



A F E

Association France Ekbohm

Dr Imad GHORAYEB
Dr Sarah HARTLEY
Dr Christelle MONACA
Dr Toni QUERA SALVA
Dr Sylvie ROYANT PAROLA
Dr Marie Françoise VECCHIERINI

Et avec la participation du Dr PLANQUE



MALADIE DE WILLIS-EKBOM

(Syndrome des Jambes sans Repos)



LE SJSR SI SIMPLE QUE CA ?

Ce Memo a été réalisé grâce à la participation gracieuse des auteurs et financé entièrement par l'AFE - Association France Ekbohm- (AFSJR) qui est heureuse de vous l'offrir.

AVEC LE SOUTIEN DE

INSTITUT
NATIONAL
DU SOMMEIL
ET DE LA VIGILANCE



SFRMS
Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil



A F E

Association France Ekbohm

Dr Sylvie ROYANT-PAROLA

Présidente du Réseau Morphée

2 grande Rue
92380 Garches

Email : dr.royant-parola@reseau-morphee.fr



MALADIE DE WILLIS-EKBOM

(Syndrome des Jambes sans Repos)



LE SJSR SI SIMPLE QUE CA ?



INTRODUCTION

AVEC LE SOUTIEN DE

**INSTITUT
NATIONAL
DU SOMMEIL
ET DE LA VIGILANCE**



SFRMS
Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil

Dr Sylvie Royant-Parola
Membre du bureau de la SFRMS
Présidente du Réseau Morphée

Ce livret est né sous l'impulsion des membres de l'Association Française du Syndrome des Jambes Sans Repos (devenue depuis le 17 Mars 2012 l'« Association France Ekbohm ») pour apporter une information de qualité destinée aux médecins, et plus particulièrement aux neurologues. Réalisé par des experts reconnus du sujet, il aborde, du diagnostic au traitement, les différents aspects de ce syndrome dont la première observation a été rapportée en **1672** par le neurologue anglais Thomas Willis.

L'histoire de ce syndrome est émaillée de malentendus et de suspicion quand à sa réalité ou sa gravité. Déjà en 1861, Vittmaack en fait une description qu'il appelle « l'anxietas tibiaram » qu'il considère comme une manifestation hystérique. Plus proche de nous, en 2006 la revue Prescrire banalise la pathologie en la réduisant à une variété de symptômes bénins, d'évolution fluctuante et imprévisible, sans complications physiques graves et se limitant à une sensation d'inconfort ou de troubles du sommeil. Tout récemment, en mars 2011, la commission de transparence a retiré le remboursement du ropinirole, seul médicament encore remboursé dans cette indication, en reprenant ces arguments : « la bénignité du trouble dans la grande majorité des cas et son retentissement attendu sur la qualité de vie, qui ne peut être que modéré pour

les formes les plus sévères, suggèrent que le fardeau de la maladie est faible. La prise en charge du SJSR ne représente pas un besoin de santé publique".

Cette situation de non reconnaissance de la gravité de certaines formes de la maladie et de la souffrance majeure de ces patients s'est exprimée au travers d'un manifeste signé conjointement par l'association des patients et la société savante de la médecine du sommeil (SFRMS). Ce mouvement a donné lieu à de nombreux témoignages poignants de patients (<http://sjsr.expertpublic.fr>)

Une mise au point est donc nécessaire, dépassionnée, scientifique, et argumentée.

La prévalence du SJSR dans les pays occidentaux varie, selon les études, entre 3,4 % et 29 % de la population générale adulte. Il est plus fréquent chez la femme. Sur le plan des mécanismes, un dysfonctionnement dopaminergique est reconnu comme prédominant. En médecine générale, le SJSR est souvent sous diagnostiqué, soit parce que le diagnostic n'est pas posé soit parce qu'un diagnostic erroné est fait. En effet le diagnostic du SJSR est un diagnostic difficile car exclusivement clinique, sans marqueur objectif. Néanmoins, sa définition depuis 1995 par un groupe d'experts internationaux en fait une entité syndromique maintenant bien définie, avec une notion de sévérité qui peut être évaluée au travers d'une échelle normalisée. Son traitement est codifié selon des consensus internationaux qui

précisent qui traiter et avec quel traitement. Trois agonistes dopaminergiques ont l'AMM dans cette indication mais plus aucun à ce jour n'est remboursé, ce qui pose un vrai problème d'accès aux soins. D'autres médicaments, comme certains antiépileptiques, sont efficaces et considérés comme alternatifs, mais sont malheureusement hors AMM. Il y a donc dans la mise à disposition des traitements médicamenteux un travail à faire avec la HAS et l'AFSSAPS. D'autant que le traitement par les agonistes dopaminergiques est parfois délicat car l'augmentation des doses peut conduire à une aggravation des symptômes du patient. Ce syndrome d'augmentation, mal connu des praticiens, peut être anticipé et prévenu par une utilisation rationnelle de ces produits.

Tous ces aspects sont traités dans ce livret. Nous espérons qu'il vous apportera une aide claire et pratique pour poursuivre votre tâche de prise en charge et d'aide à vos patients au quotidien.



A F E

Association France Ekbohm

Dr Imad GHORAYEB
Service des Explorations
Fonctionnelles du Système Nerveux
et de Neurophysiologie Clinique

Hôpital Pellegrin
Place Amélie Raba-Léon
33076 Bordeaux Cedex

Email : imad.ghorayeb@u-bordeaux2.fr

Epidémiologie



MALADIE DE WILLIS-EKBOM

(Syndrome des Jambes sans Repos)



LE SJSR SI SIMPLE QUE CA ?



EPIDEMIOLOGIE

AVEC LE SOUTIEN DE

INSTITUT
NATIONAL
DU SOMMEIL
ET DE LA VIGILANCE



SFRMS
Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil

1. Introduction

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est une affection sensori-motrice chronique se manifestant par des sensations extrêmement désagréables, parfois douloureuses, affectant préférentiellement les membres inférieurs et s'accompagnant d'un besoin irrésistible de bouger. Les symptômes nettement plus sévères en fin de journée, sont aggravés par l'immobilité prolongée et sont soulagés, au moins partiellement et temporairement, par le mouvement. Le SJSR peut être idiopathique (primaire) ou symptomatique (secondaire) lorsqu'une cause favorisante est identifiée. La mise en place de critères diagnostiques obligatoires a permis une meilleure standardisation des enquêtes épidémiologiques pour l'établissement de taux de prévalence [1]. Même si le SJSR est l'une des plus fréquentes pathologies

neurologiques, il reste sous diagnostiqué et globalement mal pris en charge.

2. Prévalence du Syndrome des Jambes Sans Repos

En n'incluant que les seules enquêtes menées à partir des 4 critères diagnostiques obligatoires définis par l'International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG), le taux de prévalence du SJSR dans les pays occidentaux varie entre 3,4 et 29 % de la population générale adulte [2, 3]. Le caractère subjectif des symptômes, leur décours intermittent, leur caractère parfois modéré, tout au moins au début de l'évolution, et l'utilisation d'approches méthodologiques différentes selon les enquêtes sont pour partie responsables de la variabilité de ces chiffres d'une enquête à l'autre. La fréquence mensuelle, hebdomadaire ou quotidienne de survenue des symptômes est également à prendre en compte dans l'estimation des chiffres de prévalence. Ainsi, aux Etats-Unis, si les symptômes surviennent au

moins une fois par semaine la prévalence du SJSR est de 9,6 % alors qu'elle tombe à 3,9 % si les symptômes surviennent au moins deux fois par semaine [4]. Au Japon, parmi les 1,8 % de patients souffrant de SJSR, seuls 36,7 % rapportaient des symptômes hebdomadaires [5].

Il en ressort que la proportion des patients souffrant quotidiennement et sollicitant un avis médical spécialisé ne correspond pas aux chiffres élevés de prévalence avancés.

Une prépondérance féminine a été rapportée dans la grande majorité des enquêtes épidémiologiques occidentales avec des estimations de prévalence allant de 5,1 à 27,6 % chez les femmes et de 1,6 à 20,2 % chez les hommes [3, 6]. Les raisons de cette prépondérance féminine du SJSR est actuellement inconnue. A l'instar

de la migraine, l'hypothèse du facteur hormonale féminin fut avancée mais son implication potentielle n'a jamais été confirmée [7].

En France, une seule enquête épidémiologique a été menée. Basée sur un interrogatoire direct, cette étude a inclus un échantillon représentatif de 10 263 individus âgés de 18 ans et plus [8]. La prévalence du SJSR était de 8,5 % dont 52,2 % rapportant des symptômes hebdomadaires et 22,8 % des symptômes quotidiens. Les femmes étaient plus touchées que les hommes, et ceci quelque soit la tranche d'âge considérée, avec des prévalences respectives de 10,8 % et de 5,8 %. L'âge moyen de début des symptômes était de 35,2 ans et une histoire familiale était retrouvée dans environ 41 % des cas. La prévalence du SJSR augmentait avec l'âge jusqu'à 64 ans pour décroître par la suite. Les membres

supérieurs étaient touchés dans 15,6 % des cas et 4,4 % des patients rapportaient des symptômes très sévères. Ces derniers étaient plus âgés et étaient surtout de sexe féminin. Le médecin, un généraliste dans plus de deux tiers des cas, était consulté par 53 % des patients mais seulement 5,3 % ont reçu un diagnostic correct.

Dans l'ensemble, cette enquête française confirme clairement les données de la littérature internationale et souligne surtout la méconnaissance et la mauvaise prise en charge du SJSR.

2.1. SJSR et âge

Les symptômes du SJSR peuvent se manifester dès l'enfance ou à l'adolescence. Le début avant 18 ans a ainsi été rapporté et 38 à 45% des adultes ont décrit le début de leurs symptômes avant l'âge de 20 ans [9, 10].

Utilisant des critères diagnostiques propres à l'enfant [1], une étude a retrouvé une prévalence de 4,9 % au sein d'une population de sujets âgés de moins de 18 ans [11] et une autre a retrouvé des taux de 1,9 % pour la tranche d'âge comprise entre 8 et 11 ans et de 2 % pour la tranche de 12-17 ans, les deux sexes étant touchés avec la même fréquence [12].

La prévalence du SJSR augmente également avec l'âge, les femmes étant plus affectées que les hommes dans toutes les catégories d'âge excepté pour les sujets âgés de plus de 80 ans [6]. Une diminution des taux de prévalence avec l'âge a été également rapportée, en particulier chez les hommes [5, 13]. Une comorbidité élevée chez la personne âgée peut, cependant, interférer avec l'identification précise des symptômes du SJSR et

ainsi conduire à une mauvaise estimation de la véritable prévalence.

2.2. SJSR et facteurs raciaux

Les études épidémiologiques suggèrent l'intervention de facteurs ethniques pour expliquer les différences observées dans les chiffres de prévalence, les caucasiens étant les plus touchés. À Singapour, une étude utilisant les critères d'IRLSSG a rapporté une prévalence de 0,6 % dans la population générale (sujets âgés de plus de 55 ans) et de 0,1 % au sein d'une population recrutée dans un centre de soins de santé et âgée de plus de 21 ans [14]. Des prévalences similaires de 0,8-2,1 %, de 0,96 à 1,8 % et de 1,57 % ont été également rapportées respectivement en Inde [15, 16], au Japon [5, 17-19] et à Taïwan [20]. Des chiffres de

prévalence de 0,9 à 3,9 % ont été rapportés en Corée [21, 22]. Aucune explication convaincante ne permet à l'heure actuelle de rendre compte de cette large variation des taux de prévalence du SJSR entre Occident et Extrême Orient.

