transversale monocentrique rétrospective sur 414 patients traités par psychotropes. Parmi eux, 64 patients (16,7%) souffraient de SJSR avec un score IRLSSG moyen de $18,95 \pm 5,11$ (7-29) et avec une proportion de 7,8 % de SJSR léger et 55,1 % de SJSR sévère (20) ;
- En outre, dans une étude cas/témoin menée sur 16 165 patients atteints d'IRC terminale, les antipsychotiques faisaient partie des 4 classes thérapeutiques les plus associées au SJSR ($OR = 1,47$, $IC_{95\%} 1,30-1,67$, $p < 0,001$), avec les antidépresseurs, les antihistaminiques H1 et les antiépileptiques. Selon les auteurs, le SJSR serait largement sous diagnostiqué chez les patients atteints d'IRC terminale, possiblement en raison du fait que le score IRLSSG ne soit pas applicable chez ces patients (29) ;

- En revanche, les données de prévalence retrouvées par Jagota et al ont rapporté une prévalence du SJSR sous antipsychotique identique à celle de la population générale (1% dans le groupe des 100 patients traités contre 1% dans le groupe des 100 patients témoin), ce qui contraste avec les autres études précédemment décrites. Les auteurs ont conclu que le cas de SJSR sous antipsychotique rapporté pourrait ne pas être dû au médicament mais pourrait plutôt être une coïncidence (60) ;
- Pour finir, d'autres données contradictoires ont été retrouvées : Hoxha et al ont, en effet, démontré dans une étude de cohorte rétrospective, que les neuroleptiques, en particulier la quétiapine, étaient potentiellement associés à une tendance à la réduction des PLM. Les auteurs ont suggéré que la quétiapine pourrait réduire les PLM par son affinité pour les récepteurs D1 et D2 de la dopamine et sa dissociation rapide du récepteur D2. Cependant, il pourrait également y avoir un effet dose-dépendant, l'effet inverse ayant été démontré avec des doses plus élevées de quétiapine (36). Cela contraste aussi avec d'autres études montrant une association entre les antipsychotiques et l'augmentation des PLM (61).

Enfin, certaines études cliniques se sont intéressées au lien entre le SJSR induit par les antipsychotiques et les variations génétiques des patients. Ainsi, le SJSR sous antipsychotiques pourrait être lié à des polymorphismes localisés sur les gènes CLOCK (62), BTBD9 (63), GNB3 (64), MAP2K5 (65) ou encore TH de la tyrosine hydroxylase (58). En revanche, aucune association significative n'a été retrouvée pour les polymorphismes VNTR du gène de la monoamine-oxydase MAOA et A644G du gène MAOB (57), le polymorphisme des 4 variants du gène du récepteur de la dopamine DRD1, DRD2, DRD3 et DRD4, ni sur celui situé sur le gène MEIS1 (66).

2.2.2.3. Revues

Nous avons également retenu diverses revues relatives au SJSR sous neuroleptiques :

Tout d'abord, Krystal et al ont mis en évidence, dans une revue sur les effets des antipsychotiques sur le sommeil, une variabilité significative dans leur effet pharmacologique (67). Par exemple, la quétiapine, l'olanzapine et la clozapine

présentent une faible affinité aux récepteurs D2 de la dopamine et devraient donc théoriquement peu induire de SJSR. La quétiapine aurait par exemple un taux d'occupation des récepteurs D2 compris entre 58-64% (68) alors qu'elle est pourtant l'un des antipsychotiques les plus décrits comme responsable d'un SJSR iatrogène. A l'inverse, les antipsychotiques présentant la plus haute affinité pour les récepteurs D2 sont l'halopéridol, l'aripiprazole et le pimozide qui sont beaucoup moins décrits dans la littérature comme pouvant induire un SJSR. Selon les auteurs, le SJSR induit par les antipsychotiques pourrait plutôt être en lien avec l'agonisme des récepteurs 5HT1A en plus de la diminution de l'activité des récepteurs dopaminergiques D2. Pour finir, le fait que la quétiapine, l'olanzapine et la clozapine présentent un effet anti histaminique H1 significatif est aussi l'une des hypothèses évoquées par Kumar et al pour expliquer cette différence de survenue du SJSR (69).

Ensuite, nous retrouvons également une revue de la littérature publiée par Saber et al en 2022 sur le SJSR et l'utilisation d'antipsychotiques qui a passé en revue les preuves suggérant l'association entre les deux et donnant un bref aperçu de sa physiopathologie (70). D'après eux, la littérature suggère que l'apparition du SJSR chez les utilisateurs d'antipsychotiques pourrait être attribuée à l'inhibition de la neurotransmission dopaminergique ou bien à l'impact des antipsychotiques sur le métabolisme du fer. De plus, ils ont identifié la quétiapine, l'olanzapine et la clozapine comme les causes les plus fréquentes de SJSR induit par les antipsychotiques. Comme évoqué ci-dessus, ce constat contredit cependant la compréhension actuelle de la pharmacologie des antipsychotiques étant donné leur faible affinité pour les récepteurs D2. Dans certains cas, des modifications dans l'utilisation des antipsychotiques, comme une diminution de dose ou un changement pour un autre antipsychotique, font disparaître les symptômes du SJSR, ce qui ne peut pas être expliqué par la seule théorie dopaminergique du SJSR. La littérature actuelle démontre aussi un risque accru de SJSR secondaire suite à l'utilisation de médicaments concomitants avec les antipsychotiques, comme les antidépresseurs probablement en raison de l'effet inhibiteur des antidépresseurs sur la dopamine.

Pour finir, aucune ligne directrice n'est actuellement disponible concernant la prise en charge des patients présentant un SJSR et traités par antipsychotique mais certaines revues ont proposé des recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de ces patients car tous deux peuvent s'avérer difficiles pour certains médecins. Tout d'abord, concernant le diagnostic, il a été recommandé d'exclure le parkinsonisme et surtout l'akathisie, qui est l'un des effets secondaires les plus couramment associés aux antipsychotiques avec une prévalence estimée entre 10% et 31% (67,71) et qui est souvent confondu à tort avec le SJSR. En effet, l'akathisie correspond à l'incapacité de rester assis, allongé ou immobile. De plus, les patients psychotiques présenteraient un risque accru de SJSR par rapport à la population générale, ce qui fait de la pathologie psychotique une cause possible de SJSR secondaire, comme on a pu le décrire plus tôt avec la dépression. Ensuite, concernant la prise en charge médicamenteuse, le traitement symptomatique du

SJSR par les agonistes dopaminergiques pourrait avoir des conséquences graves en entraînant une instabilité et des rechutes fréquentes des psychoses (72). Il semble donc impératif de procéder à une évaluation précise des troubles psychiatriques des patients avant de traiter leur SJSR. Inversement de nombreux psychotropes pourraient induire ou aggraver un SJSR. Ainsi, en cas de SJSR induit par les antipsychotiques, Saber et al ont recommandé soit un arrêt de l'antipsychotique incriminé, soit une diminution de sa dose ou encore l'ajout d'une nouvelle molécule ou bien l'association de plusieurs de ces options (70). Des cas d'utilisation de faibles doses d'agonistes dopaminergiques avec des antipsychotiques pour traiter à la fois le SJSR et les troubles bipolaires ou la schizophrénie ont par exemple également été rapportés (73,74). Saber et al ont aussi recommandé l'orientation des patients vers un spécialiste du sommeil et l'évaluation régulière de leurs habitudes de sommeil. Enfin, le lien entre les psychoses, le SJSR et leurs traitements respectifs étant complexe, cela rend donc l'imputabilité des antipsychotiques dans la survenue d'un SJSR plus difficile à établir (70), de la manière qu'avec les antidépresseurs.

2.2.3. Les antiémétiques anti dopaminergiques

Les antiémétiques aux propriétés anti dopaminergiques ont souvent été décrits dans la littérature comme pouvant provoquer ou exacerber un SJSR.

Selon Goldstein, l'utilisation de ces médicaments pourrait révéler un SJSR inconnu ou aggraver un SJSR préexistant s'ils sont donnés au décours d'une hospitalisation ou dans un contexte chirurgical (75). De la même façon, Smith et White ont déconseillé l'utilisation du métoclopramide, du dropéridol et de la prochlorperazine par voie parentérale en péri-opératoire en cas de SJSR (63).

De plus, Bliwise et al ont rapporté, dans une étude cas/témoins étudiant les médicaments associés au SJSR chez les patients souffrant d'IRC terminale, 3 234 cas de SJSR sur les 16 165 patients inclus. Parmi eux, les antiémétiques anti dopaminergiques faisaient partie des 4 classes thérapeutiques associées à un OR élevé de diagnostic de SJSR (OR=1,65, IC95% 1,52-1,8, $p<0,0001$) avec les antidépresseurs (OR=2,28, IC95% 2,10-2,47, $p<0,001$), les antipsychotiques (OR=1,47, IC95% 1,30-1,67, $p<0,001$) et les anti-histaminiques (OR=1,94, IC95% 1,79-2,10, $p<0,0001$). De plus, l'OR d'avoir un SJSR était augmenté en cas de prescription de plus d'une de ces classes thérapeutiques (29).

Enfin, la prescription d'antiémétiques anti dopaminergiques a été étudiée dans une étude transversale rétrospective examinant la prescription de médicaments traitant ou exacerbant le SJSR lors des consultations médicales pour

le SJSR aux États-Unis au cours des années 2007 à 2015. Sur un total de 456 visites, des médicaments exacerbant le SJSR ont été listés dans 28% (IC95% 21-36) des visites liées au SJSR, dont les anti émétiques, sans précision de leur proportion (76).

2.2.3.1. L'antagoniste des récepteurs D2 à action périphérique pure : la dompéridone

Parmi les antiémétiques aux propriétés anti dopaminergiques, seule la monographie française de la dompéridone mentionne un risque de survenue de SJSR de fréquence indéterminée. La dompéridone est pourtant le seul antiémétique anti D2 qui ne traverse pas ou très peu la BHE (77).

Dans une étude cas/témoins multicentrique visant à étudier l'exacerbation du SJSR causée par la dompéridone chez le sujet parkinsonien, 184 patients ont été évalués. Parmi eux, 46 (25 %) présentaient un SJSR : 13/27 (48%) patients sous dompéridone contre 33/157 (21%) patients non exposés à la dompéridone ($p = 0,010$) (78). Dans cette étude, la dompéridone a donc été associée à une fréquence accrue de survenue du SJSR chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Ce résultat inattendu suggère alors que les neurones dopaminergiques à l'extérieur de la BHE pourraient jouer un rôle important dans la survenue du SJSR, sans pour autant savoir exactement quels récepteurs dopaminergiques périphériques pourraient être impliqués dans sa pathogénèse. Il existe en effet divers récepteurs dopaminergiques périphériques, notamment au niveau des poumons, du cœur, des reins, du foie, des vaisseaux sanguins, de la glande surrénale et parathyroïde ou encore du tractus gastro-intestinal.

A l'inverse, Chang et al ont rapporté le cas d'un SJSR induit par de la mirtazapine à 60 mg/jour qui n'a pas été potentialisé par l'ajout de dompéridone à 30mg/jour pendant 1mois (79).

Enfin, Kang et al, ont recommandé d'utiliser la dompéridone dans le but de prévenir les nausées et vomissements chez les patients atteints de SJSR en péri-opératoire car elle ne passe pas la BHE, contrairement aux autres antiémétiques anti-dopaminergique dont ils ont déconseillé l'utilisation chez ces patients (57).

2.2.3.2. Les antagonistes dopaminergiques à action périphérique et centrale

Le métoclopramide

Le métoclopramide est souvent cité dans des revues générales sur le SJSR ou sur le SJSR induit par les médicaments (80–90).

Hohl-Radke et Staedt, ont décrit le métoclopramide comme un possible inducteur de SJSR et de PLM, bien qu'ils n'aient retrouvé aucun cas de SJSR sous métoclopramide dans leur étude visant à déterminer la prévalence du SJSR chez 117 patients psychiatriques présentant des troubles du sommeil sévères (23).

De plus, 2 cas cliniques de SJSR sous métoclopramide ont été retrouvés, l'un par voie intra veineuse (IV) et l'autre par voie orale. Le 1^{er} cas concernait une femme migraineuse de 32 ans uniquement traitée par ibuprofène 400mg et ne présentant pas de facteurs de risque de SJSR secondaire. Elle a été admise aux urgences pour une migraine avec vomissements et photophobie et un SJSR est survenu 5 minutes après l'administration de métoclopramide 10mg en IV, avec une résolution des symptômes en 1h et après perfusion de sérum salé isotonique 500ml afin d'éliminer le blocage des récepteurs D2. A noter que le SJSR n'est pas réapparu au bout de 3 mois de suivi (91). Le 2nd cas, concernait un homme de 33 ans, présentant un antécédent familial de SJSR (chez son frère), pour lequel un SJSR est apparu à la 3ème dose de métoclopramide 10 mg 2x/jour et d'évolution favorable en 48h après son arrêt et sans récurrence à 6 mois de suivi (92). Les auteurs ont émis l'hypothèse d'une désinhibition du SNC par le biais de l'antagonisme des récepteurs D2 qui favoriserait les épisodes aigus de troubles du mouvement. Il a aussi été suggéré que les dyskinésies sous métoclopramide soient idiosyncrasiques, proposition étayée par la rareté des troubles du mouvement liés à ce médicament. Cela indiquerait que seul un sous-groupe spécifique de patients traités par métoclopramide développerait une réaction similaire au SJSR. La présence d'antécédents familiaux de SJSR chez un parent au 1^{er} degré suggère fortement une susceptibilité familiale potentielle. De plus, selon les auteurs, le polymorphisme génétique des CYP2D6 affecterait la pharmacocinétique du métoclopramide, ce qui pourrait augmenter sa biodisponibilité dans le SNC.

Enfin, dans une étude de cohorte publiée par Young et al, visant à caractériser le SJSR chez 50 patients souffrant de céphalées, on a retrouvé 1 cas de SJSR sous métoclopramide (93). De plus, une autre étude, portant sur la prévalence et les causes du SJSR et menée chez 27 patients atteints de sclérose en plaques, a également montré que l'usage chronique du métoclopramide était associé à un risque de survenue ou d'aggravation du SJSR ($p=0,02$), en particulier chez les patients qui en souffraient déjà ou qui présentaient des causes secondaires de SJSR comme un faible taux de ferritine ou des polyneuropathies. Les auteurs ont, par ailleurs, proposé la dompéridone comme alternative thérapeutique chez ces patients (94).

Inversement, une autre étude rapporte qu'une dose de 10mg (dose habituellement recommandée) de métoclopramide n'aggravait pas les symptômes du SJSR chez 8 patients atteints de SJSR idiopathique (95).

Le dropéridol

Le dropéridol est cité dans quelques revues générales sur le SJSR comme pouvant provoquer ou exacerber ce syndrome (96,97).

De plus, on retrouve dans une étude cas/témoins randomisée en double aveugle, visant à étudier l'effet antiémétique de la chlorpromazine et du dropéridol chez des patients recevant une chimiothérapie par cisplatine, 1 cas de SJSR sous dropéridol, sans précision (98).

Enfin, dans l'étude de Young et al précédemment citée, on retrouve aussi 6 cas de SJSR associé à une akathisie avec l'association dropéridol-ISRS, ainsi que 1 cas de SJSR sans akathisie sous dropéridol seul (93).

2.2.4 Les antihistaminiques H1

L'ensemble de la classe thérapeutique des antihistaminiques H1 est régulièrement cité dans les revues générales sur le SJSR ou sur le SJSR iatrogène (3,85–87,99–101).

La prescription d'anti H1 a été considérée comme facteur de risque d'un SJSR iatrogène dans l'étude précédemment citée qui retrouvait une cause médicamenteuse dans 28% (IC95% 21-36) des visites médicales liées au SJSR, sans précision de la proportion d'entre elles relatives aux anti H1 (76).

De plus, l'étude cas/témoins étudiant les médicaments associés au SJSR chez les patients souffrant d'IRC terminale, a montré que les anti H1 étaient associés à un diagnostic de SJSR (OR=1,94, IC95% 1,79-2,10, $p < 0,0001$) (29).

A l'inverse, bien que Hohl-Radke et Staedt aient décrit les anti H1 comme possibles inducteurs d'un SJSR et de PLM, ils n'ont retrouvé aucun cas de SJSR sous anti H1 parmi 117 patients souffrant de troubles du sommeil sévères (23). De la même façon, Brown et al n'ont pas retrouvé pas d'association statistiquement significative entre le SJSR et les anti H1 au test du Chi (42).

