

Le syndrome des jambes sans repos

Paula Sofia Calado, M.Sc., pharmacienne, CHUM.

Résumé

Le syndrome des jambes sans repos est une affection caractérisée par une sensation d'agitation au niveau des membres inférieurs ainsi que par des paresthésies. Ce syndrome s'intensifie à la nuit tombée ou au repos. La marche semble être le moyen le plus efficace pour soulager le patient.

La lévodopa avec un inhibiteur de la décarboxylase, la bromocriptine, le propoxyphène et le clonazépam sont les agents traditionnellement prescrits. Toutefois, les agents dopaminergiques sont les agents les plus efficaces. Une benzodiazépine pourrait être indiquée dans les atteintes légères. D'autres solutions de rechange sont offertes dont les opiacés et les anticonvulsivants. La majorité des patients sont soulagés avec une seule administration de médicament durant la soirée. Quant aux traitements non pharmacologiques, une réduction dans la consommation de caféine, d'alcool et de tabac pourrait être bénéfique.

La sévérité des symptômes peut varier dans le temps d'où la nécessité de réévaluer le traitement régulièrement.

Il est 3 h 00 du matin et plusieurs d'entre eux s'activent encore; ils marchent, ils pianotent (certains deviennent des virtuoses), ils trépigent et trouvent à s'occuper d'une façon ou d'une autre. Ces insomniaques invétérés souffrent du syndrome des jambes sans repos (de l'expression anglaise *restless legs syndrome*). Impatiences musculaires, impatience dans les jambes, agitation nocturne des membres inférieurs, syndrome d'Ekbom sont d'autres appellations du même substantif qui rendent bien le sentiment d'impuissance exprimé par les personnes atteintes.

Le syndrome touche globalement 5 % de la population, mais les Canadiens semblent plus vulnérables à ce problème. La prévalence au Canada est de 13 % alors qu'elle atteint 20 % de la population québécoise (1). On considère que ce syndrome est la quatrième cause d'insomnie (2).

L'affection est caractérisée par une sensation d'agitation au niveau des jambes ainsi que par des paresthésies superficielles ou profondes souvent décrites comme des crampes, de la douleur, un sentiment de quelque chose qui rampe sur la peau, une sensation de fourmillement,

de tiraillement et de picotement (1,3,4,5,6). Ces symptômes s'intensifient à la nuit tombée (prédominants le soir et minimaux le matin) ou au repos (immobilité prolongée à toute heure du jour) (2).

La marche semble être le moyen le plus efficace pour soulager les manifestations au niveau des jambes. Aux symptômes sensitifs peuvent s'ajouter des impatiences motrices qui se manifestent par un besoin impérieux de taper du pied, de bouger les jambes ou de se retourner dans son lit, de faire des flexions, de donner des coups de pieds, de se tenir debout ou alors de se masser les jambes (1,3,7). Il est pratiquement impossible pour le patient de rester immobile, l'inconfort considérable pouvant également engendrer des secousses involontaires des membres (5).

Les paresthésies sont localisées surtout au niveau des mollets malgré que les cuisses et rarement les avant-bras puissent également être touchés de façon bilatérale et symétrique ou unilatérale (3,4,5).

Les symptômes se développent la nuit et sont au paroxysme lorsque le patient se couche, ce qui entraîne des troubles de sommeil. Le tout peut mener à une fatigue, à un épuisement et à une somnolence diurne extrême (5,6). Une dépression secondaire peut être associée et quelques suicides ont été rapportés (3).

Plus de 80 % des patients atteints de ce désordre vont présenter des mouvements de flexion stéréotypés et périodiques des jambes durant le sommeil sans mouvements oculaires rapides (NREM : *non rapid eye movement*) (3,7). Ces mouvements peuvent réveiller les patients, mais la plupart d'entre eux sont seulement conscients qu'ils ont mal dormi ou leur conjoint se plaint de recevoir des coups de pieds la nuit. Par ailleurs, on observe dans la population que 10 % des gens présentent des mouvements périodiques au cours du sommeil sans qu'ils ne soient atteints du syndrome des jambes sans repos ou d'un problème de sommeil (3).

