



Prise en Charge du Syndrome des Jambes sans Repos (Restless Legs Syndrome)

Le Restless Legs Syndrome (RLS), terme proposé par Karl Axel Ekbom en 1945, est une affection caractérisée par des sensations désagréables profondes, siégeant dans les jambes, de reptation, d'agacement, d'élançements, de fourmillements (paresthésies et dysesthésies). Elles sont généralement accompagnées d'agitation motrice, de secousses brusques, parfois de douleurs (algomérasthénie). Survenant le soir ou la nuit, en position assise ou couchée, elles ne sont calmées que par la marche ou les mouvements continus. Le syndrome est le plus souvent bilatéral. Cette affection touche 5 à 15 % de la population, augmente avec l'âge, touche davantage les femmes et présente un caractère héréditaire dans 25 à 75 % des cas. Elle est classée parmi les troubles du sommeil, car ce sont ces troubles qui entraînent la consultation des patients^[1].

La qualité de vie des patients est affectée : insomnie, somnolence diurne, irritabilité, anxiété, dépression, ... sans qu'il soit toujours facile de savoir si ces troubles sont la cause ou la conséquence du RLS.

Les caractéristiques constantes du RLS sont^[1]:

- Envie irrésistible de bouger les extrémités, souvent associée à des troubles sensitifs désagréables.
- Aggravation des troubles au repos.
- Amélioration, au moins passagère, en période d'activité.
- Cycle circadien : aggravation des troubles le soir et la nuit.

➤ ETIOLOGIES^[1]

RLS primaire	RLS secondaire
Pas de pathologie associée	Mise en évidence d'une pathologie associée : - carence en fer, magnésium, vitamine B12 ou folates, - neuropathies liées à une insuffisance rénale chronique sévère, une atteinte de la moelle, un diabète sucré ou une polyarthrite rhumatoïde, - grossesse, dysfonctionnement thyroïdien, maladie de Parkinson, - origine iatrogène médicamenteuse : • psychotropes (neuroleptiques, antidépresseurs, lithium, anticonvulsivants), • anti-H1, antiémétiques, • β -bloquants, inhibiteurs calciques, • antagonistes des opioïdes.
Peut apparaître à tout âge (généralement avant 45 ans)	Apparition plus tardive (après 45 ans)
Progression lente des symptômes	Progression rapide des symptômes

➤ DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL^[1]

PATHOLOGIES	CARACTERISTIQUES DIFFERENTIELLES
Neuropathie	Non soulagée par la marche. Douleurs superficielles survenant à n'importe quelle heure.
Akathisie	Non soulagée par la marche. Mouvements excessifs sans plainte sensorielle spécifique. Souvent due à la prise de neuroleptiques.
Affections vasculaires (claudication intermittente)	Non soulagées par le mouvement.
Crampes nocturnes des mollets	Généralement unilatérales, surviennent suite à un mouvement, et sont soulagées par les extensions du muscle touché.
Méralgie paresthéticque	Déclenchée par la marche ou la station debout.
Apnée du sommeil	Distinction par la polysomnographie.
PLMS (Periodic Limbs Movement in Sleep)	Mouvements de flexion stéréotypés et périodiques des jambes pendant le sommeil ; accompagnent le RLS dans 80 % des cas.

➤ PHYSIOPATHOLOGIE^[2]

Arguments en faveur du modèle dopaminergique

- Amélioration des symptômes après administration de L-DOPA ou d'agonistes dopaminergiques.
- Aggravation du RLS après prise d'antagonistes dopaminergiques.
- Chez les patients atteints de RLS, l'acide homovanillique, issu de la dégradation de la dopamine, est augmenté dans le LCR, d'où une baisse de la concentration de la dopamine dans le striatum.
- La production de dopamine suit un cycle circadien tout comme les symptômes du RLS.

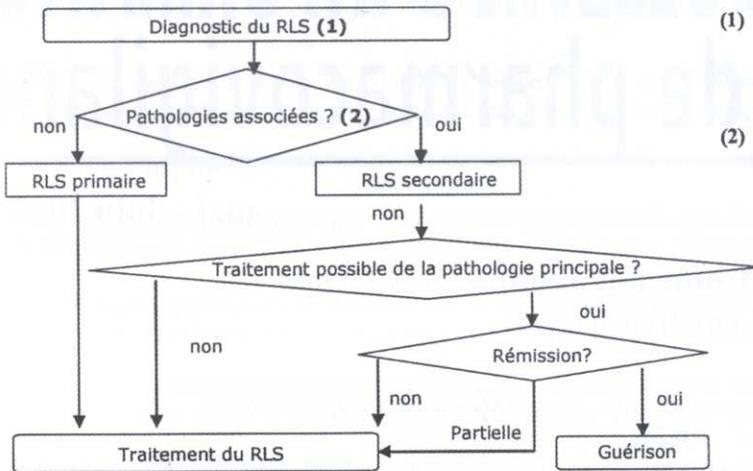
Arguments en faveur de l'implication du fer dans la genèse du RLS

