



SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS

Fiche préparée par le Regroupement de pharmaciens experts en gériatrie de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec
Août 2023

CAUSES ET SYMPTÔMES

QU'EST-CE QUE LE SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS ?

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR), ou maladie de Willis-Ekbom, se caractérise par une sensation d'inconfort aux membres inférieurs (paresthésies parfois accompagnées de douleur), associée à une envie urgente de bouger soulagée par les mouvements¹. Sa prévalence est de 5 à 15 % dans la population générale et s'accroît avec l'âge. Cependant, seulement 2,5 % de la population ont des symptômes assez graves pour nécessiter des traitements².

Le syndrome des jambes sans repos touche davantage les femmes que les hommes^{2,3}. Il peut entraîner des conséquences majeures chez les gens atteints, notamment une réduction de la qualité de vie causée par l'apparition d'insomnie, de réveils nocturnes, de dépression ou d'augmentation du risque suicidaire⁴.

QUELS EN SONT LES CAUSES ET LES FACTEURS DE RISQUE ?

La physiopathologie du SJSR est complexe et n'est pas encore complètement élucidée. Certaines données montrent qu'il pourrait être associé à une faible réserve de fer intracérébrale en raison d'une perturbation du mécanisme d'homéostasie du fer. Certains neurotransmetteurs, tels que la dopamine, le glutamate, la glutamine, l'adénosine, les opioïdes endogènes, l'histamine et l'acide gamma-aminobutyrique, seraient également en cause⁵⁻¹⁰. Le mécanisme exact n'est pas clair, mais en ce qui a trait au système dopaminergique, certaines données semblent indiquer une carence en dopamine dans le striatum ou la *substantia nigra* des patients atteints⁵⁻¹⁰.

Plusieurs facteurs de risque ont été établis, tels qu'une carence en fer, des antécédents familiaux, une urémie attribuable à une insuffisance rénale chronique, le sexe féminin, une grossesse, un statut socio-économique inférieur, une santé précaire, l'âge avancé, la maladie de Parkinson, l'apnée du sommeil et une maladie psychiatrique^{2,4}.

COMMENT PEUT-ON LE DIAGNOSTIQUER ?

Cinq symptômes clés ressortent des différents outils diagnostiques existants, notamment l'*International restless legs syndrome (RLS) rating scale*, le *Clinical global impression scale* et le *DSM-5*^{4,11} :

- besoin incontrôlable de bouger les jambes, accompagné d'un sentiment d'inconfort;
- symptômes qui surviennent pendant une période de repos;
- symptômes qui disparaissent partiellement ou totalement par le mouvement;
- symptômes qui surviennent principalement en soirée ou pendant la nuit;
- symptômes qui ne sont pas attribuables à une autre maladie ni à un problème de comportement (p. ex. : stase veineuse, œdème des membres inférieurs, crampes dans les jambes, inconfort positionnel, neuropathie périphérique, anxiété).

Les symptômes peuvent être soit intermittents, soit chroniques¹¹.

- **Symptômes intermittents** : symptômes assez dérangeants pour nécessiter un traitement, mais qui arrivent en moyenne moins de deux fois par semaine.
- **Symptômes chroniques** : symptômes fréquents (au moins deux fois par semaine) qui causent une détresse de modérée à importante et qui nécessitent un traitement quotidien.

TRAITEMENT

EXISTE-T-IL DES MESURES NON PHARMACOLOGIQUES POUR ATTÉNUER LE SJSR ?

Plusieurs traitements non pharmacologiques constituent des avenues intéressantes dans la prise en charge du SJSR. L'exercice, autant de façon générale que pendant les périodes d'inconfort, l'utilisation de tapis de vibration, l'acupuncture et le traitement ciblé par les infrarouges seraient efficaces pour réduire l'intensité des symptômes, tandis que le yoga et la réflexologie permettraient d'améliorer le sommeil chez les patients atteints du SJSR¹²⁻¹⁸. Ces résultats proviennent cependant de petites études hétérogènes, parfois dotées de faibles qualités méthodologiques. Ils doivent donc être interprétés avec prudence. Aussi, l'abstinence tabagique et le maintien d'un poids santé semblent aider à diminuer l'incidence du SJSR¹⁹.