Des cas cliniques de SJSR sous anti H1 ont pourtant été retenus pour les médicaments suivants :

- Alimémazine : 2 cas de SJSR survenus 3,5 ans et 26 ans après le début du traitement, avec amélioration des symptômes à la diminution de posologie de 30 à 10 gouttes/jour puis avec régression complète en quelques jours après l'arrêt du traitement (102) ;

- Fexofénadine : 1 cas de SJSR survenu 2 mois après l'instauration d'un traitement par fexofénadine/pseudoéphédrine 60mg/120mg 2x/jour. Les symptômes se sont initialement améliorés sous pramipexole 0,125mg/jour, arrêté après 3 jours sur une intolérance, ce qui a conduit à la réapparition du SJSR pendant 1 mois. Les symptômes ont ensuite disparu 1 semaine après l'arrêt de l'anti H1 et sans réapparition depuis. Les auteurs ont attribué la survenue du SJSR à la fexofénadine et non à la pseudoéphédrine car aucun cas n'avait été rapporté sous ce traitement alors que plusieurs cas avaient été décrits sous antihistaminiques, surtout ceux de 1^{ère} génération, et plus rarement ceux de 2^{ème} génération qui occupent moins les récepteurs H1 cérébraux. Ils ont par ailleurs rapporté que la pseudoéphédrine permettait d'augmenter la concentration de la fexofénadine de 1,5x par rapport à fexofénadine seule (103). A noter également que l'éphédrine et la pseudoéphédrine sont cités dans une revue générale sur les troubles du sommeil du sujet âgé comme pouvant provoquer un SJSR par leur effet sympathomimétique (104) ;
- Diphényldramine : seul anti H1 cité dans 3 publications incluses (84,89,90) ;
- Diphényldramine + prométhazine : 1 cas d'exacerbation aiguë sévère d'un SJSR non connu avec admission en soins intensifs neurologiques après administration depuis 10 jours de prométhazine 25mg 2-3x/jour en post-chirurgie, et aggravé par l'administration IV de diphényldramine. Les symptômes se sont améliorés sous morphine et ropinirole (105). Selon les auteurs, des médicaments exacerbant sévèrement un SJSR non connu pourraient être administrés par inadvertance chez un patient non diagnostiqué et possiblement provoquer des situations aiguës d'urgence ;
- Prométhazine : seul anti H1 cité dans 2 publications incluses (106,107) ;
- Loratadine : citée parmi d'autres anti H1 dans 1 publication incluse (86) ;
- Chlorphéniramine : citée parmi d'autres anti H1 dans 1 publication incluse (86).

2.2.5. L'oxybate de sodium

L'oxybate de sodium, plus communément connu sous le terme Gamma-HydroxyButyrate (GHB), est un dépresseur du SNC qui réduit la somnolence diurne excessive et la cataplexie chez les patients narcoleptiques et qui modifie l'architecture du sommeil en réduisant le sommeil de nuit fragmenté. Sa monographie française mentionne, parmi ses effets indésirables, un risque peu fréquent de SJSR (fréquence $\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$).

Dans la littérature, nous retrouvons 4 publications mentionnant le lien entre le SJSR et l'utilisation d'oxybate de sodium :

- Par exemple, dans une récente étude randomisée double en aveugle qui étudie l'effet de l'oxybate de sodium sur le sommeil des patients atteints de fibromyalgie, 3 cas de SJSR ont été décrits parmi les 60 patients sous oxybate de sodium à la dose de 4,5g et aucun cas à la dose de 6g ou sous placebo (108);
- De plus, dans une étude de disproportionnalité française menée sur les médicaments induisant un SJSR à partir de la Base Nationale de Pharmacovigilance, 1 cas de SJSR induit par l'oxybate de sodium a été rapporté, sans plus de précision (109);
- Par ailleurs, Abril et al ont présenté le cas d'un homme de 52 ans souffrant de narcolepsie et cataplexie qui a déclaré un SJSR à l'introduction d'oxybate de sodium progressivement titré à 9g/jour en 2 mois. Les symptômes de SJSR sont apparus à partir d'une posologie de 6g/jour avec un score de sévérité maximal de 30/40 sur l'échelle de l'IRLSSG pour une posologie de 9g/jour. Le bilan biologique du patient était sans particularité et le SJSR a complètement disparu (score 0/40) en quelques jours après l'arrêt du traitement. Les auteurs ont émis l'hypothèse que l'oxybate de sodium pourrait augmenter ou déclencher les symptômes du SJSR dans la narcolepsie par une diminution de la neurotransmission de la dopamine. En effet, le traitement chronique par GHB a des effets majeurs sur la transmission dopaminergique, avec une augmentation de l'expression des acides ribonucléiques messagers D1 et D2 dans plusieurs régions du cerveau, y compris le striatum. En outre, le GHB inhibe la libération de dopamine pendant environ 5 à 10 minutes in vitro, ce qui entraîne une accumulation de dopamine dans les tissus. Par la suite, on observe une augmentation de la libération de dopamine, le GHB aurait donc un effet biphasique sur la libération de dopamine (110) ;
- Enfin, l'arrêt d'un traitement par oxybate de sodium au minimum 2 semaines avant l'inclusion des patients était l'un des pré requis dans une étude prospective comparant les mouvements périodiques et non périodiques des jambes durant le sommeil des patients narcoleptiques avec et sans SJSR (111).

2.2.6. La trimétazidine

La trimétazidine est un anti-angoreux, indiqué chez les patients atteints d'angine de poitrine (angor) stable et insuffisamment contrôlés ou présentant une intolérance aux anti-angoreux de 1^{ère} intention. Elle inhibe la beta oxydation des acides gras en bloquant la 3-ketoacyl coenzyme A thiolase et empêche donc l'abaissement du taux intracellulaire de l'Adénosine TriPhosphate (ATP). Le SJSR n'est pas seulement mentionné parmi les effets indésirables de fréquence indéterminée de la trimétazidine, mais constitue même une contre-indication à son utilisation selon sa monographie française.

Ce médicament n'est pourtant pas cité dans les revues générales ou les revues sur le SJSR induits par les médicaments qui ont été incluses dans notre étude.

Dans la littérature, très peu de cas de SJSR sous trimétazidine ont tout de même été rapportés dans 3 publications de cas cliniques et série de cas incluses :

- 1 cas de SJSR sans précision rapporté dans l'étude de pharmacovigilance française précédemment mentionnée (109);
- 1 cas d'impatience des jambes, de PLM et d'akathisie sous trimétazidine 20mg x3/jour et d'évolution favorable en quelques semaines après l'arrêt du traitement. L'imputabilité selon la méthodologie française de Bégaud était pour le critère chronologique plausible (C2) et pour le critère sémiologique douteux (S1) (112) ;
- 2 cas de SJSR sous trimétazidine 20mg 3x/jour, également associés à des PLM et à une akathisie, survenus 2 ans et 4 ans après le début du traitement et avec régression complète des symptômes de quelques semaines à 18 mois à l'arrêt du traitement (113).

2.2.7. Hormonothérapie anti androgénique : enzalutamide et apalutamide

L'enzalutamide et l'apalutamide sont des anti-androgènes utilisés chez l'homme dans le traitement du cancer de la prostate hormonosensible. Leurs monographies françaises mentionnent un risque fréquent de SJSR (soit susceptible de survenir chez 1 personne sur 10).

Dans la littérature, seule une série de 2 cas cliniques, publiée par Desax et al en 2015, a été retrouvée (114). Il s'agissait dans le 1^{er} cas d'une exacerbation d'un SJSR stable (score 10/40 selon l'IRLSSG) survenu chez un homme de 65 ans, présentant une hypertension artérielle et précédemment traité par docétaxel et abiratérone. L'aggravation de son SJSR est survenue 4 semaines après l'introduction d'enzalutamide 160mg/jour, avec un score de 27/40. Les symptômes ont été dans un 1^{er} temps améliorés sous lévodopa 250mg/jour puis retournés à la sévérité initiale à l'arrêt de l'enzalutamide et la poursuite de l'agent dopaminergique. Le 2nd cas évoquait un homme de 74 ans, précédemment traité par abiratérone et souffrant d'un diabète de type 2 sous antidiabétiques, d'hypertension artérielle, et d'IRC modérée, qui a présenté un SJSR 3 semaines après l'introduction d'enzalutamide 160mg/jour, avec un score de 28/40, non amélioré par la lévodopa 125mg/jour, mais amélioré sous rotigotine 1mg/jour. La résolution était complète en 4 mois après l'arrêt de l'enzalutamide et avec la poursuite de l'agoniste dopaminergique. Ces 2 cas suggèrent que les symptômes de SJSR sous enzalutamide seraient favorisés par la présence d'un terrain propice tel qu'un SJSR pré-existant ou la présence de facteurs de risque de SJSR secondaire.

Enfin, les auteurs ont suggéré que l'enzalutamide, étant lipophile, traverse la BHE et que l'inhibition des canaux chlorure dépendants de GABA A (acide γ-aminobutyrique) dans le SNC par l'enzalutamide pourrait entraîner une excitation neuronale via un manque d'effet inhibiteur du GABA, conduisant au SJSR.

2.2.8. La mélatonine

La mélatonine est une hormone naturelle favorisant le sommeil et qui est, par conséquent, indiquée dans l'insomnie.

Dans la littérature, nous ne retrouvons qu'un seul cas de SJSR sous mélatonine, publié par Glaser et al, d'une femme de 37 ans ayant développé un SJSR après avoir utilisé de la mélatonine pendant neuf mois, sans précision de l'évolution à l'arrêt du traitement (115).

Enfin, la mélatonine a uniquement été citée dans une revue générale sur l'insomnie et les troubles du sommeil chez le sujet âgé, comme pouvant provoquer un SJSR (104) et elle n'a été mentionnée dans aucunes des autres publications incluses dans ce travail.

2.3. Les médicaments non connus pour induire ou exacerber un SJSR

On entend par médicaments non connus pour induire ou exacerber un SJSR les médicaments pour lesquels le SJSR n'est pas mentionné parmi les effets indésirables de leur monographie française.

2.3.1. Les antiépileptiques

Bien que certains antiépileptiques aient été proposés comme traitement pour le SJSR (gabapentine, prégabaline, clonazépam, acide valproïque, carbamazépine, oxcarbazépine, lévétiracétam), cette classe thérapeutique est pourtant souvent décrite dans la littérature comme pouvant être pourvoyeuse de ce syndrome.

En effet, d'après la revue de littérature sur les médicaments induisant un SJSR de Patatanian et Claborn, les antiépileptiques font partie des médicaments les plus fréquemment cités, après les antidépresseurs et les antipsychotiques. Ils ont notamment répertorié 2 cas de SJSR sous zonisamide et 4 cas sous topiramate (12). De plus, dans une récente revue de littérature sur les troubles du mouvement associés aux antiépileptiques, Zhou et al ont aussi décrit 4 cas de SJSR sous topiramate, 3 cas sous zonisamide, 1 cas sous carbamazépine et 1 cas sous midazolam (116).

Enfin, nous avons retrouvé d'autres cas cliniques de SJSR avec les antiépileptiques suivants :

- Carbamazépine : 1 cas de SJSR chez une fille de 16 ans, survenu 2 ans après l'instauration de carbamazépine 200mg 2x/jour et inefficacement traité par tramadol, pramipexole et clonazépam mais s'améliorant transitoirement sous lévodopa-carbidopa. Le SJSR s'est ensuite complètement résolu 6 semaines après l'arrêt du traitement et à l'introduction de vitamine D3. Les auteurs ont suggéré un lien entre la carence en vitamine D et le SJSR ainsi qu'entre la carbamazépine et la carence en vitamine D. Ils ont rapporté que les zones les plus riches en récepteurs de la vitamine D dans le cerveau étaient les neurones dopaminergiques de la substance noire et de l'hypothalamus et qu'un effet neuroprotecteur de la 1,25-dihydroxyvitamine D3 sur les neurones dopaminergiques aurait été démontré. De plus, d'autres médicaments liés à un faible taux sanguin de vitamine D ont également été associé au SJSR comme les antihistaminiques H1, le lithium, les antidépresseurs ou encore d'autres

antiépileptiques (117). En revanche, la carbamazépine a été décrite comme aggravant mais aussi traitant/améliorant le SJSR dans une revue sur l'effet des antiépileptiques sur le sommeil (118), ce qui peut sembler contradictoire ;

- Zonisamide : 2 cas de SJSR survenus lors de la titration du zonisamide avec des posologies allant de 100 à 400mg/jour et résolutifs à l'arrêt du traitement (119). D'après les auteurs, le zonisamide à dose thérapeutique augmenterait le taux de dopamine intra et extracellulaire dans le striatum et, à l'inverse, réduirait la dopamine intracellulaire à dose supra thérapeutique, ce qui provoquerait le SJSR ;

- Topiramate : 6 cas de SJSR survenus de 1 à 3 mois après l'instauration de topiramate à des posologies variant de 50 à 200mg/jour, avec un score de gravité à l'IRLSSG allant de 18 à 28/40 et d'évolution favorable en 15 jours à 2 mois après l'arrêt du traitement, avec un score d'imputabilité selon Naranjo de 6 à 7(120–122). Les auteurs ont suggéré que le renforcement de la voie GABAa et l'inhibition de la neurotransmission médiée par le glutamate au niveau des récepteurs de l'Acide alpha-Amino-3-hydroxy-5-Methyl-4-isoxazole-Propionate (AMPA) et du kaïnate induit par le topiramate pourrait moduler les systèmes dopaminergiques cortico mésolimbiques et donc provoquer un SJSR (120,121) ;

- Phénytoïne : 1 cas de SJSR après l'augmentation de posologie de phénytoïne, avec une concentration sérique à 19mg/L (norme 10-20mg/L) et avec amélioration des symptômes suite au relais par de la carbamazépine (123);

- (Di)Valproate de sodium : 1 cas de SJSR sous valproate de sodium, sans précision, rapporté dans l'étude de pharmacovigilance française (109) ainsi qu'1 cas sous valproate et 1 cas sous divalproate de sodium, sans précision, dans une étude observationnelle transversale et monocentrique publiée par Sharma et al en 2014 (59).

2.3.2. Le carbonate de lithium

Le carbonate de lithium est un normothymique habituellement indiqué en prévention des rechutes des troubles bipolaires et des états schizo-affectifs intermittents ainsi qu'en traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.

Une récente revue de la littérature sur les troubles du mouvement induits par le lithium a rapporté 10 cas de SJSR sous lithium, soit 0,9% des troubles des mouvements sous lithium, le plus fréquent étant le parkinsonisme (13,45%). Concernant les données épidémiologiques, les patients étaient originaires d'Asie

dans 3 cas, d'Europe dans 5 cas et d'Amérique du Nord dans les 2 autres cas. Ces cas concernaient un homme dans 3 cas, une femme dans 2 cas et le sexe du patient était inconnu pour le reste des cas et l'âge moyen était de 40,75 ans (18-51 ans). Les symptômes survenaient pour une dose moyenne de 1000 mg de lithium et une lithémie moyenne de 0,9mEq/L. Le délai d'apparition moyen était de 3,64 semaines (9 jours-6 semaines) après le début du traitement et le délai de résolution moyen était de 6 jours (1 jour-2 semaines) (124).

Enfin, Terao et al ont montré dans leur cas clinique une corrélation entre le SJSR et le taux de 3-Méthoxy-4-HydroxyPhénylgGycol (MHPG) libre dans le sang ($r = 0,86$, $p < 0,05$), qui est le principal métabolite de la dégradation de la noradrénaline dans le cerveau. Ces auteurs ont donc proposé comme mécanisme l'hypothèse d'une exacerbation du SJSR via le système noradrénergique, en plus de celles d'une diminution de synthèse de la dopamine et d'une augmentation de l'activité de la tyrosine hydroxylase par le lithium (125).

2.3.3. La lévothyroxine

La lévothyroxine (ou L-thyroxine) est une hormone thyroïdienne de synthèse qui constitue le traitement hormonal substitutif de toutes les formes d'hypothyroïdie.

Une étude rétrospective portant sur 200 dossiers de patients présentant une insomnie, a montré une association positive entre SJSR et l'utilisation d'hormones thyroïdiennes. En effet, 19 cas (61%) de SJSR chez les 31 patients sous hormones thyroïdiennes contre 71 cas (42%) de SJSR chez les 169 patients non traités par hormones thyroïdiennes ($p < 0,05$) ont été observés. Bien que l'hypothyroïdie puisse être une cause de SJSR secondaire, les auteurs ont suggéré que, les patients de l'étude étant vraisemblablement euthyroïdiens au moment du recueil de données, la lévothyroxine serait à l'origine de la survenue de ces SJSR (42).