La majorité des cas de syndrome des jambes sans repos sont d'intensité légère. Les symptômes peuvent se développer à tout âge (27,2 ans en moyenne) (8), mais ils sont plus fréquents chez les sujets plus âgés (3,6,9). Les symptômes tendent à augmenter avec l'âge et peuvent fluctuer et comporter des périodes de rémission et d'exacerbation (7). Ils peuvent être augmentés en cas de stress particulier (1). L'affection peut être intermittente et présenter de

longs intervalles asymptomatiques mais elle est généralement chronique (5,7). Au moins 16 % des patients décrivent une rémission des symptômes pour un mois ou plus (7).

La durée d'un épisode dépasse rarement plus d'une demi-heure. Si les symptômes surviennent toutes les nuits, ils peuvent entraîner insomnie, irritabilité et dépression (1). Mise à part la difficulté à s'endormir, les patients ont également du mal à supporter les positions assises prolongées en auto, les réunions, les voyages en avion (1,7).

La pathophysiologie de ce syndrome n'est pas connue avec certitude. Selon nos connaissances, on croit que des anomalies au niveau du système nerveux central et du système nerveux périphérique contribueraient au développement de ce syndrome (2). Ce trouble semble suivre un cycle circadien (5,7,10). Les données actuelles favorisent une origine centrale. Un dérangement du système dopaminergique pouvant affecter le fonctionnement des structures du tronc cérébral est suggéré (11,12). Une hyperexcitabilité au niveau de la moelle épinière facilitée par une inhibition suprasegmentaire déficiente est aussi possible.

Les antécédents familiaux laissent présager un mode de transmission autosomique dominant chez 25 à 50 % des patients souffrant du syndrome des jambes sans repos idiopathique (2,3,5). Bien que l'étiologie soit méconnue pour la plupart des patients, plusieurs pathologies ou substances peuvent y être reliées (Tableaux I et II). Toutefois, plusieurs de ces associations relèvent d'observations anecdotiques. Les rapports favorisant une association incluent entre autres la déficience en fer (25 % des patients atteints du syndrome des jambes sans repos), la grossesse (12 à 27 % des femmes enceintes), l'urémie (25 %), le diabète sucré (7 à 17 %) et l'arthrite rhumatoïde (25 à 30 %). Le syndrome des jambes sans repos peut s'avérer révélateur de polyneuropathie (2,3,6,13).

Tableau I : Pathologies associées au syndrome des jambes sans repos

- Déficience en fer, en folate ou en vitamine B₁₂
- Grossesse
- Polyneuropathie (urémie, diabète sucré, arthrite rhumatoïde, abus d'alcool, avitaminose, amyloïdose, syndrome de Sjögren, cryoglobulinémie, lésion du plexus lombo-sacré)
- Myélopathie chronique
- Maladie de Parkinson
- Maladie pulmonaire obstructive chronique
- Gastrectomie partielle
- Carcinome
- Microembolie périphérique
- Insuffisance veineuse
- Hypothyroïdisme
- Apnée du sommeil
- Narcolepsie

Tableau II : Médicaments associés au syndrome des jambes sans repos

- Neuroleptiques
- Lithium
- β -bloqueurs
- Antidépresseurs tricycliques
- Anticonvulsivants
- Anti-H₂
- Paroxétine
- Caféine et alcool

Le traitement de ce désordre est symptomatique et ne devrait être considéré que si le patient se plaint de symptômes sévères ou de troubles du sommeil (5). Le premier geste thérapeutique sera de tenter de corriger les affections associées.

Au chapitre des approches non pharmacologiques, l'activité volontaire qui pourrait être bénéfique consiste à étirer les jambes, arpenter les pièces, faire des exercices telle la bicyclette stationnaire. Les massages des jambes, les bains chauds et les douches froides sont des mesures optionnelles efficaces et complémentaires au traitement médicamenteux (3,5,6,7).