EST-CE QUE CERTAINS MÉDICAMENTS POUVANT CONTRIBUER AUX SYMPTÔMES POURRAIENT ÊTRE RÉÉVALUÉS ?

Les antidépresseurs, les antipsychotiques, les antiépileptiques, les bloqueurs dopaminergiques (p. ex. : métoclopramide) et les antihistaminiques pourraient aggraver le SJSR²⁰⁻²⁶. Le bupropion constituerait une option plus sûre que les autres classes d'antidépresseurs¹².

Le mécanisme par lequel les antidépresseurs et les antihistaminiques exacerbent le SJSR est inconnu. En ce qui a trait aux bloqueurs dopaminergiques, ils agissent probablement en empirant l'hypoactivité des récepteurs dopaminergiques liée au SJSR. Les données cliniques décrivant le lien entre ces médicaments et l'aggravation possible du SJSR proviennent surtout de rapports de cas. Il n'est donc pas possible de décrire précisément la fréquence ou le délai d'apparition de ces effets indésirables potentiels²⁷.

QUEL EST LE RÔLE DU FER ?

La physiopathologie du SJSR implique une carence en fer au niveau cérébral, souvent malgré des taux sanguins de ferritine et d'hémoglobine normaux. Comme la mesure des réserves de fer intracérébral est impossible en clinique, il faut viser une ferritinémie plus importante. Un bilan martial complet (c.-à-d. fer sérique, ferritine, capacité de fixation du fer et saturation de la transferrine) constitue, par conséquent, la première étape de la prise en charge du SJSR. En plus d'être fait d'emblée pour tous les patients au moment du diagnostic, le bilan martial doit être redemandé lorsque les symptômes se détériorent malgré un traitement optimal, surtout si la prise de fer a été efficace dans le passé. La supplémentation en fer est donc la première étape dans la prise en charge du SJSR.

Si la ferritine est inférieure à 75 µg/L et que la saturation de la transferrine est plus basse que 45 %, un traitement de sulfate ferreux à raison de 300 mg (équivalent à une teneur en fer élémentaire de 65 mg) par voie orale, 2 fois par jour, devrait être amorcé. L'ajout de vitamine C à une posologie de 100 à 200 mg par voie orale, une fois par jour, comme l'indiquent certaines études, demeure optionnelle^{4,5,28}. La prise de la dose entière au coucher, ou encore un jour sur deux, pourrait être considérée afin d'augmenter l'observance au traitement²⁸. En présence de contre-indications pour le fer par voie orale, d'une inflammation chronique et de tout autre problème limitant l'absorption intestinale du fer, d'un traitement par voie orale qui n'a pas permis d'atteindre les cibles après une période de trois mois ou si une réponse plus rapide est souhaitée, il faut envisager le recours au fer par voie intraveineuse (IV).

Il est à noter qu'en présence d'inflammation chronique et d'un taux de ferritine élevé, il faut amorcer le traitement dès que la saturation de la transferrine est inférieure à 20 % ou à 25 %. La préparation de fer IV ayant le plus de données probantes d'efficacité est le carboxymaltose. Cependant, elle n'est pas offerte au Canada²⁸. Les autres préparations de fer IV peuvent être employées, bien que leur utilité ne soit pas clairement établie²⁹⁻³¹. Il faut attendre de 4 à 6 semaines avant d'observer l'efficacité du fer IV^{4,28}. Aucune étude n'a permis de découvrir les facteurs prédictifs d'une bonne réponse clinique au fer IV. Il existe peu de données pour déterminer quand et comment répéter les doses de fer IV. L'administration de doses supplémentaires serait à considérer au moins 12 semaines après la dernière dose si la cible d'un taux de ferritine supérieure à 100 µg/L n'est pas encore atteinte ou s'il y a eu une bonne réponse initiale au fer IV. Il faut cependant s'assurer que le taux de ferritine est inférieur à 300 µg/L (à moins d'une inflammation chronique) et que la saturation est inférieure à 45 % avant de répéter la dose de fer IV^{4,28}.

COMMENT PRENDRE EN CHARGE LES SYMPTÔMES INTERMITTENTS ?