Enfin, nous retrouvons la description d'un cas d'un homme d'âge moyen présentant une thyroïdite auto-immune et, comme unique perturbation du bilan biologique, une ferritine de base diminuée à 10ng/ml. Ce patient a présenté un SJSR au cours des 2 premiers mois d'un traitement par lévothyroxine 50µg/jour, initialement attribué à l'anxiété et à l'hypothyroïdie. Cependant les symptômes se sont aggravés pendant plusieurs semaines après l'augmentation de la posologie à 100µg/jour, jusqu'à atteindre un score de sévérité selon l'IRLSSG de 24/40. Les symptômes se sont ensuite nettement améliorés en 2 semaines après l'arrêt de la lévothyroxine (score 6/40) puis se sont complètement résolus en 1 mois avec taux ferritine toujours diminué à 10ng/mL. Une supplémentation ferrique a ensuite été

démarrée permettant la normalisation de la ferritine à 117ng/ml et le patient n'a pas présenté de récurrence de SJSR à 1 an de suivi.

Les auteurs ont expliqué que les patients atteints de SJSR pouvaient présenter une fréquence plus élevée d'hypothyroïdie, l'altération du système dopaminergique étant impliquée à la fois dans le SJSR et l'hypothyroïdie. De plus, selon eux, la lévothyroxine pourrait démasquer un SJSR dans un contexte de carence en ferritine pré-existante. Il existerait des preuves indirectes suggérant que le remplacement de la lévothyroxine chez les patients hypothyroïdiens pourrait perturber la fonction dopaminergique. De plus, dans une étude portant sur des patients hypothyroïdiens nouvellement diagnostiqués, des chercheurs ont constaté que le traitement par la lévothyroxine entraînait une diminution de la dopamine dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et du métabolite de la noradrénaline, le 4-hydroxy-3méthoxyphénylglycol, ce qui indiquerait une interaction entre la fonction thyroïdienne et l'élimination des composés monoaminergiques dans le LCR. Il semble toutefois que de tels changements biochimiques ne prédisposent pas à eux seuls au SJSR, à moins qu'il n'y ait une baisse concomitante du taux de ferritine sérique. De même, un modèle génétique de souris hypothyroïdiennes avec une réduction du nombre de neurones dopaminergiques nigraux a montré qu'un dérèglement de la dopamine et de la noradrénaline était présent chez les rats hypothyroïdiens (126).

2.3.4. Les anticancéreux

Hormis l'enzalutamide et l'apalutamide pour lesquels le SJSR est mentionné dans leur monographie française, nous avons retrouvé dans la littérature la notion de SJSR avec d'autres anticancéreux, notamment le docétaxel (1 cas) (109), la leuproréline (1 cas) (109), les inhibiteurs de l'aromatase et la mitomycine C.

Une étude transversale multicentrique visant à évaluer la prévalence du SJSR chez les patients sous anticancéreux (chimiothérapie, immunothérapie et thérapie ciblée, sans plus de précision) a montré 47/257 cas de SJSR soit une prévalence de 18,3%. Le SJSR était statistiquement plus fréquent chez la femme que chez l'homme ($p=0,01$) et chez les patients recevant un traitement antinéoplasique pendant plus de 3 mois ($p=0,03$) (127), sans précision quant au type d'antineoplasique concerné.

Saini et al ont également montré dans une étude transversale multicentrique que les troubles du sommeil sont fréquents et probablement multifactoriels chez les patients sous chimiothérapie, notamment par le nombre important de

chimiothérapies neurotoxiques ou encore l'usage fréquent d'antiémétiques (de type benzamide) pouvant être responsables d'un SJSR (128).

Une étude transversale multicentrique a examiné la prévalence des problèmes de sommeil chez les patients cancéreux (129). Pendant 3 mois, tous les patients fréquentant 6 cliniques d'un centre régional de cancérologie spécialisé dans la prise en charge des cancers du sein, des cancers cutanés, gastro-intestinaux, génito-urinaires, gynécologiques et pulmonaires se sont vu proposer un bref questionnaire sur le sommeil. Le taux de réponse était de 87 %, la taille de l'échantillon final était de 982 patients et l'âge moyen des répondants était de 64,9 ans. Le SJSR était le 2ème trouble du sommeil le plus fréquent chez les patients (41%), après la fatigue excessive (44%). De plus, il n'y avait pas de différence significative pour la prévalence du SJSR parmi les différents types de cancer ni pour la prévalence du SJSR entre les patients ayant reçu un traitement récent, c'est-à-dire dans les 6 derniers mois (n=260) et un traitement non récent (n=612) (p=0,745). Parmi les traitements récents, les patients étaient sous chimiothérapie (0-10%, mais 30% pour le cancer du poumon), radiothérapie (5-15%), chirurgie (5-15%) ou autre (hormonothérapie, photothérapie, nitrogène liquide (1-7%)). Cette étude n'a cependant pas exactement précisé la nature des traitements anticancéreux concernés.

Nous retrouvons également une étude clinique prospective qui avait pour but d'évaluer le sommeil de 12 patients recevant de forte dose de chimiothérapie pour un myélome multiple avant une greffe de cellules souches. Une polysomnographie a été réalisée durant la nuit précédant puis pendant la nuit suivant l'administration de, dexaméthasone, thalidomide, cisplatine, doxorubicine, cyclophosphamide et étoposide. L'étude a montré que les PLM après administration des doses d'anticancéreux étaient légèrement plus élevés qu'avant l'administration de la chimiothérapie. La moitié des participants (n = 6) n'avaient pas de PLM à la 1^{ère} mesure alors que 10 d'entre eux ont présenté des PLM à la 2nd mesure. Les PLM étaient légers dans 8 cas, modérés dans 1 cas et sévère dans le dernier cas.

Cette étude présente cependant plusieurs limites. Tout d'abord, le seul participant qui a développé des PLM sévères avait un diagnostic documenté de trouble de l'hyperactivité avec déficit de l'attention, 7 d'entre eux avaient un syndrome d'apnée du sommeil, 5 recevaient des médicaments reconnus pour induire un SJSR (escitalopram (n=2) et lévothyroxine (n=3), ce qui aurait pu contribuer aux PLM détectées chez les participants. De plus, la neuropathie périphérique est souvent associée à la dose cumulative de chimiothérapie et la créatinine sérique était élevée chez 2 des participants. Enfin, les auteurs ont expliqué que les complications du myélome multiple pouvaient aussi constituer des causes secondaires de SJSR comme l'anémie, l'IRC, ou encore les neuropathies périphériques (130).

2.3.4.1. La mitomycine C

Dans une étude prospective sur l'efficacité et la sécurité de la mitomycine C à faible dose (12mg/m²/5semaines) associée à la suramine (350 mg/m²/jour pendant 5jours puis 1x/semaine) dans le cancer de la prostate hormono-résistant, on retrouve 1 cas de SJSR de résolution spontanée parmi les 32 patients inclus, sans précision (131).

2.3.4.2. Les inhibiteurs de l'aromatase

L'anastrozole, le létrozole et l'exémestane sont médicaments qui inhibent la biosynthèse estrogénique et qui sont indiqués dans le traitement de divers stades de cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs. Ils sont des inhibiteurs non stéroïdiens de l'aromatase qui est l'enzyme transformant l'androstènedione en estrone et qui sera ensuite convertie en estradiol. On parle aussi d'hormonothérapie.

Une étude prospective monocentrique visant à étudier les troubles du sommeil sous un traitement adjuvant par inhibiteur de l'aromatase (IA) chez 160 femmes ménopausées et atteintes d'un cancer du sein précoce, réalisée entre 2014 et 2017, a montré que les IA augmentent considérablement la fréquence et la gravité du SJSR. Le score de gravité selon l'IRLSSG a été établi au départ et après 3, 6, 12 et 24 mois de traitement. Ont été exclues les patientes traitées par antiépileptiques, agonistes ou antagonistes dopaminergiques, antihistaminiques, opioïdes, fer, antidépresseurs (ISRS, IRSNA) et agonistes alpha2.

Cette étude a rapporté que les patientes atteintes au départ d'un SJSR modéré à sévère (19 %) ou ayant développé un SJSR pendant le traitement par IA (26,3 %) ont signalé une qualité de sommeil statistiquement inférieure, une anxiété et une dépression plus élevées et une qualité de vie moindre que les patientes qui n'ont jamais signalé de SJSR (54,7 %). Le score de sévérité était significativement augmenté de 3,0 à 5,7 ($p < 0,001$). De plus, le taux de SJSR a augmenté de manière constante après 3 mois de traitement, que ce soit en termes de prévalence (35 %) ou en termes de gravité, et est resté stable au cours des 2 années suivantes. A noter que 53 patientes (33 %) avaient déjà reçu soit une chimiothérapie néoadjuvante ($n = 7$, 4%) soit adjuvante ($n = 46$, 29%), sans précision. L'absence de consommation d'alcool et de tabac a été respectivement relevée pour 106 (79%) et 111 (74%) d'entre elles.

Bien que cette étude soit prospective et menée sur un grand échantillon, elle présente cependant plusieurs limites : absence de précision des IA étudiés, forte

proportion (20 %) de patientes exclues de l'analyse en raison d'une mauvaise observance dans la réponse aux questionnaires, absence de paramètres sanguins, manque d'ajustement pour les facteurs de confusion potentiels (par exemple, l'indice de masse corporelle, les maladies cardiovasculaires) et le caractère monocentrique de l'étude.

Enfin, les auteurs ont émis l'hypothèse que l'augmentation de la fréquence et de la sévérité du SJSR sous IA serait potentiellement due à la profonde réduction des taux d'œstrogènes circulants (132).

2.3.5. Les estrogènes

A l'inverse, Brown et al ont montré dans une étude rétrospective menée sur 200 patients présentant une insomnie, une association positive entre le SJSR et l'utilisation d'estrogènes (avec ou sans progestérone). En effet, 29/39 (74%) cas de SJSR chez les patients sous estrogènes contre 61/161 (38%) de SJSR chez les patients sans estrogènes ont été rapportés ($p < 0,0001$) (42).

De plus, Perdisini et al ont mentionné le fait que la relation entre les hormones et le SJSR soit encore incertaine, bien que des preuves précliniques aient montré un effet neuroprotecteur potentiel des œstrogènes sur les neurones dopaminergiques. De plus, le risque de développer la maladie de Parkinson est augmenté chez les femmes ménopausées et des preuves récentes soutiennent l'association entre l'ovariectomie bilatérale et le risque de développer un SJSR (132).

2.3.6. Les antibiotiques

Nous retrouvons un cas de SJSR sous clindamycine chez une femme de 38 ans, ne présentant aucune cause de SJSR secondaire, publié par Coco et Cannizzaro en 2008. Le SJSR est survenu 3 jours après l'instauration de clindamycine à la posologie de 300mg/jour pour de l'acné. Les symptômes se sont rapidement aggravés et ont diminué dès l'arrêt du traitement avec une régression complète en 3 jours. Le mécanisme de survenue d'un SJSR sous clindamycine est inconnu mais pourrait être lié au blocage de la jonction neuromusculaire avec un type d'action similaire à celui d'un curare sur les récepteurs à l'acétylcholine. Les auteurs ont également décrit le cas d'un patient atteint de la maladie de Parkinson dont les tremblements se sont améliorés au cours d'un traitement par clindamycine

en raison de l'action de cette dernière sur les récepteurs de l'acétylcholine. Ils ont aussi rapporté le fait que la clindamycine pourrait moduler le flux d'ions calcium, et que cet effet pourrait être à l'origine de symptômes nerveux centraux (133).

Enfin, nous retrouvons 1 cas de SJSR impliquant la fosfomycine et 1 cas impliquant la nitrofurantoïne décrit dans une étude de disproportionnalité des médicaments induisant le SJSR dans le système de pharmacovigilance français précédemment évoquée (109).

2.3.7. Les anesthésiques

Plusieurs cas d'apparition, de révélation d'un SJSR sous-jacent non connu ou d'exacerbation d'un SJSR connu ont été décrits après une anesthésie générale, spinale (rachidienne) ou épidurale.

Raux et al ont par exemple décrit un cas d'exacerbation aigue d'un SJSR familial après une anesthésie générale par propofol, midazolam, sufentanil et dropéridol, qui s'est normalisée en 6 semaines et qui a pu être également majorée par l'absence de prise de pramipexole le jour de l'opération ainsi que par la diminution de la ferritine à 22 mg/ml après la chirurgie (134).

Watanabe et al ont aussi rapporté un cas d'apparition de 2 épisodes reproductibles de PLM sous lidocaïne administrée par voie épidurale puis par voie spinale, durant respectivement 120 et 30 minutes, avec disparition des symptômes les jours suivants la chirurgie. Les auteurs ont suggéré que la moelle épinière serait impliquée dans la survenue des PLM et que l'action des anesthésiques locaux et par voie IV sur la moelle épinière et ou sur le système supra-spinal pourrait conduire à une désinhibition corticale et une inhibition du tractus pyramidal (135).

Lersch et al ont également décrit le cas d'un homme de 81 ans ayant présenté des PLM après l'administration de propofol 80mg en bolus en induction d'une anesthésie générale, et qui ont été transitoirement améliorés sous kétamine (136).

Ohshita et al ont, quant à eux, rapporté un cas d'apparition en post-opératoire d'un SJSR non connu et répondant à tous les critères diagnostiques de l'IRLSSG, après une anesthésie qui a duré 3h19 par propofol, rémifentanil, rocuronium, sévoflurane et lidocaïne, et qui s'est amélioré sous dexmétomidine puis pramipexole. Les auteurs ont suggéré que les symptômes du SJSR ont probablement été induits par un dysfonctionnement de la moelle épinière suite à la libération de glutamate au niveau de la membrane post-synaptique. D'après les auteurs, les agonistes dopaminergiques doivent être poursuivis pendant la période péri-opératoire et sont

recommandés pour la prise en charge initiale de toute exacerbation du SJSR après l'opération. De plus, la dexmédétomidine, un agoniste des adrénorécepteurs alpha 2, pourrait potentiellement soulager l'exacerbation des symptômes du SJSR, en contrecarrant l'excitabilité spinale accrue, et en réduisant la libération du glutamate dans la corne dorsale (137).

Smith et White, qui ont aussi présenté un cas d'exacerbation de SJSR suite à la non administration de pramipexole en péri anesthésie (induite par fentanyl, propofol et maintenue par sévoflurane puis bupivacaïne), ont proposé des recommandations de prise en charge des patients souffrant de SJSR en péri-opératoire :

- Programmation le matin sur les listes d'opération des patients atteints de SJSR ;
- Encouragement des patients à prendre leur traitement du SJSR en pré-opératoire ;
- Prémédication possible avec des benzodiazépines et des opioïdes ;
- Eviction en péri-opératoire des médicaments pouvant aggraver un SJSR : les butyrophénones (halopéridol, dropéridol), les antihistaminiques sédatifs, les antiémétiques antagonistes dopaminergiques (métoclopramide) et préférer par exemple le recours aux antagonistes des récepteurs 5-HT3 (sétrons) à visée anti émétique ;
- Préférence pour la kétamine en induction d'anesthésie ;
- Minimisation de la persistance de mouvements involontaires des jambes après une anesthésie rachidienne ou péridurale par l'ajout d'opioïdes par voie intrathécale ou par une anesthésie locale péridurale ;
- Utilisation de bas de contention et de compresseurs pour mollets ;
- En postopératoire, les patients doivent être encouragés et aidés à se mobiliser rapidement et, de manière adéquate, une analgésie par opioïdes peut être administrée, car l'immobilité et la douleur peuvent exacerber les symptômes de SJSR ;
- Envisager une supplémentation ferrique en péri-opératoire, en particulier lorsque la perte de sang opératoire est susceptible d'être importante (138).

Par ailleurs, Kang et al ont émis d'autres recommandations quant à la prise en charge en péri-opératoire des patients souffrant de SJSR. D'une part, concernant la prévention de l'exacerbation du SJSJ (57) :

- Contre-indication de l'utilisation d'antipsychotiques et d'antihistaminiques phénothiaziniques ;
- Pour prévenir les nausées et les vomissements, la dompéridone et l'ondansétron peuvent être utilisés mais pas les antiémétiques anti D2 ;
- Pour obtenir une sédation, les benzodiazépines telles que le clonazépam peuvent être utilisées;
- Éviter l'interruption du traitement du SJSR et réintroduire l'agoniste dopaminergique oral dès que possible ;
- Lorsque la voie orale est interdite, utiliser des injections sous-cutanées d'apomorphine (1 mg/heure) ou de la rotigotine (1 patch/24 h).