Plusieurs médicaments ont été rapportés bénéfiques pour le soulagement des symptômes; toutefois, peu ont été soumis à des études contrôlées. La lévodopa administrée avec un inhibiteur de la décarboxylase, la bromocriptine, le propoxyphène et le clonazépam sont les agents traditionnellement prescrits (Tableau III). La plupart des patients sont traités avec satisfaction avec une seule administration de médicaments durant la soirée. Quelques patients éprouvent également des symptômes pendant la journée et requièrent une posologie adaptée.

Les produits contenant de la caféine peuvent causer ou exacerber ce syndrome et devraient être évités. L'arrêt du tabac est recommandé puisqu'il a été associé à une diminution des symptômes; de plus, une réduction de la consommation d'alcool et de caféine pourrait être bénéfique (3,7,19,20). Des rapports anecdotiques suggèrent un bénéfice à la suite de l'administration de vitamines E et C, et de supplément de magnésium dont les doses ne sont pas mentionnées dans la documentation (3).

Principaux agents

Agents dopaminergiques

Les agents dopaminergiques sont sans doute les médicaments les plus efficaces pour traiter les symptômes du syndrome des jambes sans repos (4).

La démonstration de l'efficacité de la lévodopa combinée à un inhibiteur de la décarboxylase a supporté l'hypothèse d'une transmission dopaminergique défi-

ciente dans cette affection (21). Des études à long terme nous indiquent que le médicament demeure efficace pour une période allant jusqu'à cinq ans sans que des dyskinésies se développent. Le taux de réponse est supérieur à 70 % (5). Les préparations à libération immédiate ne suppriment pas toujours les symptômes toute la nuit,

ce qui amène des paresthésies durant le jour et requiert donc un fractionnement des doses (7).

La complication majeure reliée au traitement du syndrome est le développement d'une aggravation des symptômes au cours de l'après-midi ou tôt dans la soirée malgré un contrôle vespéral adéquat. Ce phéno-

Tableau III : Médicaments utilisés dans le syndrome des jambes sans repos (3,5-7,14,15)

Médicaments	Dose utilisée	Effets indésirables	Commentaires
Lévodopa	50 à 200 mg HS	Nausées, insomnie, mouvements involontaires, coloration plus foncée de l'urine et de la transpiration, xérostomie, céphalées	Un minimum de 50 mg/jour d'inhibiteur de la décarboxylase est nécessaire (4). Absorption augmentée si prise à jeun. Si le patient se réveille la nuit avec des symptômes, suggérer une action prolongée. Dose ad 600 mg/jour.
Bromocriptine	2,5 à 7,5 mg HS	Étourdissements, hypotension, nausées, goût métallique	Débuter à petites doses et augmenter graduellement en 1 à 2 semaines.
Pergolide	0,15 à 0,25 mg HS	Hallucination, dyskinésie, somnolence, rhinite, hypotension, nausées, vomissements, congestion nasale	Solution de rechange à la lévodopa quand présence du phénomène d'augmentation. Ajuster la dose graduellement.
Clonazépam	0,5 à 4 mg HS	Somnolence, ataxie, modification du comportement	Quelques patients développent une tolérance après quelques mois d'usage (4). Changer de médicament si inefficace après 4 à 6 semaines d'essai (4).
Triazolam	0,125 à 0,5 mg HS	Étourdissements, somnolence, sensation d'être « drogué », céphalées	Risque d'abus.
Diazépam	4 à 40 mg/jour	Étourdissements, somnolence, léthargie	
Alprazolam	0,75 à 4 mg/jour	Vertiges, étourdissements, léthargie	
Propoxyphène	65 à 260 mg HS	Étourdissements, faiblesse, somnolence, nausées, vomissements	
Codéine	15 à 120 mg HS	Sédation, confusion, hypotension, nausées, vomissements, constipation	Risque de dépendance à long terme et d'abus. Aggravation de l'apnée du sommeil chez les personnes âgées (1). Médicament de 2 ^e choix quand patient ne répond pas à d'autres traitements ou en présence d'intolérance (5). La méthadone nécessite un permis spécial pour le prescripteur.
Oxycodone	10 à 15 mg/jour	Sédation, confusion, hypotension, nausées, vomissements, constipation	
Méthadone	5 à 30 mg/jour	Sédation, confusion, hypotension, constipation	
Carbamazépine	100 à 500 mg/jour	Somnolence, ataxie, anémie aplasique, agranulocytose, thrombocytopenie	
Gabapentine	300 à 2 700 mg/jour	Somnolence, étourdissements, ataxie	
Baclofène	20 à 40 mg	Somnolence, étourdissements, faiblesse, fatigue, nausées	
Clonidine	0,1 à 0,5 mg/jour	Somnolence, xérostomie, hypotension	Dose ad 0,9 mg/jour
Orphénadrine	100 mg BID	Étourdissements, somnolence, vision brouillée	Administrer 1 dose l'après-midi puis 1 dose HS. Précaution chez patient atteint de glaucome ou d'obstruction de la prostate.