Aucune étude n'a évalué l'efficacité et l'innocuité d'un traitement amorcé au besoin dans la prise en charge des symptômes intermittents du syndrome des jambes sans repos. Selon les lignes directrices de la Clinique Mayo, la lévodopa, les narcotiques de faible puissance ou les benzodiazépines à courte durée d'action pourraient être prescrits si les symptômes se produisent moins de 2 fois par semaine. Toutefois, aucune étude n'a évalué une telle pratique⁴. Cette option de traitement est donc à aborder avec réserve.

COMMENT PRENDRE EN CHARGE LES SYMPTÔMES CHRONIQUES ET PERSISTANTS ?

Les gabapentinoïdes, soit la gabapentine et la prégabaline, constituent présentement le traitement de première intention du SJSR en l'absence de contre-indications. Ces molécules représentent des choix intéressants, particulièrement chez les patients souffrant d'insomnie, de douleur chronique ou d'anxiété. Ils sont néanmoins à éviter en cas de dépression, d'obésité, de risque accru de chutes, de troubles pouvant causer une insuffisance respiratoire ou d'une histoire d'abus de substances^{4,24}.

Les agonistes dopaminergiques, tels que le pramipexole, le ropinirole et le timbre transdermique de rotigotine, sont recommandés en deuxième intention. Leur utilisation est toutefois préconisée en première intention lorsque les gabapentinoïdes sont

SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS

Fiche préparée par le Regroupement de pharmaciens experts en gériatrie de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec
Août 2023

contre-indiqués ou lorsque les symptômes sont très graves⁴. Ils sont cependant à éviter chez les patients ayant des antécédents de trouble de contrôle des impulsions (p. ex. : achats compulsifs, hypersexualité, jeux pathologiques, prise alimentaire excessive)²⁴. Par ailleurs, la survenue d'un tel effet indésirable est à surveiller même chez les patients sans antécédents. Il est très important de ne pas dépasser la dose maximale recommandée dans le traitement du SJSR puisqu'une dose trop élevée d'un agoniste dopaminergique (p. ex. : pramipexole à une dose dépassant 0,5 mg/j) peut mener à l'apparition du phénomène d'augmentation. Fréquent mais méconnu, ce phénomène entraîne un ou plusieurs des symptômes suivants : début des symptômes de 1 à 2 heures plus tôt, augmentation de l'amplitude du mouvement des jambes, diminution de la durée d'efficacité du traitement médicamenteux, propagation des symptômes à d'autres parties du corps (p. ex. : propagation aux membres supérieurs), réduction du temps passé au repos sans symptômes et réponse paradoxale à l'accroissement du médicament^{4,24}.

Lors d'un mauvais contrôle des symptômes, au lieu de dépasser la dose quotidienne recommandée, il peut être envisagé de séparer la dose en deux prises pour mieux couvrir la période des symptômes ou encore d'ajouter un gabapentinoïde si le patient n'en prend pas déjà (voir tableau 1). Si jamais le phénomène d'augmentation survient, il faut diminuer, voire arrêter l'agoniste dopaminergique ou encore remplacer le pramipexole ou le ropinirole par le timbre de rotigotine. En effet, les agonistes dopaminergiques à longue durée d'action sous forme de timbre sont moins susceptibles de causer ce phénomène^{4,24}. La place du pharmacien dans la réévaluation de l'efficacité et de l'innocuité des choix thérapeutiques, autant lors de l'instauration du traitement que du suivi chronique, est donc primordiale.

Tableau 1. Posologie des médicaments utilisés dans le traitement des symptômes liés au SJSR

Médicament	Dose de départ	Posologie	Modalités d'ajustement posologique†	Précautions
Gabapentinoïdes				
Gabapentine (Neurontin^{MD}) ^{4,32-35}	100 mg PO	De 900 à 3600 mg/j PO	1 à 3 prises/j, à intervalle d'au moins 2 heures, à commencer 2 heures avant l'apparition usuelle des symptômes et au coucher	Ajuster en cas d'insuffisance rénale chronique
Prégabaline (Lyrica^{MD}) ^{4,32,36,37}	De 25 à 50 mg PO	De 150 à 450 mg/j PO	1 à 2 prises/j, à commencer de 1 à 2 heures avant l'apparition usuelle des symptômes	
Agonistes dopaminergiques				
Pramipexole (Mirapex^{MD}) ^{4,32,38}	0,125 mg PO	De 0,125 à 0,5 mg/j PO	1 prise/j, à donner 2 heures avant le début usuel des symptômes	
Ropinirole (ReQuip^{MD}) ^{4,32,39}	0,25 mg PO	De 0,25 à 4 mg/j PO	1 prise/j, à donner 1,5 heure avant le début usuel des symptômes	
Rotigotine (Neupro^{MD}) ^{4,32,40}	1 mg/24 heures par timbre transdermique	De 2 à 3 mg/24 heures par timbre transdermique	1 timbre transdermique, 1 fois par jour	Médicament d'exception‡