D'autre part, concernant le soulagement de l'exacerbation postopératoire :

- Utiliser principalement des opiacés et de la morphine par voie parentérale ;
- Si possible, utiliser une injection sous-cutanée d'apomorphine (1 mg/heure) ;
- Autoriser les patients à bouger et à marcher le plus tôt possible sous surveillance ou à bouger leurs jambes passivement s'ils sont alités ;
- Surveiller étroitement les taux sériques de ferritine, en particulier en cas de perte sanguine aiguë pendant l'intervention chirurgicale et si le taux de ferritine sérique est inférieur à 50 mg/ml, administrer du fer par voie orale (100 mg/j) ou par voie IV (dextran de fer de faible poids moléculaire 300 mg sur plusieurs heures ou carboxymaltose ferrique) si le traitement par voie orale n'est pas possible ;
- Augmenter transitoirement la dose quotidienne d'agoniste dopaminergique et administrer 3 à 4 doses par jour si le patient est alité.

De plus, nous retrouvons une revue sur la prise en charge du SJSR chez les patients hospitalisés ou en péri-opératoire publiée par Goldstein en 2015. Elle a notamment rapporté le fait que les caractéristiques d'une hospitalisation ou d'un contexte chirurgical peuvent exacerber un SJSR telles que l'immobilité, la privation de sommeil, l'interruption circadienne, la perte de sang induisant une carence en fer, l'arrêt des traitements du SJSR (par erreur, par contre-indication des per os ou par contre-indication temporaire d'utilisation de ces médicaments) mais aussi les effets secondaires de certains médicaments. Dans ce contexte, un SJSR connu pourrait être exacerbé et un SJSR inconnu pourrait être révélé. Les médicaments connus pour déclencher un SJSR devraient de ce fait être si possible évités pendant l'hospitalisation. Selon l'auteur, les données concernant le lien entre le SJSR et l'anesthésie spinale sont conflictuelles, du fait que les antiémétiques anti D2 soient

souvent donnés en même temps et que la perte de sang associée peut aussi exacerber les symptômes de SJSR (75).

Nous retrouvons aussi une étude clinique prospective visant à évaluer l'incidence et l'évolution dans le temps du SJSR d'apparition récente après une anesthésie rachidienne. La présence et la sévérité du SJSR ont été évaluées chez 202 patients à 48h, 72h, 1 semaine, 1 mois, 3 mois puis 6 mois après divers types de chirurgie. Le diagnostic de SJSR a été posé selon les critères de l'IRLSSG et la sévérité a été évaluée par l'échelle de sévérité de l'IRLSSG. Une ponction lombaire a été effectuée au niveau de l'espace intervertébral L3-4. Les agents anesthésiques utilisés étaient la bupivacaïne 4 % (n=179, dose moyenne de 13,5 +/- 2,9 mg) et la mépivacaïne 0,5 % (n=23, dose unique de 80 mg). Sur les 161 patients sans antécédents de SJSR, 14 (8,7 %) ont développé un SJSR inaugural après une rachianesthésie, en moyenne 7,3 jours (IC95% 4,0-10,6) après celle-ci. Les symptômes étaient transitoires, avec une durée moyenne de 33 +/- 30 jours (IC95 % 15,4 -50,4) et avec une sévérité moyenne de 15,6/40 +/- 6. De plus, un faible volume corpusculaire moyen et une hémoglobine corpusculaire moyenne ont été associés à l'apparition d'un SJSR inaugural après une rachianesthésie. Les mécanismes par lesquels la rachianesthésie pourrait déclencher un SJSR transitoire ne sont pas clairs mais peuvent, selon les auteurs, inclure des déficits dans l'intégration sensorimotrice de la colonne vertébrale chez les individus sensibles (139).

Enfin, une exacerbation aiguë d'un SJSR, connu ou non, peut aussi survenir en péri-opératoire en raison de divers facteurs médicamenteux : l'arrêt soudain du traitement oral du SJSR et l'utilisation de médicaments qui déclenchent le SJSR. Lorsque l'agoniste dopaminergique oral ou l'opiacé est retiré, un rebond du SJSR aigu peut être observé particulièrement chez les patients atteints d'un SJSR sévère. La demi-vie de ces traitements est généralement courte et n'excède pas 8 heures. Ces traitements sont généralement pris en une seule fois au cours de la soirée/nuit chez les patients se déplaçant librement, mais peuvent être nécessaires trois fois par jour. Lorsque les patients sont alités, les médicaments qui déclenchent le SJSR sont principalement les antipsychotiques, les antihistaminiques et les antidépresseurs (ADT, quadricycliques, ISRNA). Dans les conditions péri-opératoires, il y a peu de chances que les antidépresseurs soient nouvellement introduits, mais l'utilisation parentérale d'antagonistes dopaminergiques est fréquente, notamment pour éviter les nausées et les vomissements. En outre, les antihistaminiques phénothiaziniques, tels que l'hydroxyzine, l'alimémazine et la prométhazine, qui sont utilisés comme prémédication (57).

Pour conclure, un SJSR peut être révélé ou aggravé suite à l'administration d'agents anesthésiants mais aussi et surtout en raison du contexte péri-opératoire associé. Divers conseils peuvent être appliqués afin de prévenir ce SJSR péri-opératoire.

2.3.8. Les antimigraineux

2.3.8.1. Le pizotifène

Le pizotifène est un dérivé tricyclique indiqué dans le traitement de fond de la migraine et qui possède des propriétés anti sérotoninergiques, antihistaminiques et faiblement anticholinergiques.

Une étude clinique observationnelle du pizotifène dans le traitement des femmes non migraineuses atteintes de dépression a rapporté 3 cas d'impotence des jambes sur les 52 patientes incluses (sans précision) (140).

2.3.8.2. Les anti-CGRP

L'érénumab et le galcanézumab sont des anticorps monoclonaux recombinants humanisés, antagonistes du peptide relié au gène de la calcitonine (CGRP). Ils sont les premiers traitements indiqués en prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.

Gonzales-Quintanilla et al ont rapporté 2 cas de SJSR sous érénumab dont 1 cas était également associé au galcanézumab.

Le 1^{er} cas décrivait une femme de 47 ans présentant une migraine chronique pharmaco résistante aux Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS), triptans, beta bloquants, flunarizine et amitriptyline et ne présentant aucune cause de SJSR secondaire. Elle a présenté un SJSR 2 semaines après la 2^{ème} injection d'érénumab à la posologie de 140 mg/mois (soit 1 mois et demi après l'introduction du traitement). L'ajout de fer pendant 3 mois a été inefficace, l'ajout de ropinirole a engendré une intolérance, l'ajout de clonazépam n'a montré qu'une faible efficacité et la réduction de dose de l'érénumab à 70 mg/mois après 4 mois de traitement n'a pas eu d'effet sur le SJSR. Les symptômes ont en revanche totalement disparu 20 jours après l'arrêt de l'érénumab, qui a été remplacé par du galcanézumab 240 mg à la 1^{ère} injection puis 1520 mg/mois. Le SJSR est cependant réapparu 2 semaines après la 1^{ère} injection de galcanézumab. Le 2nd cas évoquait une femme migraineuse de 38 ans qui ne présentait aucune cause de SJSR secondaire hormis un traitement au long cours par duloxétine, et pour laquelle un SJSR est survenu 4 mois après l'introduction d'érénumab à la posologie de 140 mg/mois.

Ces 2 anti-CGRP ayant des cibles différentes (le galcanézumab cible le CGRP et l'érénumab cible le récepteur au CGPR), les auteurs ont supposé que des

changements dans l'homéostasie des fibres sensorielles du CGRP, qui sont très abondantes dans les jambes, ont pu être à l'origine du développement du SJSR chez ces patients (141).

2.3.9. L'interféron alpha

L'interféron alpha est une cytokine antivirale indiquée dans les infections virales telles que l'hépatite chronique B ou C, ou encore dans certaines formes de cancers.

Larochelle et Karp ont présenté le cas d'un homme caucasien de 60 ans, atteint d'une hépatite C chronique et qui a développé un SJSR 2 mois après l'introduction d'un traitement par interféron alpha à la posologie de 3x10⁶ UI 3x/semaine. Ses examens biologiques et neurologiques étaient sans particularité. Les doses d'interféron ont, dans un 1^{er} temps, été réduites puis le traitement a été arrêté au bout de 5 mois ce qui a conduit à la résolution complète des symptômes. Un an après, le patient a été inclus dans un essai clinique testant l'interféron alpha pégylé à la posologie de 180µg/semaine et en association à la ribavirine. Les symptômes de SJSR sont réapparus 8 semaines après le début de l'essai, avec une réponse partielle sous bromocriptine puis meilleure sous codéine. Les symptômes se sont nettement améliorés à partir de 2 semaines après l'arrêt de la bithérapie testée et avec une résolution complète en 2 mois après son arrêt (142).

Les auteurs ont rapporté qu'il n'y avait aucun signe clinique ou des preuves expérimentales suggérant une association entre la ribavirine et le SJSR ou autres troubles du mouvement, alors que l'interféron a été lié au parkinsonisme, à l'akathisie ou encore à la chorée qui sont d'autres troubles du mouvement. Selon eux, l'interféron pourrait inhiber directement l'activité dopaminergique en se référant à une étude préclinique qui a montré que l'injection intra-péritonéale chronique d'interféron avait diminué de manière significative les niveaux de dopamine dans le cerveau de souris et le renouvellement de la dopamine, ainsi qu'à une autre étude qui a rapporté un cas d'akathisie associée à l'interféron et qui répondait à la perfusion de lévodopa. Enfin, l'interféron pouvant augmenter le niveau d'auto-anticorps, il pourrait donc aussi être proposé que les auto-anticorps dirigés contre un épitope des ganglions aient donné lieu à un SJSR réversible.

2.3.10. Les médicaments à visée cardio-vasculaire

Certains médicaments à visée cardio-vasculaire, tels que les bêtabloquants, les diurétiques, les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion(IEC)/antagonistes des récepteurs à l'Angiotensine II(Sartans) sont parfois cités dans des revues sur le SJSR induit par les médicaments, bien que très peu d'articles les concernant aient été incus dans notre revue.

A l'inverse, les médicaments à visée cardio-vasculaire n'ont pas été associés au SJSR dans diverses études visant à évaluer l'association entre le SJSR ou les PLM et l'utilisation de certains médicaments (36,42,143). Par exemple, dans l'étude de cohorte sur 5 ans, publiée par Hoxha et al en 2022, dans laquelle un polysomnogramme nocturne a été réalisé pour 3 488 patients, aucune association statistiquement significative n'a été trouvée entre les PLM et l'utilisation d'antihypertenseurs (beta bloquant, IEC/sartans, inhibiteur calcique, diurétique et alpha bloquant), de statines (lipophiles et hydrophiles) et d'anticoagulants à l'aide de modèles de régression logistique multivariée, prenant en compte les comorbidités des patients (dont la maladie de Parkinson, le diabète, la dépression ou encore les neuropathies périphériques mais pas les carences en fer) (36).

Par ailleurs, Siddiqui et al ont même retrouvé une association statistiquement significative démontrant un effet protecteur des beta bloquants et des IEC/Sartans face au risque de survenue de SJSR, chez les patients dialysés (143).

Enfin, dans leur étude rétrospective Brown et al ont également retrouvé un effet protecteur, statistiquement significatif, entre les beta bloquants et le SJSR. En effet, 2 (15%) des 13 patients sous beta bloquant avaient un SJSR contre 88 (47%) 187 patients non exposés et atteints d'un SJSR ($p < 0,02$). Cette étude n'a pas non plus retrouvé d'association statistiquement significative au test du Chi2 pour les diurétiques, les IEC et les inhibiteurs calciques (42).

2.3.10.1. Les inhibiteurs calciques

Une étude transversale prospective visant à étudier le SJSR chez 82 patients hémodialysés, ne présentant pas de troubles psychiatriques ni de polyneuropathies, et non exposés aux antipsychotiques ou aux antidépresseurs et non sévèrement anémiques, a montré que 49 (60%) d'entre eux présentaient un SJSR dont 25 (31%) patients avec des symptômes sévères à très sévères. Dans une analyse multivariée, la prévalence du SJSR était significativement plus élevée chez les patients exposés aux antagonistes calciques par rapport aux patients non exposés (Poisson Regression (PR) = 2,02, IC95% 1,47-2,76, $p < 0,001$), surtout pour la nifédipine et

l'amlodipine. A l'inverse, cette étude n'a pas retrouvé d'association entre le SJSR et les beta bloquants et les IEC (144).

2.3.10.2. Les beta bloquants (ou antagonistes des récepteurs adrénérgiques beta)

Ari a décrit en 2021 le cas d'une femme de 36 ans, sans antécédents familiaux de SJSR, qui a présenté des mouvements involontaires au niveau des extrémités des membres inférieurs sous traitement par propranolol 40mg 3x/jour pour une migraine. La patiente n'avait pas bénéficié de modification récente de son traitement et ses examens biologiques et neurologiques étaient normaux. Un diagnostic de SJSR a été posé et les symptômes se sont résolus en 2 semaines après l'arrêt du propranolol et à l'instauration d'amitriptyline en prophylaxie de sa migraine. Aucun mécanisme n'a été proposé par les auteurs quant à la survenue de ce SJSR sous propranolol (145).

A l'inverse, Ginsberg, a présenté le cas d'un SJSR induit par le sevrage progressif d'imipramine dosé à 125mg/jour qui a été efficacement traité par propranolol 40 mg 3x/jour, chez une femme de 47 ans qui ne présentait aucun antécédents familiaux de SJSR (146).

Au total, les données relatives au SJSR et aux médicaments à visée cardiovasculaires sont particulièrement hétérogènes, voire contradictoires.

2.3.11. Les Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS)

Les AINS constituent une classe thérapeutique largement utilisée dans le traitement de la douleur, de la fièvre et des inflammations.

Domljan et Durrigl ont rapporté en 1984 un cas d'impatience des jambes sous indométacine parmi les 30 patients inclus dans une étude comparative en double aveugle, visant à évaluer l'efficacité du piroxicam et de l'indométacine dans la polyarthrite rhumatoïde, avec une période de 6 semaines de sevrage entre les 2 traitements (147).

De plus, nous retrouvons également le cas d'un homme 83 ans, sans antécédents de SJSR familial, traité par acide acétylsalicylique (aspirine) 150mg/jour, ranitidine 150mg/jour, énalapril 5mg/jour et bendrofluazide 2,5mg/jour et qui a présenté un SJSR provoqué par une carence en fer malgré un taux de ferritine normal. Les auteurs ont décrit l'aspirine et les AINS comme des possibles facteurs de risque d'une carence en fer et donc indirectement de SJSR (148).

A noter également que dans une étude de cohorte prospective sur les facteurs de risque du SJSR, l'aspirine et les autres AINS étaient considérés comme des covariables de cette étude (149).

Cependant, Brown et al ont retrouvé un résultat de test du Chi² non significatif pour l'association AINS et SJSR dans leur étude rétrospective précédemment décrite (42).

2.3.12. Les antihistaminiques H2

La cimétidine, la ranitidine, la famotidine et la nizatidine sont des antagonistes des récepteurs histaminiques H₂, indiqués en cas d'ulcère gastroduodéal, d'œsophagites par reflux gastro-œsophagien (RGO) ou encore de syndrome de Zollinger-Ellison. Ils sont fréquemment cités dans la littérature comme pouvant être à l'origine d'un SJSR, bien qu'aucune association significative n'ait, par exemple, été retrouvée dans l'étude rétrospective de Brown et al entre le SJSR et leur utilisation (42), ni aucun cas de SJSR sur les 117 patients inclus dans une étude décrivant pourtant les anti H₂ comme des possibles inducteurs de SJSR et de PLM (23).

O'Sullivan et Greenberg ont cependant présenté en 1993 le cas d'une femme de 65 ans atteinte de polymyosite, d'anxiété, de dépression et anciennement traitée par chlorpromazine il y a 30 ans, qui a présenté un SJSR et une dyskinésie buccale sévère après la mise en place d'un traitement par cimétidine 300mg 4x/jour pendant 10 ans pour un RGO. Les symptômes se sont modérément améliorés sous clonazépam 2mg 3x/jour, propranolol 10mg 2x/jour puis paracétamol codéiné 300/30 mg 2x/jour. Les auteurs ont émis l'hypothèse que la cimétidine a joué un rôle causal dans la pathogenèse du SJSR par perturbation de l'équilibre dopaminergique et cholinergique (150).