Autres médicaments utilisés : sélégiline, morphine, nitrazépam, tryptophane, fer (2,3,16,17,18).

mène paradoxal d'augmentation se produit chez 50 à 80 % des individus et se présente dans les mois qui suivent le début de la thérapie. Quelques médecins croient que l'administration de la lévodopa cinq soirs par semaine, remplacée par un autre agent les deux autres soirs, pourrait réduire le risque d'apparition de ce phénomène. Toutefois, cette recommandation n'est pas validée scientifiquement (7).

Quand le problème survient, on doit cesser la lévodopa et la remplacer par un autre agent thérapeutique. La réaction cesse rapidement lors du sevrage (4). Le pergolide est un agent de deuxième ligne qui pourrait être utilisé à titre substitutif (pour certains cliniciens, il représente un premier choix). Il est un puissant agoniste dopaminergique dont l'efficacité clinique est prouvée. Une dose initiale de 0,05 mg administrée au coucher peut être utilisée. On peut augmenter la dose par palier de 0,05 mg aux 2 jours jusqu'au soulagement du patient ou jusqu'à l'atteinte d'une posologie quotidienne de 0,6 à 0,8 mg (la dose moyenne efficace est de 0,15 à 0,2 mg/jour). Une dose supplémentaire tôt dans la soirée peut être nécessaire pour certains patients. Le phénomène d'augmentation peut également se produire avec cette substance, toutefois, il ne se présente que chez 25 % des patients traités (7).

Le pergolide et la bromocriptine sont des solutions de rechange à la lévodopa. Malgré le manque d'études comparatives, il est généralement convenu que le pergolide est plus efficace que la bromocriptine, malgré que quelques patients répondent bien à cette dernière (6).

Dans une étude publiée dernièrement, le docteur Montplaisir et son équipe ont évalué les bienfaits du pramipexole dans le syndrome des jambes sans repos. Les résultats de l'étude nous permettent de conclure que le pramipexole à des doses allant jusqu'à 1,5 mg, est l'agent thérapeutique le plus efficace dans le traitement de cette affection. Et qui plus est, on peut par cette étude supporter l'hypothèse que les récepteurs D₂-D₃ auraient un rôle majeur dans la pathophysiologie de ce syndrome (23). Par ailleurs, dans une autre étude, le pramipexole fut efficace chez la plupart des patients résistants au traitement conventionnel (22).

Benzodiazépines

Cette classe pharmacologique est indiquée pour les atteintes légères, ou alors en concomitance avec la lévodopa ou les autres agents dopaminergiques pour les cas plus sévères (7).

Le clonazépam est la benzodiazépine la plus étudiée et la plus couramment utilisée pour le traitement du syndrome des jambes sans repos (4,6,20). Les résultats

d'une étude effectuée récemment révèlent que le clonazépam est le deuxième agent le plus utilisé après la lévodopa pour traiter cette affection (6). Selon des questionnaires distribués à des patients souffrant du syndrome, 50 % d'entre eux présentent une diminution des symptômes, mais plusieurs développeront une tolérance après quelques mois d'usage (4). Une réponse insatisfaisante suivant une période d'essai de quatre à six semaines exige un changement de classe thérapeutique (4).

