

# Le Restless-Legs-Syndrome en pratique

J. Mathis<sup>a</sup>, Ph. Grandjean<sup>b</sup>

## Clinique

### Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques de base du «Restless Limbs Syndrome» ont été définis par un groupe international comme étant les symptômes ci-dessous [1], les critères 1 à 4 étant obligatoires et 5 à 9 facultatifs (tabl. 1).

### Troubles sensitifs

Les paresthésies dans les membres inférieurs sont au premier plan, généralement dans les mollets, mais 20% dans les membres supérieurs également. Les patients décrivent des sensations de fourmillements, picotements, tiraillements, tension. De véritables douleurs se présentent plutôt chez le vieillard, surtout s'il ne parvient plus à bouger suffisamment ses jambes. Les sensations désagréables surviennent surtout le soir, au lit, ou chez un patient assis détendu et somnolent. **Le critère le plus important de différenciation avec d'autres paresthésies est l'amélioration au mouvement.** Peu de temps après le retour à la position assise ou couchée, les sensations reprennent de plus belle.

### Troubles moteurs

En règle générale, l'agitation motrice est considérée comme la réaction aux troubles sensitifs.

Mais une minorité de patients présente des contractions musculaires des extrémités, indépendamment des paresthésies, et qui dominent le tableau clinique. Par analogie aux mouvements périodiques des jambes inconscients pendant le sommeil (PLMS), il est également question de «mouvements périodiques des jambes à l'état d'éveil».

### Mouvements périodiques des jambes pendant le sommeil (PLMS)

Le Restless-Legs-Syndrome (RLS) est associé aux PLMS dans 80% des cas environ [2], qui ne peuvent être enregistrés que par polysomnographie. Il s'agit soit de mouvements discrets du gros orteil, comparables au phénomène de Babinski, soit d'une extension dorsale du pied pouvant aller jusqu'à des mouvements de flexion de toute la jambe, généralement toutes les 30–40 secondes environ, et que le dormeur lui-même ne remarque absolument pas. Les PLMS asymptomatiques se rencontrent souvent chez les vieillards en parfaite santé [3], ce qui fait que cette découverte polysomnographique ne peut confirmer un RLS.

### Symptômes neuropsychiatriques et pathologies associées

Jusqu'à 94% des patients souffrent d'insomnie, parfois sévère, et plus rarement de somnolence

Tableau 1.

1. Besoin impérieux de bouger les membres, souvent associé à des paresthésies ou dysesthésies.
2. Agitation motrice.
3. Aggravation des problèmes au repos et soulagement passager au moins lors des mouvements.
4. Aggravation des problèmes le soir et la nuit.
5. Insomnies.
6.
  - a) Mouvements périodiques des extrémités pendant le sommeil.
  - b) Mouvements involontaires des extrémités en phase d'éveil et au repos.
7. Status neurologique normal dans la forme idiopathique.
8. Tendance à l'aggravation avec l'âge.
9. Anamnèse familiale positive avec hérédité autosomale dominante.

<sup>a</sup> Service universitaire de Neurologie, Hôpital de l'Île, Berne  
<sup>b</sup> Schollstr. 37, 2504 Bienne

diurne [4]. 60% peuvent souffrir d'une dépression [5] et 30% de céphalées tensionnelles. Il n'est pas rare que la dépression précède le RLS, ce qui fait qu'elle ne résulte pas d'une maladie chronique, et qu'il y a peut-être une étiologie commune aux deux problèmes. Mais une dépression concomitante fait courir le risque que le médecin attribue à la dépression les symptômes d'un RLS, souvent décrits comme étant très diffus, et passe à côté d'un authentique RLS.

#### Facteurs prédisposants

L'influence de certains toxiques sur le RLS est controversée. Les symptômes de RLS n'ont pas été plus fréquents chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Dans une enquête non publiée, l'un de nous (Ph. Grandjean) a prié 12 de ses patients RLS ne s'abstenir pendant 14 jours de consommer toute xanthine, café surtout. Les seuls effets ont été des symptômes de sevrage, migraine p.ex. La prévalence du RLS est augmentée après absorption d'alcool, sans que cela ne s'explique par une polyneuropathie d'accompagnement. Une accentuation des symptômes après chocolat a été décrite.