De plus, nous retrouvons une étude cas/témoins observationnelle multicentrique ayant pour objectif d'examiner l'association entre la prise d'anti H₂, d'inhibiteur de pompe à protons (IPP) et le risque de SJSR dans 2 groupes de donneurs de sang, l'un provenant des États-Unis (n = 13 403) et l'autre du Danemark (n = 50 323) et qui ont tous deux fait l'objet de mesures de la numération sanguine et d'une évaluation complète du SJSR à l'aide du questionnaire de Cambridge-Hopkins. Les patients inclus étaient en bonne santé et ne présentaient pas d'antécédents de diabète. Après ajustement, pour l'âge, le sexe, l'ethnie, l'indice de masse corporelle, la fréquence des dons de sang, le tabagisme, l'utilisation d'hormones et de suppléments de fer, l'utilisation d'anti H₂ a été associée au SJSR (OR = 1,56, IC95% 1,10-2,16, p = 0,01) dans le groupe américain mais pas dans le groupe danois (OR = 1,18, IC95% 0,92-1,53, p = 0,2). A noter qu'aucune réduction

de la ferritine ou de l'hémoglobine n'a été observée chez les participants. De plus, cette étude présente cependant plusieurs limites : l'état du SJSR n'ayant été mesuré qu'à un seul moment de l'étude, les auteurs n'ont pas pu déterminer si le SJSR s'est développé après l'exposition au médicament ou s'il était concomitant ; les cohortes de donneurs de sang ont en moyenne des réserves de fer plus faibles que la population générale ; la cause sous jacente de l'utilisation des anti H2 ou des IPP peut elle-même être un facteur contribuant au risque de SJSR (par exemple le RGO ou d'autres pathologies gastriques pourraient provoquer des saignements à l'origine d'une carence martiale subclinique) et la fréquence et la sévérité du SJSR n'ont pas été évaluées. Enfin, l'absence d'association entre les anti-H2 et le SJSR dans la cohorte danoise pourrait être due au fait que ces médicaments soient en vente libre au Danemark et que leur utilisation a pu être sous-estimée. Les auteurs ont proposé l'hypothèse de la carence en fer provoquée par les anti-H2, par augmentation du pH gastrique, comme mécanisme responsable du SJSR sous anti-H2 (151).

2.3.13. Les Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Dans cette même étude, l'utilisation des IPP a été associée au SJSR dans le groupe américain (OR= 1,41, IC95% 1,13-1,76, $p = 0,002$) et dans le groupe danois (OR = 1,27, IC95% 1,17-1,38, $p < 0,001$). Les auteurs ont suggéré que les IPP, par l'augmentation du pH gastrique, induit par le blocage de la production de l'acide gastrique, provoqueraient une carence en fer en réduisant l'absorption du fer non héminique (151).

De plus, dans une revue sur les IPP et les douleurs publiée par Smith et al a été émise l'hypothèse d'une possible corrélation entre les IPP et les symptômes douloureux associés au SJSR, la carence martiale étant l'une des principales causes de SJSR secondaire et les IPP diminuant l'absorption du fer, bien qu'il n'existe à ce jour pas de preuves directes ou indirectes significatives entre l'utilisation des IPP et la survenue d'un SJSR. Cependant, les auteurs ont rapporté le fait qu'ils aient été impliqués dans la prise en charge thérapeutique de 29 patients sous IPP qui souffraient également d'une carence en fer et 23 d'entre eux présentaient des symptômes similaires au SJSR. L'une des patientes sous IPP présentait notamment une ferritine diminuée et des douleurs associées au SJSR importantes. Elle a arrêté de prendre son IPP et, dans les 5 semaines qui ont suivi, ses symptômes ont complètement disparu et sa ferritine sérique s'est normalisée. Les auteurs ont proposé que les IPP puissent interférer avec l'absorption du fer chez certains patients et qu'une sous-population de patients qui développent une carence en fer significative avec un faible taux de ferritine sérique alors qu'ils sont sous IPP puisse également développer des symptômes similaires au SJSR ou une exacerbation des symptômes préexistants du SJSR (152).

En outre, dans une étude sur la consommation de médicaments menée chez 110 patients atteints de SJSR et chez 54 sujets témoins, les patients atteints de SJSR étaient significativement plus nombreux que les sujets témoins à utiliser des médicaments gastro-intestinaux (sans précision) ($p=0,04$) (153).

A l'inverse, Brown et al ont cependant montré que les résultats du Chi2 n'étaient pas statistiquement significatifs pour l'utilisation d'IPP et le SJSR (42).

2.3.14. Les autres médicaments

Dans la littérature, d'autres médicaments ont également été associés de manière encore plus anecdotique à la survenue ou à l'exacerbation d'un SJSR. On relève notamment :

- 6 cas (0,5%) de SJSR sous dupilumab sur les 94 065 rapports d'effets indésirables recensés dans la base de données VigiBase® de l'OMS. Il s'agissait cependant d'une association non statistiquement significative ($OR=0,27$) (154) ;
- 1 cas de SJSR sous D-pénicillamine ayant provoqué une carence en fer et ayant conduit selon les auteurs au SJSR, sans précision des délais (155) ;
- 1 cas de SJSR sous MéthoxyPolyéthylèneGlycolEpoïétine Beta (EPO Beta) survenu 5 jours après son introduction à la posologie de 50µg x2/mois chez une patiente dialysée et anémiée (hémoglobine à 8mg/dL). Le score de sévérité était de 34/40 et la résolution des symptômes était complète en 2 semaines après l'arrêt du traitement. A noter aussi que la patiente avait déjà été traitée par darbopoïétine et époïétine, bien tolérés (156). En revanche, aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée entre l'EPO et la survenue de SJSR dans une étude transversale prospective précédemment citée sur le SJSR et les patients hémodialysés (144). Enfin, il est intéressant de noter que le risque de SJSR est mentionné dans la monographie canadienne de l'EPO Beta ;
- 1 cas de SJSR avec le vaccin contre le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-COV2), survenu 2 jours après l'injection, avec un score de sévérité de 22/40, d'amélioration spontanée en 8 jours et de résolution complète sous gabapentine, sans récurrence des symptômes à l'arrêt de celle-ci (157). De plus, une étude transversale en population générale a montré une possible relation entre la prévalence accrue du SJSR et la vaccination contre le SARS-COV2 ($p=0,022$) (158) ;
- 1 cas de SJSR sous donépézil survenu 5 jours après l'augmentation de posologie de 5mg/jour pendant 3 mois à 10mg/jour et résolutif en 1 mois après

l'arrêt du traitement et l'ajout de rispéridone 0,5mg 2x/jour. Une réintroduction positive a également été observée à une posologie de 5mg/jour de donépézil avec disparition complète du SJSR à l'arrêt définitif du traitement (159) ;

- 1 cas d'impatience des jambes sous terbutaline dans une étude cas/cas menée chez 30 patients asthmatiques et visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de la terbutaline en comprimés à la posologie de 7,5mg 2x/jour contre 5mg 3x/jour (160);

- Enfin, dans l'étude de pharmacovigilance française de 2012, nous retrouvons la description d'1 cas de SJSR sous ornithine, 1 cas sous alanine et 1 cas sous bécloметasone-formotérol, sans précision (109).

Discussion

1. Synthèse des résultats

Dans cette revue systématique de la littérature, nous avons réalisé un état des lieux actualisé sur le syndrome des jambes sans repos d'origine iatrogène en identifiant les classes thérapeutiques et les médicaments potentiellement impliqués dans la survenue et/ou l'aggravation de ce syndrome.

Au total, 7252 publications ont été identifiées à partir des 3 bases de données bibliographiques, 299 publications ont été sélectionnées selon la méthodologie PRISMA puis 188 publications, dont le SJSR iatrogène était le sujet principal ou dont les données ont été jugées intéressantes pour notre revue, ont été retenues pour la rédaction de ce manuscrit.

Cette sélection nous a permis d'identifier de nombreuses classes thérapeutiques ou médicaments potentiellement responsables d'un SJSR d'origine iatrogène. Parmi eux, on a retrouvé : les antidépresseurs, les antipsychotiques, les antiémétiques anti dopaminergiques (dompéridone, métoclopramide, dropéridol), les anti histaminiques H1 et H2, les antiépileptiques (carbamazépine, zonisamide, topiramate, phénytoïne, (di)valproate de sodium, midazolam), certains anticancéreux (hormonothérapie anti-androgénique, inhibiteurs de l'aromatase, mitomycine, docétaxel, leuproréline), les IPP, les AINS, certains anti-infectieux (clindamycine, fosfomycine, nitrofurantoïne), certaines hormones (mélatonine, lévothyroxine, estrogènes), les agents anesthésiques, les antimigraineux (pizotifène, anti-CGRP), les médicaments à visée cardio-vasculaire (trimétazidine, beta bloquants, inhibiteurs calciques), les médicaments à visée respiratoire (terbutaline, béclométasone-formotérol), les acides aminés (alanine, ornithine), le carbonate de lithium, l'oxybate de sodium, l'interféron alpha, le donépézil, le dupilumab, l'EPO beta, la D-pénicillamine ou encore la vaccination anti SARS-COV2.

Les classes thérapeutiques les plus fréquemment citées dans la littérature comme induisant ou aggravant un SJSR sont les antidépresseurs, les antipsychotiques, les anti histaminiques H1 et les antiépileptiques.

Concernant les antidépresseurs, les médicaments les plus fréquemment cités dans la littérature sont la mirtazapine et la miansérine et dans une moindre mesure les ISRS et la duloxétine, alors que la trazodone et le bupropion semblent peu ou pas associés au SJSR iatrogène. Au contraire, certaines études ont même démontré une efficacité du bupropion sur les symptômes du SJSR.

Concernant les antipsychotiques, les médicaments les plus souvent cités dans la littérature sont la quétiapine, l'olanzapine et la clozapine, qui possèdent pourtant tous trois une faible affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 alors que l'antipsychotique le moins incriminé est l'halopéridol, qui possède quant à lui une forte affinité pour ces récepteurs.

De plus, des médicaments pour lesquels le SJSR ne fait pas partie des effets indésirables mentionnés dans leur monographie française ont également été retrouvés de manière anecdotique dans la littérature, et pour la plupart sans description de réintroduction positive. C'est par exemple le cas pour la lévothyroxine, le carbonate de lithium, les antihistaminiques H2, les antimigraineux, certains anticancéreux et ou encore les agents anesthésiques.

En outre, la prévalence du SJSR causé par les médicaments n'est pas encore bien établie mais a été estimée entre 5,8% et 28% dans les publications retenues (59,76). Cette prévalence varie en fonction des classes thérapeutiques et des médicaments, estimée par exemple jusqu'à 41% pour les psychotropes (28).

Enfin, concernant les mécanismes sous tendant l'apparition du SJSR iatrogène, ils sont complexes et propres à chaque classe thérapeutique voire à chaque sous-classe ou chaque médicament. Bien que la physiopathologie du SJSR ne soit pas encore élucidée, diverses hypothèses sont évoquées. Le SJSR induit par les antipsychotiques semblerait, par exemple, être le résultat final de nombreux processus impliquant différents produits neurochimiques tels que l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques D2, l'antagonisme des récepteurs H1 et l'agonisme 5HT1A ou encore la dose de médicament et le polymorphisme génétique des patients.

2. Forces et limites

La méthodologie PRISMA appliquée est une méthode reconnue pour la réalisation d'une revue systématique de la littérature. Elle permet notamment aux auteurs d'assurer l'exhaustivité et la transparence de leur revue et permet aussi aux lecteurs d'évaluer la qualité de celle-ci. Afin d'augmenter la multiplicité de nos résultats, 3 bases de données bibliographiques ont été consultées, sans limitations en termes de géographie ou de période de publication, et une recherche dans la littérature grise a été effectuée pour tenter de collecter davantage de données.

Cependant, notre méthodologie aurait pu montrer une plus grande exhaustivité. En effet, les livres et les résumés sans article entier disponible n'ont pas été inclus dans nos résultats et nous avons limité nos recherches aux articles

anglophones et francophones. En outre, les médicaments non commercialisés en France et les traitements symptomatiques du SJSR faisant partie des critères d'exclusion, la liste des médicaments incriminés dans le SJSR de notre revue de la littérature n'est donc pas exhaustive. Effectivement, le clébopride (161) ou le lasmiditan (162) sont par exemple des médicaments qui ne sont disponibles qu'à l'étranger et qui ont pourtant été décrits dans la littérature comme pouvant être pourvoyeurs d'un SJSR.

De plus, les publications incluses se sont révélées avoir, pour la plupart, un faible niveau de preuve scientifique (cas clinique, étude observationnelle, étude rétrospective...), et présentant une faible puissance statistique par la petite taille des échantillons souvent étudiés. Enfin, certains résultats étaient hétérogènes voire même contradictoires. Davantage d'études cliniques mieux menées sont donc nécessaires afin d'étayer la littérature médicale sur le SJSR d'origine iatrogène.

3. Concordances des données / Confrontation à la littérature

En comparaison avec la revue systématique de la littérature de Patatanian et Claborn sur le SJSR induit par les médicaments, publiée en 2018, seules 8 classes thérapeutiques ou médicaments avaient été identifiés, sans précision du nombre exact de publications retenues. Seuls les antidépresseurs, les antipsychotiques, les antiépileptiques, les anesthésiques, l'interféron, la clindamycine, la lévothyroxine et le carbonate de lithium avaient été cités dans cette revue. Cette différence de résultats pourrait s'expliquer par le fait que nous ayons utilisé d'autres bases de données bibliographiques et inclus des articles plus récents. L'équation de recherche utilisée par ces auteurs n'ayant pas été décrite dans leur article, nous pouvons également supposer qu'elle ait peut-être été plus sélective que la nôtre. En effet, nous avons, par exemple, inclus dans notre revue des articles publiés avant 2017 que Patatanian et Claborn n'avaient pourtant pas sélectionnés dans la leur.

De plus, en comparaison avec les monographies françaises, une recherche inversée sur le site Thériaque® nous a permis de mettre en évidence tous les médicaments pour lesquels le SJSR est cité parmi leurs effets indésirables. Ainsi, certains médicaments qui n'ont pourtant pas été retrouvés dans notre revue de la littérature ont pu être identifiés :

- Baclofène : risque de SJSR peu fréquent, uniquement mentionné pour tous les dosages de la spécialité Baclocur® mais non mentionné pour les génériques et les autres spécialités ;
- Belatacept : risque de SJSR peu fréquent ;

- Bortézomib : risque de SJSR peu fréquent mentionné pour le Velcade® et tous les génériques ;
- Burosumab : risque de SJSR rapporté pour 16% des patients lors des études cliniques chez les patients adultes atteints d'hypophosphatémie liée à l'X ou les patients adultes atteints d'ostéomalacie oncogénique, sur la base des études à long terme et pour une exposition maximale au burosumab de 300 semaines ;
- Hydrochlorothiazide : risque de SJSR uniquement mentionné pour la spécialité Moducren® (en association avec l'amiloride), sans précision de la fréquence de survenue et non mentionné pour les autres spécialités ou génériques à base d'hydrochlorothiazide ;
- Imatinib : risque de SJSR mentionné pour le Glivec® et tous les génériques ;
- Nilotinib : risque de SJSR peu fréquent ;
- Pitolisant : risque de SJSR peu fréquent, mentionné pour tous les dosages de la spécialité Wakix® mais pas pour la spécialité Osawade® à dosages équivalents.

Ces données montrent à la fois une lacune dans la littérature scientifique concernant le SJSR d'origine iatrogène mais également une hétérogénéité au niveau des monographies françaises des médicaments concernant la mention du SJSR parmi leurs effets indésirables. En effet, la mention de cet effet indésirable est parfois présente pour certaines spécialités d'un même principe actif mais pas pour toutes, comme c'est par exemple le cas pour le pitolisant ou l'hydrochlorothiazide.

Par ailleurs, une hétérogénéité au niveau des monographies françaises par rapport aux monographies internationales a également été retrouvée pour certains médicaments cités dans notre revue. Par exemple, pour les antidépresseurs, le SJSR est mentionné dans la monographie française de la mirtazapine mais pourtant pas dans sa monographie Etats-Unienne. A l'inverse, cet effet n'est pas mentionné dans la monographie française de l'escitalopram ou de la paroxétine alors qu'il l'est dans leurs monographies Etats-Uniennes et canadiennes. On peut également citer la vortioxétine pour laquelle le SJSR est uniquement rapporté dans sa monographie canadienne.

De plus, nous avons également constaté cette hétérogénéité au sein des monographies internationales d'autres médicaments comme la dompéridone, l'oxybate de sodium et même au sein d'une même classe thérapeutique ne comportant pourtant qu'un faible nombre de médicament. Par exemple, le SJSR est

mentionné dans les monographies, française et Etats-Unienne, de l'enzalutamide alors qu'il ne l'est que dans la monographie française de l'apalutamide.

Enfin, cette hétérogénéité de mention des effets indésirables a également été retrouvée pour un même principe actif disponible sous différentes spécialités. Ainsi, pour la mélatonine, un risque rare de SJSR (survenant chez moins de 1 patient sur 1 000) apparaît par exemple dans la monographie française de la spécialité Circadin® ayant une AMM chez l'adulte de plus de 55 ans, mais n'est pas mentionné pour la spécialité pédiatrique Slentyo®.