- Supplémenter en fer un patient ayant une carence martiale et un RLS peut suffire à atténuer les symptômes.
- Plus le taux de ferritine est bas, plus le RLS est sévère.
- Le traitement par le fer per os réduit les symptômes chez les patients ayant une baisse de la ferritine.
- On observe une baisse de la quantité de fer dans la substance noire visible à l'IRM (en rapport avec le taux de fer au niveau du cerveau).
- Les taux sanguins de fer varient selon un cycle circadien avec une diminution significative la nuit.

Relation fer/dopamine

- Le fer est un cofacteur de la tyrosine-hydroxylase, enzyme limitante de la synthèse de la dopamine.
- Les chélateurs du fer réduisent la concentration en dopamine et en acide homovanillique.
- Chez les animaux carencés en fer, on observe une diminution réversible de la fonction des récepteurs dopaminergiques.

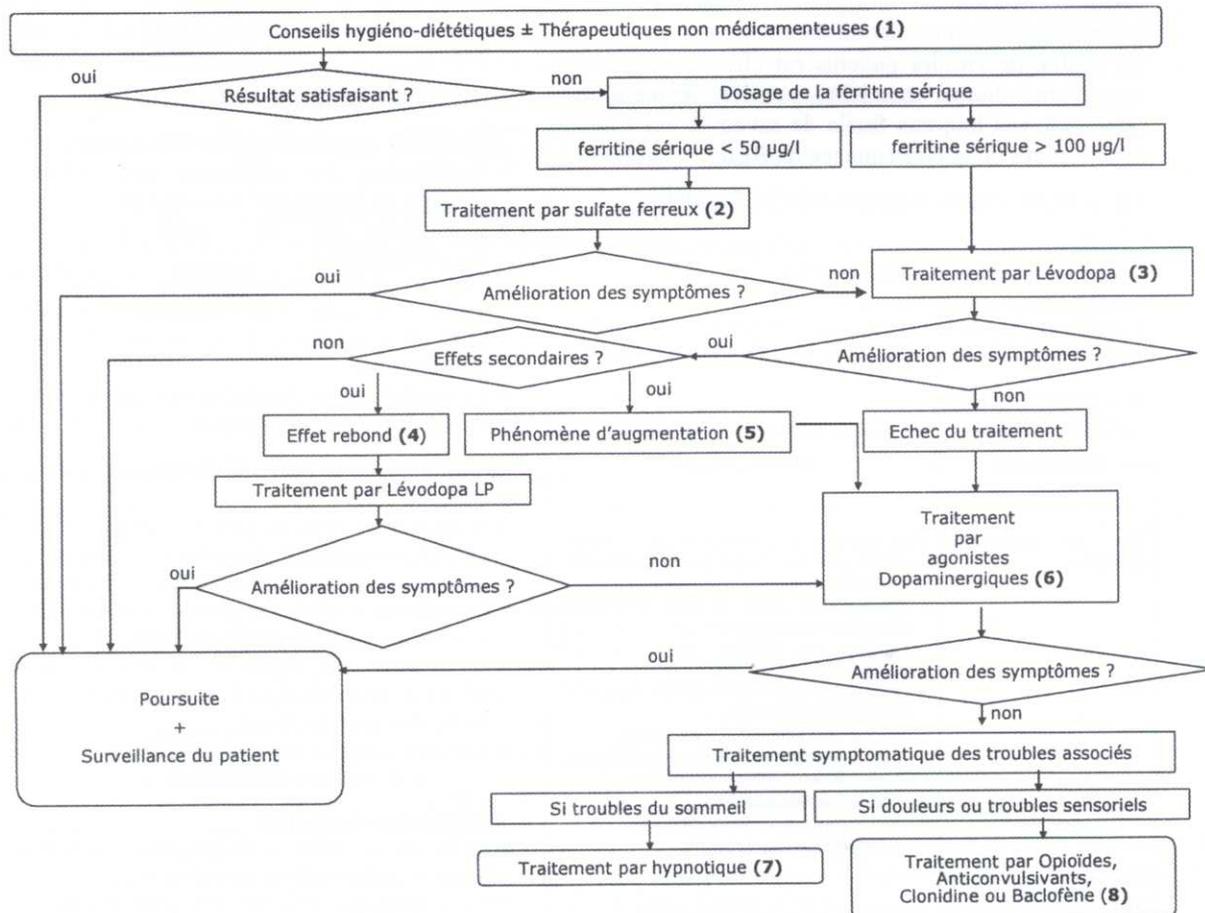
Algorithme 1 : Démarche diagnostique



- (1) Historique familial
Quantification des plaintes
(cf. p 4 Questionnaire sur le degré de sévérité : Echelle John Hopkins)
- (2) Examen physique et clinique (neurologique et vasculaire)
Examen de laboratoire :
- Ferritinémie
 - folates, vitamine B12, magnésium
 - créatinine et urée sanguines
 - recherche d'un diabète sucré
- Recherche d'une neuropathie :
- électromyographie
 - étude de la vitesse de conduction nerveuse
 - polysomnographie (quantifie les PLMS, caractérise l'architecture du sommeil et permet d'écarter un éventuel syndrome d'apnée du sommeil)

Algorithme 2 : Proposition de stratégie thérapeutique

Cf renvois explicatifs ci-contre



(1) Conseils hygiéno-diététiques ^[3]

- ↓ consommation caféine, alcool et arrêt du tabac.
- Apports nutritionnels recommandés en magnésium, vitamine B 12 et folates (complément d'apport si déficit et RLS léger).
- Pas de repas lourds le soir.
- Bonne hygiène du sommeil :
 - . environnement frais, calme et confortable
 - . coucher et lever à heures régulières
 - . exercice physique régulier et modéré ⊕ de 6 h avant le coucher
 - . bains chauds ou massages des jambes (?)

Thérapeutiques non médicamenteuses

- Marche, stretching, exercices d'extension.
- Acupuncture, stimulation électrique nerveuse transcutanée... (?)