#### Incidence et évolution

Le Restless-Legs-Syndrome est une pathologie fréquente, les femmes (16%) étant plus souvent atteintes que les hommes (6%) [6]. Avec 10–20%, le RLS est particulièrement fréquent chez les insomniaques, chez lesquels il faut toujours rechercher spécifiquement les symptômes d'un RLS.

Les premiers symptômes du RLS peuvent se manifester à tout âge. 40% environ apparaissent avant 20 ans, et même 12% avant 10 ans [7], qui sont alors considérés à tort comme «douleurs de croissance» ou syndrome hypercinétique («Attention Deficit Hyperactivity Disorder», ADHD). Les 2/3 des patients ont de bonnes chances de voir leurs problèmes s'aggraver avec l'âge [8] et 16% seulement décrivent des rémissions de quelques mois. Avec l'évolution de cette maladie, les symptômes s'étendent des jambes à d'autres parties du corps et deviennent plus fréquents, indépendamment même du rythme circadien, toute la journée.

#### Etiologie

L'étiologie du Restless-Legs-Syndrome est supposée être une anomalie génétique du métabolisme de la dopamine dans le cerveau, isolée ou provoquant les symptômes du RLS suite à une autre maladie [9]. Un déficit latent en fer dans le cerveau joue un rôle important [10].

#### Forme idiopathique

Cette maladie est héréditaire dans la moitié des cas environ [11, 12]. Dans 12 paires de jumeaux

homozygotes, 10 présentaient des symptômes concordants de RLS [13].

#### Formes secondaires

L'incidence du RLS augmente chez les patients présentant une urémie, un diabète, une arthrite rhumatoïde et une carence martiale. Seuls 5% des patients souffrant d'une polyneuropathie présentent des symptômes de RLS [14], mais jusqu'à 45% dans les ataxies spinocérébelleuses [15]. A l'inverse, une polyneuropathie en partie subclinique a été découverte chez 30% des patients chez lesquels les symptômes de RLS se sont déclarés tardivement [16]. Les symptômes de RLS survenant au cours d'une grossesse régressent la plupart du temps en post-partum.

#### Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel doit porter sur une polyneuropathie, des crampes musculaires nocturnes, une akathisie médicamenteuse, une fibromyalgie et la claudication intermittente, vasculaire ou neurogène. Une polyneuropathie se manifeste par des paresthésies et dysesthésies plus superficielles, indépendantes de l'heure et du repos.

Les crampes nocturnes surviennent par crises, généralement unilatérales dans un mollet ou un pied, et sont atténuées par extension passive de la musculature touchée. Un faux mouvement en est souvent le facteur déclenchant. L'akathisie sur neuroleptiques est une agitation motrice se produisant la plupart du temps toute la journée, sans influence circadienne, et se caractérise non pas par des symptômes sensitifs irritatifs, mais plutôt par une «agitation interne». Les symptômes de la claudication intermittente s'aggravent à la marche comme chacun le sait. Il n'est pas rare qu'il y ait un tableau clinique mixte avec symptômes du RLS et symptômes polyneuropathiques et/ou vasculaires.

#### Examens diagnostiques

Le diagnostic de RLS exige une confirmation clinique. L'anamnèse familiale est importante, pas seulement pour le RLS mais aussi pour les troubles de l'endormissement ou les pathologies veineuses, avec lesquels le RLS était auparavant souvent confondu.

L'examen clinique doit porter sur les symptômes d'une polyneuropathie, d'une radiculopathie, d'une myélopathie, d'un Parkinson, d'une arthrite rhumatoïde et d'une hypothyroïdie. Plusieurs médicaments, dont les neuroleptiques, antiémétiques, antagonistes du calcium et bêtabloquants doivent être envisagés comme étiologie possible, ou comme facteurs aggravants. Les examens de laboratoire doivent comporter électrolytes, sans oublier le calcium et le magnésium, l'urée, la créatinine, le profil cir-

cadien du glucose, l'HbA<sub>1c</sub>, le fer, la ferritine, la vitamine B<sub>12</sub>, l'acide folique, la série rouge, la TSH et un test de grossesse le cas échéant.