Sigles et abréviations : j : jour; PO : par voie orale

Légende :

†Les doses sont à augmenter tous les 7 jours jusqu'à la dose minimale efficace.

‡À noter que le timbre transdermique est remboursé seulement pour le traitement des signes et des symptômes d'intensité modérée ou grave du SJSR idiopathique, lorsqu'un autre agoniste dopaminergique est inefficace ou lorsque la voie orale ne peut pas être utilisée.

QUE FAIRE LORS DE SYMPTÔMES RÉFRACTAIRES ?

Le SJSR réfractaire survient lorsque les symptômes ne répondent pas ou plus à une monothérapie à dose bien tolérée par le patient. Il est alors suggéré de vérifier si le bilan martial est sous-optimal ou si des facteurs pouvant exacerber le SJSR sont apparus (p. ex. : ajout de médicaments potentiellement aggravants, présence d'apnée du sommeil)⁴.

En présence d'une efficacité partielle d'un traitement de première intention, il est possible d'y associer l'autre classe pharmacologique. Si l'agent n'est pas efficace à la dose maximale recommandée ou en cas d'intolérance, il est alors suggéré de changer pour un agent de l'autre classe (voir tableau 1). Il est également possible de tenter d'ajouter un opioïde dans certains cas complexes. Peu de données permettent cependant de conclure à une réelle efficacité des opioïdes dans le traitement du SJSR, sans compter que certains effets indésirables sont à craindre, comme le potentiel d'abus, la somnolence, les chutes, la constipation, les nausées et vomissements et la rétention urinaire⁴¹.

SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS

Fiche préparée par le Regroupement de pharmaciens experts en gériatrie de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec
Août 2023

RÉDACTION ET CONSULTATIONS

Auteurs

Par ordre alphabétique

Claudia Marcoux, B. Pharm., M. Sc., pharmacienne, Hôpital du Saint-Sacrement du CHU de Québec – UL et Hôpital Jeffery Hale du CIUSSS de la Capitale-Nationale

Joëlle Flamand-Villeneuve, B. Pharm., M. Sc., pharmacienne, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – UL

Rima Khaddag, B. Pharm., M. Sc., pharmacienne, Hôpital Jean-Talon du CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Révisure

D^{re} Madeleine Sharp, M.D., M. Sc., neurologue et chercheuse, Institut-hôpital neurologique de Montréal du CUSM. Professeure adjointe au Département de neurologie et de neurochirurgie, Faculté de médecine, Université McGill

Lectrice externe

Louise Mallet, B. Sc. Pharm., Pharm. D., FESCP, FOPQ, pharmacienne en gériatrie, site Glen du CUSM. Professeure titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, et rédactrice adjointe, *Pharmactuel* (au moment de la relecture)

Coordination et révision

François E. Lalonde, B. Pharm., M. Sc., pharmacien et adjoint professionnel à la direction générale, A.P.E.S.

Avec la collaboration de

Par ordre alphabétique

François Desjardins, agent de communication, A.P.E.S.

Jacqueline Dionne, adjointe administrative, A.P.E.S.

Martine Picard, M. A., réviseure linguistique

Annie Roy, avocate et directrice des services administratifs et juridiques, A.P.E.S.

Le présent document a été validé par les membres du Regroupement de pharmaciens experts en gériatrie de l'A.P.E.S. Les auteurs, les réviseurs et l'A.P.E.S. déclinent toute responsabilité pour toute information désuète en raison de nouvelles découvertes dans ce domaine ou pour toute omission ou toute erreur dans le texte. L'utilisation du genre masculin a été retenue uniquement pour faciliter la lecture du document et n'a aucune intention discriminatoire.