3. Les formes secondaires du SJSR

Il n'existe pas de consensus clair concernant la définition même du SJSR secondaire ce qui rend encore plus difficile l'estimation de la fréquence de ces formes. Les deux enquêtes ayant explicitement examiné l'association du SJSR avec des causes secondaires potentielles n'ont trouvé que peu ou pas contribution de l'anémie, du diabète ou de l'insuffisance rénale à la prévalence globale du SJSR à l'échelle de la population générale [23, 24]. De nombreuses autres pathologies ont été décrites en association avec le SJSR, mais compte

tenu de la forte prévalence du SJSR dans la population générale, la spécificité de telles associations demeure incertaine.

De façon générale, les formes symptomatiques du SJSR présentent les mêmes caractéristiques cliniques que les formes primaires et répondent aux mêmes thérapeutiques ce qui suggère un processus physiopathologique commun où le métabolisme du fer pourrait jouer un rôle primordial. Ainsi, les carences martiales avec ou sans anémie, l'insuffisance rénale terminale et la grossesse sont les causes de SJSR secondaires les plus reconnues. Bien que les neuropathies périphériques, et particulièrement diabétiques, soient également considérées comme des causes possibles de SJSR secondaire, cette association reste controversée. De plus, cette association reste difficile à affirmer d'autant

plus qu'il est difficile d'éliminer par l'électromyographie conventionnelle une atteinte des petites fibres sensibles chez des patients affectés par le SJSR. L'association du SJSR avec la maladie de Parkinson (MP) est troublante car ces deux pathologies partageraient un dysfonctionnement dopaminergique encore obscure dans le SJSR et largement documenté dans la MP. Cependant, il apparaît clairement que SJSR n'est pas un facteur de risque de la MP [25].

4. Conclusion

Les différentes enquêtes épidémiologiques soulignent la méconnaissance et la mauvaise prise en charge du SJSR. C'est le cas également en France. Une meilleure connaissance de ce syndrome est donc un pré-requis indispensable pour entreprendre un traitement ciblé, basé sur les agonistes dopaminergiques et le plus souvent efficace.

Références

1. Allen, R.P., et al., *Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health*. Sleep Med, 2003. **4**(2): p. 101-19.
2. Kushida, C.A., et al., *Symptom-Based Prevalence of Sleep Disorders in an Adult Primary Care Population*. Sleep Breath, 2000. **4**(1): p. 9-14.
3. Tasdemir, M., et al., *Epidemiology of restless legs syndrome in Turkish adults on the western Black Sea coast of Turkey: A door-to-door study in a rural area*. Sleep Med, 2010. **11**(1): p. 82-6.
4. Hening, W., et al., *Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study*. Sleep Med, 2004. **5**(3): p. 237-46.
5. Nomura, T., et al., *Prevalence of restless legs syndrome in a rural community in Japan*. Mov Disord, 2008. **23**(16): p. 2363-9.
6. Nichols, D.A., et al., *Restless legs syndrome symptoms in primary care: a prevalence study*. Arch Intern Med, 2003. **163**(19): p. 2323-9.
7. Ghorayeb, I., et al., *Perceived severity of restless legs syndrome across the female life cycle*. Sleep Med, 2008. **9**(7): p. 799-802.

8. Tison, F., et al., *Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study*. Neurology, 2005. **65**(2): p. 239-46.
9. Montplaisir, J., et al., *Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria*. Mov Disord, 1997. **12**(1): p. 61-5.
10. Walters, A.S., et al., *A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey*. Neurology, 1996. **46**(1): p. 92-5.
11. Kotagal, S. and M.H. Silber, *Childhood-onset restless legs syndrome*. Ann Neurol, 2004. **56**(6): p. 803-7.
12. Picchietti, D., et al., *Restless legs syndrome: prevalence and impact in children and adolescents--the Peds REST study*. Pediatrics, 2007. **120**(2): p. 253-66.
13. Rothdach, A.J., et al., *Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and Morbidity in Augsburg Elderly*. Neurology, 2000. **54**(5): p. 1064-8.
14. Tan, E.K., et al., *Restless legs syndrome in an Asian population: A study in Singapore*. Mov Disord, 2001. **16**(3): p. 577-9.
15. Krishnan, P.R., M. Bhatia, and M. Behari, *Restless legs syndrome in Parkinson's disease: a case-controlled study*. Mov Disord, 2003. **18**(2): p. 181-5.

16. Rangarajan, S. and G.A. D'Souza, *Restless legs syndrome in an Indian urban population*. *Sleep Med*, 2007. **9**(1): p. 88-93.
17. Mizuno, S., et al., *Prevalence of restless legs syndrome in non-institutionalized Japanese elderly*. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2005. **59**(4): p. 461-5.
18. Kageyama, T., et al., *Prevalences of periodic limb movement-like and restless legs-like symptoms among Japanese adults*. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2000. **54**(3): p. 296-8.
19. Tsuboi, Y., et al., *Prevalence of restless legs syndrome in a Japanese elderly population*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009.
20. Chen, N.H., et al., *The prevalence of restless legs syndrome in Taiwanese adults*. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2010. **64**(2): p. 170-8.
21. Cho, Y.W., et al., *Epidemiology of restless legs syndrome in Korean adults*. *Sleep*, 2008. **31**(2): p. 219-23.
22. Cho, S.J., et al., *Restless legs syndrome in a community sample of Korean adults: prevalence, impact on quality of life, and association with DSM-IV psychiatric disorders*. *Sleep*, 2009. **32**(8): p. 1069-76.
23. Berger, K., et al., *Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population*. *Arch Intern Med*, 2004. **164**(2): p. 196-202.
24. Hogl, B., et al., *Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors*. *Neurology*, 2005. **64**(11): p. 1920-4.

25. Moller, J.C., et al., *Restless Legs Syndrome (RLS) and Parkinson's disease (PD)-related disorders or different entities?* J Neurol Sci, 2010. **289**(1-2): p. 135-7.



A F E

Association France Ekbohm

Dr Imad GHORAYEB
Service des Explorations
Fonctionnelles du Système Nerveux
et de Neurophysiologie Clinique

Hôpital Pellegrin
Place Amélie Raba-Léon
33076 Bordeaux Cedex

Email : imad.ghorayeb@u-bordeaux2.fr

Physiopathologie



MALADIE DE WILLIS-EKBOM

(Syndrome des Jambes sans Repos)



LE SJSR SI SIMPLE QUE CA ?



PHYSIOPATHOLOGIE

AVEC LE SOUTIEN DE

**INSTITUT
NATIONAL
DU SOMMEIL
ET DE LA VIGILANCE**



SFRMS
Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil

1. Introduction

La physiopathologie du syndrome des jambes sans repos reste inconnue. Plusieurs hypothèses semblent s'affronter ou se compléter pour rendre compte des mécanismes de survenue de ce syndrome, mais à l'heure actuelle aucune de ces hypothèses n'a pu être vérifiée [1].

2. L'hypothèse dopaminergique

Le rôle central de la dopamine est suggéré par l'amélioration marquée des symptômes lors de la prise d'agonistes dopaminergiques qui restent le traitement de première intention dans les formes sévères du SJSR. Par ailleurs, l'exacerbation des symptômes par la prise d'antagonistes dopaminergiques (neuroleptiques) et la fréquence augmentée de ce syndrome chez les patients parkinsoniens (même si elle reste controversée) souligne

l'implication du ou des systèmes dopaminergiques [2]. Cependant, on ignore tout des structures dopaminergiques impliquées dans le SJSR. Les rares études anatomopathologiques n'ont pas pu mettre en évidence une perte neuronale au niveau de la substance noire (SN) et les études par imagerie fonctionnelle du système nigrostriée montrent des résultats contradictoires [3-5].

La mise en évidence d'une majoration de l'excitabilité médullaire chez les patients affectés par le SJSR traduirait un défaut des mécanismes d'inhibition médullaire exercés par les systèmes dopaminergiques descendants [6]. Ceux-ci prennent leur source au niveau de la région dopaminergique hypothalamique A11, à l'origine de la voie diencéphalospinale, et exerceraient leur effet inhibiteur sur l'excitabilité médullaire par

l'intermédiaire des récepteurs dopaminergiques de type D2-D3 [7]. De manière intéressante, la meilleure efficacité sur les symptômes sensorimoteurs du SJSR est obtenue par les agonistes dopaminergiques sélectifs des récepteurs D2-D3 [8-9]. Cependant, et comme pour la SN, aucune perte neuronale n'a pu être mise en évidence lors d'examen anatomopathologiques de la région A11 [10]. Par ailleurs, la nature dopaminergique de cette région A11 semble également remise en question. Récemment, il a été démontré que le phénotype des neurones de la voie diencéphalopsinale est lévodopaergique [11].

Les études menées sur les animaux montrent que la destruction de la région A11 est capable d'induire une augmentation de l'activité locomotrice globale et que celle-ci est restaurée après administration d'agonistes

dopaminergiques [12-13]. La validité de ces modèles reste encore à être établie [14].

3. L'hypothèse du fer

Une part importante de la littérature a été consacrée aux rapports existant entre le métabolisme du fer et le SJSR [4].

Basé sur la démonstration d'une carence en fer sérique chez certains patients affectés par le SJSR et sur l'amélioration notable qu'éprouvent certains de ces patients après supplémentation en fer [15-16], il apparaît évident que le métabolisme fer intervient dans la physiopathologie du SJSR. Il a été ainsi démontré une corrélation significative entre un âge de début précoce du SJSR et un taux de ferritine réduit au niveau du liquide céphalorachidien (LCR) [17]. Des taux réduits de fer et

de ferritine avec des taux élevés de transferrine dans le LCR ont été également retrouvés chez des patients affectés par le SJSR et ceci malgré des taux sériques conservés [18-19].

L'imagerie cérébrale dans le SJSR vient conforter les données biologiques et souligne le rôle majeur du dérèglement du métabolisme du fer du système nerveux central. En effet, des études par échographie de la SN ont montré une échogénicité réduite, signe d'une carence en fer, contrairement aux dépôts de fer accrus décelés chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson [20]. Ces résultats corroborent des données de l'imagerie cérébrale par résonance magnétique qui montrent une réduction de la concentration de fer au niveau du système nigrostrié, réduction qui corrélait significativement avec le degré de sévérité du SJSR [21]. Conformément à ces

résultats, les études anatomopathologiques sur le cerveau de patients affectés par le SJSR montrent un marquage en fer diminué des neurones dopaminergiques de la SN [3, 5]. Un défaut de capture du fer par les neurones dopaminergiques de la SN pourrait ainsi en altérer le fonctionnement et conduire en bout de chaîne aux symptômes sensorimoteur du SJSR [22]. Chez le rongeur, un régime alimentaire appauvri en fer affecte de nombreux aspects de la transmission dopaminergique [23 , 24 , 25 , 26 , 27]. Combinée à une destruction de la région A11, une carence en fer semble majorer l'activité locomotrice globale du rongeur [12]. Cependant, malgré ces données expérimentales limitées, on ignore tout des mécanismes conduisant à l'altération de la transmission dopaminergique par carence en fer, en particulier chez le grand animal, et à ce jour, le lien physiologique et

physiopathologique entre métabolisme de fer et transmission dopaminergique reste imparfaitement établi pour ne pas dire totalement inconnu. En effet, on ignore comment le métabolisme du fer affecte le système dopaminergique pour produire les symptômes du SJSR.