### Electrophysiologie

La recherche d'une éventuelle polyneuropathie est pour le moins indiquée si l'anamnèse familiale est négative, si les symptômes sont apparus relativement tard (après 40 ans), ou si le RLS est douloureux ou résiste au traitement. Mais le diagnostic de polyneuropathie doit en faire rechercher les causes pouvant être traitées. Une vidéo-polysomnographie est effectuée pour exclure un syndrome d'apnées du sommeil ou d'autres parasomnies, mais n'est pas indispensable si la clinique est nette. La confirmation polysomnographique des PLMS vient certes à l'appui du diagnostic clinique d'un RLS, mais ne peut le confirmer.

### Traitement

Une partie importante du traitement est déjà l'explication de la nature organique de la maladie. Le médecin doit expliquer à son patient qu'il n'y a pas de guérison possible, mais qu'un traitement symptomatique permet d'obtenir une très nette amélioration. Il s'agit bien d'une maladie chronique, qui va imposer plusieurs consultations pour adapter le traitement. Les patients peuvent profiter d'informations écrites, telles que celles éditées par l'Association suisse du RLS<sup>1</sup>.

Un rythme jour-nuit régulier est utile dans le but d'éviter au maximum les phases de somnolence. L'activité physique en soirée, stretching, massages, flexions des genoux, escaliers, vélo ou hometrainer, doit être «dosée» individuellement, et il peut parfois s'avérer nécessaire d'aller au-delà d'une certaine sensation de lourdeur dans les jambes. Une activité intellectuelle (mots

croisés, jeux PC), des mouvements des mains (p.ex. tricoter), un bain de pieds chaud ou froid, ou la friction des mollets avec une pommade rafraîchissante avant d'aller au lit peuvent parfois aider.

La démarche thérapeutique est présentée schématiquement au tableau 2. Une ferritine inférieure à 50 µg/l doit faire penser à une carence martiale et justifie une substitution de fer [17], qui ne sera poursuivie que si les symptômes s'en trouvent améliorés.

Les médicaments doivent se prendre le soir, dans le but de traiter les symptômes principaux. L'effet est souvent meilleur s'ils sont pris 1-2 heures avant le début des symptômes, à titre pour ainsi dire prophylactique. Mais le médecin doit laisser à son patient une certaine liberté dans le choix du moment, et c'est à ce dernier de trouver l'heure idéale, en procédant systématiquement. Si la nausée n'est pas un problème, l'effet peut éventuellement être encore meilleur si le comprimé est pris à jeun.

Les médicaments de première intention sont la lévodopa et les agonistes de la dopamine. Lévodopa + bensérazide ou carbidopa + lévodopa peuvent être titrés simplement et rapidement, et leurs effets indésirables sont rares. Leur inconvénient est la dite «augmentation», ou manifestation diurne des symptômes. Surtout s'il y a déjà des symptômes pendant toute la journée au début, ou s'il faut de hautes doses de lévodopa, les symptômes s'aggravent souvent la journée [18, 19]. Les agonistes de la dopamine provoquent eux aussi rarement une «augmentation», mais leur inconvénient est qu'ils doivent être titrés très lentement et sous contrôle en raison des nausées fréquentes en début de traitement et d'une hypotension artérielle, et qu'il faut parfois leur ajouter du dompéridone (Motilium®). La règle, si les symptômes n'apparaissent qu'après 18 h 00, est de donner tout d'abord lévodopa + bensérazide,