Les troubles de somnolence diurne et le risque de chute associés aux benzodiazépines à longue demi-vie représentent un problème de taille pour une catégorie d'individus.

Les benzodiazépines peuvent également aggraver l'apnée du sommeil souvent présente chez les patients atteints du syndrome des jambes sans repos, ce qui peut compliquer le traitement notamment d'une personne âgée (3).

Opiacés

Les narcotiques semblent être efficaces pour plusieurs patients. Leur utilisation semble toutefois limitée par les effets indésirables engendrés, mais surtout par les risques de narcodépendance inhérents à un usage chronique. Des agents de faible puissance sont utilisés pour les cas légers avec symptômes intermittents, tandis que les agents de forte puissance sont réservés aux cas résistants à d'autres traitements (7). Le traitement à l'aide d'opiacés ne devrait être considéré que pour les sujets qui ne répondent pas au traitement de première ligne ou qui présentent des effets indésirables intolérables (5).

Anticonvulsivants

La carbamazépine est une option thérapeutique pour le syndrome des jambes sans repos idiopathique (5). Elle diminue les plaintes nocturnes des patients et améliore la qualité du sommeil sans toutefois modifier les mouvements périodiques (6). Les individus plus jeunes souffrant de symptômes sévères ont une meilleure réponse clinique (3). La gabapentine est également rapportée efficace (5,16,17). Les anticonvulsivants sont considérés lorsqu'il y a échec des autres agents; ils ne produisent pas une amélioration aussi marquée des symptômes que celle observée avec les agonistes dopaminergiques ou les opiacés (6).

Tout médicament devrait être débuté à petite dose et administré assez tôt dans la soirée pour permettre au pic d'action de coïncider avec le début des symptômes. Des doses supplémentaires peuvent être administrées durant la nuit. La tolérance pourrait être un problème

Tableau IV : Approche de traitement (7)

Étape 1	Pour les symptômes légers : considérer l'utilisation de benzodiazépines (témazépam, clonazépam, triazolam).
Étape 2	Pour les symptômes modérés à sévères : pramipexole ou carbidopa-lévodopa est le traitement de choix.
Étape 3	Si la lévodopa est inefficace, limitée par les effets indésirables ou la présence du phénomène d'augmentation, substituer la lévodopa par le pergolide.
Étape 4	Si le pergolide est inefficace, limité par les effets indésirables ou la présence du phénomène d'augmentation, considérer l'utilisation d'opiacés à haute puissance (oxycodone), bromocriptine, clonidine et gabapentine. Quelques patients pourraient répondre à des combinaisons d'agents telles que la lévodopa et une benzodiazépine. Chez quelques patients, la lévodopa ou le pergolide peuvent être réintroduits après une période d'arrêt (par une diminution graduelle).

chez certains et des « vacances thérapeutiques » ou l'utilisation d'autres agents pourraient être nécessaires. Lorsqu'un premier agent ne donne pas les résultats attendus après environ un mois d'utilisation, une substitution par un autre agent est privilégiée (20). Puisque la sévérité des symptômes peut varier dans le temps et que des périodes de rémission sont possibles, des arrêts périodiques de la médication sont préconisés (3).

