

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE PHARMACIE

ANNEE 2007

N°28

THESE pour le
DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Cécile LEPAVEC

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 2007

SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS :
VERS LA CONNAISSANCE ET LA RECONNAISSANCE D'UNE PATHOLOGIE
- RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE -

Président : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

Membres du Jury : Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences en
Pharmacologie

M le Docteur Jean-Marc FEVE, Neurologue

M Emmanuel FOUCAUD, Pharmacien d'Officine

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	6
<u>QU'EST-CE-QUE LE SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS?.....</u>	<u>7</u>
I. DEFINITION	8
II. HISTORIQUE.....	8
III. EPIDEMIOLOGIE	10
III.1. PREVALENCE, RATIO HOMMES/FEMMES ET REPARTITION SELON LES TRANCHES D'AGE	10
III.1.1. Le SJSR en France	10
III.1.2. Le SJSR à l'échelle mondiale	11
III.2. RETENTISSEMENT DU SJSR SUR LA QUALITE DE VIE	12
III.3. LES FORMES FAMILIALES	14
III.4. PRISE EN CHARGE MEDICALE	14
IV. CLINIQUE ET DIAGNOSTIC	16
IV.1. IMPORTANCE DE L'INTERROGATOIRE	16
IV.1.1. Critères fondamentaux	16
IV.1.2. Caractéristiques cliniques	19
IV.1.3. Critères additionnels	22
IV.2. CAS PARTICULIERS.....	23
IV.2.1. Chez l'enfant	23
IV.2.2. Chez le sujet âgé présentant des déficiences cognitives	25
IV.3. EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	28
IV.3.1. L'enregistrement polysomnographique du sommeil	28
IV.3.2. Le « suggested immobilization test » (SIT)	29
IV.3.3. L'actigraphie	31
IV.4. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	32
V. ÉTIOLOGIES	36
V.1. DEUX TYPES DE SJSR	36
V.2. FORMES IDIOPATHIQUES	37
V.2.1. Caractéristiques des formes familiales	37
a) Un risque accru pour l'entourage familial	37
b) Formes familiales et grossesse	38
c) Etudes sur les jumeaux	38
V.2.2. L'hypothèse génétique	39
a) Chromosome 12 : locus RLS-1	39
b) Chromosome 14 : locus RLS-2	40
c) Chromosome 9 : locus RLS-3	40
V.3. FORMES SECONDAIRES.....	41
V.3.1. La carence martiale	41
a) La survenue ou l'aggravation du SJSR pendant la grossesse	41
b) Les dons de sang répétés	42
V.3.2. L'insuffisance rénale sévère	42
V.3.3. Les polyneuropathies	43
V.3.4. Les étiologies médicamenteuses	44
V.3.5. La maladie de Parkinson	44
V.4. MISE EN EVIDENCE DE L'ÉTIOLOGIE D'UN SJSR.....	46

VI.	TROUBLES ASSOCIES	48
VI.1.	INSOMNIE ET SOMNOLENCE DIURNE	48
	VI.1.1. Physiologie du sommeil	48
	VI.1.2. Etude du sommeil: la polysomnographie	50
	VI.1.3. Phases du sommeil entravées par le SJSR	50
	VI.1.4. Somnolence diurne et SJSR	51
	VI.1.5. Particularités de l’alternance veille-sommeil chez le patient atteint de SJSR	51
VI.2.	LIEN ENTRE SJSR ET TROUBLES D’HYPERACTIVITE AVEC DEFICIT DE L’ATTENTION (ADHD)	52
VI.3.	FLUCTUATIONS TENSIONNELLES ET RISQUE CARDIOVASCULAIRE	53
VI.4.	MIGRAINES.....	54
VI.5.	DIFFICULTES SOCIO-PROFESSIONNELLES.....	54

MECANISMES DE LA PATHOLOGIE ET TRAITEMENTS 56

I.	PHYSIOPATHOLOGIE	57
I.2.	PRINCIPALES STRUCTURES CEREBRALES IMPLIQUEES DANS LE CONTROLE DE LA MOTRICITE	57
I.3.	MECANISMES HYPOTHETIQUES IMPLIQUES DANS LA GENESE DU SJSR	59
	I.3.1. Le système dopaminergique	60
	a) Généralités sur la transmission dopaminergique	60
	b) Rôle du système dopaminergique dans la genèse du SJSR	66
	I.3.2. Rôle du métabolisme du fer dans le SJSR	71
	a) Arguments thérapeutiques	71
	b) Imagerie	71
	c) Arguments biologiques	71
	I.3.3. Opioides endogènes et SJSR	76
	a) Etudes in vivo	76
	b) Hypothèse pharmacologique	76
	c) Imagerie	77
	I.3.4. Le SJSR et la moelle épinière	79
	a) Imagerie	79
	b) Hypothèses cliniques	79
	I.3.5. Interactions entre système dopaminergique, métabolisme du fer et moelle épinière	83
	a) Intervention du fer dans la transmission dopaminergique	83
	b) Transmission dopaminergique et moelle épinière	84
	c) Transmission dopaminergique et opioïdes	85
I.4.	ROLE DU RYTHME CIRCADIEEN DANS LE SJSR.....	87
II.	TRAITEMENTS.....	90
II.1.	TRAITEMENTS NON PHARMACOLOGIQUES	90
II.2.	PRISE EN CHARGE DES FORMES SECONDAIRES.....	91
	II.2.1. Le fer	92
	II.2.2. SJSR iatrogène	92
II.3.	TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DU SJSR.....	92
	II.3.1. Apport d’une thérapeutique médicamenteuse dans le SJSR	93
	II.3.2. La L-DOPA et les agonistes dopaminergiques	93
	a) L’utilisation de la L-DOPA	93
	b) Les agonistes dopaminergiques	97
	➤ Agonistes dopaminergiques dérivés de l’ergot de seigle	97
	▪ Le pergolide.....	97
	▪ La bromocriptine	101
	▪ La cabergoline	102
	➤ Agonistes dopaminergiques non ergotés	104
	▪ Le pramipexole.....	104
	▪ Le ropinirole	112

II.3.3.	Utilisation des anti-épileptiques dans le traitement du SJSR	118
a)	La gabapentine	118
b)	La carbamazépine	120
II.3.4.	Les opiacées	121
a)	L'oxycodone	121
b)	Le tramadol	122
c)	Le dextropropoxyphène	123
II.3.5.	Les benzodiazépines	123
a)	Le clonazépam	123
b)	Autres	124
II.3.6.	Autres traitements	124
a)	Supplémentation en fer	124
b)	Supplémentation en magnésium :	124
II.4.	PRISE EN CHARGE DU SJSR DANS LA PRATIQUE MEDICALE	125
II.5.	PRISE EN CHARGE DU SJSR CHEZ L'ENFANT PRESENTANT UN ADHD	128

TEMOIGNAGES DE PATIENTS ET ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DU SJSR..... 130

I.	CAS CLINIQUES	131
I.1.	MME PIERRETTE G. ,69 ANS, FORME FAMILIALE	131
I.2.	MME STEPHANIE E., 37 ANS, ETIOLOGIE INCONNUE	134
I.3.	MR ERIC L., 24 ANS, ETIOLOGIE INCONNUE	135
I.4.	MME CHRISTELLE B., 32 ANS, FORME FAMILIALE ?	136
I.5.	MME JEANINE E., 69 ANS, ETIOLOGIE INCONNUE	138
I.6.	MME MARIE D., 76 ANS, ETIOLOGIE INCONNUE	139
II.	ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE DU SJSR	140
II.1.	ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE CONSEIL ET L'ORIENTATION DES PATIENTS	140
II.1.1.	Prise en charge du patient via son traitement	141
II.1.2.	Interrogations de patients: comment y répondre à l'officine ?	142
a)	Questions portant sur les caractéristiques du syndrome	142
b)	Diagnostic	143
c)	Traitements non pharmacologiques	144
d)	Traitements pharmacologiques	145
e)	Vie sociale, familiale et professionnelle	146
II.1.3.	Orienter les patients vers des sources d'informations	147
a)	Associations	147
b)	Sites internet	148
c)	Brochures d'informations à destination du public	148
II.1.4.	Ouvrages à destination des patients et de leur entourage	148
CONCLUSION		150
<u>ANNEXES..... 152</u>		

TABLE DES ABBREVIATIONS

3-OMD: 3-orthométhylDOPA
ADHD: Syndrome d'Hyperactivité avec déficit de l'attention
ARNm : Acide ribonucléique messager
BH4: TétraHydroBioptérine
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique
CGI : Clinical Global Improvement
COMT: Catéchol Ortho-méthyltransférase
CPG : Central Pattern Generator
DAT: Transporteur de la dopamine
DMT1 : Divalent Metal Transport Protéin 1
DOPA: Dihydroxyphénylalanine
EEG: ElectroEncéphaloGramme
EMG: ElectroMyoGramme
EOG: Electro-OculoGramme
F-DOPA: Fluoro-Dihydroxyphénylalanine
GABA : Acide Gamma-Amino Butyrique
HVA: Acide Homo-Vanillique
IRLSSG : International Restless Legs Syndrome Study Group
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IRPs : Iron Regulatory Protéins
JHRLSS: Johns Hopkins RLS Severity Scale
MAOA: Monoamine Oxydase de type A
MAOB: Monoamine Oxydase de type B
MTP1 : Metal Transport Protéin 1
PET : Positron Emission Tomography
PGI : Patient Global Impression
PLM: Periodic Limb Movement
PLMA: Periodic Limb Movement with Arousal
PLMS: Periodic Limb Movement in Sleep
PLMW: Periodic Limb Movement while aWake

PSG : Polysomnographie

REM: Rapid Eye Movement

SIT: Suggested Immobilization Tests

SJSR : Syndrome des Jambes Sans Repos

SNC : Système Nerveux Central

SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography

VGM: Volume Globulaire Moyen

INTRODUCTION

« Impatiences : un bien gentil nom pour un si bel enfer... ». Tels sont les termes employés par ces patients condamnés à se lever plusieurs fois par nuit pour marcher et s'étirer, et observant ainsi au fil des mois et des années une dégradation importante de leur qualité de vie. L'expression employée peut prêter à sourire mais il ne s'agit en aucun cas d'une pathologie anodine. Désignée également sous le terme de Syndrome des Jambes sans Repos (SJSR), elle fut longtemps méconnue et minimisée par les professionnels de santé. C'est cette souffrance parfois pluriquotidienne associée à la méconnaissance avérée de cette pathologie qui motive la nécessité d'une mise au point sur ce sujet.