**Tableau 2. Schémas thérapeutiques.**

1. Traitement spécifique des maladies associées.
2. Substitution de fer à titre probatoire si ferritine <50 µg/l
3. Mesures non médicamenteuses
  - éviter tout médicament pouvant déclencher un RLS;
  - «sevrage» de caféine, alcool, nicotine, chocolat;
  - heures de sommeil fixes et autres mesures d'hygiène du sommeil;
  - activité physique et intellectuelle.
4. Traitement symptomatique
  - 1<sup>re</sup> intention: agonistes de la dopamine ou lévodopa
  - 2<sup>e</sup> intention: antiépileptiques
  - 3<sup>e</sup> intention: opiacés

<sup>1</sup> Madame  
A. Maurer  
Haldenstr. 26  
CH-5415 Nussbaumen,  
tél. 056 282 54 03;  
Website <http://www.restless-legs.ch>

## Quintessence

- Le Restless-Legs-Syndrome est l'une des pathologies neurologiques les plus fréquentes, et il faut y penser dans toutes les formes de douleurs des pieds et des jambes, surtout si elles sont associées à des troubles de l'endormissement ou du maintien du sommeil.
- Le critère diagnostique le plus important est l'aggravation des symptômes au repos et le soir, et l'amélioration au mouvement.
- Si l'anamnèse familiale est négative, il faut rechercher les formes secondaires par examens de laboratoire et éventuellement électroneurographie.
- Le traitement est généralement symptomatique, et les agonistes de la dopamine sont utilisés en première intention.

ou carbidopa + lévodopa, jusqu'à 250 mg le soir, en donnant la préférence à carbidopa + lévodopa chez l'enfant. Chez les patients dont les symptômes sont présents toute la journée, il faut donner d'emblée des agonistes de la dopamine. Et pour couvrir la plus grande partie de la nuit, il faut donner une forme galénique à longue durée d'action.

Avec le pergolide, la nausée est relativement fréquente, et il faut donner du dompéridone à titre prophylactique 3 jours avant. Cet effet indésirable est plus rare avec le pramipexole, et le dompéridone sera prévu à la demande. La cabergoline a la demi-vie la plus longue, et serait donc théoriquement indiquée surtout pour les symptômes RLS de la seconde moitié de la nuit. Mais les expériences sont encore insuffisantes. Le tableau 3 donne des indications grossières sur les posologies. La dose efficace est la dose moyenne ayant permis d'obtenir un bon effet dans les études effectuées. Mais certains patients répondent bien à des doses plus faibles déjà. La dose maximale n'est pas absolue, mais il est rare qu'un dépassement donne encore une

amélioration. Et parfois la dose peut être répartie sur plusieurs prises le soir.

Les problèmes d'endormissement pouvant survenir sous agonistes de la dopamine doivent évtl. être combattus par un somnifère à brève durée d'action, ou par clonazépam (Rivotril®). Si un tel traitement ne suffit pas, il est possible d'essayer une association de lévodopa, agonistes dopa, benzodiazépines et opiacés. Il faut prévoir un médicament d'urgence, p.ex. une dose supplémentaire ou un médicament à effet très rapide, comme Madopar LIQ® 125 (1/4-1 comprimé), ou du tramadol.

Les opiacés ont été utilisés avec succès chez de nombreux patients, mais ils sont en moyenne moins efficace que la lévodopa, même à hautes doses [20]. La codéine (Codéine Knoll®) 50 mg et le propoxyphène (Depronal®) 150 mg, le tramadol 50-150 mg, l'hydrocodone (Dicodid®) 5-30 mg, tous peu puissants, sont indiqués en présence d'une symptomatologie modérée ou intermittente. Les médicaments plus puissants comme la dihydrocodéine (Codicontin®) 30-120 mg, la tilidine (Valoron®) 50 mg, l'oxycodone (Oxycontin®) 4,5-15 mg (non admis aux caisses!) ou la méthadone (56-30 mg) ne s'utilisent que dans les formes ayant résisté aux traitements précédents. Le potentiel de dépendance est considéré comme minime même après plus de 15 ans de traitement, et n'est censé poser un problème que chez les patients connaissant déjà ce phénomène. Les benzodiazépines, dont surtout le clonazépam 0,5-2 mg a parfois un bon effet et présente l'avantage d'être un inducteur du sommeil. Mais cette classe de médicaments ne doit pas s'utiliser en présence d'un syndrome d'apnées du sommeil, du fait de l'accentuation de la somnolence diurne, et du risque de chute nocturne chez le vieillard. La gabapentine semble être particulièrement intéressante chez les patients présentant des sensations discrètes à modérées, douloureuses, mais elle n'est pas prise en charge par toutes les caisses-maladie.