4. Conclusion

La physiopathologie du SJSR reste complexe malgré des avancées majeures tant cliniques que radiologiques, biologiques, anatomopathologiques et génétiques. Même si les mécanismes intimes de ce syndrome restent pour l'instant mystérieux, ces avancées attestent cependant de la réalité organique du SJSR.

Références

1. Allen, R., *Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS)*. Sleep Med, 2004. **5**(4): p. 385-91.
2. Moller, J.C., et al., *Restless Legs Syndrome (RLS) and Parkinson's disease (PD)-related disorders or different entities?* J Neurol Sci, 2010. **289**(1-2): p. 135-7.
3. Connor, J.R., et al., *Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome*. Neurology, 2003. **61**(3): p. 304-9.
4. Barriere, G., et al., *The restless legs syndrome*. Prog Neurobiol, 2005. **77**(3): p. 139-65.
5. Connor, J.R., et al., *Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome*. Neurology, 2004. **62**(9): p. 1563-7.
6. Bara-Jimenez, W., et al., *Periodic limb movements in sleep: state-dependent excitability of the spinal flexor reflex*. Neurology, 2000. **54**(8): p. 1609-16.
7. Clemens, S., D. Rye, and S. Hochman, *Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective*. Neurology, 2006. **67**(1): p. 125-30.
8. Scholz, H., et al., *Dopamine agonists for restless legs syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(3): p. CD006009.

9. Manconi, M., et al., *Preferential D2 or preferential D3 dopamine agonists in restless legs syndrome*. *Neurology*, 2011. **77**(2): p. 110-7.
10. Earley, C.J., et al., *The dopaminergic neurons of the A11 system in RLS autopsy brains appear normal*. *Sleep Med*, 2009. **10**(10): p. 1155-7.
11. Barraud, Q., et al., *Neuroanatomical study of the A11 diencephalospinal pathway in the non-human primate*. *PLoS ONE*, 2010. **5**(10): p. e13306.
12. Qu, S., et al., *Locomotion is increased in all-lesioned mice with iron deprivation: a possible animal model for restless legs syndrome*. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2007. **66**(5): p. 383-8.
13. Ondo, W.G., et al., *Clinical correlates of 6-hydroxydopamine injections into A11 dopaminergic neurons in rats: a possible model for restless legs syndrome*. *Mov Disord*, 2000. **15**(1): p. 154-8.
14. Ghorayeb, I. and E. Bezard, *Toward an animal model of restless legs syndrome?* *Mov Disord*, 2012.
15. Sun, E.R., et al., *Iron and the restless legs syndrome*. *Sleep*, 1998. **21**(4): p. 371-7.
16. Hogl, B., et al., *Restless legs syndrome: a community-based study of prevalence, severity, and risk factors*. *Neurology*, 2005. **64**(11): p. 1920-4.
17. Earley, C.J., et al., *Ferritin levels in the cerebrospinal fluid and restless legs syndrome: effects of different clinical phenotypes*. *Sleep*, 2005. **28**(9): p. 1069-75.

18. Earley, C.J., et al., *Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome*. Neurology, 2000. **54**(8): p. 1698-700.
19. Mizuno, S., et al., *CSF iron, ferritin and transferrin levels in restless legs syndrome*. J Sleep Res, 2005. **14**(1): p. 43-7.
20. Godau, J. and M. Sojer, *Transcranial sonography in restless legs syndrome*. Int Rev Neurobiol, 2010. **90**: p. 199-215.
21. Earley, C.J., et al., *MRI-determined regional brain iron concentrations in early- and late-onset restless legs syndrome*. Sleep Med, 2006. **7**(5): p. 458-61.
22. Connor, J.R., et al., *Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome*. Brain, 2011. **134**(Pt 4): p. 959-68.
23. Beard, J.L., et al., *Altered monamine metabolism in caudate-putamen of iron-deficient rats*. Pharmacol Biochem Behav, 1994. **48**(3): p. 621-4.
24. Nelson, C., et al., *In vivo dopamine metabolism is altered in iron-deficient anemic rats*. J Nutr, 1997. **127**(12): p. 2282-8.
25. Erikson, K.M., B.C. Jones, and J.L. Beard, *Iron deficiency alters dopamine transporter functioning in rat striatum*. J Nutr, 2000. **130**(11): p. 2831-7.
26. Erikson, K.M., et al., *Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain*. Pharmacol Biochem Behav, 2001. **69**(3-4): p. 409-18.

27. Ashkenazi, R., D. Ben-Shachar, and M.B. Youdim, *Nutritional iron and dopamine binding sites in the rat brain*. *Pharmacol Biochem Behav*, 1982. **17 Suppl 1**: p. 43-7.



A F E

Association France Ekblom

Marie Françoise VECCHIERINI
Centre du Sommeil et de la Vigilance
Hôtel-Dieu. Paris



MALADIE DE WILLIS-EKBOM

(Syndrome des Jambes sans Repos)



Diagnostic

LE SJSR SI SIMPLE QUE CA ?

→ DIAGNOSTIC

AVEC LE SOUTIEN DE

**INSTITUT
NATIONAL
DU SOMMEIL
ET DE LA VIGILANCE**



SFRMS
Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil

Le Syndrome des jambes sans repos : Le diagnostic

M.F. Vecchierini. Centre du Sommeil et de la Vigilance.
Hôtel-Dieu. Paris.

L'existence et la définition du Syndrome des jambes sans repos (SJSR) donnent lieu à un large consensus scientifique. Il s'agit d'un syndrome neurologique, sensori-moteur dont la prévalence est élevée atteignant préférentiellement les femmes, ayant une base génétique (1) et entraînant de nombreuses conséquences délétères tant sur le plan organique, psychologique que comportemental.

Le SJSR est, en médecine générale, souvent sous diagnostiqué soit parce que le diagnostic n'est pas posé soit parce qu'un diagnostic erroné est fait. En effet le diagnostic du SJSR est un diagnostic parfois difficile

car exclusivement clinique, sans marqueur objectif (biologique, radiologique ou autre...) reposant sur le seul interrogatoire de malades qui ont parfois du mal à exprimer ce qu'ils ressentent donnant parfois à la symptomatologie une connotation psychiatrique. C'est le neurologue ou le « médecin du sommeil » qui souvent est amené à faire le diagnostic.

Deux types de signes cliniques amènent ces malades à consulter (2). Il s'agit soit de troubles du sommeil, dans 60 à 75% des cas, de type insomnie ou de sommeil abrégé, soit de d'inconfort dans les membres inférieurs (troubles sensitifs, douleurs et mouvements involontaires). Dans ces circonstances diagnostiques, l'étude de Crochard et al (3) a trouvé qu'un diagnostic de SJSR était porté chez 42,6% des sujets se plaignant de sensations désagréables dans les membres inférieurs et

chez 35,5% des personnes se plaignant de troubles du sommeil et chez 54,9% des malades se plaignant des 2 catégories de troubles.

1. Le diagnostic repose sur l'interrogatoire

Les critères diagnostiques du SJSR ont été définis en 1995 par le groupe international d'étude du SJSR (4,5).1a/ Il s'agit d'un besoin impérieux de bouger les jambes ou autres parties du corps, 1b/ ce besoin de mouvement est souvent causé ou accompagné de sensations déplaisantes dans les membres inférieurs ou autres parties du corps. Certains malades ressentent le besoin de bouger sans ressentir de troubles sensitifs. Ceux qui se plaignent de sensations désagréables dans les membres ont souvent des difficultés à les décrire ; à côté

des classiques impatiences ils décrivent des sensations profondes à l'intérieur des mollets, des crampes, des douleurs et utilisent des expressions imagées « comme si de l'eau coulait dans mes jambes », « comme si des vers grouillaient dans mes mollets », « comme un courant électrique qui passe »...Les troubles sensitifs atteignent préférentiellement les membres inférieurs mais peuvent s'étendre aux membres supérieurs ; ils sont le plus souvent bilatéraux prédominant parfois d'un côté. 2/ Le besoin de bouger et les symptômes sensitifs commencent alors que le sujet est au repos, en inactivité, par exemple assis dans un canapé ou allongé dans un lit. 3/ Le besoin de bouger et les sensations désagréables sont partiellement ou totalement supprimés par le mouvement mais reprennent à l'arrêt de celui-ci. Ainsi les malades vont se lever, marcher, étirer ou masser leurs membres.

Plus les symptômes sont sévères plus les mouvements doivent être vigoureux. 4/ La symptomatologie apparaît ou atteint son paroxysme dans la soirée ou la nuit témoignant de son rythme circadien.

Si les 4 signes sont présents le diagnostic de SJSR est **certain**. Si certains symptômes manquent mais que les signes 1a et 3 sont présents, le diagnostic est **possible** et le praticien doit s'aider de la recherche de **critères additionnels** pour confirmer ou infirmer ce diagnostic. Ces critères additionnels sont 1/ l'existence d'antécédents familiaux chez les apparentés du premier degré ; 2/ l'amélioration de la symptomatologie par une thérapie dopaminergique (véritable test dans les cas difficiles pour certains) ; 3/ la présence de troubles du sommeil (allongement de la latence d'endormissement, éveils nocturnes et temps de sommeil diminué) ; 4/ l'absence de

toute maladie ou facteurs médicaux susceptibles d'expliquer la symptomatologie ; 5/ la connaissance par le malade de mouvements périodiques des membres inférieurs. Ainsi l'association aux premiers critères (1a et 3) des 4 premiers critères additionnels rend le diagnostic très probable. Plusieurs algorithmes diagnostiques ont été publiés et s'avèrent très utiles dans les cas difficiles (6, 7,8).

II. Le diagnostic positif est complété par un diagnostic de sévérité

Ainsi, au terme d'un interrogatoire rigoureux on pourra distinguer **les formes intermittentes des formes chroniques** du syndrome. Les formes chroniques correspondent aux formes dont la symptomatologie est présente au moins 5 jours par

semaine (6). Cette distinction est importante pour la prise en charge thérapeutique

Il faudra aussi apprécier **la sévérité du syndrome**. Deux échelles sont utilisées. L'échelle de John Hopkins qui repose sur l'heure de survenue des troubles dans la journée (9) et l'échelle internationale de sévérité du SJSR (10) qui est un auto-questionnaire de 10 questions qui permet selon le score de classer les malades en 4 groupes (léger : score de 1 à 10 ; moyen : score de 11 à 20 ; sévère : score de 20 à 30 ; et très sévère de 31 à 40). Certaines questions ont trait au retentissement de la maladie sur la vie quotidienne. Cette échelle est précieuse pour l'indication thérapeutique et le suivi du traitement.

III. L'examen physique et neurologique, ainsi qu'un bilan biologique sont indispensables

Un examen général et neurologique ainsi qu'un bilan sanguin permettront de différencier les **formes primaires des formes secondaires** du syndrome. Le bilan sanguin comprendra au minimum NF, hémato-crite, taux d'hémoglobine, de ferritine et saturation de la transferrine auquel s'ajouteront d'autres dosages selon l'orientation clinique (glycémie, urée, créatinine, vitamines B12,....).

Parmi les **formes primaires** qui sont les plus fréquentes, on distingue les formes **familiales** qui, en général, débutent tôt dans la vie (vers 20 ans) et ont une base génétique (un apparenté du premier degré a un risque relatif de 3,6 et les descendants de 1,8 de développer la maladie) (11) et les formes

sporadiques, à début plus tardif, vers 40 ans et d'évolution plus sévère.