Syndrome des jambes sans repos ? Nouvelle pathologie en voie d'élucidation ? Pas du tout... Pathologie connue depuis le XVII^{ème} siècle et touchant près de 8,5% de la population française. Egalement connue sous le nom de syndrome d'Ekbom, le SJSR fut longtemps considéré comme rare et, par conséquent, très peu étudié. Jusqu'en 1994, date à laquelle Lavigne et Montplaisir, au Canada, établirent une prévalence de 12% parmi la population générale. Dès lors, les études se sont multipliées afin de permettre une meilleure connaissance de cette pathologie ainsi qu'une meilleure prise en charge des patients.

Comment diagnostique-t-on un SJSR ? Quelles sont les causes de son apparition ? Quelles conséquences peut-il avoir sur la qualité de vie des patients ? Telles sont les questions auxquelles nous tenterons de répondre dans un premier temps.

Par ailleurs, nous verrons que la physiopathologie du SJSR n'est pas encore totalement élucidée, bien que des hypothèses se posent comme des mécanismes de plus en plus probables. Quels sont les traitements émergeant de ces études de physiopathologie ? Quels sont ceux qui s'avèrent les plus efficaces ?

Enfin, des témoignages seront abordés, ceci afin d'illustrer la clinique et la prise en charge des patients et comprendre les répercussions concrètes du SJSR dans leur vie quotidienne. Le rôle du pharmacien d'officine sera également abordé, à travers le conseil au patient atteint de SJSR et les questions pouvant être abordées au comptoir.

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

I. Définition

Egalement connu sous le nom d'impatiences des membres inférieurs, le syndrome des jambes sans repos est un désordre sensori-moteur caractérisé par un besoin impérieux de bouger les jambes, déclenché ou aggravé par le repos, soulagé par le mouvement, et se manifestant particulièrement le soir ou la nuit (parfois au cours de la journée dans les formes sévères).

II. Historique

On doit la première description d'un cas de SJSR à un médecin anglais, Sir Thomas Willis (1621-1675), en 1672, qui décrit alors des difficultés d'endormissement chez certains patients, associées à des sensations dans les jambes et dans les bras à type de sursauts et contractures, assimilées à « la plus grande des tortures ». Déjà à cette époque, il préconise un traitement par opiacées. En 1861, un neurologue allemand du nom de Wittmaack, nomme ces troubles « anxietas tibiæ » et les considère comme une forme d'hystérie, attribuant ainsi un caractère psychiatrique à cette pathologie.

En 1923, Oppenheim émet l'hypothèse selon laquelle ces troubles pourraient présenter un caractère héréditaire. Il sera suivi par Mussio, Fournier et Rawak qui, en 1941, rejettent l'hypothèse d'un trouble psychiatrique, mettant en cause la grossesse et le caractère héréditaire et proposant le terme d'« agitation paresthésique des membres inférieurs » pour cette pathologie.

Par la suite, en 1944, Karl-Axel Ekbom (1907-1977) décrit de façon détaillée une pathologie restée jusqu'alors « mystérieuse ». Ainsi, il définit précisément la clinique et nomme cette pathologie « Restless legs syndrome » (syndrome des jambes sans repos). A cette époque, il suggère une origine vasculaire au SJSR et recommande l'utilisation des vasodilatateurs en première intention. Cette découverte lui vaut de donner son nom au syndrome.

En 1962, Menninger-Lerchenthal établit un possible lien entre la pathologie et une diminution du taux sanguin de fer. La même année, Coccagna et Lugaresi mirent en évidence chez un patient, lors d'études polysomnographiques, des mouvements involontaires associés à des sensations étranges dans les membres inférieurs, débutant le soir au repos et particulièrement au coucher. Ces troubles ne sont calmés que par le mouvement obligeant le patient à se lever et à marcher et ne disparaissant qu'au petit matin, laissant le patient exténué.

En 1982, S. Akpınar met en évidence l'efficacité de la L-DOPA dans le traitement du SJSR.

En 1994, Lavigne et Montplaisir notent une prévalence de 12% de SJSR parmi la population canadienne. Devant l'importance de ces chiffres, les équipes de recherche vont par la suite multiplier les études afin de mettre en place de critères diagnostiques précis.

Ce n'est qu'en 2003 que le IRLSSG (International Restless Legs Syndrome Study Group) établit des critères précisant les caractéristiques du SJSR. Ces données ont ainsi permis une meilleure connaissance du syndrome ainsi qu'un diagnostic plus précis.

Le SJSR et les conséquences qu'il engendre sur le sommeil des patients sont connus depuis le XVII^{ème} siècle. Pourtant, il a fallu attendre le milieu du XX^{ème} siècle pour que l'on s'intéresse à l'étude de sa physiopathologie et de sa prévalence. Ainsi, ce n'est que récemment que l'on s'est attaché à établir des critères facilitant les études de prévalence et permettant un diagnostic précis de la pathologie.

III. Epidémiologie

III.1. Prévalence, ratio hommes/femmes et répartition selon les tranches d'âge

La prévalence du syndrome des jambes sans repos dans la population a longtemps été sous-estimée, notamment en raison de l'absence de critères fiables permettant de le diagnostiquer. Ekbom, en 1960, estimait celle-ci à 5% de la population générale, sur une population d'un millier de personnes peu représentative de la population générale. Cependant, il semble alors établi qu'il ne s'agit pas d'une pathologie rare et qu'elle est sensiblement plus fréquente chez la femme que chez l'homme [49]. Par la suite, les études menées par Strang en Australie ont permis d'évaluer la prévalence à 2,5% dans ce pays [125]. D'autre part, Cirignotta établit une prévalence de 1,2%, en Italie [23]. En 1994, au Canada, Lavigne et Montplaisir mettent en évidence une proportion importante de sujets souffrant de sensations désagréables dans les membres inférieurs associées à des réveils nocturnes (10% des cas) ou à des difficultés d'endormissement (15%) [82].

Par la suite, en 1995, l'établissement de critères précis par l'IRLSSG (International RLS Study Group) a permis une meilleure évaluation de la prévalence de ce syndrome. Les critères retenus sont les suivants:

- le besoin impérieux de mobiliser les membres
- l'aggravation des symptômes en fin de journée
- l'aggravation au repos
- l'amélioration par le mouvement

III.1.1. *Le SJSR en France*

Selon les critères précédemment cités, l'étude INSTANT a révélé une prévalence atteignant 8,5% de la population générale [127]. Ce chiffre est nettement augmenté parmi la population féminine et ceci, dans toutes les classes d'âge (en moyenne, ratio H/F=1/2). Ces disparités hommes/femmes augmentent avec la sévérité du syndrome (tableau 1). L'âge moyen d'apparition des symptômes est de 35,2 ans, avec un pic entre 50 et 64 ans (figure 1). La prévalence du syndrome

augmente, de façon générale, avec l'âge mais diminue cependant chez la personne de plus de 65 ans. Cette dernière observation, cependant, doit tenir compte de la comorbidité existant chez ce type de population, ce qui peut conduire à sous-estimer la prévalence du SJSR chez la personne âgée.

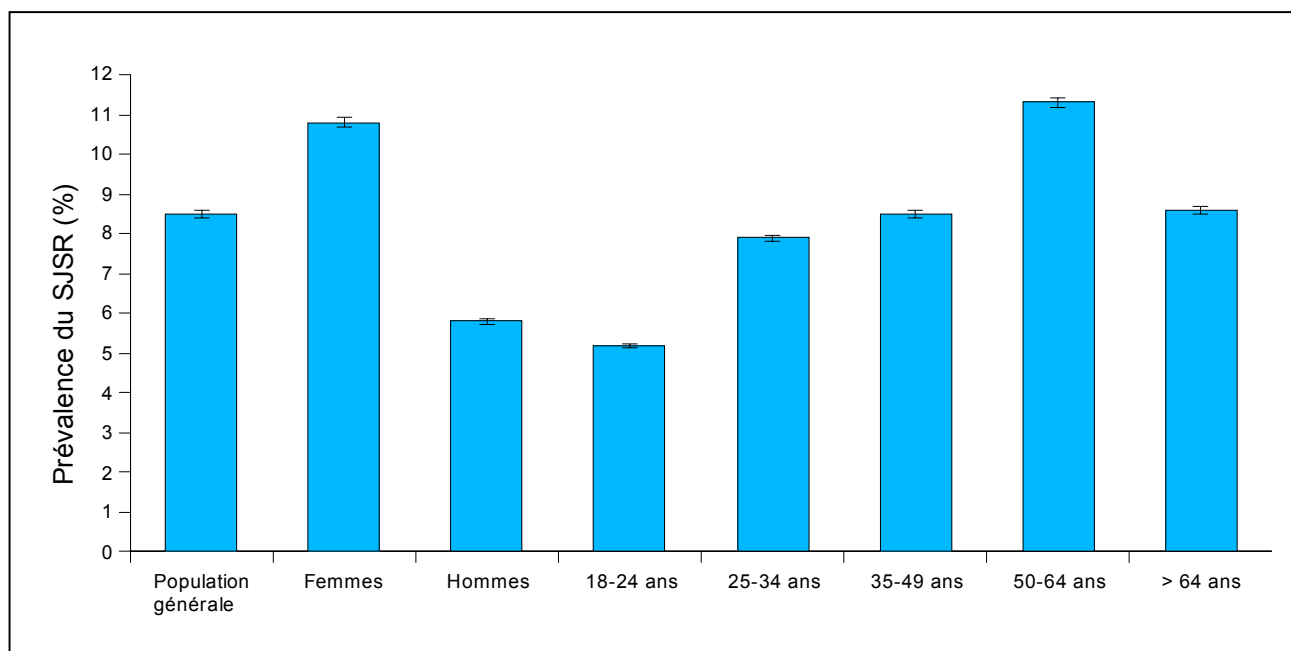


Figure 1 : Prévalence du SJSR parmi les 10263 sujets soumis à l'étude [127]