La diffusion et la reproduction totale ou partielle de ce document, sous quelque forme que ce soit, sont interdites sans une autorisation préalable de l'A.P.E.S. Il est toutefois possible de diffuser ou de reproduire sans autorisation l'adresse URL du document : apesquebec.org/jambessansrepos

Pour citer ce document : Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (A.P.E.S.). Syndrome des jambes sans repos. Fiche préparée par le Regroupement de pharmaciens experts en gériatrie. Montréal, Québec : A.P.E.S.;2023. 5 p.

A.P.E.S.
4050, rue Molson, bureau 320, Montréal (Québec) H1Y 3N1
Téléphone : 514 286-0776
Télécopieur : 514 286-1081
Courriel électronique : info@apesquebec.org

Dépôt légal
Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2023
Bibliothèque et Archives Canada, 2023
ISBN 978-2-925150-18-3 (PDF)
© A.P.E.S., 2023

RÉFÉRENCES

À noter que les références **4,28, 32** sont fortement recommandées au lecteur.

1. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A et coll. Validation of the International restless legs syndrome study group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121-32.
2. Yeh P, Walters AS, Tsuang JW. Restless legs syndrome: a comprehensive overview on its epidemiology, risk factors, and treatment. *Sleep Breath* 2012;16:987-1007.
3. Manconi M, Ulfberg J, Berger K et coll. When gender matters: restless legs syndrome. Report of the "RLS and woman" workshop endorsed by the European RLS study group. *Sleep Med Rev* 2012;16:297-307.
4. **Silber MH, Buchfuhrer MJ, Earley CJ et coll. The management of restless legs syndrome: An updated algorithm. *Mayo Clin Proc* 2021;96(7):1921-37.**
5. Wang J, O'Reilly B, Venkataraman R et coll. Efficacy of oral iron in patients with restless legs syndrome and a low-normal ferritin: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Sleep Med* 2009;10:9735.
6. Von Spiczak S, Whone AL, Hammers A et coll. The role of opioids in restless legs syndrome: an [11C]diprenorphine PET study. *Brain* 2005;128:906-17.
7. Allen RP, Barker PB, Horska A et coll. Thalamic glutamate/glutamine in restless legs syndrome: increased and related to disturbed sleep. *Neurology* 2013;80:2028-34.
8. Ferré S, Quiroz C, Rea W et coll. Adenosine mechanisms and hypersensitive corticostriatal terminals in restless legs syndrome. Rationale for the use of inhibitors of adenosine transport. *Adv Pharmacol* 2019;84:3-19.
9. Lai YY, Hsieh KC, Cheng YH et coll. Striatal histamine mechanism in the pathogenesis of restless legs syndrome. *Sleep* 2020; 43:1-9.
10. Winkelman JW, Schoening L, Platt S et coll. Restless legs syndrome and central nervous system gamma-aminobutyric acid: preliminary associations with periodic limb movements in sleep and restless leg syndrome symptom severity. *Sleep Med* 2014;15:1225-30.
11. Allen RP, Picchiatti DL, Garcia-Borreguero D et coll. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria-history, rationale, description, and significance. *Sleep Med* 2014;15:860-73.
12. Cedenberg Klj, Jeng B, Sasaki JE et coll. Does physical activity timing differentially correlate with symptoms of restless legs syndrome in adults with multiple sclerosis? *Sleep Med* 2022;100:120-7.
13. Sureshkumar T, Senthilvelan S, Patil R. Effect of aerobic exercise and yogasana programme on peripheral neuropathy patients with restless leg syndrome. *Indian J Physiother Occup Ther* 2017;11:216-21.
14. Burbank F, Buchfuhrer MJ, Kopjar B. Sleep improvement for restless legs syndrome patients. Part 1: pooled analysis of two prospective, double-blind, sham-controlled, multi-center, randomized clinical studies of the effects of vibrating pads on RLS symptoms. *J Parkinsonism Restless Legs Syndr* 2013;3:1-10.
15. Pan W, Wang M, Li M, et coll. Actigraph evaluation of acupuncture for treating restless legs syndrome. *Evid Based Complement Altern Med* 2015;2015:1-7.
16. Mohammadi MM, Vaisi Raygani AA, Ghobadi A et coll. Effect of near-infrared light therapy based on acupoints on the severity of restless legs syndrome in patients undergoing hemodialysis: a single-blind, randomized controlled trial. *Clin Med Res* 2018;16:1-8.
17. Innes KE, Selfe TK. The effects of a gentle yoga program on sleep, mood, and blood pressure in older women with restless legs syndrome (RLS): a preliminary randomized controlled trial. *Evid Based Complementary Altern Med* 2012;294058:1-14.