Les formes secondaires seront recherchées selon 4 axes principaux. S'agit-il d'un SJSR déclenché ou aggravé par une prise médicamenteuse ? En effet, les antidépresseurs et notamment ceux de deuxième génération déclencheraient un SJSR de survenue rapide dans 9% des cas. Les antipsychotiques traditionnels, les neuroleptiques atypiques, les antihistaminiques, le lithium et les inhibiteurs calciques, les anticonvulsivants... peuvent également révéler un SJSR (8,12). Ceci impose de faire un relevé des médicaments pris régulièrement pour tout malade ayant un SJSR. Le deuxième axe étiologique est celui de la recherche d'une carence martiale avec ou sans anémie. Un taux de ferritine <50µg/l est une

indication pour une supplémentation en fer. Certaines études mais pas toutes, trouvent que le SJSR est plus fréquent chez sujets qui donnent souvent leur sang et notamment chez les femmes qui donnent leur sang plus de 3 fois/an. Le troisième axe de recherche est l'association d'un SJSR à une neuropathie périphérique, surtout axonale et parfois douloureuse. Ainsi le SJSR s'observe au cours de l'insuffisance rénale, du diabète et on doit rechercher une neuropathie périphérique chez tout sujet ayant un SJSR tout comme on recherchera un SJSR chez tout malade porteur d'une neuropathie. Toutefois le lien causal neuropathie périphérique –SJSR reste discuté (13). Enfin, le SJSR serait également plus fréquent au cours de très nombreuses affections : neurologiques, telles les migraines avec aura, la maladie de

Parkinson notamment quand le taux de ferritine est bas mais on connaît l'indépendance de ces 2 pathologies (un SJSR n'a jamais été précurseur d'une maladie de Parkinson) et une association plus fréquente est décrite avec la SEP, la SLA. De même le SJSR est plus souvent rencontré au cours de maladies rhumatologiques comme la polyarthrite rhumatoïde (avec ou sans neuropathie), la fibromyalgie et le syndrome de Gougerot- Sjögren. Récemment l'accent a été mis sur l'association avec la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) surtout dans les formes hypoxémiantes et hypercapniques (14). Cette dernière association apportant un éclairage physiopathologique intéressant (15).

Enfin deux groupes de sujets sont particulièrement exposés au SJSR : les insuffisants rénaux en hémodialyse et les femmes au cours de la grossesse. La prévalence du SJSR chez les I.R. en hémodialyse est élevée quoique variant de 16 à 40% selon les publications. Cette prévalence est très réduite après greffe rénale devenant semblable à celle observée en population générale. Au cours de la grossesse, la prévalence du SJSR serait de 11 à 27%. L'intensité du syndrome est maximum au 3^{ème} trimestre. Il rétrocede dans les 4 semaines après l'accouchement. Il faudra rechercher un déficit en fer et en folates, un taux particulièrement élevé d'oestradiol. Un taux bas d'hémoglobine ou de ferritinémie avant la grossesse favorisent la survenue du SJSR pendant celle-ci.

IV. Faut-il réaliser un enregistrement de sommeil ?

Un enregistrement polysomnographique (PSG) n'est pas nécessaire au diagnostic de SJSR dans les formes typiques. Cependant, il sera réalisé pour aider au diagnostic dans les formes « probables » ou de présentation inhabituelle. Il est également recommandé en cas de forme sévère du syndrome chez des sujets jeunes, en cas de somnolence diurne importante et en cas d'absence d'efficacité d'une thérapeutique bien conduite (8). La PSG apporte des arguments positifs au diagnostic en objectivant des mouvements périodiques de jambes (MPJ), qui pourront être quantifiés. L'enregistrement précisera si les MPJ surviennent à l'éveil et/ou au cours du sommeil, s'ils entraînent ou non des micro éveils et permettra d'éliminer une pathologie du sommeil, tel un

syndrome d'apnées du sommeil ou certaines parasomnies. En effet, les MPJ sont présents chez 80% environ des malades atteints de SJSR, en revanche seuls 30 à 40% des sujets ayant un syndrome de mouvements périodiques des membres inférieurs ont un SJSR. L'examen du sommeil est précédé dans certains laboratoires par **un test d'immobilisation suggéré**, permettant d'établir un score d'inconfort et un index de MPJ dans la veille, complétant l'appréciation de la sévérité du syndrome

L'enregistrement de sommeil a aussi le mérite d'objectiver le retentissement du SJSR sur le sommeil : latence d'endormissement, éveils nocturnes (nombre et durée), micro éveils et durée du sommeil total qui est souvent très réduite. L'évaluation du sommeil est importante quand on sait que l'insomnie est une

circonstance très fréquente du diagnostic et que 43,4% des sujets considèrent les troubles du sommeil comme le symptôme le plus gênant.

V. *Les « mimics » ou diagnostics différentiels*

S'il est largement admis que le diagnostic de SJSR est souvent méconnu, Hening et al (16) insistent aussi sur les faux diagnostics par excès. Une liste non exhaustive de ces troubles qui miment soit le besoin de bouger, soit des symptômes améliorés par le mouvement, soit les sensations déplaisantes des membres est rappelée dans l'article de Garcia- Borreguero et al (6). Les principaux diagnostics différentiels du besoin de bouger sont : l'akhatisie induite par l'hypotension ou par les neuroleptiques, des mouvements volontaires (frappes du pied, balancement de la jambe) liés à l'anxiété ou l'énervement, mouvements lors d'arthrite, de la

fibromyalgie et de l'insuffisance veineuse. Les crampes plus fréquentes la nuit sont calmées par le mouvement. Enfin, les sensations désagréables dans les jambes peuvent survenir lors de position prolongée inconfortable, lors de claudication intermittente d'origine vasculaire ou neurogène, lors de radiculopathie ou de neuropathie douloureuses, lors de syndromes chronique douloureux cervical ou lombaire et aussi lors de syndrome dépressif avec somatisation... Dans la pratique le diagnostic avec l'insuffisance veineuse est souvent source d'erreur diagnostique et les cas de radiculopathie et de polyneuropathie sont les plus difficiles d'autant qu'ils peuvent être associés à un authentique SJSR. Dans les autres cas, on notera que l'association des 5 critères indispensables au diagnostic aidée des critères additionnels ne sont alors pas tous présents. L'on doit se

tenir avec rigueur à la totalité des critères pour poser le diagnostic pour éviter les diagnostics en excès.

VI. Le retentissement diurne du SJSR

Les conséquences diurnes du SJSR sont nombreuses et d'autant plus délétères que le syndrome est sévère et seraient sous-estimées (17). Nous ne rappellerons ici que les principales.

1/ Il s'agit de la brusque réapparition au cours de la journée, alors que le sujet est au repos, correctement traité, des symptômes du SJSR (18) pas toujours ressentis comme tels. Ils pourraient expliquer qu'un **trouble de l'attention avec hyperactivité (TDAH)**, portant autant sur les troubles attentionnels que sur l'hyperactivité, est fréquent, retrouvé chez 26% des sujets

avec un SJSR. Un dysfonctionnement dopaminergique serait en cause dans les 2 pathologies

Dans d'autres cas, une **asthénie** exprimée sous le terme de **fatigue** voire d'épuisement, est le symptôme le plus gênant. Ce sentiment de fatigue est surtout en rapport avec l'importance des troubles du sommeil, fragmentation et réduction de la durée du sommeil.

La somnolence diurne est plus rare, rapportée par 10% des sujets atteints de SJSR, malgré l'importance des troubles du sommeil. Elle est associée à une privation chronique de sommeil, à une dépression, à des problèmes de santé et, chez la femme d'âge moyen, à une augmentation du risque de mortalité. Sévère, elle doit faire rechercher des pathologies associées.

2/ **Les troubles anxio-dépressifs** sont très fréquents. La probabilité de leur survenue augmente avec la sévérité du syndrome. Sont-ils cause ou conséquence du syndrome ?

3/ Le SJSR pourrait être un facteur de risque de **maladies cardio-vasculaires**. Certaines études épidémiologiques trouvent que le SJSR est un facteur de risque d'HTA (19), de maladies cardio-vasculaires et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et proposent des mécanismes physiopathologiques explicatifs (20). Toutefois ces mêmes auteurs et d'autres, dans des études plus récentes, ne retrouvent pas de risque accru significatif d'AVC ou de maladie cardio-vasculaire chez les sujets ayant un SJSR et insistent sur la nécessité de nouvelles études (21,22). Il semble que les sujets ayant un SJSR et victimes d'un AVC ont un moins bon pronostic à 3 et 12 mois. En revanche, plusieurs travaux

expérimentaux montrent le rôle néfaste des mouvements périodiques de jambes, notamment de ceux qui entraînent un micro éveil sur la pression artérielle systolique et diastolique contribuant au développement d'une HTA, par le biais d'une activation sympathique répétée.

4/ Enfin, **la qualité de vie** est fortement affectée. La sévérité du SJSR, l'existence de troubles diurnes, la gravité des troubles du sommeil et la présence de symptômes dépressifs sont responsables de la dégradation de la qualité de vie tant dans le domaine physique, mental que vital. Un questionnaire axé sur l'impact des troubles du sommeil sur la vie du lendemain a récemment été validé (23).

Le SJSR est une maladie diurne et nocturne qui affecte notablement la vie des malades. Il est source ou s'associe

à de nombreuses pathologies (troubles dépressifs, cardiovasculaires) et mérite d'être prise en charge efficacement.

Références

1. Winkelman J, Czamara D, Schormair B, Knauf F, Schulte E, Trenkwalder C et al. Genome-Wide association study identifies novel Restless Legs Syndrome susceptibility loci on 2p14 and 16p12.1. *PLoS Genetics* 2011; 7(7)e1002171.
2. Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferrini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: The REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004; 5(3):237-46.
3. Crochard A, El Hasnaoui A, Pouchain D, Huas D, Arnulf I, Krieger J et al. Diagnostic indicators of restless legs

syndrome in primary care consultations: the DESYR study. *Mov Disord* 2007; 22(6):791-7,quiz 907.

4. Walters AS. Toward a better definition of the Restless Legs Syndrome. The international Restless Legs Syndrome Study Group. *Mov Disord* 1995; 10(5):634-42.

5. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National institutes of Health. *Sleep Med* 2003; 4(2):101-19.

6. Benes H, Kohnen R. Validation of an algorithm for the diagnosis of restless Legs Syndrome: The Restless legs

Syndrome-Diagnostic Index (RLS-DI) Sleep Med 2009; 10:515-23.

7. Allen RP, Burchell BJ, MacDonald B, Hening WA, Earley CJ. Validation of the self-completed Cambridge-Hopkins questionnaire (CH-RLSq) for ascertainment of restless legs syndrome (RLS) in a population survey. Sleep Med 2009; 10:1097-100.

8. Garcia-Borreguero D, Stillman P, Benes H, Buschmann H, Chaudury KR, Gonzales Ridriguez VM et al. Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care. BMC Neurology 2011; 11:28. <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/11/28>

9. Allen RP, Earley CJ. Validation of the John Hopkins restless legs severity scale. Sleep Med 2001; 2:239-42.

10. Walters AS, Lebrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, Trendwalker C. Validation of the International Restless Legs Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003; 4(2):121-32.
11. Xiong L, Montplaisir J, Desautels A, Barhdadi A, Turecki V, Levchenko A et al. Family study of Restless Legs Syndrome in Quebec, Canada. Clinical characterization of 671 familial cases. *Arch Neurol* 2010; 67(5):617-22.
12. Winkelman JW. Considering the causes of RLS. *Eur J Neurol* 2006; 13(Suppl3):8-14.
13. Hattan E, Chalk C, Postuma RB. Is there a higher risk of restless legs syndrome in peripheral neuropathy? *Neurology* 2009; 72:955-60.