(2) Posologie du sulfate ferreux : 325 mg/jour

L'amélioration reste possible pour un taux de ferritine sérique $\geq 60 \mu\text{g/L}$, mais la conduite à tenir n'est pas précisément établie en cas de ferritinémie comprise entre 50 et $100 \mu\text{g/L}$ ^[4].

(3) Utilisation de la lévodopa ^[3]

- Dans les formes idiopathiques du RLS ainsi que chez les patients insuffisants rénaux.
- Si symptômes intermittents, légers ou surtout nocturnes.
- Association à un inhibiteur de dopadécarboxylase.
- Formes LP pour éviter les prises multiples ou si les symptômes apparaissent plus tôt dans la soirée.
- Introduction du traitement à faible dose.

(4) Effet rebond ^[5]

= Réapparition des symptômes 2 à 6 h après la prise de lévodopa nécessitant d'autres prises médicamenteuses tôt dans la matinée.

→ Utiliser des formes LP.

(5) Phénomène d'augmentation

= Apparition des symptômes du RLS plus tôt dans la soirée, également durant la journée ; les symptômes démarrent plus vite au repos, sont plus sévères et peuvent toucher d'autres parties du corps tels que les bras ^[6].

Ce phénomène est plus fréquent que le rebond : il affecte 82 % des patients traités par lévodopa ^[5] et est d'autant plus important que les symptômes sont sévères et les doses administrées sont fortes.

→ Changer de traitement.

(6) Agonistes dopaminergiques

- Si symptômes modérés à sévères ou apparition d'intolérance / phénomène d'augmentation à la lévodopa ^[3].
- Commencer le traitement à faible dose et augmenter progressivement.
- Un manque d'efficacité ou une intolérance à un agent dopaminergique ne signifie pas qu'un autre ne sera pas efficace ou mieux toléré ^[4].

(7) Hypnotiques

Utilisés pour atténuer les troubles du sommeil.

- En cas d'atteintes légères ou en association avec la lévodopa ou les agents dopaminergiques pour les cas plus sévères.
- Les études concernent essentiellement le clonazépam administré à des doses comprises entre 0,5 et 4 mg par jour. Une prise de 0,5 à 1 mg se fera le soir au coucher mais une prise de 0,5 mg x 3/jour est également possible. Chez les patients insuffisants rénaux, on administrera 0,5 mg le soir et 0,5 mg une demi-heure avant le coucher ^[8].