Toujours concernant l'hétérogénéité de la mention du SJSR parmi les monographies françaises des médicaments, il est intéressant de rapporter que, parmi les antidépresseurs, le SJSR est uniquement mentionné pour l'agomélatine, pourtant très peu décrite dans la littérature, la duloxétine, la mirtazapine et la miansérine. De la même façon pour les antipsychotiques, les SJSR n'est mentionné que pour l'amisulpride, l'aripiprazole, la clozapine, l'olanzapine, le palipéridone, la quétiapine et la rispéridone et pour les anti H1 uniquement pour l'alimémazine.

En conclusion, la mention du SJSR parmi les effets indésirables dans les monographies, française et internationales, des médicaments est donc parfois lacunaire et hétérogène, ce qui pourrait compliquer l'identification du SJSR iatrogène par les professionnels de santé.

Par ailleurs, nous notons qu'aucune donnée n'a été retrouvée dans la littérature grise sur le sujet. Cela montre que le SJSR d'origine iatrogène est un sujet non ou très peu abordé dans les congrès médicaux, pharmaceutiques ou encore dans les thèses médicales et pharmaceutiques.

Nous ne retrouvons également aucune donnée concernant des médicaments pour lesquels nous attendions à avoir des résultats comme la métopimazine, un antagoniste dopaminergique ou encore certains antidépresseurs (ex : dosulépine, tianeptine) ou antipsychotiques (ex : flupentixol, pipampérone, penfluridol). Cela pourrait s'expliquer par le fait que, soit ces cas n'aient jamais été décrits, soit qu'il s'agit de médicaments peu utilisés, soit qu'ils aient un effet peu significatif sur les symptômes du SJSR, ou encore que les effets sur le SJSR soient tellement connus pour ces classes médicamenteuses qu'il n'a pas été jugé pertinent de les publier. Enfin on ne peut pas non plus exclure l'absence d'effet de classe pour ces médicaments, surtout au vu de la diversité de mécanismes d'action au sein de ces deux classes thérapeutiques.

Une autre explication pourrait être la sous notification des effets indésirables médicamenteux. D'une manière générale, les effets indésirables médicamenteux sont nettement sous déclarés (163) alors que nous savons que la iatrogénie médicamenteuse est responsable de 130 000 hospitalisations et 10 000 décès par an en France dont 60% des cas seraient évitables selon les sources décrivant les

cas des bases de pharmacovigilance. Il est donc important que les effets indésirables médicamenteux, tels que le SJSR, soient déclarés par les professionnels de santé, par les patients ou encore par des tiers, auprès des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV).

La sous notification des SJSR d'origine iatrogène pourrait également s'expliquer par la difficulté à établir l'imputabilité médicamenteuse dans la survenue des symptômes de SJSR. Pour cette raison, Hoque a proposé un score d'imputabilité médicamenteuse visant à établir un lien de causalité fiable entre l'apparition et/ou l'exacerbation du SJSR et le médicament potentiellement incriminé (50). Contrairement à la méthode française de Bégaud (164) et américaine de Naranjo (165), classiquement utilisées en pharmacovigilance, qui se basent sur des critères chronologiques, sémiologiques et bibliographiques assez généraux, cette nouvelle méthode s'appuie également sur des critères spécifiques au SJSR. On compte parmi eux, l'absence d'antécédents personnels et familiaux de SJSR, l'élimination de causes secondaires de SJSR (carence fer, IRC, neuropathie périphérique, grossesse, consommation excessive d'alcool et de tabac), la prise du médicament incriminé proche de l'heure du coucher, la présence des 4 critères diagnostiques du SJSR ou encore la confirmation du SJSR à la polysomnographie. Les interactions médicamenteuses doivent également être prises en compte car elles peuvent être responsables d'une modification du temps d'élimination du médicament incriminé ou encore d'une synergie. Ce nouveau système de scorage permet aussi d'évaluer la littérature relative au SJSR iatrogène, en prenant, par exemple, en compte le type d'article, la taille de l'échantillon, la précision du dosage et des heures de prise du médicament incriminé, les autres étiologies évoquées ou encore l'amélioration ou la disparition des symptômes à l'arrêt du traitement.

De plus, il est encore plus difficile d'établir un lien entre les psychotropes et le SJSR iatrogène chez les patients atteints de troubles psychiatriques. En effet, comme nous avons pu le décrire dans ce manuscrit, la relation entre le SJSR et certaines pathologies psychiatriques, telle que la dépression, est complexe et encore mal comprise. Les symptômes du SJSR peuvent notamment être confondus avec ceux de certaines psychoses et inversement, rendant le diagnostic de SJSR iatrogène encore plus délicat pour les professionnels de santé.

Enfin, nous n'avons pas évoqué dans cette revue de la littérature la survenue et l'exacerbation du SJSR causées par certains traitements symptomatiques habituellement utilisés pour soulager les symptômes du SJSR. Il existe notamment 2 phénomènes à distinguer : d'une part le syndrome d'augmentation et d'autre part le syndrome de sevrage à l'arrêt des opioïdes :

- Concernant le syndrome d'augmentation, il est défini par la SFRMS comme l'aggravation des symptômes du SJSR sous traitement, avec notamment une augmentation de la sévérité des symptômes et une avance de l'horaire de leur apparition. Le syndrome d'augmentation est l'une des complications les

plus sévères du SJSR et survient principalement avec les traitements dopaminergiques et lors d'une augmentation inadéquate de leurs doses. La prévalence de ce syndrome est encore mal définie mais elle est d'autant plus élevée que la durée de suivi des patients est longue et que la demi vie d'élimination de l'agoniste dopaminergique est courte. Par exemple, c'est sous lévodopa, de demi vie courte (1 à 2h), que la fréquence de survenue d'un syndrome d'augmentation est la plus élevée, jusqu'à 73%. De nombreux cas d'aggravation du SJSR sous agonistes dopaminergiques (lévodopa, pergolide, rotigotine, ropinirole, pramipexole) ont été décrits dans la littérature, mais aussi avec le tramadol ou encore la prégabaline (99). Il est toutefois difficile de distinguer le syndrome d'augmentation, de l'évolution naturelle du SJSR, du SJSR pharmacorésistant ou encore du phénomène de tolérance aux traitements symptomatiques.

- Concernant le syndrome de sevrage aux opioïdes utilisés pour soulager les symptômes du SJSR, de nombreux cas de réapparition voire d'aggravation du SJSR suite à ce sevrage ont également été décrits dans la littérature (166). En cas d'arrêt de ces médicaments, les doses doivent donc être très progressivement diminuées afin de prévenir ce syndrome de sevrage.

Il est donc indispensable d'informer le patient des conséquences néfastes que les traitements symptomatiques du SJSR sont susceptibles d'avoir sur leur symptomatologie et de les éduquer à la bonne gestion de leur traitement afin de prévenir au mieux la survenue du syndrome de sevrage à l'arrêt des opioïdes et le syndrome d'augmentation, en particulier en n'augmentant pas d'eux même les doses d'agonistes dopaminergiques.

Conclusion

Le syndrome des jambes sans repos est une affection neurologique fréquente pouvant avoir un retentissement significatif sur la santé et la qualité de vie des patients. De nombreuses étiologies peuvent être à l'origine de l'apparition d'un SJSR secondaire ou de l'exacerbation d'un SJSR primaire, dont l'usage de médicaments.

L'utilisation des outils méthodologiques et des recommandations PRISMA ont permis d'élaborer une revue systématique de la littérature la plus exhaustive possible concernant les médicaments impliqués dans le SJSR iatrogène. Cependant, les données retrouvées étaient issues de publications de niveau de preuve scientifique variables, bien souvent faible, et étaient parfois contradictoires.

Diverses classes thérapeutiques et médicaments ont ainsi été associés à la survenue ou à l'exacerbation du SJSR dans la littérature. Les médicaments les plus fréquemment cités étaient les antidépresseurs, les antipsychotiques, les antihistaminiques H1 et les antiépileptiques. D'autres médicaments, connus ou non connus pour induire un SJSR, ont également été décrits de manière plus anecdotique. De plus, des données hétérogènes ont cependant été retrouvées, relatives notamment à la prévalence et à la physiopathologie du SJSR d'origine iatrogène ou relatives à l'imputabilité de certains médicaments. Davantage d'études prospectives menées sur d'importantes cohortes de patients et à plus long terme sont donc nécessaires pour déterminer au mieux quels sont les médicaments et leurs caractéristiques impliqués dans la survenue d'un SJSR d'origine iatrogène. De plus, la littérature est également lacunaire quant à la gestion et la prise en charge du SJSR d'origine iatrogène.

Enfin, la prise en charge des patients atteints d'un SJSR, iatrogène ou non, doit être globale et personnalisée. En effet, elle doit être adaptée aux comorbidités et prendre en compte les facteurs aggravants tels que les médicaments. Le pharmacien clinicien peut alors jouer un rôle important dans l'accompagnement des patients présentant un SJSR, notamment en repérant les médicaments pourvoyeurs d'une exacerbation d'un SJSR, en repérant de potentielles interactions médicamenteuses favorisant ce syndrome, en participant à l'éducation thérapeutique des patients ou encore en sensibilisant les professionnels de santé et les patients à déclarer leurs effets indésirables médicamenteux. En pratique, le diagnostic et la prise en charge du SJSR induit par les médicaments reste un défi important dans la pratique clinique.

Ce travail n'a pas encore fait l'objet d'un enregistrement PROSPERO et il n'a pas fait l'objet de conflit d'intérêt ou de soutien financier.

Bibliographie

1. Tison F, Crochard A, Léger D, Bouée S, Lainey E, El Hasnaoui A. Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study. *Neurology*. 26 juill 2005;65(2):239-46.
2. Leclair-Visonneau L, Vecchierini MF, Schröder C, Charley Monaca C. Comment poser le diagnostic d'un syndrome des jambes sans repos ? *Médecine Sommeil*. 1 juin 2019;16(2):97-105.
3. Vellieux G, d'Ortho MP. Le syndrome des jambes sans repos. *Rev Médecine Interne*. 1 avr 2020;41(4):258-64.
4. Monaca Charley C. Le syndrome des jambes sans repos : actualités. *Prat Neurol - FMC*. 1 avr 2013;4(2):115-8.
5. Navez M. Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) ou maladie de Willis-Ekbom. *Douleurs Éval - Diagn - Trait*. 1 févr 2024;25(1):45-6.
6. Dauvilliers Y, Winkelmann J. Restless legs syndrome: update on pathogenesis. *Curr Opin Pulm Med*. nov 2013;19(6):594-600.
7. Congiu P, Puligheddu M, Figorilli M, Ferri R. Periodic Leg Movements During Sleep and Cardiovascular and/or Cerebrovascular Morbidity. *Curr Sleep Med Rep*. 2018;4(1):58-64.
8. Abus S, Kapici Y, Ayhan S, Arik A. Elevated Cardiovascular Disease Risk in Patients with Restless Legs Syndrome. *ALPHA PSYCHIATRY*. mai 2023;24(3):95+.
9. Howard ME, O'Donoghue FJ. Periodic leg movements: A marker of cardiovascular risk? *Respirology*. 2020;25(8):793-4.
10. Trotti LM, Bliwise DL, Greer SA, Sigurdsson AP, Gudmundsdóttir GB, Wessel T, et al. Correlates of PLMs variability over multiple nights and impact upon RLS diagnosis. *Sleep Med*. 1 juin 2009;10(6):668-71.
11. Limousin N, Flamand M, Schröder C, Charley Monaca C. Traitement du syndrome des jambes sans repos nouvellement diagnostiqué. *Médecine Sommeil*. 1 juin 2019;16(2):106-13.
12. Patatanian E, Claborn MK. Drug-Induced Restless Legs Syndrome. *Ann Pharmacother*. juill 2018;52(7):662-72.
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 mars 2021;n71.
14. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Silber MH, Winkelmann JW, Earley CJ, Högl B, et al. The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: Evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: A report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med*. 2013;14(7):675-84.
15. Paik IH, Lee C, Choi BM, Chae YL, Kim CE. Mianserin-induced restless legs syndrome. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. sept 1989;155:415-7.

16. Otani K, Niwayama H, Kaneko S, Fukushima Y. Restless legs syndrome induced by subtherapeutic dose of mianserin. *Hum Psychopharmacol.* 1992;7(1):67-8.
17. Milanlioğlu A. Venlafaxine-induced restless legs syndrome. *Dusunen Adam - J Psychiatry Neurol Sci.* 2012;25(4):388-9.
18. Odabaş FÖ, Uca AU. Is there any association between antidepressants and restless legs syndrome in a large Turkish population receiving mono or combined treatment? A cross-sectional comparative study. *Psychiatry Clin Psychopharmacol.* 2019;29(4):565-9.
19. Rottach KG, Schaner BM, Kirch MH, Zivotofsky AZ, Teufel LM, Gallwitz T, et al. Restless legs syndrome as side effect of second generation antidepressants. *J Psychiatr Res.* nov 2008;43(1):70-5.
20. Ocak D, Kotan VO, Paltun SC, Aydemir MÇ. Is restless legs syndrome related with depression/anxiety disorders or medications used in these disorders? A cross-sectional, clinic-based study. *Psychiatry Clin Psychopharmacol.* 2019;29(4):832-9.
21. Park YM, Lee HJ, Kang SG, Cho JH, Kim L. Resolution of pregabalin and mirtazapine associated restless legs syndrome by bupropion in a patient with major depressive disorder. *Psychiatr Invest.* 2009;6(4):313-5.
22. Revet A, Montastruc F, Roussin A, Raynaud JP, Lapeyre-Mestre M, Nguyen TTH. Antidepressants and movement disorders: a postmarketing study in the world pharmacovigilance database. *BMC Psychiatry.* 16 juin 2020;20(1):308.
23. Hohl-Radke F, Staedt J. Periodic leg movements and restless legs syndrome : PPPrevalence in psychiatric inpatients with severe sleep disturbances. *Somnologie.* 2009;13(2):92-6.
24. Natter J, Yokoyama T, Michel B. Relative frequency of drug-induced sleep disorders for 32 antidepressants in a large set of Internet user reviews. *Sleep.* 10 déc 2021;44(12):zsab174.
25. Kim SW, Shin IS, Kim JM, Park KH, Youn T, Yoon JS. Factors potentiating the risk of mirtazapine-associated restless legs syndrome. *Hum Psychopharmacol.* oct 2008;23(7):615-20.
26. Baughman KR, Bourguet CC, Ober SK. Gender differences in the association between antidepressant use and restless legs syndrome. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 15 mai 2009;24(7):1054-9.
27. Semiz M, Solmaz V, Aksoy D, Inanir S, Colak B, Gokbakan MA, et al. Prevalence of restless legs syndrome among psychiatric patients who are under antidepressant or antipsychotic monotherapy. *Klin Psikofarmakol Bul.* 2016;26(2):161-8.
28. Elrassas HH, Elsayed YAR, Abdeen MS, Shady MM, Shalash A, Morsy M. Restless Legs Syndrome among patients receiving antipsychotic and antidepressant drugs. *Hum Psychopharmacol.* mars 2022;37(2):e2817.
29. Bliwise DL, Zhang RH, Kutner NG. Medications associated with restless legs syndrome: a case-control study in the US Renal Data System (USRDS). *Sleep Med.* oct 2014;15(10):1241-5.