<i>Score sur l'échelle de sévérité du SJSR</i>	<i>0 à 10</i>	<i>11 à 20</i>	<i>21 à 30</i>	<i>31 à 40</i>	
Hommes	32,7 %	37,3	25,2	18,8	32
Femmes	67,3 %	62,7	74,8	81,3	68
Ratio H/F	1/2,05	1/1,68	1/2,97	1/4,32	1/2,125

Tableau 1 : Répartition des cas de SJSR en fonction du sexe et de la sévérité des troubles

III.1.2. Le SJSR à l'échelle mondiale

Les études menées dans d'autres régions du globe montrent une certaine disparité: la prévalence parmi la population caucasienne est estimée à environ 10% tandis que des études portant sur la population asiatique révèlent une prévalence beaucoup plus basse, de l'ordre de 0,1% à 5% [72, 94]. Aucune étude n'a, à ce jour, été réalisée sur le continent africain. Les variations entre ethnies

semblent être corrélées aux variations génétiques entre ces populations et à des facteurs environnementaux différents.

– Prévalence chez l'enfant

Chez l'enfant, il s'avère difficile de diagnostiquer et d'évaluer la prévalence du SJSR. En effet, on ne peut alors plus utiliser les critères de l'IRLSSG, rarement présents chez l'enfant et les symptômes demeurent souvent confondus avec un déficit de l'attention et un syndrome d'hyperactivité. Cependant, des critères spécifiques permettant le diagnostic chez l'enfant ont été récemment mis en évidence [9] et ont ainsi permis d'établir une prévalence atteignant 5,9% [78].

III.2. Retentissement du SJSR sur la qualité de vie

Le retentissement de la pathologie sur la qualité de vie s'observe notamment par la fréquence d'apparition des symptômes (figure 2). Ainsi, plus de la moitié des personnes interrogées déclarent ressentir les symptômes au moins une fois par semaine, voire au moins une fois par jour pour 22,8% d'entre elles.

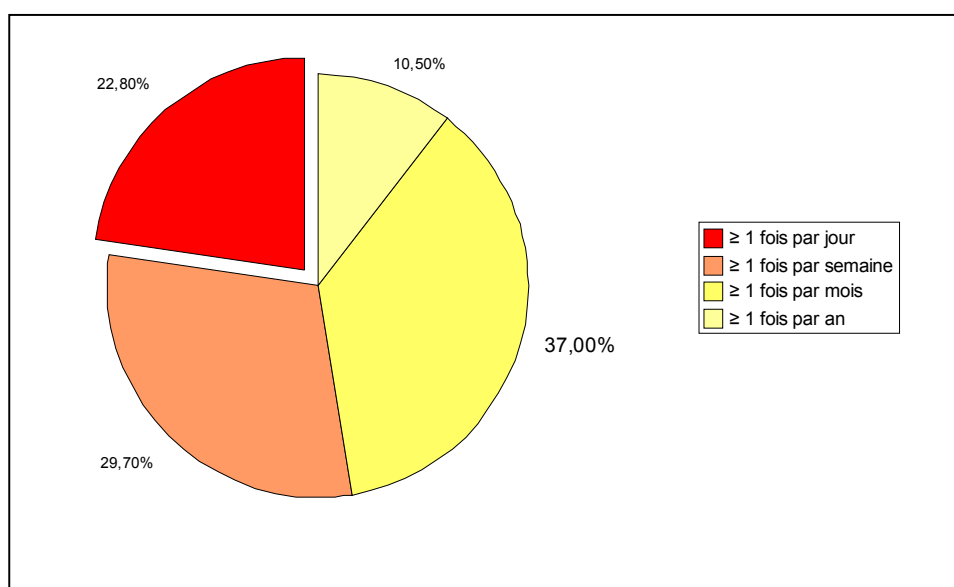


Figure 2 : Fréquence d'apparition des symptômes (%)

La répercussion du SJSR sur la qualité du sommeil est évaluée par 2 questions posées aux patients:

- Dans quelle proportion votre sommeil vous semble-t-il perturbé par les symptômes du SJSR? (Figure 3)
- Quelle est l'importance de la répercussion sur votre activité quotidienne? (Figure 4)

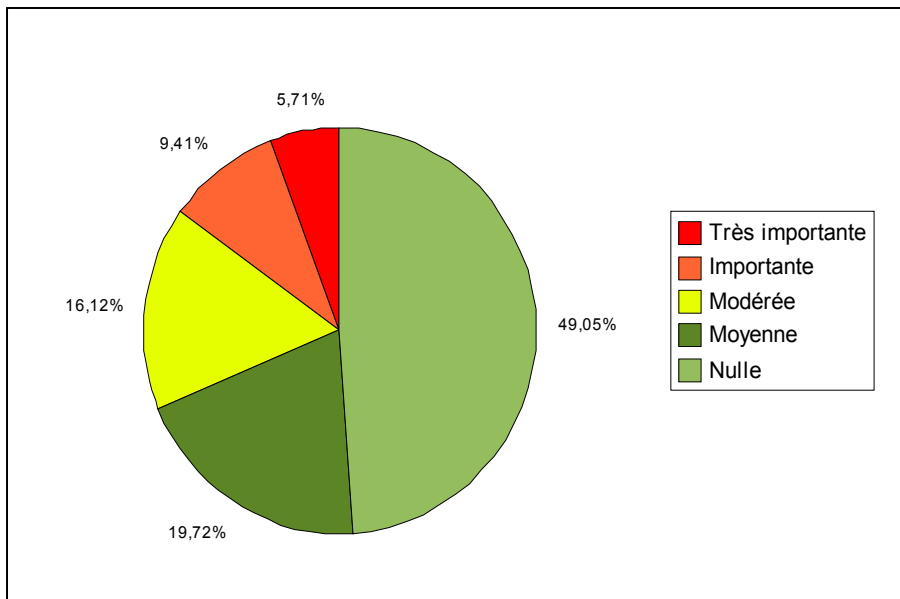


Figure 3 : Perturbation du sommeil par le SJSR

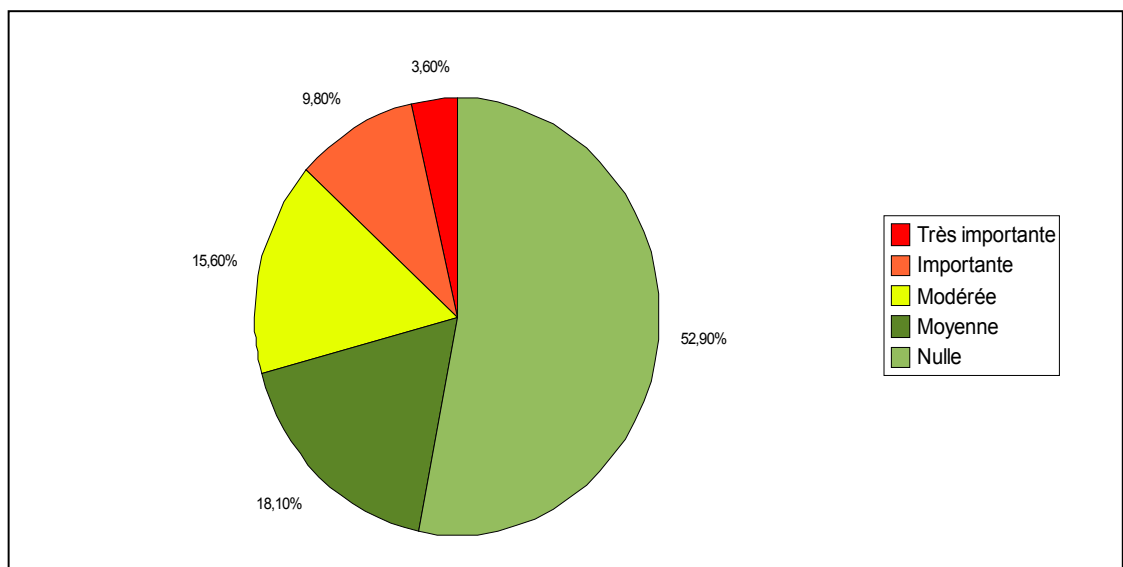


Figure 4 : Répercussion du SJSR sur l'activité quotidienne

Il apparaît ainsi qu'environ 15% de ces patients estiment que les troubles dus au SJSR perturbent de façon importante leur sommeil et entravent leur vie quotidienne, entraînant fatigue, somnolence diurne, irritabilité...

III.3. Les formes familiales

Selon cette étude, 40,9% des patients souffrant de SJSR présentent des antécédents familiaux, en particulier chez un parent du premier degré. Cette histoire familiale est très souvent associée à une augmentation de la fréquence des symptômes (45,1% des patients présentent les symptômes plus d'une fois par semaine contre 36,3% plus rarement) ainsi qu'à l'apparition plus précoce de la pathologie (30,9 ans contre 38,29 ans chez les patients sans antécédents familiaux).

D'autre part, une étude menée par Walters et al. sur deux groupes de patients (groupe 1: âge de survenue < 20 ans; groupe 2: âge de survenue > 20 ans) révèle que 81% des sujets du groupe 1 présentent une histoire familiale tandis que seulement 58% des sujets du groupe 2 ont des antécédents familiaux de SJSR [147].

III.4. Prise en charge médicale

Parmi cette population de sujets atteints, 53 % des sujets déclarent avoir déjà consulté un médecin pour leurs symptômes. La part restante estime que ses troubles ne représentent pas un motif majeur de consultation ou pense qu'aucun traitement n'est, à ce jour, disponible.