N. B. Le clonazépam possède aussi une composante anticonvulsivante et antalgique.

(8) Opiïdes

- En monothérapie ou en association au traitement dopaminergique, anticonvulsivant ou hypnotique.
 - Si RLS léger avec symptômes intermittents :
 - dextropropoxyphène* : entre 65 et 130 mg avec un maximum de 300 mg/nuit.
 - codéine* : entre 15 et 60 mg/jour.
 - tramadol* : 50 à 150 mg le soir au coucher.
 - oxycodone* : réservé pour les cas résistants aux autres traitements (10 à 15 mg/jour).
 - méthadone* : pour les formes sévères de RLS (15 à 30 mg/jour).
- N.B. Adaptation posologique des opiïdes en cas d'insuffisance rénale.

Anticonvulsivants

Utilisés lors de l'échec des autres thérapeutiques. Ils diminuent les troubles sensoriels, mais ne sont pas aussi efficaces que les agonistes dopaminergiques ou les opiïdes.

carbamazépine (200 à 500 mg/jour).

(Association déconseillée avec dextropropoxyphène).

gabapentine :

Efficacité montrée dans le RLS associé à une neuropathie ou chez les patients hémodialysés (300 à 2700 mg/jour).

Clonidine

Efficace (?) pour le RLS idiopathique (0,1 à 1 mg/jour) et chez l'insuffisant rénal en adaptant la posologie.

Baclofène

10 mg le soir au coucher avec un maximum de 40 mg/jour.

(Association à prendre en compte avec lévodopa).

➤ CONCLUSION

Le syndrome des jambes sans repos est une pathologie mal connue bien qu'assez courante. De nombreux témoignages reflètent une grande détresse de la part des patients qui se sentent parfois incompris. Ils errent de médecins en médecins, espérant trouver le médicament approprié. En effet, les traitements actuellement utilisés sont soit symptomatiques soit basés sur les hypothèses de survenue du RLS, aucun mécanisme n'étant clairement défini. Il est à noter qu'aucun médicament n'a, à ce jour, d'AMM pour le RLS. L'efficacité de ces traitements est variable et limitée dans le temps, ce qui peut conduire à de nombreux échecs thérapeutiques. Des études complémentaires paraissent nécessaires afin d'élucider le mystère du RLS.

Aurélie CASSIN, Solenne COLNEL,
Fabrice GENUOEL, Estelle LAMARCHE

Externes en Pharmacie

(D'après travail pour validation du Trimestre Universitaire de Synthèse).

PRINCIPES ACTIFS	AVANTAGES	POSOLOGIES
Dérivés de l'ergot de seigle		
PERGOLIDE	- ↑ qualité et durée du sommeil - ↓ nombre de PLMS ^[6,7]	Introduction à la dose de 0,05 mg puis ↑ par paliers de 0,05 mg tous les 2 à 3 jours jusqu'à des doses comprises entre 0,1 et 0,5 voire 1 mg La prise doit se faire 2 heures avant l'heure présumée des symptômes ^[3]
BROMOCRIPTINE	- ↓ nombre de PLMS - soulage les symptômes ^[7]	Dose de départ = 1,25 mg puis ↑ progressive jusqu'à 7,5 mg si besoin ^[7]
Non dérivés de l'ergot de seigle		
PRAMIPEXOLE (non commercialisé en France)	- Insomnies moins fréquentes ^[3,6] Remarque : à éviter chez les patients insuffisants rénaux ^[5]	0,125 à 1,5 mg le soir au coucher Son efficacité ne baisse pas avec le temps ^[7]
ROPINIROLE	- qualité et durée de sommeil+++ - ↓ nombre de dysesthésies et de PLMS ^[3]	- 0,25 mg le soir au coucher pour traiter les symptômes nocturnes - 0,25 mg 2/jour contre les symptômes diurnes - 2,8 mg/jour en moyenne ^[8]

Questionnaire "John Hopkins" – Degré de sévérité du RLS

Le patient est prié d'évaluer les symptômes de son RLS en répondant aux dix questions ci-dessous. L'examinateur ne doit en aucun cas influencer le choix de ses réponses, mais doit être à sa disposition pour répondre à ses questions éventuelles.