30. Siwek M, Woroń J, Wrzosek A, Gupał J, Chrobak AA. Harder, better, faster, stronger? Retrospective chart review of adverse events of interactions between adaptogens and antidepressant drugs. *Front Pharmacol.* 2023;14:1271776.
31. Woron J, Chrobak AA, Slezak D, Siwek M. Unprescribed and unnoticed: Retrospective chart review of adverse events of interactions between antidepressants and over-the-counter drugs. *Front Pharmacol.* 29 août 2022;13.
32. Nikolaou KN, Michopoulos I, Douzenis A, Papazahos C, Papageorgiou C, Gournellis R. Restless legs syndrome associated with the combined use of duloxetine plus paroxetine. *J Clin Psychopharmacol.* juin 2015;35(3):345-6.
33. Ferri R, Mogavero MP, Bruni O, Picchietti DL, Kapoor V, DelRosso LM. Leg movements during sleep in children treated with serotonergic antidepressants. *Sleep.* 14 mars 2022;45(3):zsab236.
34. Vendrame M, Zarowski M, Loddenkemper T, Steinborn B, Kothare SV. Selective serotonin reuptake inhibitors and periodic limb movements of sleep. *Pediatr Neurol.* sept 2011;45(3):175-7.
35. Ferri R, Mogavero MP, Bruni O, Picchietti DL, DelRosso LM. Periodic leg movements during sleep associated with antidepressants: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* mai 2023;148.
36. Hoxha O, Jairam T, Kendzerska T, Rajendram P, Zhou R, Ravindran P, et al. Association of Periodic Limb Movements With Medication Classes: A Retrospective Cohort Study. *Neurology.* 12 avr 2022;98(15):e1585-95.
37. Tobback E, Desmet O, Hanouille I, Delesie L, Pevernagie D, Vogelaers D, et al. Retrospective Analysis of Risk Factors for Periodic Limb Movements in a Large Cohort of Insomnia and Chronic Fatigue Patients. *Pharmacopsychiatry.* mars 2020;53(2):71-7.
38. Goerke M, Rodenbeck A, Cohrs S, Kunz D. The Influence of the Tricyclic Antidepressant Amitriptyline on Periodic Limb Movements during Sleep. *PHARMACOPSYCHIATRY.* mai 2013;46(3):108-13.
39. Zhang B, Hao Y, Jia F, Li X, Ren Y, Zhou P, et al. Sertraline and periodic limb movements during sleep: an 8-week open-label study in depressed patients with insomnia. *Sleep Med.* déc 2013;14(12):1405-12.
40. Dorsey CM, Lukas SE, Cunningham SL. Fluoxetine-induced sleep disturbance in depressed patients. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* juin 1996;14(6):437-42.
41. Dunvald ACD, Henriksen DP, Hallas J, Christensen MMH, Lund LC. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of restless legs syndrome: a symmetry analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* mai 2020;76(5):719-22.
42. Brown LK, Dedrick DL, Doggett JW, Guido PS. Antidepressant medication use and restless legs syndrome in patients presenting with insomnia. *Sleep Med.* sept 2005;6(5):443-50.
43. Bayard M, Bailey B, Acharya D, Ambreen F, Duggal S, Kaur T, et al. Bupropion and restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *J Am Board Fam Med JABFM.* 2011;24(4):422-8.

44. Lee JJ, Erdos J, Wilkosz MF, LaPlante R, Wagoner B. Bupropion as a Possible Treatment Option for Restless Legs Syndrome. *Ann Pharmacother.* févr 2009;43(2):370-4.
45. Kim SW, Shin IS, Kim JM, Yang SJ, Shin HY, Yoon JS. Bupropion May Improve Restless Legs Syndrome: A Report of Three Cases. *Clin Neuropharmacol.* nov 2005;28(6):298-301.
46. Stahl SM, Pradko J, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S. A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. *Prim Care Companion CNS Disord* [Internet]. 13 août 2004 [cité 1 sept 2024];6(4). Disponible sur: <https://www.psychiatrist.com/pcc/review-neuropharmacology-bupropion-dual-norepinephrine>
47. Alici YH, Kumcu MK. Potential Effect of Vortioxetine on Restless Leg Syndrome. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* août 2023;21(3):599-603.
48. Rissardo JP, Caprara ALF. Mirtazapine-associated movement disorders: A literature review. *Tzu Chi Med J.* 2020;32(4):318-30.
49. Abdul Karim M, Al-Baz N, Ouanes S, Alabdulla M, Haddad PM. Suspected Agomelatine-induced restless legs syndrome: a case report. *BMC Psychiatry.* 7 avr 2021;21(1):180.
50. Hoque R. Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM sleep behavior disorder: a worthwhile consideration. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 17 déc 2020;16(S1):13-4.
51. Picchietti D, Winkelman JW. Restless legs syndrome, periodic limb movements in sleep, and depression. *Sleep.* 2005;28(7):891-8.
52. Chopra A, Pendergrass DS, Bostwick JM. Mirtazapine-induced worsening of restless legs syndrome (RLS) and ropinirole-induced psychosis: challenges in management of depression in RLS. *Psychosomatics.* 2011;52(1):92-4.
53. Sutton EL. Psychiatric disorders and sleep issues. *Med Clin North Am.* sept 2014;98(5):1123-43.
54. Carmine E Nieuwstraten and Lisa R Dolovich. Comparaison du bupropion et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine pour le traitement de la dépression. 2001.
55. Page II RL, Ruscin JM, Bainbridge JL, Brieke AA. Restless legs syndrome induced by escitalopram: Case report and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2008;28(2):271-80.
56. Rittmannsberger H, Werl R. Restless legs syndrome induced by quetiapine: report of seven cases and review of the literature. *Int J Neuropsychopharmacol.* juill 2013;16(6):1427-31.
57. Kang SG, Park YM, Choi JE, Lim SW, Lee HJ, Lee SH, et al. Association study between antipsychotic-induced restless legs syndrome and polymorphisms of monoamine oxidase genes in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol.* 2010;25(5):397-403.

58. Cho CH, Kang SG, Choi JE, Park YM, Lee HJ, Kim L. Association between Antipsychotics-Induced Restless Legs Syndrome and Tyrosine Hydroxylase Gene Polymorphism. *Psychiatry Investig.* sept 2009;6(3):211-5.
59. Sharma T, Vishwakarma K, Dhasmana DC, Gupta R, Kalra J, Sharma U. Adverse drug reaction monitoring in psychiatry outpatient department of a tertiary care teaching hospital. *JK Sci.* 2014;16(4):156-60.
60. Jagota P, Asawavichienjinda T, Bhidayasiri R. Prevalence of neuroleptic-induced restless legs syndrome in patients taking neuroleptic drugs. *J Neurol Sci.* 15 mars 2012;314(1-2):158-60.
61. Wetter TC, Brunner J, Bronisch T. Restless legs syndrome probably induced by risperidone treatment. *Pharmacopsychiatry.* mai 2002;35(3):109-11.
62. Assimakopoulos K, Karaivazoglou K, Skokou M, Kalogeropoulou M, Kolios P, Gourzis P, et al. Genetic Variations Associated with Sleep Disorders in Patients with Schizophrenia: A Systematic Review. *Med Basel Switz.* 24 mars 2018;5(2):27.
63. Kang SG, Lee HJ, Park YM, Yang HJ, Song HM, Lee YJ, et al. The BTBD9 gene may be associated with antipsychotic-induced restless legs syndrome in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol.* 2013;28(2):117-23.
64. Kang SG, Lee HJ, Choi JE, Park JH, Lee SS, Han C, et al. Possible association between G-protein $\beta 3$ subunit C825T polymorphism and antipsychotic-induced restless legs syndrome in schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr.* déc 2007;19(6):351-6.
65. Kang SG, Lee YJ, Park YM, Kim L, Lee HJ. Haplotype Association of the MAP2K5 Gene with Antipsychotics-Induced Symptoms of Restless Legs Syndrome among Patients with Schizophrenia. *Psychiatry Investig.* janv 2018;15(1):84-9.
66. Kang SG, Lee HJ, Lee SH, Kim L. MEIS1, a Promising Candidate Gene, Is Not Associated with the Core Symptoms of Antipsychotic-Induced Restless Legs Syndrome in Korean Schizophrenia Patients. *Psychiatry Investig.* avr 2015;12(2):263-7.
67. Krystal AD, Goforth HW, Roth T. Effects of antipsychotic medications on sleep in schizophrenia: *Int Clin Psychopharmacol.* mai 2008;23(3):150-60.
68. Oliveira C, Dehanov S, Vieira C, Maia T. P.158 Restless legs syndrome induced by quetiapine: A case report and review of the literature. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2019;29((Oliveira C.; Dehanov S.; Vieira C.; Maia T.) Prof. Dr. Fernando Fonseca Hospital, Psychiatry, Lisbon, Portugal):S123-4.
69. Kumar V, Venkatasubramanian G. Gabapentin treatment in clozapine-induced restless legs syndrome: two cases and a review of the literature. *Ther Adv Psychopharmacol.* janv 2017;7(1):42-7.
70. Saber WK, Almuallim AR, Algahtani R. Restless Legs Syndrome and the Use of Antipsychotic Medication: An Updated Literature Review. *Cureus.* août 2022;14(8):e27821.
71. Webb J. Co-occurring akathisia and restless legs syndrome likely induced by quetiapine. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2012;24(2):E46-47.

72. Cuellar NG. The Psychopharmacological Management of RLS in Psychiatric Conditions: A Review of the Literature. *J Am Psychiatr NURSES Assoc.* août 2012;18(4):214-25.
73. Kasper S, Barnas C, Heiden A, Volz HP, Laakmann G, Zeit H, et al. Pramipexole as adjunct to haloperidol in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* févr 1997;7(1):65-70.
74. Urbano MR, Ware JC. Restless legs syndrome caused by quetiapine successfully treated with ropinirole in 2 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol.* déc 2008;28(6):704-5.
75. Goldstein C. Management of Restless Legs Syndrome/Willis-Ekbom Disease in Hospitalized and Perioperative Patients. *Sleep Med Clin.* 1 sept 2015;10(3):303-10.
76. Kim J, Hartzema AG. Decline in dopamine agonists prescribing and characteristics of drugs prescribed during ambulatory office visits for restless legs syndrome: the National Ambulatory Medical Care Survey 2007–2015. *Sleep Med.* 2019;54((Kim J., jkim12@ufl.edu; Hartzema A.G.) Department of Pharmaceutical Outcomes and Policy, College of Pharmacy, University of Florida, United States):238-43.
77. Barone JA. Domperidone: A Peripherally Acting Dopamine α_2 -Receptor Antagonist. *Ann Pharmacother.* avr 1999;33(4):429-40.
78. Rios Romenets S, Dauvilliers Y, Cochen De Cock V, Carlander B, Bayard S, Galatas C, et al. Restless legs syndrome outside the blood-brain barrier--exacerbation by domperidone in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* janv 2013;19(1):92-4.
79. Chang C, Shiah I, Chang H, Mao W. Does domperidone potentiate mirtazapine-associated restless legs syndrome? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* mars 2006;30(2):316-8.
80. Giudice M. Drug-induced restless legs syndrome. *Can Pharm J.* 2009;142(1):41-2.
81. Thyagarajan D. Restless legs syndrome. *Aust Prescr.* 2008;31(4):90-3.
82. Schapira AHV. Restless Legs Syndrome: An Update on Treatment Options. *Drugs.* 2004;64(2):149-58.
83. Martin CM. The mysteries of restless legs syndrome. *Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm.* nov 2007;22(11):907-24.
84. Gamaldo CE, Earley CJ. Restless legs syndrome: a clinical update. *Chest.* nov 2006;130(5):1596-604.
85. Hening WA. Current guidelines and standards of practice for restless legs syndrome. *Am J Med.* janv 2007;120(1 Suppl 1):S22-27.
86. Salas RE, Rasquinha R, Gamaldo CE. All the wrong moves: a clinical review of restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep and wake, and periodic limb movement disorder. *Clin Chest Med.* 2010;31(2):383-95.
87. Byrne R, Sinha S, Chaudhuri KR. Restless legs syndrome: Diagnosis and review of management options. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2006;2(2):155-64.

88. Guilloton L, Drouet A, Felten D. Restless legs syndrome. *Med Chir PIED*. mars 2008;24(1):16-21.
89. Ahmed QA. Effects of common medications used for sleep disorders. *Crit CARE Clin*. juill 2008;24(3):493+.
90. DelRosso LM, Mogavero MP, Ferri R. Restless sleep disorder, restless legs syndrome, and periodic limb movement disorder—Sleep in motion! *Pediatr Pulmonol*. 2022;57(8):1879-86.
91. Sieminski M, Zemojtel L. Acute drug-induced symptoms of restless legs syndrome in an emergency department. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(5):779-80.
92. Aljunaid MA. An Unusual Case of an Acute Episode of Restless Leg Syndrome Following Oral Metoclopramide Therapy. *Cureus*. févr 2024;16(2):e53754.
93. Young WB, Piovesan EJ, Biglan KM. Restless legs syndrome and drug-induced akathisia in headache patients. *CNS Spectr*. juin 2003;8(6):450-6.
94. Ostojic P, Jovic T, Stojic B. Restless legs syndrome in patients with systemic sclerosis: Prevalence and possible causes. *Z Rheumatol*. 2013;72(6):590-3.
95. Winkelmann J, Schadrack J, Wetter TC, Zieglgänsberger W, Trenkwalder C. Opioid and dopamine antagonist drug challenges in untreated restless legs syndrome patients. *Sleep Med*. 1 janv 2001;2(1):57-61.
96. Karroum E, Konofal E, Arnulf I. Restless-legs syndrome. *Rev Neurol (Paris)*. 2008;164(8-9):701-21.
97. Milligan SA, Chesson AL. Restless legs syndrome in the older adult: Diagnosis and management. *Drugs Aging*. 2002;19(10):741-51.
98. Stuart Harris R, Buckman R, Starke I, Wiltshaw E. Chlorpromazine, placebo and droperidol in the treatment of nausea and vomiting associated with cisplatin therapy. *Postgrad Med J*. 1983;59(694):500-3.
99. Leu-Semenescu S, Petiau C, Charley Monaca C, Dauvilliers Y. French consensus: Augmentation syndrome in restless legs syndrome. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(7-8):532-9.
100. Zadori D, Veres G, Szalardy L, Klivenyi P, Vecsei L. Drug-induced movement disorders. *EXPERT Opin DRUG Saf*. juin 2015;14(6):877-90.
101. Silber MH. Sleep-related movement disorders. *Contin Minneap Minn*. févr 2013;19(1 Sleep Disorders):170-84.
102. Gonzalez C, Gras-Champel V, Masmoudi K. [Alimemazine-induced restless legs syndrome: About two cases]. *Thérapie*. déc 2017;72(6):709-10.
103. Nishioka H, Kanzawa Y. Restless legs syndrome induced by fexofenadine/pseudoephedrine. *J Gen Fam Med*. nov 2020;21(6):256-7.
104. Cohen ZL, Eigenberger PM, Sharkey KM, Conroy ML, Wilkins KM. Insomnia and Other Sleep Disorders in Older Adults. *Psychiatr Clin North Am*. déc 2022;45(4, SI):717-34.

105. Mehta SH, Dees DD, Morgan JC, Sethi KD. Severe exacerbation of undiagnosed restless legs syndrome presenting as a movement disorder emergency. *Eur J Neurol.* févr 2013;20(2):E35.
106. Cohrs S. Sleep disturbances in patients with schizophrenia : impact and effect of antipsychotics. *CNS Drugs.* 2008;22(11):939-62.
107. Garcia-Borreguero D, Stillman P, Benes H, Buschmann H, Chaudhuri KR, Gonzalez Rodríguez VM, et al. Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care. *BMC Neurol* [Internet]. 2011;11((Garcia-Borreguero D., dgb.eurlssg@gmail.com) Sleep Research Institute, Madrid, Spain). Disponible sur: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L51299398&from=export>
108. Moldofsky H, Inhaber NH, Guinta DR, Alvarez-Horine SB. Effects of Sodium Oxybate on Sleep Physiology and Sleep/Wake-related Symptoms in Patients with Fibromyalgia Syndrome: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study. *J Rheumatol.* oct 2010;37(10):2156-66.
109. Perez-Lloret S, Rey MV, Bondon-Guitton E, Rascol O, Montastruc AJL, French Association of Regional Pharmacovigilance Centers. Drugs associated with restless legs syndrome: a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *J Clin Psychopharmacol.* déc 2012;32(6):824-7.
110. Abril B, Carlander B, Touchon J, Dauvilliers Y. Restless legs syndrome in narcolepsy: a side effect of sodium oxybate? *Sleep Med.* mars 2007;8(2):181-3.
111. Plazzi G, Ferri R, Franceschini C, Vandi S, Detto S, Pizza F, et al. Periodic leg movements during sleep in narcoleptic patients with or without restless legs syndrome. *J Sleep Res.* avr 2012;21(2):155-62.
112. Masmoudi K, Gras-Champel V, Douadi Y, Masson H, Andréjak M. Trimetazidine -: A new aetiology for extrapyramidal disorders:: A case of parkinsonism and akathisia. *THERAPIE.* nov 2005;60(6):603-5.
113. Masmoudi K, Masson H, Gras V, Andréjak M. Extrapyramidal adverse drug reactions associated with trimetazidine: a series of 21 cases. *Fundam Clin Pharmacol.* avr 2012;26(2):198-203.
114. Desax MC, Hundsberger T, Rothermundt C, Omlin A, Gillessen S. Restless Legs Syndrome—An Emerging Potential Side Effect of Enzalutamide: Report of 2 Cases. *Clin Genitourin Cancer.* oct 2015;13(5):e385-386.
115. Glaser N, Brandner M, Feistkorn E, Begemann K, Desel H. Intoxications with food supplements: An underestimated risk? *Clin Toxicol.* 2018;56(6):565.
116. Zhou DJ, Pavuluri S, Snehal I, Schmidt CM, Situ-Kcomt M, Taraschenko O. Movement disorders associated with antiseizure medications: A systematic review. *EPILEPSY Behav.* juin 2022;131.
117. Prakash S, Bhanvadia RJ, Shah ND. Restless legs syndrome with carbamazepine-induced osteomalacia: causal or casual association. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010;32(2):228.e1-3.