<i>Traitement</i>	<i>Part de l'échantillon interrogé (%)</i>
Aucun	71,3
Veinotoniques	38,1
Antalgiques	25,7
AINS	6,5
Fer	2,8
Psychotropes	4,6
Antiépileptiques et antiparkinsoniens	3,4
Autres	18,9

Tableau 2 : Traitements les plus couramment prescrits chez les patients SJSR suite à une première consultation médicale

Parmi les diagnostics évoqués, c'est l'insuffisance vasculaire qui est retenue dans la plupart des cas (60,7%), le diagnostic de SJSR n'étant posé que chez 5,3% des sujets. De nombreux patients ne sont donc pas traités (71,3%) ou reçoivent un traitement non adapté à leur pathologie : veinotoniques (38,1%), antalgiques lorsqu'il existe une composante douloureuse (25,7%). On a, par ailleurs, recours aux AINS, au fer, aux psychotropes, les traitements par anti-épileptiques ou anti-parkinsoniens ne représentant que 3,4% des patients. Il apparaît donc qu'une majeure partie de la population souffrant de ce syndrome n'est pas diagnostiquée et que celle-ci ne reçoit pas le traitement adéquat lui permettant de retrouver un sommeil réparateur et une qualité de vie satisfaisante.

Par ailleurs, 16,4% des sujets reconnaissent avoir recours à des méthodes non pharmacologiques pour atténuer leurs symptômes, notamment l'homéopathie, les massages, le sport, la mésothérapie ou par l'intermédiaire d'une alimentation adaptée.

Le SJSR est une pathologie touchant particulièrement le sujet de plus de 50 ans et en moyenne deux fois plus le sexe féminin que masculin. Il semble que les populations caucasiennes soient les plus touchées.

Près d'un quart de la population souffre quotidiennement de ce syndrome, et déclare présenter des troubles importants du sommeil, ce qui entraîne une fatigue diurne entravant ainsi leurs activités quotidiennes.

Dans les formes familiales (40% des cas de SJSR), l'apparition des symptômes est plus précoce et l'évolution est plus lente. Chez les patients sans histoire familiale, c'est le contraire qui se produit.

Il apparaît, d'autre part, que, dans 95% des cas, le traitement instauré chez ces patients n'est en aucun cas spécifique du SJSR.

IV. Clinique et diagnostic

Le diagnostic de SJSR repose essentiellement sur l'interrogatoire des patients. C'est pourquoi des critères de plus en plus précis ont été mis en place par l'IRLSSG en 1995 et revus en 2003. D'autre part, face aux difficultés de mise en évidence du syndrome chez l'enfant et l'adulte cognitivement déficient, il est également nécessaire d'établir des critères spécifiques à ces populations.

IV.1. Importance de l'interrogatoire

IV.1.1. Critères fondamentaux

Quatre critères essentiels ont été mis en place, en 1995, par le IRLSSG. Ces critères permettent non seulement de diagnostiquer, de manière plus fiable, le syndrome mais également de mieux répertorier les cas. Ainsi, pour poser le diagnostic de SJSR, ces 4 critères doivent être présents suite à l'interrogatoire du patient:

- Le besoin impérieux de mobiliser les membres inférieurs, souvent accompagné de sensations désagréables voire douloureuses
 - L'apparition ou l'aggravation des troubles au repos
 - L'amélioration voire la disparition des troubles par le mouvement
 - L'aggravation des symptômes en fin de journée ou durant la nuit
- **Le besoin impérieux de mobiliser les membres inférieurs, souvent accompagné de sensations désagréables voire douloureuses**

Les sensations décrites obligent les patients à bouger les jambes et s'accompagnent ou non de douleurs et de sensations désagréables. La difficulté première pour les patients est de décrire ces sensations. C'est pourquoi il leur est parfois impossible de le faire. Ces patients ne peuvent que décrire une sensation inconfortable localisée profondément dans les membres inférieurs. Les expressions employées pour désigner ces sensations désagréables sont très diverses et souvent

imaginées : insectes qui grouillent, fourmis, vers rampants, tiraillements, bulles de soda dans les veines, courant électrique, douleurs, brûlures, palpitations, os qui démangent, jambes folles... Quant aux sensations douloureuses, il apparaît que celles-ci sont présentes dans plus de 50% des cas [12, 118]

Ces sensations peuvent parfois siéger dans les membres supérieurs ou d'autres parties du corps telles que les hanches, le tronc et même le visage [56] Selon certaines études, il semblerait que ce soit le cas pour environ 34 à 50% des sujets atteints de SJSR [155, 89]. L'aggravation du SJSR peut être à l'origine de cette extension à d'autres parties du corps et l'apparition des troubles aux membres inférieurs est généralement antérieure de plusieurs années à la survenue des troubles aux membres supérieurs. Cependant, il existe de rares cas d'atteinte exclusive aux membres supérieurs.

D'autre part, le besoin de mobiliser les jambes au cours du SJSR est à différencier des mouvements inconscients et répétitifs, très fréquents, non pathologiques et pouvant survenir durant la journée.

➤ **L'apparition ou l'aggravation des troubles au repos**

Afin d'étudier la corrélation entre repos et apparition des symptômes, des SIT (suggested immobilization tests), ou tests d'immobilisation forcée, ont été réalisés par Michaud et al. au Canada, en 2002 [92]. Ces tests permettent de mettre en évidence une augmentation des mouvements périodiques des membres ainsi que de répertorier les sensations des patients durant une heure d'immobilisation forcée. De plus, il apparaît que ces troubles moteurs ainsi que sensitifs augmentent en fréquence et en intensité avec l'augmentation de la durée du repos tandis qu'ils sont quasi absents dans les premières phases du sommeil.

D'autre part, il faut considérer, dans le repos, deux composantes, physique et nerveuse. Bien que les études réalisées ne permettent pas de distinguer ces deux aspects, il semble que certains patients voient leurs symptômes diminuer lorsqu'ils ont une activité intellectuelle importante (jeux vidéo, conversations...). Il semblerait donc que l'inactivité aussi bien physique que psychique constituent des facteurs de déclenchement ou d'aggravation du SJSR.

- **L'amélioration voire la disparition des troubles par le mouvement, ce qui oblige le patient à se lever pour marcher, s'étirer...**

Cette amélioration s'observe généralement très rapidement, dès que le patient mobilise ses jambes. Cependant celle-ci est parfois uniquement partielle et les troubles réapparaissent dès l'arrêt du mouvement, ne laissant au patient que peu de répit. D'autre part, dans les formes sévères et après plusieurs années d'évolution de la maladie, il se peut que le seul mouvement ne suffise pas à diminuer les troubles. Le critère d'amélioration par le mouvement est donc valide dans les premiers stades de la pathologie et l'on considère le diagnostic de SJSR comme positif même si cette caractéristique est absente des formes sévères.

Dans sa quête de soulagement, le patient a également recours à des stratagèmes tels que les massages, les douches froides ou chaudes... Il s'est, en effet, avéré que les changements de température étaient efficaces chez environ 82% des patients [155].

- **L'aggravation des symptômes en fin de journée ou durant la nuit (dans les formes avancées, cette caractéristique n'est parfois plus perceptible mais fut présente dans les premiers stades de la pathologie)**

Cette caractéristique du SJSR suggère que la pathologie suit un rythme circadien. C'est pourquoi des études ont été réalisées pour étayer cette hypothèse. Ainsi, il apparaît que les symptômes apparaissent lorsque la température du corps diminue et, inversement, disparaissent lorsque la température réaugmente [65, 93, 130].

Cependant, dans les formes sévères, les troubles peuvent apparaître en milieu de journée ou même le matin, dès que le patient se met au repos. L'heure de début des symptômes permet ainsi de quantifier, de 0 à 3, la sévérité de la pathologie, selon une échelle, The Johns Hopkins RLS severity scale (JHRLSS):

0 : Absence de symptômes

1 : SJSR survenant uniquement au coucher ou durant le sommeil

2 : SJSR survenant après 18h

3 : SJSR survenant avant 18h

Une fois posé le diagnostic de SJSR selon les 4 critères précédemment cités, une échelle internationale de sévérité a été établie, composée de 10 questions permettant d'établir un score de l'importance des troubles et ainsi, d'établir la thérapeutique la plus adaptée (Annexe 1) . Les questions portent essentiellement sur la perception des troubles par le patient ainsi que sur les conséquences du SJSR sur leur vie quotidienne. C'est actuellement le questionnaire le plus utilisé afin de mesurer l'importance des symptômes du SJSR.

Outre l'utilisation de ce score dans la détermination de la sévérité du SJSR chez les patients consultant pour ces troubles, le score IRLSSG établi est employé dans de nombreuses études afin d'évaluer l'efficacité des thérapeutiques existantes ou à venir.

IV.1.2. Caractéristiques cliniques

Elles permettent d'appuyer le diagnostic en cas d'incertitude.

➤ L'association du SJSR avec des mouvements périodiques des membres au repos

Autrefois désignés par le terme de myoclonies nocturnes ou maladie de Symond, les mouvements périodiques des membres ou PLM (periodic limb movements) sont généralement caractérisés et quantifiés selon la méthode de Coleman. Il s'agit d'une succession d'au moins 4 mouvements des membres, espacés d'un délai de 5 à 90 secondes. Ces mouvements surviennent au repos, au cours du sommeil (periodic limb movements in sleep : PLMS) ou lorsque le sujet est éveillé (periodic limb movements while awake : PLMW), pouvant alors provoquer une insomnie d'endormissement. Il semblerait que ces derniers puissent être d'une durée supérieure à celle des PLMS, par la prolongation volontaire d'un mouvement initialement involontaire.