14. Aras G, Kadakal F, Purisa S, Kanmaz D, Aynaci A, Isik E. Are we aware of Restless Legs Syndrome in COPD patients who are in exacerbation period? Frequency and probable factors related to underlying mechanisms. *J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 8:437-43.

15. Patton SM, Ponnuru P, Snyder AM, Podskalny GD, Connor JR. Hypoxia-inducible factor pathway activation in restless legs syndrome patients. *Eur J Neurol* 2011; 18:1329-35.

16. Hening WA, Allen RP, Washburn M, Lesage SR, Early CR. The four diagnostic criteria for Restless Legs Syndrome are unable to exclude confounding conditions (mimics). *Sleep Med* 2009; 10:976-81.

17. Vecchierini MF, Léger D. Syndrome des jambes sans repos et ses formes cliniques: bilan diagnostique. *Presse Med* 2010; 39(5):556-63.

18. Tzonova D, Larrosa O, Calvo E, Granizo JJ, Williams AM, de la Llave Y, García-Borreguero D. Breakthrough symptoms during the daytime in patients with restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease). *Sleep Med* 2012; 13:151-5.

19. Batoool-Anwar S, Malhotra A, Forman J, Winkelman J, Li Y, Gao X. Restless Legs Syndrome and hypertension in middle-aged women. *Hypertension* 2011; 58:791-96.

20. Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of Restless Legs Syndrome and periodic limb movements in

sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep* 2009; 32(5):589-97.

21. Walters AS, Moussouttas M, Siddiqui F, Silveira DC, Fuentes K, Wang L et al. Prevalence of stroke in restless Legs Syndrome : Initial results point to the need for more sophisticated studies. *The Open Neurol J* 2010; 4:73-77.

22. Cosentino FII, Arico D, Lanuzza B, Raggi A, Sciortino G, Tripodi M et al. Absence of cardiovascular disease risk factors in restless legs syndrome. *Acta Neurol Scand* 2011 Jul1 DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01563.x Epub ahead of print;

23. Lasch KE, Abraham L, Patrick J, Piault EC, Tully SE, Treglia M. Development of a next day functioning measure to assess the impact of sleep disturbance due to

restless legs syndrome: The restless legs syndrome-next
day impact questionnaire. Sleep Med 2011; 12:754-61.



A F E

Association France Ekbohm

Dr Christelle MONACA CHARLEY
Service de Neurophysiologie Clinique

Hôpital Roger Salengro - CHRU de Lille
59037 Lille cedex

Tel : 03 20 44 64 61

Fax : 03 20 44 63 55

Email : christelle.monaca@chru-lille.fr

Conflit d'intérêt : UCB pharma



MALADIE DE WILLIS-EKBOM

(Syndrome des Jambes sans Repos)



LE SJSR SI SIMPLE QUE CA ?



JAMBES SANS REPOS : quel traitement ?

AVEC LE SOUTIEN DE

**INSTITUT
NATIONAL
DU SOMMEIL
ET DE LA VIGILANCE**



SFRMS
Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil

Jambes sans repos :
quel traitement ?

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est une pathologie fréquente. Cependant, tous les patients ne doivent pas bénéficier d'un traitement. Ainsi, avant de songer à initier un traitement, plusieurs étapes sont nécessaires :

- 1) poser le diagnostic positif de syndrome des jambes sans repos
- 2) rechercher une étiologie ou un facteur aggravant au syndrome des jambes sans repos
- 3) évaluer sa sévérité
- 4) mise en route d'un traitement adapté si le SJSR est sévère.

1) Diagnostic positif du SJSR

Le diagnostic de SJSR repose sur l'interrogatoire du patient. La présence des 4 critères diagnostiques (1) suivants permet de poser le diagnostic :

- 1) la nécessité intense et irrésistible de bouger les jambes, habituellement associée à des sensations désagréables ou étranges au niveau des membres inférieurs; Ces troubles sensitifs peuvent être très variables d'une personne à l'autre : paresthésies, brûlures, coups d'électricité...
- 2) l'incapacité à rester en place;
- 3) l'aggravation des symptômes au repos et leur soulagement lors d'une activité motrice;
- 4) l'augmentation de la sévérité des symptômes le soir ou la nuit.

Du fait du SJSR, les patients peuvent se plaindre de troubles du sommeil et notamment de difficultés d'endormissement le soir et/ou de réveils nocturnes prolongés.

2) Rechercher une étiologie ou un facteur aggravant

Avant d'initier un éventuel traitement pour le SJSR, il faut avant tout se poser la question de son étiologie. En effet, le SJSR peut être soit idiopathique (on retrouve alors fréquemment des antécédents familiaux, laissant supposer une origine génétique), soit secondaire.

Les étiologies ou les facteurs aggravants du SJSR sont les suivants :

- Carence martiale

- Certains traitements tels les neuroleptiques, les antidépresseurs (inhibiteurs de recapture de la sérotonine, les tricycliques...);
- La grossesse, notamment lors du 3^{ème} trimestre ;
- L'insuffisance rénale ;
- La polyarthrite rhumatoïde ;
- Le diabète
- Certaines pathologies neurologiques (maladie de Parkinson, neuropathies, myélopathies...).

3) Evaluer la sévérité du syndrome des jambes sans repos

L'interrogatoire du patient mais également de son entourage permet de rechercher un retentissement dans la vie quotidienne : difficulté ou impossibilité à assister à une soirée, à un repas prolongé, à un spectacle. Il faut

également estimer la difficulté d'endormissement le soir du fait de l'impossibilité à rester au repos.

La sévérité peut également être évaluée par l'échelle de sévérité du syndrome des jambes sans repos (2). Il s'agit d'un auto questionnaire pour lequel un score sur 40 est obtenu (annexe). Si le score est de moins de 10, le SJSR est considéré comme léger ; si le score est compris entre 11 et 20, le SJSR est modéré ; entre 21 et 30, le SJSR est sévère et pour un score supérieur ou égal à 31, le SJSR est très sévère.

4) Traitement du syndrome des jambes sans repos « en théorie »

Avant d'initier un traitement spécifique pour le SJSR secondaire, il est nécessaire de traiter si possible la cause. Si cela est insuffisant, ou impossible ou s'il s'agit

d'un SJSR idiopathique alors un traitement spécifique est nécessaire (3). En France, 3 traitements de la famille des agonistes dopaminergiques ont l'AMM dans l'indication du SJSR : le ropinirole (Adartrel), le pramipexole (Sifrol) et la rotigotine (Neupro). Le ropinirole était remboursé jusqu'au 1er mars 2012 sous réserve : 1) que le SJSR est considéré comme très sévère selon l'échelle de sévérité ; 2) que l'initiation du traitement soit réalisée par un neurologue ou un médecin exerçant dans un centre de sommeil. **A ce jour, plus aucun traitement n'est remboursé dans l'indication « syndrome des jambes sans repos ».**

La différence principale entre ces différents agonistes dopaminergiques est leur $\frac{1}{2}$ vie d'élimination (6 h pour le ropinirole ; 8 à 12 heures pour le pramipexole, libération prolongée pour la rotigotine). Le choix entre les deux

traitements sera fonction de la durée pendant laquelle le patient, le soir et/ou dans la nuit, se plaindra de symptômes de SJSR.

Si un traitement par agonistes dopaminergiques n'est pas possible (car contre indiqué, non toléré ou inefficace), d'autres traitements sont possibles mais n'ont pas l'AMM. Il s'agit :

- des benzodiazépines (par exemple, le clonazépan qui est efficace mais qui souvent nécessite des augmentations de doses progressives du fait d'un échappement thérapeutique) ;
- certains antiépileptiques (notamment la gabapentine, qui peut avoir un intérêt chez les patients ayant à la fois un SJSR et une neuropathie diabétique) ;

- les dérivés codéinés
- les dérivés morphiniques chez les patients très sévères ou présentant un syndrome d'augmentation du SJSR.

5) Le traitement du SJSR en pratique quotidienne.....

Qui traiter ?

Tout patient ayant un syndrome des jambes sans repos ayant une forme sévère à très sévère avec un retentissement dans la vie quotidienne ou sur le sommeil.

Attention, il est important de ne pas traiter systématiquement tout patient ayant un syndrome des jambes sans repos.

Quel traitement choisir chez un patient ayant un SJSR ?

Des options de prise en charge thérapeutique ont été proposées par Oertel et al. (2007). Les propositions qui suivent émanent de cet article, de la littérature mais aussi de nos expériences personnelles.

- SJSR présent que rarement : pas de traitement
- SJSR léger ou modéré, n'entraînant pas d'altération de la qualité de vie ou du sommeil : pas de traitement par agoniste dopaminergique à envisager.
- SJSR sévère ou très sévère pour lequel les symptômes ne sont présents que durant quelques heures le soir : agoniste dopaminergique de type ropinirole ou pramipexole en une seule prise le soir.

- SJSR sévère ou très sévère pour lequel les symptômes sont présents durant une grande partie de la soirée et/ou de la première moitié de nuit : pramipexole
- SJSR traité par pramipexole et restant symptomatique ou nécessitant plusieurs prises de traitement durant les 24 heures : penser aux agonistes dopaminergiques à libération prolongée.
- SJSR bien équilibré sous traitement mais parfois réapparition des symptômes lors d'une station assise ou allongée prolongée : ne pas augmenter la posologie des agonistes mais y adjoindre ponctuellement un traitement de type codeiné ou éventuellement de la lévodopa dispersible.

- SJSR associé à une neuropathie : préférer un traitement de type gabapentine qui traitera les symptômes des 2 pathologies.

Comment augmenter la posologie du traitement ?

Pour les agonistes dopaminergiques, l'augmentation de la posologie doit se faire progressivement afin d'éviter les effets secondaires notamment digestifs mais aussi pour **trouver la posologie minimale efficace**. Pour le ropinirole, la posologie initiale est de 0,25 mg/jr pendant 2 jours, puis 0,5 mg/jr pendant 5 jours. L'augmentation se fait ensuite par paliers de 0,5 mg toutes les semaines jusqu'à un maximum de 2 à 3 mg/jr. Pour le pramipexole, l'augmentation de posologie se fait par paliers de 0,09 mg toutes les semaines jusqu'à maximum

0,36mg/jr. Le traitement est à prendre dans la soirée. Il est en général conseiller de prendre le traitement au minimum 1 heure avant l'heure d'apparition des symptômes. Pour la rotigotine, il est recommandé de débiter le traitement à la posologie d'1 mg /jour (forme non disponible en France), la posologie moyenne efficace étant de 2mg/jour. **Il est également important que le traitement soit pris en une seule prise par 24 heures.**

Attention, si les symptômes réapparaissent ou s'aggravent sous traitement, il est important de ne pas augmenter les doses d'agonistes dopaminergiques au-delà d'une certaine limite (3 à 4 mg/jr pour le ropinirole et 0,54 mg/jr pour le pramipexole) car il y a un risque non négligeable d'entraîner un **syndrome d'augmentation**. Le syndrome d'augmentation consiste à la réapparition ou l'aggravation des symptômes sous

traitements dopaminergiques. Les symptômes sont alors plus étendus (apparition du SJSR aux membres supérieurs par exemple) ou apparaissent plus précocement dans la journée.

Quelques précautions indispensables lors de l'instauration du traitement ?