118. Bazil CW. Nocturnal seizures and the effects of anticonvulsants on sleep. *Curr Neurol Neurosci Rep.* mars 2008;8(2):149-54.
119. Bermejo PE. Restless legs syndrome induced by topiramate: two more cases. *J Neurol.* avr 2009;256(4):662-3.
120. Romigi A, Izzi F, Placidi F, Sperli F, Cervellino A, Marciani MG. Topiramate-induced restless legs syndrome: a report of two cases. *J Neurol.* août 2007;254(8):1120-1.
121. Romigi A, Vitrani G, D'Aniello A, Di Gennaro G. Topiramate-induced periodic limb movement disorder in a patient affected by focal epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2014;2:121-3.
122. Rissardo JP, Caprara ALF. Topiramate-Associated Movement Disorder: Case Series and Literature Review. *Clin Neuropharmacol.* 2020;43(4):116-20.
123. Drake ME. Restless legs with antiepileptic drug therapy. *Clin Neurol Neurosurg.* 1988;90(2):151-4.
124. Rissardo JP, Caprara ALF, Durante Í, Rauber A. Lithium-associated movement disorder: A literature review. *Brain Circ.* 2022;8(2):76-86.
125. Terao T, Terao M, Yoshimura R, Abe K. Restless legs syndrome induced by lithium. *Biol Psychiatry.* 1 déc 1991;30(11):1167-70.
126. Tan EK, Ho SC, Koh L, Pavanni R. An urge to move with L-thyroxine: clinical, biochemical, and polysomnographic correlation. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* nov 2004;19(11):1365-7.
127. Ostacoli L, Saini A, Ferini-Strambi L, Castronovo V, Sguazzotti E, Picci RL, et al. Restless legs syndrome and its relationship with anxiety, depression, and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* mai 2010;19(4):531-7.
128. Saini A, Berruti A, Ferini-Strambi L, Castronovo V, Rametti E, Giuliano PL, et al. Restless Legs Syndrome as a Cause of Sleep Disturbances in Cancer Patients Receiving Chemotherapy. *J Pain Symptom Manage.* juill 2013;46(1):56-64.
129. Davidson J, MacLean A, Brundage M, Schulze K. Sleep disturbance in cancer patients. *Soc Sci Med.* mai 2002;54(9):1309-21.
130. Enderlin CA, Coleman EA, Davila D, Richards K, Jegley SM, Kennedy R, et al. Sleep Measured by Polysomnography in Patients Receiving High-Dose Chemotherapy for Multiple Myeloma Prior to Stem Cell Transplantation. *Oncol Nurs FORUM.* janv 2013;40(1):73-81.
131. Rapoport BL, Falkson G, Raats JI, de Wet M, Lotz BP, Potgieter HC. Suramin in combination with mitomycin C in hormone-resistant prostate cancer. A phase II clinical study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* août 1993;4(7):567-73.
132. Pedersini R, di Mauro P, Amoroso V, Castronovo V, Zamparini M, Monteverdi S, et al. Sleep disturbances and restless legs syndrome in postmenopausal women with early breast cancer given adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Breast Edinb Scotl.* déc 2022;66:162-8.

133. Coco DL, Cannizzaro E. Clindamycin-induced restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2008;9(8):920-1.
134. Raux M, Karroum EG, Arnulf I. Case scenario: anesthetic implications of restless legs syndrome. *Anesthesiology.* juin 2010;112(6):1511-7.
135. Watanabe S, Ono A, Naito H. Periodic Leg Movements During Either Epidural or Spinal Anesthesia in an Elderly Man Without Sleep-Related (Nocturnal) Myoclonus. *Sleep* [Internet]. 1 mai 1990 [cité 30 août 2024]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/sleep/article/13/3/262/2742733/Periodic-Leg-Movements-During-Either-Epidural-or>
136. Lersch F, Jerney P, Kaiser H, Willi C, Steck K, Hight D, et al. Actimetry-Documented Persistent Periodic Limb Movements During EEG-Confirmed Deep General Anesthesia: A Case Report. *AA Pract.* avr 2020;14(6):e01183.
137. Ohshita N, Yamagata K, Himejima A, Kaneda K, Yasutome T, Matsuda Y, et al. Anesthetic Management of a Patient With Restless Legs Syndrome: A Case Report. *Anesth Prog.* 1 déc 2020;67(4):226-9.
138. Smith P, White SM. Anaesthesia and restless legs syndrome. *Eur J Anaesthesiol.* janv 2009;26(1):89-90.
139. Högl B, Frauscher B, Seppi K, Ulmer H, Poewe W. Transient restless legs syndrome after spinal anesthesia: a prospective study. *Neurology.* 10 déc 2002;59(11):1705-7.
140. Banki CM. Clinical observations with pizotifene (Sandomigran) in the treatment of nonmigrainous depressed women. *Arch Psychiatr Nervenkr.* 1978;225(1):67-72.
141. Gonzalez-Quintanilla V, Perez-Pereda S, Gonzalez-Suarez A, Madera J, Toriello M, Pascual J. Restless legs-like syndrome as an emergent adverse event of CGRP monoclonal antibodies: A report of two cases. *CEPHALALGIA.* oct 2021;41(11-12):1272-5.
142. LaRochelle JS, Karp BI. Restless legs syndrome due to interferon-alpha. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* juin 2004;19(6):730-1.
143. Siddiqui S, Kavanagh D, Traynor J, Mak M, Deighan C, Geddes C. Risk factors for restless legs syndrome in dialysis patients. *Nephron Clin Pract.* 2005;101(3):c155-160.
144. Telarović S, Relja M, Trkulja V. Restless legs syndrome in hemodialysis patients: Association with calcium antagonists - A preliminary report. *Eur Neurol.* 2007;58(3):166-9.
145. Ari BC. Restless leg syndrome after propranolol intake: A single case. *Mov Disord.* 2021;36(SUPPL 1):S521-2.
146. Ginsberg HN. Propranolol in the treatment of restless legs syndrome induced by imipramine withdrawal. *Am J Psychiatry.* juill 1986;143(7):938.
147. Domljan Z, Durrigl T. Double-blind crossover comparison of piroxicam and indomethacin in rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1983;6(3):291-6.
148. O'Keeffe ST. Iron deficiency with normal ferritin levels in restless legs syndrome. *Sleep Med.* mai 2005;6(3):281-2.

149. Batool-Anwar S, Li Y, De Vito K, Malhotra A, Winkelman J, Gao X. Lifestyle Factors and Risk of Restless Legs Syndrome: Prospective Cohort Study. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* févr 2016;12(2):187-94.
150. O'Sullivan RL, Greenberg DB. H2 antagonists, restless leg syndrome, and movement disorders. *Psychosomatics.* 1993;34(6):530-2.
151. Earley EJ, Didriksen M, Spencer BR, Kiss JE, Erikstrup C, Pedersen OB, et al. Association of proton pump inhibitor and histamine H2-receptor antagonists with restless legs syndrome. *Sleep.* 9 avr 2021;44(4):zsaa220.
152. Smith H. Proton Pump Inhibitors and Pain. *Pain Physician.* 14 déc 2009;6;12(6;12):1013-23.
153. Pearson VE, Gamaldo CE, Allen RP, Lesage S, Hening WA, Earley CJ. Medication use in patients with restless legs syndrome compared with a control population. *Eur J Neurol.* 2008;15(1):16-21.
154. Alroobaea R, Rubaiee S, Hanbazazah AS, Jahrami H, Garbarino S, Damiani G, et al. IL-4/13 Blockade and sleep-related adverse drug reactions in over 37,000 Dupilumab reports from the World Health Organization Individual Case Safety reporting pharmacovigilance database (VigiBase™): a big data and machine learning analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(11):4074-81.
155. O'Brien M, Counihan T. Chelation-therapy induced restless legs syndrome in Wilson's disease: A novel complication following liver transplantation. *Mov Disord.* 2012;27((O'Brien M.; Counihan T.) Dublin, Ireland):S75.
156. Inal S, Gölbaş C, Oneç K, Okay GU, Derici UB. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta (CERA) induced restless legs syndrome. *Ther Apher Dial Off Peer-Rev J Int Soc Apher Jpn Soc Apher Jpn Soc Dial Ther.* août 2012;16(4):378-9.
157. Ito H, Kuroki T, Horiuchi S, Shinya Y. A case of restless legs syndrome after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination. *Neurol Clin Neurosci.* 2022;10(3):178-80.
158. Kim J, Kang KW, Kim KT, Cho YW. Prevalence of restless legs syndrome during the 2019 coronavirus disease pandemic in South Korea: A nationwide cross-sectional population-based study. *Front Neurol [Internet].* 2022;13((Kim J.) Department of Neurology and Sleep Disorder Center, Bio Medical Research Institute, Pusan National University Hospital, Pusan National University School of Medicine, Busan, South Korea). Disponible sur: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2020950403&from=export>
159. Amouyal-Barkate K, Bagheri-Charabiani H, Montastruc JL, Moulias S, Vellas B. Abnormal movements with donepezil in Alzheimer disease [1]. *Ann Pharmacother.* 2000;34(11):1347.
160. Taudorf E, Bundgaard A, Fagerstrom PO. Terbutaline depot tablets in asthma. A clinical evaluation. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 1981;36(7):495-500.
161. Erro R, Amboni M, Allocca R, Santangelo G, Barone P, Vitale C. Hemi-restless legs syndrome induced by clebopride. *Eur J Neurol.* juin 2012;19(6):e59.

162. Clemow DB, Baygani SK, Hauck PM, Hultman CB. Lasmiditan in patients with common migraine comorbidities: *apost hoc* efficacy and safety analysis of two phase 3 randomized clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 1 nov 2020;36(11):1791-806.
163. Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Bégaud B, Moride Y, Vega T, Arias LHM. Under-reporting of adverse drug reactions: Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol.* 1 sept 1998;54(6):483-8.
164. Gahda Miremont-Salamé, Hélène Théophile, Françoise Haramburu, Bernard Bégaud. Imputabilité en pharmacovigilance : de la méthode française originelle aux méthodes réactualisées [Internet]. 2016 [cité 8 sept 2024]. Disponible sur: <https://www.wellesu.com/10.1016/j.therap.2016.02.009>
165. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* août 1981;30(2):239-45.
166. McCarter SJ, Labott JR, Mazumder MK, Gebhard J, Cunningham JL, Loukianova LL, et al. Emergence of restless legs syndrome during opioid discontinuation. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 1 avr 2023;19(4):741-8.

Annexes

Annexe 1 : Equations de recherche utilisées

Pubmed® :

((((((((restless legs syndrome[MeSH Terms]) OR (restless legs syndrom*[Title/Abstract])) OR (restless leg syndrom*[Title/Abstract])) OR (willisekbom[Title/Abstract])) OR (wittmaackekbom[Title/Abstract])) OR (nocturnal myoclonus syndrome[MeSH Terms])) OR (nocturnal myoclonus syndrom*[Title/Abstract])) OR (periodic limb movement disorder[Title/Abstract])) OR (periodic limb movements disorder*[Title/Abstract]) AND (((((((adverse drug reaction[MeSH Terms]) OR (adverse drug reaction*[Title/Abstract])) OR (Chemically Induced[MeSH Subheading])) OR (pharmacologically induced[Title/Abstract])) OR (Adverse Effects[MeSH Subheading])) OR (side effect*[Title/Abstract])) OR (drug induced[Title/Abstract])) OR (adverse reaction*[Title/Abstract])) OR (side reaction*[Title/Abstract])) OR (drug exacerbated[Title/Abstract])

Embase® :

('restless legs syndrome'/exp OR 'periodic limb movement disorder'/exp OR 'restless leg* syndrom*':ab,ti OR 'willis-ekbom':ab,ti OR 'wittmaack-ekbom':ab,ti OR 'nocturnal myoclonus syndrom*':ab,ti OR 'periodic limb movement* disorder*':ab,ti) AND ('adverse drug reaction'/exp OR 'adverse drug* reaction*':ab,ti OR 'chemically induced disorder'/exp OR 'chemically-induced':ab,ti OR 'drug-induced':ab,ti OR 'adverse effect*':ab,ti OR 'side effect*':ab,ti OR 'adverse reaction*':ab,ti OR 'side reaction*':ab,ti OR 'drug exacerbated':ab,ti OR 'related':ab,ti OR 'induced':ab,ti)

Web of Science®

(((((TS=(restless legs syndrom*)) OR TS=(willisekbom)) OR TS=(wittmaackekbom)) OR TS=(nocturnal myoclonus syndrom*)) OR TS=(periodic limb movement*)) AND (((((((TS=(adverse drug reaction)) OR TS=(chemically induced)) OR TS=(pharmacologically induced)) OR TS=(drug induced)) OR TS=(drug exacerbated)) OR TS=(adverse effect*)) OR TS=(adverse reaction*)) OR TS=(side effect*)) OR TS=(side reaction*)) OR TS=(induced)) OR TS=(related))

Annexe 2 : Grille d'évaluation de la qualité des articles proposée par l'HAS

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins. Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

Annexe 3 : Checklit des critères PRISMA

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	X
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	X
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	X
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	X
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	X
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	X
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	X
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	X
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	X
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	-
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	X
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	-
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	-
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	-
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	-

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	-
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	-
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	-
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	-
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	-
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	X
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	X
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	-
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	-
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	-
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	-
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	-
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	-
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	-
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	-
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	-
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	X
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	X
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	X
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	X

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	X
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	X
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	-
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	X
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	X
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	-

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2024/2025

Nom : JEANJACQUOT Prénom : Margaux

Titre de la thèse : Le syndrome des jambes sans repos d'origine iatrogène : une revue systématique de la littérature.

Mots-clés : Syndrome des jambes sans repos – Iatrogénie médicamenteuse

Résumé

Contexte : Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est une affection neurologique chronique caractérisée par un besoin impérieux de bouger les jambes. Ce syndrome, dont la prévalence en France est estimée à 8,5%, peut avoir un important retentissement sur la santé et la qualité de vie des patients. La iatrogénie médicamenteuse fait partie des nombreuses étiologies de ce syndrome.

Objectif : Etablir un état des lieux actualisé des classes thérapeutiques et des médicaments impliqués dans la survenue et/ou l'exacerbation du SJSR.

Matériels et méthodes : Une revue systématique de la littérature a été effectuée selon la méthodologie PRISMA. Trois bases de données ont été consultées : Pubmed, Embase et Web of Science.

Résultats : Au total, 299 articles ont été inclus. Ils étaient pour la plupart de faible niveau de preuve scientifique et les données étaient hétérogènes et parfois contradictoires. Les médicaments les plus fréquemment cités étaient les antidépresseurs (en particulier la mirtazapine, la miansérine, la duloxétine et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, alors que le bupropion n'a pas semblé être associé au SJSR), les antipsychotiques (notamment la quétiapine, la clozapine et l'olanzapine), les antihistaminiques H1, les antiémétiques anti dopaminergiques et les antiépileptiques. D'autres classes thérapeutiques ont également été associées au SJSR de manière anecdotique : certains anticancéreux, agents anesthésiques et antimigraineux, le lithium, les antihistaminiques H2 ou encore certaines hormones (mélatonine, œstrogène, lévothyroxine).

Conclusion : De nombreux médicaments peuvent être à l'origine d'un SJSR iatrogène. Leur identification est rendue difficile par l'hétérogénéité de la mention du SJSR parmi les effets indésirables dans leurs monographies et aussi par la difficulté à établir clairement l'imputabilité du médicament incriminé dans la survenue de ce syndrome. La prise en charge des patients atteints du SJSR reste un défi dans la pratique clinique et doit être personnalisée, en fonction des comorbidités du patient et de la présence de facteurs aggravants tels que les médicaments cités dans cette revue.

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Nicolas SIMON, Pharmacien – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier ; *Faculté de Pharmacie, Université de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Directeur, conseiller de thèse : Madame le Docteur Johana BENE, Pharmacien – Praticien Hospitalier ; *Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Centre Régional de Pharmacovigilance de Lille*

Assesseurs : Madame le Docteur Morgane MASSE, Pharmacien – Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier ; *Faculté de Pharmacie, Université de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Monsieur de Professeur Dominique DEPLANQUE, Neurologue – Pharmacologue – Professeur des Universités – Praticien Hospitalier ; *Faculté de Médecine, Université de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*