Parmi ces mouvements, les plus fréquents, au cours du SJSR, sont une extension du gros orteil, une dorsiflexion du pied, plus rarement une flexion du genou et de la hanche. Ces mouvements proviennent, notamment, des contractions répétitives du muscle tibial antérieur, chacune d'une durée allant de 0,5 à 5 secondes et dans une amplitude d'au moins 25% de l'amplitude anatomique. Ils surviennent principalement dans les stades 1 et 2 du sommeil,

constituant le sommeil léger, et sont souvent suivis et parfois précédés de micro-éveils, observés à l'EEG : on parle alors de PLMA (periodic limb movement with arousal). Leur nombre diminue ensuite dans le sommeil paradoxal et dans le sommeil profond, avec une augmentation de l'intervalle entre 2 mouvements consécutifs. Ces mouvements sont considérés comme pathologiques si l'index de PLM est supérieur à 5 (plus de 5 épisodes durant une nuit). Les micro-éveils engendrés sont responsables d'une fragmentation du sommeil mais ne sont pas systématiquement associés à une insomnie ou à une somnolence diurne, l'organisation générale du sommeil étant parfois conservée [62].

L'association des mouvements périodiques des membres au SJSR a été mise en évidence par Lugaresi et al. en 1965. On a ainsi observé qu'une majorité de patients souffrant de SJSR présente des PLM et l'on soupçonne désormais qu'ils pourraient présenter une physiopathologie très proche.

Les PLM ne sont absolument pas spécifiques du SJSR : ils sont, en effet, présents dans de nombreuses autres pathologies touchant le sommeil telles que la narcolepsie, l'apnée du sommeil... De plus, la fréquence des PLM augmente avec l'âge, touchant environ 30% de la population de plus de 65 ans. On observe une augmentation de la fréquence de ces mouvements (index PLM supérieur à 5 par heure de sommeil) dans environ 82% des cas de SJSR. Un index élevé de PLM constitue donc un critère diagnostique supplémentaire dans la détection du SJSR. Dans le cas contraire, si l'index de PLM est inférieur à 5, on émet une réserve sur le diagnostic de SJSR.

Le diagnostic de PLM nécessite un enregistrement polysomnographique, ce qui n'est pas le cas du SJSR, dont le diagnostic est posé à partir de l'interrogatoire du patient. La polysomnographie permet ainsi de différencier les PLMS d'autres mouvements anormaux survenant au cours du sommeil.

A noter que les PLM se retrouvent parfois associés à l'hypertension, aux blessures spinales ou à la prise de traitements ou d'alcool [4, 37, 38, 52, 79, 117]. Ils semblent également associés à une fréquence plus importante de maladies neurologiques ou psychiques. Ces PLM augmentent également avec l'âge.

Les études réalisées sur les PLM observés au cours du SJSR suggèrent que ces mouvements ne sont pas volontaires et ne sont donc pas d'origine corticale. En revanche, les structures thalamiques proches du cortex sensitif, contrôlant les influx sensitifs, pourraient être impliquées.

Le traitement de première intention des PLM consiste en l'administration d'agonistes dopaminergiques, de même que dans le SJSR seul. Cependant, on a observé que les micro-éveils survenant avant ou après les PLMS persistent après traitement des PLMS proprement dits. PLMS et éveils répétés seraient donc 2 formes cliniques distinctes d'un même mécanisme physiopathogénique mais sans lien causal direct [97].

La diminution des PLMS après traitement peut permettre d'évaluer l'efficacité de celui-ci sur le SJSR. On mesure alors l'index de PLM par polysomnographie, méthode qui donne une mesure objective de l'effet des traitements. Cependant, on ne peut établir une corrélation directe entre la sévérité du SJSR et l'index de PLM.

➤ **L'histoire familiale de SJSR**

Près de 50% des patients souffrant de SJSR présentent une histoire familiale. Ceci présente donc un intérêt dans la confirmation du diagnostic et laisse présager de l'âge d'apparition des troubles et de leur évolution puisqu'il semble que les formes familiales soient corrélées à un âge de survenue plus précoce et à une évolution plus lente des symptômes.

➤ **Une réponse favorable aux traitements dopaminergiques, à une posologie inférieure à celle utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson**

Diverses études ont démontré que les traitements par L-DOPA et par agonistes dopaminergiques sont associés à une amélioration des troubles, ceci même à de faibles doses [14, 39, 100, 123, 128, 145, 153]. Toutes études confondues, cette amélioration est obtenue chez plus de 90% des patients, ce qui en fait un critère important lors du diagnostic de SJSR.

IV.1.3. Critères additionnels

Des critères additionnels sont pris en compte afin de confirmer le diagnostic:

➤ l'évolution clinique au cours du temps

Il est possible d'établir un lien entre l'âge de survenue des symptômes et l'évolution de la pathologie. Cette évolution se fait généralement lentement lorsque l'âge de survenue est précoce et correspond souvent à des formes familiales. En revanche, elle conduit rapidement à des formes plus sévères et liées à une cause secondaire lorsque l'âge de survenue est tardif.

D'autre part, chez les patients présentant la pathologie depuis de nombreuses années, la sévérité et la fréquence des symptômes augmentent au cours du temps et l'on observe donc actuellement de nombreuses formes sévères. Par ailleurs, un individu a pu présenter les symptômes du SJSR à une période de sa vie sans que l'on observe de résurgence par la suite.

Dans les formes secondaires, l'évolution est étroitement liée à la correction du déséquilibre. Ainsi, la supplémentation en fer permet le plus souvent de faire disparaître le SJSR, tout comme la greffe chez les insuffisants rénaux [163, 158]. De même, les symptômes évoluent, en général, favorablement dès le post-partum chez les patientes atteintes au décours d'une grossesse. Cependant, chez certaines patientes, la grossesse peut également être à l'origine d'un SJSR quelques années plus tard [83].

➤ la notion de perturbation du sommeil

Son évaluation repose sur 2 critères : la durée de sommeil effectif et l'efficacité de celui-ci. La perturbation du sommeil chez les patients dépend de nombreux facteurs et notamment de la durée écoulée entre la mise au repos et l'apparition des troubles. Ainsi, chez un « gros dormeur » ou un individu ayant un retard de sommeil, le temps écoulé entre mise au repos et assoupissement est trop court pour que les troubles apparaissent.

Malgré des traitements efficaces, certains patients souffrant de SJSR continueront de présenter des troubles du sommeil.

Les troubles du sommeil n'étant pas un critère spécifique et ceux-ci étant absents dans les formes peu sévères de SJSR, ce critère n'est pas nécessaire à l'établissement du diagnostic de SJSR.

➤ **Les données du bilan clinique et de l'examen médical**

Lors du diagnostic, l'examen neurologique chez la plupart des patients se révèle tout à fait normal. Une attention particulière est portée à l'examen de la fonction rénale, au taux de ferritine et à l'existence ou non d'une grossesse. Il en est de même lors de l'instauration d'un traitement. Même si la cause du SJSR est idiopathique, un taux anormalement bas de ferritine ou l'existence d'une insuffisance rénale peuvent rendre difficile l'instauration d'un traitement équilibré.

IV.2. Cas particuliers

IV.2.1. Chez l'enfant

Chez l'enfant, les manifestations du SJSR et l'expression des symptômes sont bien différentes de l'adulte. En effet, plus que chez l'adulte, le SJSR implique non seulement des troubles du sommeil mais également des problèmes comportementaux. Suite à ces récentes constatations, quelques études ont ainsi été réalisées, mettant en évidence les critères diagnostiques propres à l'enfant. Ces critères sont essentiellement utilisés chez l'enfant de 2 à 12 ans, les enfants de plus de 12 ans étant considérés comme aptes à répondre aux questions du diagnostic chez l'adulte.

Ces critères sont les suivants :

- L'enfant répond aux 4 critères présents chez l'adulte **ET**
- L'enfant décrit, selon ses propres mots, des sensations désagréables dans les jambes à type de chatouillements, araignées, d'envie de courir ou encore d'un trop plein d'énergie dans ses jambes

OU

- L'enfant réunit les 4 critères présents chez l'adulte **ET**
- L'enfant répond au minimum à 2 critères parmi les 3 suivants :
 - L'enfant présente des troubles du sommeil
 - Un de ses parents ou un membre de la fratrie présente un SJSR
 - Une étude polysomnographique chez cet enfant a mis en évidence un index de PLM supérieur ou égal à 5 par heure

Certaines caractéristiques présentes chez l'adulte ne sont parfois pas retrouvées chez l'enfant, telles que le rythme circadien des troubles. Ainsi, la station assise prolongée chez l'enfant, pendant les heures de classe, est propice à l'apparition de sensations désagréables dans les jambes tandis que ces sensations seront absentes le soir au coucher. Ces troubles peuvent, bien entendu, entraîner des difficultés scolaires chez l'enfant et, dans certains cas extrêmes, mener à une déscolarisation de celui-ci. C'est pourquoi les signes énoncés précédemment doivent être pris en compte le plus tôt possible et les traitements mis en place, si nécessaire, dès l'enfance ou l'adolescence.

➤ **Les formes secondaires chez l'enfant**

Tout comme chez l'adulte, le SJSR chez l'enfant peut être corrélé à une carence martiale. Devant toute insomnie non expliquée chez l'enfant, il semble donc important de réaliser un dosage de la ferritine sanguine et du coefficient de saturation de la transferrine. En effet, il a été mis en évidence que, malgré l'absence d'une anémie, la diminution de la transferrine sanguine et du CS Trf peut être à l'origine d'un SJSR chez l'enfant.