- expliquer au patient sa pathologie, ce qui lui permettra de comprendre le pourquoi d'un traitement dopaminergique.
- Discuter avec le patient pour déterminer l'heure idéale de la prise de traitement (au minimum 1 heure avant l'apparition des symptômes et non 1 heure avant le coucher)
- Expliquer le risque d'effets secondaires digestifs

- Expliquer le risque de syndrome d'augmentation pour éviter que le patient n'augmente seul la posologie de son traitement.
- Rechercher des facteurs de risque de troubles du contrôle des impulsions. En effet, comme dans la maladie de Parkinson, les agonistes dopaminergiques dans l'indication syndrome des jambes sans repos, peuvent entraîner ce type d'effets secondaires.

Que faire en cas d'inefficacité du traitement ?

- s'assurer que le patient prend correctement son traitement
- vérifier l'heure de la prise du traitement par rapport à l'apparition des symptômes. Il est en

effet important que le patient prenne son traitement au minimum 1 heure avant l'apparition des symptômes.

- S'assurer de l'absence de carence martiale
- Revoir avec le patient la posologie du traitement.
En effet, une posologie insuffisante ne permet pas de contrôler la symptomatologie et à l'inverse une posologie trop élevée peut entraîner un syndrome d'augmentation et donc une symptomatologie évocatrice d'un échec de traitement.
- Modifier le traitement : changement de monothérapie ou proposer une bithérapie (un agoniste dopaminergique associé à une autre molécule).

Annexe

Questionnaire de sévérité du syndrome des jambes sans repos

Sauf mention particulière, les scores correspondent à l'échelle suivante :

0 = aucun / 1 = léger / 2 = modéré / 3 = sévère / 4 = très sévère

A. Comment évaluez-vous la gêne due aux impatiences dans vos ou dans vos jambes ?

1 2 3 4

B. Comment évaluez-vous globalement le besoin de bouger dû aux impatiences ?

1 2 3 4

C. Globalement, quel soulagement de la gêne dans les bras ou les jambes obtenez-vous en bougeant ?

0 = Pas d'impatience, question sans objet

1 = Soulagement complet ou presque complet

2 = Soulagement modéré

3 = Soulagement léger

4 = Pas de soulagement

D. Globalement, quelle est la sévérité de votre trouble du sommeil dû aux impatiences ?

1 2 3 4

E. Globalement, quelle est la sévérité de votre fatigue ou de votre somnolence ?

1 2 3 4

F. Globalement, quelle est la sévérité globale de vos impatiences dans leur ensemble ?

1 2 3 4

G. A quelle fréquence avez-vous des symptômes d'impatiences des membres inférieurs ?

0 = Aucune

1 = Légère (1 jour par semaine ou moins de 1 jour)

2 = Modérée (2-3 jours par semaine)

3 = Sévère (4-5 jours par semaine)

4 = Très sévère (6-7 jours par semaine)

H. Quand vous avez des symptômes d'impatiences, quelle est leur durée en moyenne ?

0 = Aucune

1 = Légère (moins de 1 heure par jour)

2 = Modérée (1 à 3 heures par jour)

3 = Sévère (3 à 8 heures par jour)

4 = Très sévère (8 heures par jour ou plus)

I. Quel est l'impact des symptômes d'impatiences sur vos capacités à mener votre vie quotidienne, par exemple avoir une vie satisfaisante en famille, à la maison, en société ou au travail ?

1 2 3 4

J. Quelle est la sévérité de vos troubles de l'humeur dus à vos impatiences, par exemple en colère, déprimé, triste, anxieux ou irritable ?

1 2 3 4

Score de 0 à 10 SJSR léger/ score de 11 à 20 : SJSR modéré/ score de 21 à 30 : SJSR sévère/ score de 31 à 40 : SJSR très sévère.

Références

1. Allen R, Picchietti D, Hening WA et al. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations and epidemiology. *Sleep Med* 2003; 4:101-119.
2. The International restless Legs Syndrome Study Group: validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003; 4:121-132.
3. Oertel W, Trenkwalder C, Zucconi M et al. State of the art in restless legs syndrome therapy: practice recommendations for treating restless legs syndrome. *Mov disord* 2007; 22:S466-475.



A F E

Association France Ekblom

Dr Toni QUERA SALVA

Praticien Hospitalier

Email : maria-antonia.quera-salva@rpc.aphp.fr

Dr Sarah HARTLEY

Praticien Hospitalier

Médecin Coordonateur du Réseau Morphée

Email : sarah.hartley@reseau-morphee.org

Hôpital Raymond Poincaré

92380 Garches



MALADIE DE WILLIS-EKBOM

(Syndrome des Jambes sans Repos)



LE SJSR

SI SIMPLE QUE CA ?



AUGMENTATION d'un Syndrome des Jambes Sans Repos

Diagnostic et Prise en charge

AVEC LE SOUTIEN DE

**INSTITUT
NATIONAL
DU SOMMEIL
ET DE LA VIGILANCE**



SFRMS
Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil

Augmentation
d'un SJSR

Augmentation d'un syndrome des jambes sans repos : diagnostic et prise en charge

Sarah HARTLEY Maria –Antonia QUERA-SALVA

L'évolution du SJSR est typiquement très lente sur plusieurs années et une aggravation des symptômes qui survient sur quelques semaines voir quelques mois n'est pas un reflet de l'évolution naturelle de la maladie. Les symptômes d'un SJSR sont souvent variables dans le temps – les patients décrivent clairement des périodes où les symptômes se calment, suivies d'autres périodes où les symptômes prennent plus d'ampleur. Chez d'autres patients encore les symptômes augmentent sur une durée de temps relativement courte. Malgré une augmentation du traitement par agoniste dopaminergique (AD) les

symptômes empirent à un point où le patient dit qu’il se sentait mieux avant que le traitement n’ait été commencé. Les causes de cette aggravation des symptômes doivent être clairement identifiées afin de mettre en place un traitement approprié (voir tableau 1)

Une variation transitoire

Les symptômes du SJSR varient dans le temps et peuvent s’aggraver ou s’améliorer de façon transitoire (voir figure 1). 6% des patients sous placebo constatent une augmentation des symptômes pendant une période de 6 mois¹. Il est parfois possible d’identifier une cause: ex. une prise de caféine excessive, une diminution de l’activité physique (ex. dans les suites d’une intervention

Les impatiences sont indiquées en rouge et le sommeil en bleu.

Variation des symptômes de syndrome des jambes sans repos de jour en jour pendant une exacerbation des symptômes. Les siestes (marron) sont souvent suivies par des impatiences. Il n'y a ni d'avance de l'heure d'apparition des symptômes ni extension aux bras

Le rebond matinal

Le phénomène de rebond matinal est vu principalement avec les dopaminergiques de demi-vie courte (ex L-DOPA) ou les symptômes réapparaissent à la fin de la période d'efficacité du traitement^{2, 3}. La prise de médicament se faisant très souvent le soir, les symptômes peuvent réapparaître au petit matin, réveiller le patient et

l'empêchent de se rendormir. Les symptômes cèdent spontanément et sont suivis par une période sans symptômes jusqu'au moment habituel d'apparition des symptômes l'après-midi ou la soirée suivante. La distribution des symptômes reste inchangée. Si par exemple le patient a des sensations de gêne dans les jambes avec un besoin de marcher le soir, calmé par une prise de 125 mg de Modopar (L-DOPA) à 18h00, les mêmes symptômes vont se reproduire à 02h00 quand le Modopar ne fait plus effet. Les patients ont souvent recours à une deuxième prise de traitement en pleine nuit pour pallier les symptômes

Cas clinique : Rebond

Mme S, âgée de 72 ans a été traitée par son neurologue pour un SJSR. Les premiers symptômes remontent à son enfance, et ont été ponctuels avec des aggravations très importantes à chaque grossesse (elle a eu trois enfants). Les symptômes se sont aggravés suite à la ménopause et Mme S a consulté son neurologue il y a 10 ans. Un traitement par L-DOPA (Modopar 100) à 19h00 a été débuté avec une résolution des symptômes le soir. Depuis 10 ans Mme S se réveille à 02h00 avec des impatiences aux jambes tout à fait identiques à ses impatiences le soir. Elle se lève, prend un deuxième Modopar. et se rendort vers 03h30. Elle se dit fatigué pendant la journée.

Le phénomène de tolérance : l'efficacité de certains médicaments diminue avec le temps et il faut augmenter le traitement pour avoir la même efficacité⁴. Ce phénomène a été constaté avec les agonistes dopaminergiques. La nature des symptômes et leur timing restent inchangés, mais le patient a l'impression que le traitement est moins efficace qu'avant. Une augmentation du traitement est efficace. Il est souvent difficile de distinguer une tolérance d'une variabilité des symptômes dans le temps et à distance de l'épisode aigue une tentative de diminuer le traitement est souhaitable. Chez certains patients une tolérance peut précéder un syndrome d'augmentation

Le syndrome d'augmentation

Le syndrome d'augmentation a été identifié en 1996 par Allen et Earley⁵ chez les patients sous L-Dopa qui ont noté une exacerbation des symptômes due à leur traitement. Tous les traitements dopaminergiques sont associés à un syndrome d'augmentation⁶ et deux cas d'augmentation sous tramadol sont rapportés dans la littérature^{7,8}.

Cas clinique : Augmentation

Mme A, âgée de 56 ans a consulté son neurologue initialement il y a 5 ans avec des sensations gênantes au niveau des membres inférieures, présentes le soir et

calmées par la marche. Les sensations ont été présentes de façon épisodique depuis son adolescence mais se sont aggravées à partir de la quarantaine. Mme A n'avait pas d'antécédents notables et son traitement a été Migraleve de façon ponctuelle pour des migraines (moins d'une fois par mois). La mère de Mme A souffrait des impatiences. Le score sur l'IRLS a été de 25, et le bilan initial a été normal y compris l'examen neurologique normal et le bilan sanguin avec une ferretine à 56 ng/ml. Un traitement par agoniste dopaminergique avec ropinirole 0,25mg 1cp par jour a calmé les impatiences et Mme A a été très satisfaite avec l'amélioration de ses soirées.

Petit à petit les impatiences ont été de retour et le traitement a été modifié. Au moment de la consultation au service du sommeil Mme A prenait pramipexole 0,56

mg LP 2 cp avec un comprimé de 0,18mg à prendre si besoin. Malgré son traitement les impatiences débutaient souvent avant 16h00 avec des sensations désagréables au niveau des jambes et des pieds et une insomnie d'endormissement due aux impatiences. Le score sur l'IRLS a été de 35.

Prevalence : La prévalence de syndrome d'augmentation est variable et les études initiales sont difficiles à évaluer dans l'absence d'un consensus sur critères diagnostiques avant 2007 (voir tableau 2). Les essais cliniques sont souvent courts et une évaluation de l'augmentation absente^{9, 10}. Une prévalence globale de syndrome d'augmentation de 48% a été retrouvée dans une étude de

83 patients traités par dopaminergiques pour un SJSR et suivis pendant 39 mois⁴. Les symptômes apparaissent progressivement : une étude de L-Dopa sur 6 mois a retrouvé une incidence cumulée de 60% à 6 mois¹¹, tandis qu'une étude de pramipexole a mis en évidence une incidence à 6 mois de 9,2%¹. L'incidence annuelle a été estimée à 7% pour pramipexole, 5% pour pergolide et 0% pour méthadone¹².