**Tableau 3.**

Médicament	Dose initiale	Titration	intervalle	Dose efficace (maximale)
Lévodopa + bensérazide (Madopar DR®)	62,5-125 mg	62,5-125 mg	2 jours	250 mg
Carbidopa + lévodopa (Sinemet CR®)				
Pergolide (Permax®)	0,05	0,05	7 jours	0,2 (1,0) mg
Pramipexole (Sifrol®)	0,125	0,125	4-7 jours	0,5 (1,5) mg
Cabergoline (Cabaser®)	0,5	0,5	7-14 jours	2,0 (4) mg

## Références

- 1 Walters AS. Toward a better definition of the restless legs syndrome. The international restless legs syndrome study group. *Mov Disord* 1995;10:634-42.
- 2 Montplaisir J, Godbout R. Restless legs syndrome and periodic movements during sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WB, eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia, London; W.B. Saunders: 1989. p. 402-9.
- 3 Dickel MJ, Mosko SS. Morbidity cut-offs for sleep apnea and periodic leg movements in predicting subjective complaints in seniors. *Sleep* 1990;13:155-66.
- 4 Montplaisir J, Boucher S, Poirier G, Lavigne G, Lapierre O, Lesperance P. Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria. *Mov Disord* 1997;12:61-5.
- 5 Blättler W, Mühlemann M. Restless Legs und nächtliche Beinkrämpfe. *Schweiz Med Wochenschr* 1982; 112:115-7.
- 6 Rothdach AJ, Trenkwalder C, Haberstock J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. *Memory and Morbidity in Augsburg Elderly. Neurology* 2000; 54:1064-8.
- 7 Walters AS, Hickey K, Maltzman J, Verrico T, Joseph D, Hening W, et al. A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'night-walkers' survey. *Neurology* 1996;46:92-5.
- 8 Silber MH. Restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 1997;72:261-4.
- 9 Winkelmann J, Trenkwalder C. Pathophysiology of restless-legs syndrome. Review of current research. *Nervenarzt* 2001;72:100-7.
- 10 Earley CJ, Allen RP, Beard JL, Connor JR. Insight into the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurosci Res* 2000;62:623-8.
- 11 Bornstein B. Restless legs. *Psychiat Neurol* 1961;141:165-201.
- 12 Mignot E. Behavioral genetics '97. Genetics of narcolepsy and other sleep disorders. *Am J Hum Genet* 1997;60:1289-302.
- 13 Ondo WG, Vuong KD, Wang Q. Restless legs syndrome in monozygotic twins: clinical correlates [In Process Citation]. *Neurology* 2000; 55: 1404-6.
- 14 Rutkove SB, Matheson JK, Logigian EL. Restless legs syndrome in patients with polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1996;19:670-2.
- 15 Schols L, Haan J, Riess O, Amoiridis G, Przuntek H. Sleep disturbance in spinocerebellar ataxias: is the SCA3 mutation a cause of restless legs syndrome? *Neurology* 1998;51: 1603-7.
- 16 Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 2000;55:1115-21.
- 17 O'Keefe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age and ageing* 1994;23:200-3.
- 18 Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996; 19:205-13.
- 19 Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC, et al. A controlled study of additional sr-L-dopa in L-dopa-responsive restless legs syndrome with late-night symptoms. *Neurology* 1999;52:285-90.
- 20 Kaplan PW, Allen RP, Buchholz DW, Walters K. A double blind, placebo-controlled study of the treatment of periodic limb movements in sleep using carbidopa/levodopa and propoxyphene. *Sleep* 1993;16: 717-23.