➤ **Distinction entre SJSR et douleurs de croissance chez l'enfant**

Le SJSR se doit d'être différencié des douleurs de croissance, présentes chez de nombreux enfants à cet âge. Bien que ceci ne soit pas formellement démontré, il semble que chez certains enfants devenus adultes, les douleurs de croissance de l'enfance aient persisté, laissant à penser que ces douleurs correspondaient, en réalité, à une forme de SJSR. Ainsi, en 1975, Ekbom émet l'hypothèse que douleurs de croissance et SJSR chez l'enfant sont deux concepts bien distincts mais que certains cas de SJSR aient pu être confondus avec des douleurs de croissance [51]. Cependant, tous les patients souffrant de douleurs de croissance ne sont pas atteints de SJSR. Il convient donc de pouvoir distinguer les formes de SJSR des douleurs de croissance et de pouvoir, le cas échéant, les traiter plus précocement. Pour cela, certaines caractéristiques ont été mises en évidence :

- Les sensations décrites dans le SJSR et les douleurs de croissance sont comparables : fourmillements, douleur, palpitations, lourdeur, tension, élancement, brûlures, crampes dans les jambes... Cependant, les douleurs de croissance entraînent, par définition, des sensations douloureuses, contrairement au SJSR, pour lequel ceci n'est pas toujours le cas.
- Tout comme dans le SJSR, les douleurs de croissance se manifestent principalement le soir ou la nuit, dans les jambes et entraînent souvent des troubles du sommeil [101, 102].
- Comme c'est le cas dans le SJSR, les massages, les traitements antalgiques et les mouvements permettent de soulager les douleurs de croissance. Cependant, l'expérience montre que peu d'enfants souffrant de douleurs de croissance éprouvent la nécessité de se lever et de marcher pendant la nuit afin de soulager leurs troubles [19].

IV.2.2. Chez le sujet âgé présentant des déficiences cognitives

Chez ces sujets, il est parfois plus difficile encore de détecter les signes d'un SJSR, en raison, le plus souvent, d'une déficience dans l'expression verbale des symptômes. Des critères spécifiques ont donc été mis en évidence et reposent essentiellement sur l'observation faite par l'entourage ou les soignants du comportement de l'individu.

Ainsi, chez le sujet présentant des déficiences cognitives, on conclut à un *probable* SJSR selon les critères essentiels suivants:

- Des signes d'inconfort siégeant dans les membres inférieurs tels que se frotter les jambes, les masser...
- Une activité motrice excessive dans les membres inférieurs : le sujet fait les cent pas, ne tient pas en place, se tourne et se retourne dans son lit, frappe le matelas avec ses jambes, dessine de petits cercles avec ses jambes, se frappe les pieds l'un contre l'autre, est incapable de rester assis sur une longue durée...
- Les signes d'inconfort ont lieu principalement au repos
- Les signes d'inconfort diminuent lors de l'activité
- L'augmentation d'activité motrice et les signes d'inconfort augmentent le soir ou la nuit et y sont plus accentués que dans la journée

Les critères suivants permettent d'appuyer le diagnostic en cas d'incertitude :

- La réponse aux traitements dopaminergiques
- L'existence d'antécédents familiaux rapportés par l'entourage de la personne
- Des signes de mouvements périodiques des membres
- L'existence de troubles du sommeil
- Une meilleure qualité de vie durant la journée que la nuit
- Un taux sanguin de ferritine anormalement bas
- L'existence d'une insuffisance rénale sévère
- L'existence d'un diabète
- L'existence avérée d'une neuropathie périphérique ou d'une radiculopathie

Le diagnostic différentiel s'avère également des plus délicats chez ce type de population, en raison de l'impossibilité pour ces patients d'exprimer précisément leurs troubles mais également en raison des pathologies propres à la personne âgée, qui peuvent présenter des caractéristiques communes avec le SJSR. Ainsi, parmi les pathologies pouvant entraîner des symptômes similaires, on distingue les pathologies articulaires, l'akathisie induite par les neuroleptiques, le prurit, les crampes, les troubles du sommeil induites par les démences, l'insuffisance vasculaire, les syndromes anxieux et dépressifs.

L'établissement du diagnostic de SJSR nécessite la présence de 4 critères fondamentaux :

- le besoin impérieux de mobiliser les membres inférieurs, souvent accompagné de sensations désagréables voire douloureuses.**
- L'apparition ou l'aggravation des troubles au repos**
- L'amélioration / la disparition des troubles par le mouvement**
- L'aggravation des symptômes en fin de journée ou durant la nuit**

La recherche de critères complémentaires s'avère parfois nécessaire afin de confirmer le diagnostic : la présence de PLM, l'existence d'une histoire familiale, la réponse aux traitements dopaminergiques...

Chez certaines populations, les troubles du SJSR sont exprimés de façon différente. Ainsi, chez l'enfant, on sera attentif à l'existence d'antécédents familiaux de SJSR et à la présence de difficultés scolaires. Chez la personne âgée présentant des déficiences cognitives, l'impossibilité pour le patient d'exprimer verbalement ses troubles doit conduire l'entourage à observer et savoir détecter les signes témoignant de l'inconfort lié au SJSR.

IV.3. Examens complémentaires

Actuellement, le diagnostic de SJSR est essentiellement basé sur les critères cliniques car la recherche de ceux-ci permet de mettre en évidence la grande majorité des cas. Cependant, certains examens peuvent s'avérer nécessaires pour confirmer le diagnostic lorsqu'il subsiste une incertitude ou à des fins de suivi thérapeutique.

IV.3.1. L'enregistrement polysomnographique du sommeil

L'enregistrement polysomnographique regroupe plusieurs enregistrements réalisés simultanément : un électroencéphalogramme (EEG), un électromyogramme (EMG) et un électro-oculogramme (EOG). Son intérêt dans le SJSR réside essentiellement dans la mise en évidence des PLMS et des perturbations du sommeil qu'ils engendrent. Cependant, cet examen s'avère également utile pour obtenir une mesure objective des troubles, contrairement à l'interrogatoire du patient.

L'EEG est l'examen principal de l'enregistrement polysomnographique. Il permet ainsi de mesurer les différences de potentiel entre les diverses aires corticales et d'obtenir un tracé des ondes cérébrales. Ces ondes cérébrales sont regroupées en 4 classes (alpha, bêta, thêta et delta) et permettent, entre autres choses, de caractériser chaque stade du sommeil.

L'EOG permet de caractériser l'activité oculaire. La mise en évidence de cette activité est essentielle car c'est par la présence de mouvements oculaires rapides (Rapid Eye movements ou REM) que l'on définit le sommeil paradoxal. A contrario, les mouvements oculaires lents sont caractéristiques de l'endormissement. Il permet, d'autre part, d'étudier les mouvements palpébraux, témoins de l'état de veille. Le principe de l'EOG est basé sur la différence de potentiel existant entre la cornée et la rétine, permettant ainsi d'enregistrer les mouvements du globe oculaire.

L'EMG permet, dans l'étude du SJSR, d'étudier les contractions musculaires essentiellement au niveau des muscles jambiers antérieurs mais également au niveau des membres supérieurs, mettant ainsi en évidence la présence de contractions musculaires, survenant de façon soutenue ou en bouffées, témoins de la survenue de PLMS.

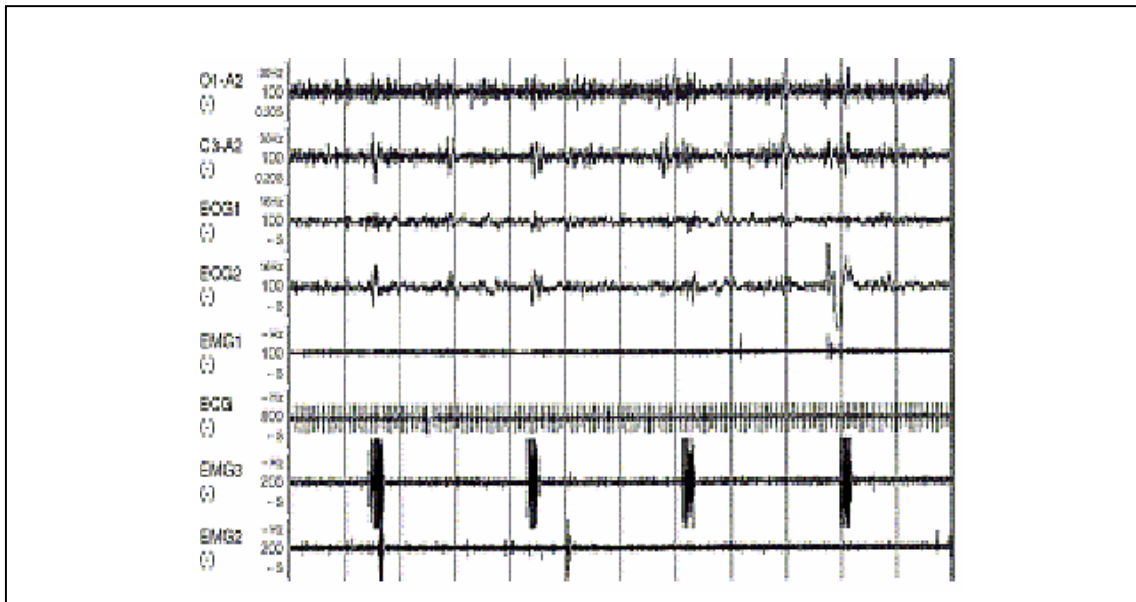


Figure 5 : Enregistrement polysomnographique mettant en évidence, à l'EMG, une activité motrice périodique et, à l'EEG, la présence de micro éveils correspondant à des PLMS [62]

L'enregistrement polysomnographique est réalisé en milieu hospitalier, dans des conditions définies. On procède généralement à deux enregistrements, durant deux nuits consécutives.

La polysomnographie représente la seule technique de mise en évidence des PLMS, d'où son intérêt dans l'étude du SJSR. En revanche, les perturbations éventuelles liées à la réalisation de tels examens en milieu hospitalier (modification des habitudes de sommeil du sujet, lieu inhabituel, conditions différentes...) peuvent entraîner une modification des paramètres et ainsi fausser les résultats.