18. Abbasi Fakhravari A, Bastani F, Haghani H. The effect of foot reflexology massage on the sleep quality of elderly women with restless leg syndrome. *J Client-Cent Nurs Care* 2018;4:96-103.
19. 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* 2016;12:187-94.
20. Kolla BP, Mansukhani Mp, Bostwick JM. The influence of antidepressants on restless legs syndrome and periodic limb movements a systematic review. *Sleep Med Rev* 2018;38:131-40.
21. Bayard M, Bailey B, Acharya D et coll. Bupropion and restless leg syndrome a randomized trial. *J Am Board Fam Med* 2011;24:422-8.
22. Baughman KR, Bourguet CC, Ober SK. Gender differences in the association between antidepressant use and restless legs syndrome. *Mov Disord* 2009;24:1054-9.
23. Kim SW, Shin IS, Kim JM et coll. Factors potentiating the risk of mirtazapine-associated restless legs syndrome. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:615-20.
24. Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelman JW et coll. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/ Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med* 2016;21:1-11.
25. Bermejo PE. Restless legs syndrome induced by topiramate: two more cases. *J Neurol* 2009;256:662-3.
26. Romigi A, Izzi F, Placidi F et coll. Topiramate-induced restless legs syndrome. *J Neurol* 2007;254:1120-1.
27. Hoque R, Chesson AL Jr. Pharmacologically induced/exacerbated restless legs syndrome, periodic limb movements of sleep, and REM behavior disorder/REM sleep without atonia: literature review, qualitative scoring, and comparative analysis. *J Clin Sleep Med* 2010;6:79-83.
28. **Allen RP, Picchiatti DL, Auerbach M et coll. International restless legs syndrome study group. Evidence-based and consensus clinical practice guidelines for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Med* 2018;41:27-44.**
29. Mehmood T, Auerbach M, Earley CJ et coll. Response to intravenous iron in patients with iron deficiency anemia (IDA) and restless leg syndrome (Willis-Ekbom disease). *Sleep Med* 2014;15:1473-6.
30. Grote L, Leissner L, Hedner J et coll. A randomized, double-blind, placebo controlled, multi-center study of intravenous iron sucrose and placebo in the treatment of restless legs syndrome. *Mov Disord* 2009;24:1445-52.
31. Earley CJ, Heckler D, Allen RP. Repeated IV doses of iron provides effective supplemental treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2005;6:301-5.
32. **Zhou X, Du J, Liang y et coll. The efficacy and safety of pharmacological treatments for restless legs syndrome: systematic review and network meta-analysis. *Front Neurosci* 2021;15:751643.**
33. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y et coll. Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study. *Neurology* 2002;59:1573-9.
34. Happe S, Sauter C, Klösch G et coll. Gabapentin versus ropinirole in the treatment of idiopathic restless legs syndrome. *Neuropsychobiology* 2003;48:82-6.
35. Lee DO, Ziman RB, Perkins AT et coll. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and tolerability of gabapentin enacarbil in subjects with restless legs syndrome. *J Clin Sleep Med* 2011;15:282-92.
36. Allen R, Chen C, Adina Soaita A et coll. A randomized, double-blind, 6-week, dose-ranging study of pregabalin in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2010;11:512-9.
37. Garcia-Borreguero D, Patrick J, DuBrava S et coll. Pregabalin versus pramipexole: effects on sleep disturbance in restless legs syndrome. *Sleep* 2014;37:635-43.
38. Högl B, Garcia-Borreguero D, Trenkwalder C et coll. Efficacy and augmentation during 6 months of double-blind pramipexole for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2011;12:351-60.
39. Trenkwalder C, Garcia-Borreguero D, Montagna P et coll. Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 European countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:92-7.
40. Trenkwalder C, Benes H, Poewe W et coll. Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:595-604.
41. Silber MH, Becker PM, Buchfuhrer MJ et coll. The appropriate use of opioids in the treatment of refractory restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2018;93:59-67.