Références

1. Pélessier-Simard L. Les impatiences musculaires ou « restless legs syndrome ». *Le Médecin du Québec* 1995; 30(4) : 41-4.
2. Feigin A. Restless legs syndrome. *JAMA* 1995; 274(15):1191-2.
3. O'Keefe ST. Restless legs syndrome. *Arch Intern Med* 1996; 156: 243-8.
4. Lapiere O, Montplaisir J. Les impatiences musculaires de l'éveil et les mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil. *Le Clinicien* 1993; 8(5) : 91-103.
5. Wetter TC, Pollmächer T. Restless legs and periodic leg movements in sleep syndromes. *J Neurol* 1997; 244(Suppl1): S37-S45.
6. Trenkwalder C, Walters AS, Henong W. Periodic limb movements and restless legs syndrome. *Neurologic Clinics* 1996; 14(3): 629-50.
7. Silber MH. Restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 261-4.
8. Montplaisir J, Boucher S, Poirier G et al. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Movement Disorder* 1997; 12(1): 61-65.
9. National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Restless Legs Syndrome. Restless legs syndrome : detection and management in primary care. *American Family Physician* 2000;62 :108-14.
10. Walters AS. Group Organizer and Correspondent. Toward a better definition of restless legs syndrome. *Movement Disorders* 1995; 10(5): 634-42.
11. Bucher SF, Seelos KC, Oertel WH et al. Cerebral generators involved in the pathogenesis of the restless legs syndrome. *Annals of Neurology* 1997; 47(5): 639-45.
12. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome ¹⁸F-dopa and ¹¹C-raclopride PET studies. *Neurology* 1999;52 :932-7.
13. Sanz-Fuentenebro FJ, Huidobro A, Tejadas-Rivas A. Restless legs syndrome and paroxetine. *Acta Psychiatr Scand* 1996; 94(6):482-4.
14. Deglin JH, Vallerand AH. Guide des médicaments. Montréal, Canada: Éditions du Renouveau Pédagogique Inc: 1995; pp1864.
15. Lacy CF, Armstrong LL, Ingram NB et al. Drug Information Handbook-Pocket 1998-99. Hudson (Cleveland): American Pharmaceutical Association: 1998; pp1553.
16. Cochran JW, Williams LB. Restless legs syndrome. *JAMA* 1996; 275(3): 187.
17. Lemay J. Connaissez-vous toutes les utilisations de la gabapentine? *Québec Pharmacie* 1998; 45(2) : 131-2.
18. Neustadt DH. Therapy for restless legs syndrome. *Arch Intern Med* 1996; 156:2386.
19. Paulson GW. Restless legs syndrome. How to provide symptom relief with drug and nondrug therapies. *Geriatrics* 2000;55 :35-48.
20. Evidente VGH, Adler CH. How to help patients with restless legs syndrome. Discerning the indescribable and relaxing the restless. *Postgraduate Medicine* 1999;105 :59-74.

Le syndrome des jambes sans repos représente pour certains une nuisance pouvant avoir un impact important sur la qualité de vie des patients. Il peut parfois engendrer des dépressions voire un suicide. Malgré que plus d'un médicament soit relié à un certain niveau d'efficacité pour le soulagement de cette affection, le traitement repose sur la correction de la cause sous-jacente et l'emploi d'agents dopaminergiques.

21. Brodeur C, Montplaisir J, Godbout R et al. Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-Dopa: a double-blind controlled study. *Neurology* 1988; 38:1845-8.
22. Lin SC, Kaplan J, Burger CD, Fredrickson PA. Effect of pramipexole in treatment of resistant restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 1998;73 :497-500.
23. Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R et al. Pramipexole alleviates sensory and motor symptoms of restless legs syndrome. *Neurology* 1998; 51:311-2.

Restless legs syndrome

Restless legs syndrome is a condition that is characterized by an agitation sensation at lower extremities as well as paresthesia. This syndrome intensifies at night or at rest. Walking seems to be the most effective measure to relieve patients.

Levodopa in combination with decarboxylase inhibitor, bromocriptine, dextropropoxyphene and clonazepam are agents traditionally prescribed. However, dopaminergic agents are the most effective agents. Benzodiazepines could be indicated for light conditions. Other alternatives are available such as opiates and anticonvulsants. Most of patients are relieved with a unique administration of medication in the evening. As regards non-pharmacological treatments, reduction in use of caffeine, alcohol and tobacco could be beneficial.

A regular reassessment of the treatment is necessary since severity of symptoms may vary in time.