IV.3.2. Le « suggested immobilization test » (SIT)

Deux critères apparaissent comme essentiels afin de poser le diagnostic de SJSR : la présence des troubles sensitivo-moteurs au repos et leur amélioration par le mouvement ainsi que leur apparition/aggravation le soir et la nuit. Ces deux caractéristiques peuvent être explorées par le SIT. Le SIT permet de quantifier les troubles sensitifs et moteurs induits par l'immobilité. L'examen est réalisé pendant la soirée et l'on soumet le sujet à une immobilisation forcée durant 1h, allongé à 45° et les jambes étendues. Pendant ce test, il est demandé au patient de ne pas effectuer de mouvements volontaires, de limiter au maximum les mouvements destinés à soulager les troubles sensitifs ressentis, de ne pas croiser les jambes... On limite également l'activité intellectuelle : le sujet ne doit ni lire, ni regarder la télévision, ce qui fausserait les résultats.

Le rôle de cet examen est le plus souvent de mesurer la sévérité des troubles sensitivo-moteurs et d'évaluer l'efficacité de la thérapeutique. Mais sa nécessité reste à démontrer. L'interrogatoire du patient étant généralement suffisant pour établir le diagnostic, le SIT pourrait montrer son utilité diagnostique dans les formes douteuses. Il subsiste cependant des incertitudes quant-aux paramètres les plus sensibles et spécifiques à mettre en évidence lors d'un SIT.

On effectue ainsi deux types de mesures : celle du nombre de PLMW, quantifié par EMG, au niveau des muscles tibiaux antérieurs, ainsi que le nombre de sensations décrites comme désagréables par les patients, mesurées sur une échelle analogique visuelle. Les PLMW présentent des caractéristiques très similaires aux PLMS mais surviennent lorsque le sujet est éveillé. Il s'agit, comme pour les PLMS, d'une succession d'au moins 4 mouvements caractérisés par l'extension du gros orteil, associée à une flexion du pied, parfois du genou et de la hanche. Ces mouvements durent généralement moins de 5 secondes mais peuvent être plus prolongés que les PLMS et l'on admet ainsi que leur durée peut varier de 0,5 à 10 secondes selon les individus. Le délai entre deux mouvements est, comme pour les PLMS, de 5 à 90 secondes [90]. Un indice de PLMW supérieur à 40/heure permet de différencier les sujets témoins des patients SJSR avec une spécificité et une sensibilité de 81% [99].

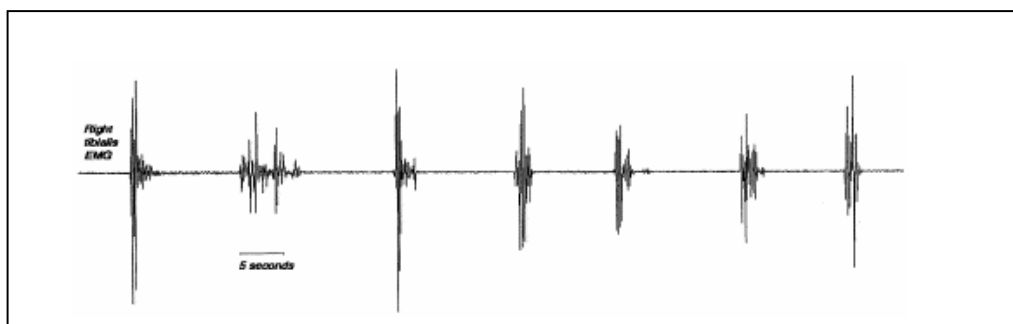


Figure 6 : Enregistrement des PLMW au cours d'un SIT par EMG

Le test est effectué durant la période où les symptômes sont généralement les plus sévères, c'est-à-dire après 21h. Plusieurs études ont montré que les symptômes sensitifs et moteurs atteignaient leur maximum aux alentours d'1h. Cependant, des variations peuvent être observées d'un patient à l'autre et il est, par conséquent, nécessaire de rechercher, pour chaque patient, l'heure à laquelle culminent les symptômes, afin de réaliser le SIT dans les meilleures conditions. Par ailleurs, dans les formes légères et moyennement sévères, dans lesquelles les troubles ne sont pas quotidiens, il est nécessaire d'effectuer le SIT un jour où le patient est symptomatique.

D'autre part, la sévérité du SJSR varie en fonction des patients, et il est donc nécessaire de rechercher le ou les paramètres les plus sensibles et spécifiques afin de quantifier cette sévérité. Il semble que la mesure de l'index de PLMW comporte la plus forte corrélation avec la sévérité du SJSR.

IV.3.3. L'actigraphie

Il s'agit d'une méthode de mesure de l'activité motrice, réalisée à l'aide d'un appareil ambulateur, l'actimètre, généralement porté au poignet non dominant. Cependant, il peut également être porté à la cheville, en position allongée, ce qui se révèle intéressant dans le diagnostic de PLMS. L'actimétrie permet d'évaluer la durée et les horaires de sommeil ainsi que le pourcentage de sommeil calme, la durée de plus longue période d'immobilité, le pourcentage de périodes actives, la durée de plus longue activité motrice et le nombre d'éveils d'une durée supérieure à 1 minute. Cette méthode comporte l'avantage d'être peu coûteuse et d'obtenir des enregistrements de longue durée, à domicile, d'où un meilleur reflet de l'activité veille/sommeil de l'individu. Par ailleurs, elle permet d'évaluer la somnolence diurne de l'individu, ce que ne permet pas la polysomnographie, et de mettre en évidence le rythme circadien des troubles. Cependant, l'actimétrie n'apporte qu'une évaluation approximative de l'heure de début du sommeil et donc de sa durée. D'autre part, l'enregistrement ne peut être réalisé qu'en l'absence de mouvements anormaux ou de tremblements marqués et l'on tente d'éliminer au maximum les vibrations liées aux transports ou à l'utilisation de machines.

Ces examens complémentaires constituent des méthodes objectives de diagnostic du SJSR, s'opposant par cela à l'interrogatoire du patient. La polysomnographie a pour but principal de détecter les mouvements anormaux survenant pendant le sommeil et d'évaluer les troubles du sommeil qui y sont associés. Le SIT permet d'évaluer la nature et l'intensité des troubles sensitifs et moteurs perçus par le patient. L'actigraphie, quant-à elle, rend possible l'estimation de l'activité veille/sommeil du sujet, mesurée sur la durée et reflète ainsi davantage les troubles ressentis par le sujet dans sa vie quotidienne. Ces outils sont utilisés dans les cas où le diagnostic est rendu difficile, par exemple chez l'enfant ou le sujet présentant des déficiences cognitives, ou encore afin d'évaluer l'efficacité d'un traitement.

IV.4. Diagnostic différentiel

La plainte première des patients souffrant de SJSR est représentée par des insomnies, associées à des troubles sensitifs. Comme nous l'avons vu précédemment, il est parfois difficile pour les patients de décrire avec exactitude la nature de ces troubles ; par conséquent, il convient de différencier le SJSR de plusieurs autres pathologies entraînant des troubles du sommeil, ainsi celles provoquant des troubles sensitifs et/ou moteurs.

- Diagnostic différentiel effectué devant une insomnie d'endormissement ou en cas de réveils nocturnes

	<i>Caractéristiques communes avec le SJSR</i>	<i>Caractéristiques du trouble</i>	<i>Critères permettant d'établir un diagnostic en faveur d'un SJSR</i>
<i>Syndrome anxieux</i>	Insomnie d'endormissement Anxiété liée à l'apparition des troubles sensitifs du SJSR	Terrain anxieux préexistant	Disparition rapide du syndrome anxieux en cas de traitement efficace du SJSR
<i>Trouble obsessionnel compulsif</i>	Insomnie d'endormissement	Rituel du coucher	Absence de rituel du coucher
<i>Troubles de l'hygiène veille-sommeil</i>	Insomnie d'endormissement liée à des activités inadéquates à proximité du coucher	Résolution avec la correction des habitudes de veille-sommeil	Mise en évidence d'une mauvaise hygiène du sommeil apparu secondairement aux troubles du SJSR
<i>Syndrome de résistance des voies aériennes supérieures</i>	Eveils répétés	Modifications ventilatoires au cours du sommeil : la réponse du système ventilatoire à l'augmentation de résistance des voies aériennes se traduit par des éveils à répétition	

Tableau 3 : Eléments de distinction entre SJSR et d'autres troubles responsables de perturbations du sommeil

➤ Diagnostic différentiel effectué devant l'apparition de troubles sensitifs

	Caractéristiques communes avec le SJSR	Caractéristiques du trouble	Critères permettant le diagnostic différentiel en faveur du SJSR
Insuffisance veineuse	Sensation de lourdeur des membres inférieurs	Aggravation des troubles à la marche et à la station debout Amélioration au repos	Atténuation et même disparition des symptômes par l'activité motrice
Artérite oblitérante des membres inférieurs	Troubles sensitifs	Aggravation des symptômes à la marche avec diminution du périmètre de marche	Circonstances d'apparition et de disparition des troubles : apparition au repos et amélioration par le mouvement Echo-doppler artériel normal
Douleurs neuropathiques	Troubles sensitifs à type de douleurs	Caractère permanent Pas de composante circadienne Non influencées par le mouvement	Douleurs intermittentes
“ Painful legs and moving toes “	Douleurs des pieds, à type de brûlure Amélioration par application d'eau chaude ou froide ou par la pression locale	Douleur intense, non soulagée par le mouvement ou la marche Pas de composante circadienne	Apparition au repos et amélioration par le mouvement
Crampes nocturnes	Douleur	Douleur soulagée par l'étirement du muscle concerné	
Douleurs de croissance chez l'enfant	Dysesthésies à type de douleur		
Akathisie induite par les neuroleptiques	Besoin d'être constamment en mouvement Incapacité à rester en position immobile assise ou debout	Paresthésies non prédominantes Pas de composante circadienne Absence d'amélioration par le mouvement Non prédominante aux membres inférieurs Amélioration en position couchée : absence d'insomnie	Amélioration par le mouvement

Tableau 4 : Eléments de distinction entre SJSR et autres troubles responsables de symptômes sensitifs