Nom du patient :

Date :

1. Comment qualifieriez-vous l'intensité des symptômes désagréables du RLS au niveau des jambes et des bras ?
 (4) très forte (3) forte (2) moyenne (1) faible (0) aucune
2. A quel point éprouvez-vous le besoin de bouger du fait du RLS ?
 (4) très fortement (3) beaucoup (2) moyennement (1) peu (0) pas du tout
3. A quel point la sensation désagréable au niveau des jambes ou des bras régresse-t-elle quand vous déambulez ?
 (4) pas du tout (3) peu (2) moyennement (1) beaucoup/complètement (0) pas de RLS
4. Dans quelle mesure votre sommeil est-il perturbé par vos jambes sans repos ?
 (4) très fortement (3) fortement (2) moyennement (1) peu (0) pas du tout
5. Éprouvez-vous une forte fatigue ou somnolence en raison de votre RLS ?
 (4) très forte (3) forte (2) moyenne (1) faible (0) aucune
6. Quel est, dans l'ensemble, votre jugement sur la sévérité de votre symptôme des jambes sans repos ?
 (4) très forte (3) forte (2) moyenne (1) faible (0) aucune
7. Quelle est la fréquence de vos symptômes de RLS ?
 (4) 6-7 jours/semaine (3) 4-5 jours/semaine (2) 2-3 jours/semaine
 (1) moins de 1 jour/semaine (0) jamais
8. Les jours où vous avez des symptômes de RLS, combien de temps ces symptômes durent-ils en moyenne ?
 (4) 8 heures/jour ou plus (3) 3-8 heures/jour (2) 1-3 heures/jour
 (1) moins de 1 heure/jour (0) aucun symptôme
9. Quelle est le retentissement de votre RLS sur l'accomplissement des tâches quotidiennes (famille, ménage, école, activité professionnelle) ?
 (4) très fort (3) fort (2) moyen (1) faible (0) aucun
10. Dans quelle mesure vos jambes sans repos affectent-elles votre humeur (fureur, humeur dépressive, tristesse, angoisse, sensibilité) ?
 (4) très fortement (3) beaucoup (2) moyennement (1) peu (0) pas du tout

Total de points : _____

L'évaluation du degré de sévérité des troubles s'effectue selon l'échelle suivante :

Très sévère = 31-40 points Sévère = 21 – 30 points Moyen = 11 – 20 points Léger = 1 – 10 points Nul = 0 point

Bibliographie

- 1- A.S. WALTERS. Toward a better definition of the Restless Legs Syndrome. *Mov Disord* 1995 ; 10 (5) : 634-42.
- 2- F. GOLDENBERG. Syndrome des jambes sans repos : fer ou dopamine ? fer donc dopamine ? *Le journal faxé de neurologie* 29 septembre 2002.
- 3- S.A MILLIGAN, A.L CHESSON. Restless Legs Syndrome in the Older Adult : diagnosis and management. *Drugs and Aging* 2002 ; 19 (10) : 741-751.
- 4- C.H. ADLER. Diagnosing and treating Restless Legs Syndrome. *Women Health primary care* 2001 ; 4 (3) : 224-228.
- 5- L. COMELLA. Restless legs syndrome : treatment with dopaminergic agents. *Neurology* 2002, 58 (suppl 1) : S87-S92.
- 6- K. STIASNY, T. C. WETTER, C. TRENKWALDER, W. H. OERTEL. Restless Legs Syndrome and its treatment by dopamine agonists. *Parkinsonism and related disorders* 2001, 7 : 21-25.
- 7- K. STIASNY, W. OERTEL, C. TRENKWALDER. Clinical symptomatology and treatment of Restless Legs Syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep Medicine Reviews* 2002 ; 6 (4) : 253-265.
- 8- M. MANOLAKIS, G. A. THOMPSON, L. A. WANKE. Restless Legs Syndrome - Drugs of choice. *Micromedex®* vol. 113 Expires 3/2003.

Comité de Rédaction : M. LE DUFF, L. AUGEREAU, Centre Régional d'Information sur le Médicament CHU RENNES

H. ALLAIN, E. POLARD - Centre Régional de Pharmacovigilance RENNES ☎ 02.99.28.43.63

Ont également participé à la rédaction de ce numéro : Dr V. Joyeux, Néphrologue ; Dr S. Belliard, Dr V. Cahagne, Neurologues, C. H. U. Rennes

Adresser les correspondances à : Bulletin d'Information du Médicament C. R. I. M. - C. H. U. HOTEL-DIEU CS 26419 2 rue de l'Hôtel-Dieu

35064 RENNES cedex France ☎ 02.99.87.34.07 FAX 02.99.87.34.08 - Ligne directe : Demandes de Renseignements ☎ 02.99.87.34.10 crim@chu-rennes.fr