Tableau 2 Prévalence de syndrome d'augmentation :

Traitement	Prévalence
L-Dopa ^{5, 11, 13, 14}	27-82%
pramipexole ^{12, 15-17}	0-56%
Ropinirole ¹⁸	3.5%
cabergoline ^{14, 19}	3-9%
Rotigotrine ^{20,21}	0-13%

Les symptômes : Les symptômes du syndrome d'augmentation sont les suivants :

1. Une avance de l'heure d'apparition des symptômes par rapport avec l'heure habituelle
2. La diffusion des symptômes aux autres membres
– ex. aux bras
3. Une diminution de la latence d'apparition des symptômes quand le patient est au repos
4. Une augmentation de la sévérité des symptômes
5. Une diminution de l'effet du traitement.
6. Une réponse paradoxale au traitement

Les critères diagnostiques initialement identifiés²² ont fait l'objet d'un consensus international en 2007²³ (voir tableau 3) et une échelle d'augmentation a été validée afin d'évaluer la sévérité des symptômes²⁴

Dans les cas les plus sévères, le patient est épuisé par les symptômes diurne, en privation du sommeil en raison des impatiences nocturnes avec une fragmentation du sommeil¹³, et a déjà augmenté à plusieurs reprises son traitement car tout augmentation du traitement apporte un bénéfice transitoire (voir figure 2)

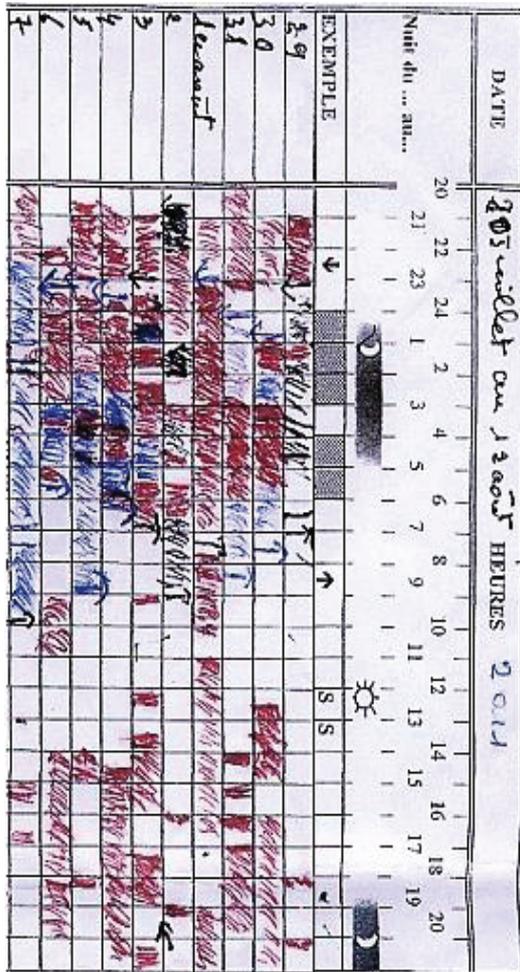
Tableau 3 : les critères internationaux d'augmentation²³

- A. Réponse initiale aux dopaminergiques : une augmentation de la sévérité des symptômes sur 5 /7 jours sans cause secondaire identifiée.
- B. Une réponse paradoxale au traitement
- C. Soit
 - Une avance d'au moins 4 heures dans l'heure habituelle d'apparition des symptômes
soit
 - Une avance de 2-4 heures dans l'heure habituelle d'apparition des symptômes avec au moins un des symptômes suivants

- Une diminution de la latence des symptômes quand le patient est au repos
- La diffusion des symptômes aux autres membres – ex. aux bras
- Une augmentation de l'intensité des symptômes
- Une diminution de temps de soulagement des symptômes suite à la prise du traitement

Augmentation = A+B A+C ou A+B+C

Figure 2 : Mme R : un syndrome d'augmentation



Les impatiences sont indiquées en rouge et le sommeil en bleu.

Il y a une avance de l'heure de l'apparition des symptômes, et une diminution du temps du sommeil

Facteurs de risque : Le risque d'un syndrome d'augmentation dépend non seulement du traitement mais aussi du profil du patient. Un syndrome d'augmentation est plus fréquent avec les produits à demi-vie courte (ex. L-Dopa) mais les produits à demi-vie intermédiaire (Pramipexole et ropinirole) et longue (rotigotine et cabergoline) ne sont pas exclus. Il semble probable que le risque est lié au dosage et à la durée de traitement – avec un taux d'augmentation annuel pour des patients sous pramipexole de 7%. Certains patients ne sont jamais touchés par un syndrome d'augmentation et il est probable que des facteurs individuels jouent un rôle¹³.

Le syndrome d'augmentation semble plus fréquent chez des patients ayant des antécédents familiaux de SJSR⁴ et surtout chez des patients ayant une carence en fer^{25, 26}.

Les mécanismes : Les mécanismes du syndrome d'augmentation ne sont pas clairement élucidés. Un dysfonctionnement du système dopaminergique est présent et le fait que certains patients peuvent présenter des symptômes d'augmentation même 10 ans après un début de traitement implique un processus lent¹². Plusieurs hypothèses tentent à expliquer le dysfonctionnement, soit par une stimulation déséquilibrée des récepteurs D1 par rapport aux récepteurs D2 et D3 au niveau spinal²⁷, soit par une hypersensibilité des récepteurs, soit par un down

régulation des récepteurs soit par une stimulation excessive des neurones d'oréxine⁶

Prise en charge d'un syndrome d'augmentation :

Nous n'avons pas d'études sur la prise en charge d'un syndrome d'augmentation et donc la prise en charge est basée sur les recommandations des experts (voir tableau 4)⁶.

Prevention : Une prévention si possible par l'utilisation des DA a dose minime est souhaitable, couplé à une information aux patients des symptômes évocateurs de syndrome d'augmentation. Une titration lente, démarrant avec un ½ cp de 0,25mg de ropinirole ou un ½ cp de 0,18 mg de pramipexole, est à prévoir.

Recherche des facteurs d'entretien : Il faut distinguer le cas discret à modéré du cas sévère car la conduite à tenir est différente. Chez tout patient une recherche des causes secondaires avec un interrogatoire et un bilan sanguin à la recherche d'une carence en fer, un diabète, et une insuffisance rénale s'impose. Un agenda du sommeil modifié avec les moments d'impatiences marqués en rouge est indispensable pour vérifier la fréquence et la gravité des symptômes, pour poser le diagnostic et suivre l'évolution des symptômes sous traitement. L'échelle d'évaluation d'augmentation n'est actuellement disponible qu'en version Anglaise.

Les cas discrets à modérés : Chez les cas discrets à modérés, une avance des symptômes est fréquente et chez certains un changement de traitement n'est pas

nécessaire : une augmentation de l'activité physique en fin d'après-midi est suffisante pour pallier les symptômes. Chez d'autres scinder les doses des AD en deux prises avec une prise en fin d'après midi et une autre une ou deux heures avant le coucher est efficace. Si les symptômes perdurent, un changement d'AD peut être efficace.

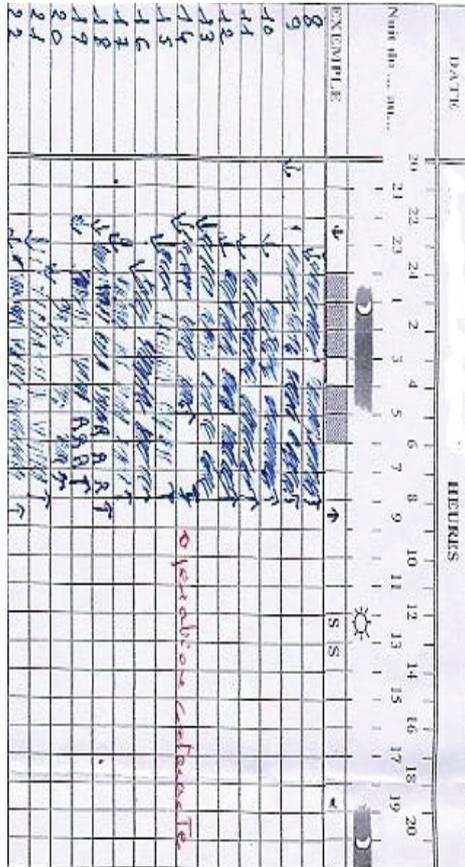
Les cas sévères : Pour les cas sévères nous préconisons l'arrêt transitoire des AD. Souvent redouté par les patients, l'arrêt est, en règle générale, moins difficile que prévu. Pour pallier les symptômes l'auteur propose un traitement par opioïde (soit codeine soit tramadol 50 - 100mg) le soir si besoin. Selon la dose des AD, un arrêt brutal (petit dose) ou un arrêt progressif sur quelques jours est bien toléré, avec une aggravation des

symptômes pendant 2-4 jours. Une fois le sevrage effectué le patient retrouve ses symptômes de départ, beaucoup moins importants que ses symptômes d'augmentation, avec un recul de l'heure d'apparition des symptômes, une disparition des symptômes dans les membres non touchés initialement et très souvent une amélioration du sommeil.

Une fois le sevrage effectué la question de traitement chronique se pose. Un retour aux ADs est possible au bout d'un mois avec une titration lente (voir figure 3). La sensibilité initiale au produit est retrouvée, et le patient est encouragé à garder un dosage bas. L'auteur encourage ses patients à faire une fenêtre thérapeutique tous les 6 mois afin d'éviter de nouveau un syndrome d'augmentation. Une autre attitude thérapeutique est de

changer de traitement pour soit gabapentine, soit pregabaline soit des opioïdes, qui n'ont pas (en dehors de deux cas rapportés avec le tramadol^{7, 8}) d'association avec le syndrome d'augmentation. Une discussion avec le patient pour exposer les avantages et désavantages de chaque approche thérapeutique est souhaitable.

Figure 3 : Agenda du patient R suite à un sevrage avec reprise des AD



Les impatiences sont indiquées en rouge et le sommeil en bleu

Reprise d'un ½ cp/j de pramipexole 0.18mg avec disparition des impatiences

Chez certains patients les symptômes d'augmentation ou de tolérance se reproduisent tous les 3-6 mois quelque soit le produit utilisé. Chez ces patients une rotation des traitements programmés tous les 3 mois est à prévoir (ex. gabapentine, ropinirole, tramadol, pregabaline, pramipexole....)²⁸ tout en restant vigilant pour les causes secondaires.

Tableau 4 : La prise en charge d'un syndrome d'augmentation :

- Prévention d'augmentation : utiliser le dosage minimal efficace des agonistes dopaminergique,

- Poser le diagnostic
- Augmentation discrète à modérée
 - AD en deux doses (fin d'après midi et le soir)
 - Changer les AD (pas de tolérance entre les produits)
- Augmentation sévère
 - Diminuer et arrêter les DA si possible
 - Changer pour un autre traitement (opioïdes, gabapentine ou pregabaline)
 - Ajouter les opioïdes, gabapentine ou pregabaline
 - Faire des fenêtres thérapeutiques des DA régulièrement
 - Changer le traitement tous les 3 mois.

Conclusion. Le syndrome d'augmentation est une conséquence des traitements par les AD chez certains patients. Il est importante de détecter le syndrome précocement afin d'identifier une éventuelle cause secondaire et de la prendre en charge rapidement.

References

1. Hogl B, Garcia-Borreguero D, Trenkwalder C et al. Efficacy and augmentation during 6 months of double-blind pramipexole for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2011;12(4):351-360.
2. Guilleminault C, Cetel M, Philip P. Dopaminergic treatment of restless legs and rebound phenomenon. *Neurology.* 1993;43(2):445.
3. Montplaisir J, Godbout R, Poirier G, Bedard MA. Restless legs syndrome and periodic movements in sleep: physiopathology and treatment with L-dopa. *Clin Neuropharmacol.* 1986;9(5):456-463.
4. Ondo W, Romanyshyn J, Vuong KD, Lai D. Long-term treatment of restless legs syndrome with dopamine agonists. *Arch Neurol.* 2004;61(9):1393-1397.

5. Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep*. 1996;19(3):205-213.
6. Chokroverty S. Long-term management issues in restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2011;26(8):1378-1385.
7. Earley CJ, Allen RP. Restless legs syndrome augmentation associated with tramadol. *Sleep Med*. 2006;7(7):592-593.
8. Vetrugno R, La Morgia C, D'Angelo R et al. Augmentation of restless legs syndrome with long-term tramadol treatment. *Mov Disord*. 2007;22(3):424-427.
9. Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R, Riemann D, Kriston L, Hornyak M. Dopamine agonists for

- restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(3):CD006009.
10. Scholz H, Trenkwalder C, Kohnen R, Riemann D, Kriston L, Hornyak M. Levodopa for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(2):CD005504.
 11. Hogl B, Garcia-Borreguero D, Kohnen R et al. Progressive development of augmentation during long-term treatment with levodopa in restless legs syndrome: results of a prospective multi-center study. *J Neurol.* 2010;257(2):230-237.
 12. Silver N, Allen RP, Senerth J, Earley CJ. A 10-year, longitudinal assessment of dopamine agonists and methadone in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2011;12(5):440-444.

13. Allen RP, Ondo WG, Ball E et al. Restless legs syndrome (RLS) augmentation associated with dopamine agonist and levodopa usage in a community sample. *Sleep Med.* 2011;12(5):431-439.
14. Trenkwalder C, Benes H, Grote L et al. Cabergoline compared to levodopa in the treatment of patients with severe restless legs syndrome: results from a multi-center, randomized, active controlled trial. *Mov Disord.* 2007;22(5):696-703.
15. Inoue Y, Kuroda K, Hirata K, Uchimura N, Kagimura T, Shimizu T. Long-term open-label study of pramipexole in patients with primary restless legs syndrome. *J Neurol Sci.* 2010;294(1-2):62-66.

16. Winkelman JW, Johnston L. Augmentation and tolerance with long-term pramipexole treatment of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med.* 2004;5(1):9-14.
17. Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome augmentation and pramipexole treatment. *Sleep Med.* 2002;3 Suppl(S23-5).
18. García-Borreguero D, Högl B, Ferini-Strambi L et al. Systematic evaluation of augmentation during treatment with ropinirole in restless legs syndrome (Willis-Ekbom Disease): Results from a prospective, multicenter study over 66 weeks†‡§¶. 2012 *Movement Disorders* epub <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mds.24889/abstract>. *Mov Disord.* 2012; epub in advance of print

19. Stiasny-Kolster K, Benes H, Peglau I et al. Effective cabergoline treatment in idiopathic restless legs syndrome. *Neurology*. 2004;63(12):2272-2279.
20. Oertel W, Trenkwalder C, Benes H et al. Long-term safety and efficacy of rotigotine transdermal patch for moderate-to-severe idiopathic restless legs syndrome: a 5-year open-label extension study. *Lancet Neurol*. 2011;10(8):710-720.
21. Trenkwalder C, Benes H, Poewe W et al. Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(7):595-604.
22. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. Restless legs

syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med.* 2003;4(2):101-119.

23. Garcia-Borreguero D, Allen RP, Kohnen R et al. Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep Medicine-International Restless Legs Syndrome Study Group consensus conference at the Max Planck Institute. *Sleep Med.* 2007;8(5):520-530.
24. Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Hogl B et al. Validation of the Augmentation Severity Rating Scale (ASRS): a multicentric, prospective study

- with levodopa on restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2007;8(5):455-463.
25. Frauscher B, Gschliesser V, Brandauer E et al. The severity range of restless legs syndrome (RLS) and augmentation in a prospective patient cohort: association with ferritin levels. *Sleep Med.* 2009;10(6):611-615.
26. Trenkwalder C, Hogl B, Benes H, Kohnen R. Augmentation in restless legs syndrome is associated with low ferritin. *Sleep Med.* 2008;9(5):572-574.
27. Paulus W, Trenkwalder C. Less is more: pathophysiology of dopaminergic-therapy-related augmentation in restless legs syndrome. *Lancet Neurol.* 2006;5(10):878-886.

28. Kurlan R, Richard IH, Deeley C. Medication tolerance and augmentation in restless legs syndrome: the need for drug class rotation. *J Gen Intern Med.* 2006;21(12):C1-4.



A F E

Association France Ekbohm

Dr Evelyne PLANQUE

Présidente de l'ANLF

11 Chemin Belle au Bois Dormant

88000 Epinal

Email : planque-delassaux@wanadoo.fr

Catherine GEYER

Présidente de l'Association France Ekbohm

5 rue du Tournant

67200 Strasbourg

Email : catherine.geyer@afsjr.fr



MALADIE DE WILLIS-EKBOM

(Syndrome des Jambes sans Repos)



LE SJSR

SI SIMPLE QUE CA ?



CONCLUSION

Le mot de la Présidente de l'ANLF

Le point de vue des patients

AVEC LE SOUTIEN DE

**INSTITUT
NATIONAL
DU SOMMEIL
ET DE LA VIGILANCE**



SFRMS
Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil

LE SJSR SI SIMPLE QUE CA ?

CONCLUSION

Docteur PLANQUE

Présidente de l'ANLF

La maladie de Willis Ekbohm (plus connu actuellement encore sous le nom de syndrome des jambes repos) est une pathologie fréquente et invalidante dont ont à s'occuper quotidiennement les neurologues.

Sa prise en charge reste souvent délicate, que ce soit par l'errance des patients avant la reconnaissance de leur maladie, que par les difficultés thérapeutiques encore aggravées aujourd'hui par le déremboursement des seuls

médicaments ayant l'AMM dans cette indication. Des points particuliers et très importants sont encore mal connus tel que le syndrome d'augmentation.

Cet ouvrage, fruit de la collaboration entre association de patients et professionnels doit permettre aux neurologues qui prennent en charge de nombreux patients de trouver, j'en suis sûre, les réponses aux questions qu'ils peuvent encore se poser pour les aider quotidiennement.

CONCLUSION

LE POINT DE VUE DES PATIENTS

Les patients affectés par la maladie de Willis-Ekbom souffrent.

Souffrance physique, celle de devoir, au sens propre et figuré du terme, errer la nuit, voire même la journée, en raison de l'impossibilité et de la pénibilité de rester immobile.

Souffrance morale, celle de se voir parfois condamné à accepter la non-reconnaissance du caractère organique de leur maladie et souvent à accepter la méconnaissance de celle-ci par les professionnels de la santé et ce malgré des preuves scientifiques, génétiques, anatomopathologiques, cliniques, épidémiologiques, électrophysiologiques, pharmacologiques et d'imagerie du système nerveux corroborant l'existence de cette maladie.

De ce fait, les patients, en particulier ceux qui sont sévèrement atteints, désespèrent d'arriver un jour un soulagement satisfaisant de leurs symptômes.

Pourtant des traitements existent !

Depuis la première description de la maladie par Thomas Willis en 1672, il a fallu attendre 1987 pour démontrer pour la première fois l'efficacité des médicaments dopaminergiques dans la maladie de Willis-Ekbom.

Prescrits à bon escient, ces médicaments restent très efficaces, mais des progrès restent à faire quant à leur bon usage et à leurs mécanismes d'action.

Dans le même temps nous, au sein de notre association, nous efforçons de faire comprendre à tous nos adhérents et à tous les patients en général avec qui nous sommes amenés à être en contacts, qu'une prescription médicale doit être suivie à la lettre, qu'ils ne doivent ni augmenter, ni diminuer les dosages de leur traitement, ni surtout rajouter un produit supplémentaire sans prendre l'avis de leur médecin.

La maladie de Willis-Ekbom est une pathologie qui ne peut se traiter efficacement sans une réelle et totale collaboration entre le patient et son médecin et c'est ce que nous souhaitons construire avec ce petit ouvrage.

Ce livret, nous l'espérons, vous éclairera encore davantage sur cette maladie, il est le fruit du travail acharné quotidien des associations de malades avec l'aide de médecins et de chercheurs.

Nous vous remercions très sincèrement d'avoir pris le temps de le lire.

Catherine GEYER

Présidente de l'AFE



A F E

Association France Ekbohm



MALADIE DE WILLIS-EKBOM

(Syndrome des Jambes sans Repos)



LE SJSR SI SIMPLE QUE CA ?



ANNEXES

Critères de Diagnostics

Echelle de Sévérité

AVEC LE SOUTIEN DE

**INSTITUT
NATIONAL
DU SOMMEIL
ET DE LA VIGILANCE**



SFRMS
Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil

1) Diagnostic positif du SJSR

Le diagnostic de SJSR repose sur l'interrogatoire du patient. La présence des 4 critères diagnostiques (1) suivants permet de poser le diagnostic :

- 1) la nécessité intense et irrésistible de bouger les jambes, habituellement associée à des sensations désagréables ou étranges au niveau des membres inférieurs; Ces troubles sensitifs peuvent être très variables d'une personne à l'autre : paresthésies, brûlures, coups d'électricité...
- 2) l'incapacité à rester en place;
- 3) l'aggravation des symptômes au repos et leur soulagement lors d'une activité motrice;
- 4) l'augmentation de la sévérité des symptômes le soir ou la nuit.

Annexe

Questionnaire de sévérité du syndrome des jambes sans repos

Sauf mention particulière, les scores correspondent à l'échelle suivante :

0 = aucun / 1 = léger / 2 = modéré / 3 = sévère / 4 = très sévère

A. Comment évaluez-vous la gêne due aux impatiences dans vos ou dans vos jambes ?

1 2 3 4

B. Comment évaluez-vous globalement le besoin de bouger dû aux impatiences ?

1 2 3 4

C. Globalement, quel soulagement de la gêne dans les bras ou les jambes obtenez-vous en bougeant ?

0 = Pas d'impatience, question sans objet

1 = Soulagement complet ou presque complet

2 = Soulagement modéré

3 = Soulagement léger

4 = Pas de soulagement

D. Globalement, quelle est la sévérité de votre trouble du sommeil dû aux impatiences ?

1

2

3

4

E. Globalement, quelle est la sévérité de votre fatigue ou de votre somnolence ?

1

2

3

4

F. Globalement, quelle est la sévérité globale de vos impatiences dans leur ensemble ?

1

2

3

4

G. A quelle fréquence avez-vous des symptômes d'impatiences des membres inférieurs ?

0 = Aucune

1 = Légère (1 jour par semaine ou moins de 1 jour)

2 = Modérée (2-3 jours par semaine)

3 = Sévère (4-5 jours par semaine)

4 = Très sévère (6-7 jours par semaine)

H. Quand vous avez des symptômes d'impatiences, quelle est leur durée en moyenne ?

0 = Aucune

1 = Légère (moins de 1 heure par jour)

2 = Modérée (1 à 3 heures par jour)

3 = Sévère (3 à 8 heures par jour)

4 = Très sévère (8 heures par jour ou plus)

I. Quel est l'impact des symptômes d'impatiences sur vos capacités à mener votre vie quotidienne, par exemple avoir une vie satisfaisante en famille, à la maison, en société ou au travail ?

1 2 3 4

J. Quelle est la sévérité de vos troubles de l'humeur dus à vos impatiences, par exemple en colère, déprimé, triste, anxieux ou irritable ?

1 2 3 4

Score de 0 à 10 SJSR léger/ score de 11 à 20 : SJSR modéré/ score de 21 à 30 : SJSR sévère/ score de 31 à 40 : SJSR très sévère.