➤ Diagnostic différentiel devant l'apparition de troubles moteurs

	<i>Caractéristiques communes avec le SJSR</i>	<i>Caractéristiques du trouble</i>	<i>Critères permettant le diagnostic différentiel en faveur du SJSR</i>
Mouvements anormaux du sommeil		Non périodiques, contrairement aux PLMS	Périodicité
“Painful legs and moving toes”	Troubles moteurs Amélioration par application d’eau chaude ou froide ou par la pression locale	Mouvements non périodiques Diminution des troubles au cours du sommeil	Aggravation des troubles au repos et pendant le sommeil
Crampes nocturnes	Contractions musculaires	Contractions soutenues des muscles des jambes résultant de la contraction de ces muscles au cours d’un étirement Soulagées par la dorsiflexion du pied	Les PLM ont une durée plus courte, de l’ordre de 0,5 à 5 sec.
Myoclonies propriospinales	Contractions musculaires brusques survenant pendant la transition veille-sommeil Peuvent entraîner une insomnie sévère	Contractions non périodiques	Périodicité
Secousses hypnagogiques (Sursauts d’endormissement)	Flexion/extension des pieds et/ou orteils, survenant lors de la transition veille-sommeil	Absence de perturbation du sommeil ; Quasi physiologique Bilatéralité Courte durée Non périodiques	Insomnie fréquemment associée Parfois bilatéral mais souvent unilatéral Périodicité
Syndrome d’hyperplexie		Retrouvé chez le jeune enfant uniquement Survenue possible à la fois dans les états de veille et de sommeil	
Dystonies paroxystiques nocturnes		Crises épileptiques partielles, d’une durée de 15sec à 2 min Survenue pluriquotidienne	
Akathisie liée aux neuroleptiques		Paresthésies non prédominantes Pas de composante circadienne Pas d’amélioration par le mouvement	Troubles à prédominance nocturne Amélioration par le mouvement
Syndrome de résistance des voies aériennes supérieures	Secousses musculaires ressemblant aux PLMS	Eveils pouvant s’accompagner de secousses musculaires répétitives	Mesure des pressions oesophagiennes au cours du sommeil

Tableau 5 : Eléments permettant la distinction entre SJSR et autres pathologies à l’origine de troubles moteurs

Les caractéristiques du SJSR comportent des points communs avec de nombreuses pathologies. Cependant, la description précise des troubles, ainsi que leur caractère circadien, leur association avec des troubles du sommeil, et leur amélioration par le mouvement permet le plus souvent d'établir le diagnostic différentiel avec les autres pathologies comportant des troubles sensitivo-moteurs. Dans la plupart des cas, l'interrogatoire du patient suffit pour distinguer un SJSR. Cependant, il peut s'avérer utile d'effectuer un diagnostic par élimination, par la réalisation d'un écho-doppler ou d'un enregistrement polysomnographique.

V. Étiologies

V.1. Deux types de SJSR

On distingue deux types de SJSR : les formes idiopathiques, caractérisées par l'absence de causes identifiables, et les formes secondaires, au cours desquelles il est possible de mettre en évidence l'origine des troubles et ainsi, lorsque cela est possible, de l'éliminer.

Parmi les formes idiopathiques, il semblerait que 92% soient d'origine familiale.

Certains critères diffèrent significativement entre les formes familiales et les autres formes de SJSR :

- L'âge moyen d'apparition des troubles semble plus faible dans les formes idiopathiques: 25,9 vs. 29,2 ans selon une étude menée par Montplaisir et al. en 1997 [98], 30,9 ans contre 38,29 ans dans l'étude de Tison et al. en 2005 [127].
- La fréquence d'apparition des symptômes, plus élevée dans les formes familiales

L'étude de Walters et al. [147], ainsi que d'autres par la suite [6, 7], semblent donc démontrer que les formes familiales sont corrélées à un âge de survenue plus précoce de la maladie. Selon ces mêmes études, on observe une distribution bimodale de l'âge de survenue du SJSR chez les patients. Il est alors possible de classer les individus en 2 groupes:

- Groupe 1: - patients ayant souvent une histoire familiale de SJSR
 - âge de survenue précoce (généralement inférieur à 30 ans)
 - Sévérité des symptômes augmentant nettement avec l'âge ce qui suggère une évolution lente de la maladie
 - peu de corrélation entre la sévérité des troubles et le taux sanguin de fer
- Groupe 2: - Sans antécédents familiaux
 - Âge de survenue supérieur à 45 ans
 - Troubles sévères d'emblée, en lien avec une évolution rapide de la maladie
 - Sévérité souvent corrélée à la diminution du taux de fer sanguin.

L'âge de survenue des symptômes ainsi que la présence ou non d'une histoire familiale permettraient donc de présager de la sévérité du syndrome et l'on pourrait ainsi distinguer deux types de SJSR correspondant à des étiologies différentes. Cependant, malgré ces différences, la clinique de ces deux formes demeure similaire, laissant présager des bases physiopathologiques communes.

V.2. Formes idiopathiques

Les récentes études épidémiologiques réalisées en Europe ont montré une prévalence d'environ 8,5% de SJSR au sein de la population générale. Il est à noter que ces études furent, généralement, réalisées sur des sujets présentant des origines européennes pour la plupart d'entre eux et l'hypothèse d'une cause génétique a ainsi été émise.

Les formes familiales de SJSR ont depuis longtemps été étudiées. On doit la première description d'une telle forme à Oppenheim en 1923. En 1940, c'est le cas d'une femme enceinte, ayant également des antécédents familiaux de SJSR, qui est observé par Mussio-Fournier et Rawak. Ekbom, quant-à lui, estimait la fréquence des formes familiales à 1/3 des patients souffrant de SJSR et considérait que la transmission se faisait sur un mode autosomique dominant [49].

La prévalence des formes familiales est contestée, de 40 à 90% : cette variation semble liée à l'utilisation de méthodes différentes selon les études. [104, 147, 98, 155, 12].

V.2.1. Caractéristiques des formes familiales

a) Un risque accru pour l'entourage familial

Diverses études ont tenté d'évaluer, pour un parent au 1er degré (parent, frère ou soeur) ou pour un parent au 2nd degré d'une personne souffrant de SJSR, le risque d'être lui-même touché par le syndrome. Ainsi, il a été mis en évidence un risque de 25 à 40% pour ces sujets de développer un SJSR [104, 98, 147, 155].

D'autre part, on a tenté d'établir le lien entre l'âge de survenue du SJSR et le risque pour l'entourage de développer le syndrome. Les parents du 1er degré semblent avoir 6,7 fois plus de risque que les sujets n'ayant pas d'antécédents familiaux de SJSR. Ceci est vrai pour les parents de sujets ayant développé le SJSR avant 45 ans, démontrant une fois de plus que les formes familiales sont corrélées avec un âge de survenue plus précoce de la pathologie. En parallèle, les parents de sujets ayant développé le syndrome après 45 ans ont environ 2,9 fois plus de risque que les témoins. Ces chiffres, relativement faibles, semblent rejeter l'hypothèse d'un seul gène incriminé et sont en faveur d'une étiologie multifactorielle [6].

b) Formes familiales et grossesse

Dans les formes familiales de SJSR, il s'avère que la grossesse augmente l'intensité et la fréquence de survenue des troubles : lors d'une étude différenciant formes familiales et formes idiopathiques, 19,1% des femmes enceintes du groupe « formes familiales » ont observé une aggravation contre 2,6% des femmes n'ayant pas d'antécédents familiaux [155].

c) Etudes sur les jumeaux

Les études réalisées sur les jumeaux homozygotes permettent de mesurer l'influence du génotype ainsi que celle des facteurs environnementaux sur l'âge d'apparition des troubles, sur leur sévérité...

Selon l'étude réalisée par Desai et al., en 2004, sur des jumeaux homo- et hétérozygotes, il semble établi que la survenue et l'évolution du SJSR soient liés à la fois à des facteurs environnementaux mais aussi génétiques. Ainsi, on estime à 54% l'intervention d'un caractère héréditaire dans le SJSR [32].

L'étude de 12 paires de jumeaux monozygotes par Allen en 2001 a mis en évidence la présence de troubles concordants chez 83% des patients ainsi que la présence d'une histoire familiale de SJSR chez 11 des 12 paires de jumeaux étudiés. Par ailleurs, il ne semble pas y avoir de lien avec le sexe du parent ayant vraisemblablement transmis la pathologie, excluant ainsi l'hypothèse d'une transmission liée au sexe.

Au cours d'une étude réalisée par Ondo et al. en 1996, près de 10 des 12 paires de jumeaux retenues pour l'étude présentaient des troubles similaires. Cependant, on nota des variations parfois importantes quant à la sévérité et l'âge d'apparition des troubles entre jumeaux.

V.2.2. L'hypothèse génétique

Comme le montre l'étude de plusieurs familles touchées, il semble que la transmission génétique du SJSR ait lieu sur un mode autosomal dominant. Cependant, cette notion paraît contestée.

Plusieurs loci sont actuellement à l'étude afin de localiser le ou les gènes responsables des formes familiales du syndrome. Trois d'entre eux ont fait l'objet de recherches approfondies et sont localisés sur les chromosomes 12q, 14q et 9p. Il semble par ailleurs probable que des gènes localisés sur les chromosomes 3q, 4q, 5p et 6p puissent être à l'origine du SJSR. En outre, il est de plus en plus vraisemblable qu'il n'y ait pas un mais plusieurs gènes incriminés, comme c'est le cas pour d'autres troubles neurologiques à composante héréditaire telles que la maladie d'Alzheimer, les démences ou les migraines.

a) Chromosome 12 : locus RLS-1

Cette localisation fut la première identifiée et est actuellement la mieux documentée. Les études portant sur le bras court du chromosome 12 ont tenté de localiser le gène responsable du SJSR, à partir de familles comportant de nombreux membres touchés.

Ainsi, l'étude de Desautels et al. a mis en évidence, chez une famille franco-canadienne, une probable localisation entre les loci D12S1044 et D12S78. Dans cette région se trouve le gène codant pour la neurotensine (NTS), impliquée dans la régulation de la transmission dopaminergique. Les résultats obtenus d'après cette étude orientent vers une transmission autosomale récessive de la maladie, avec un grand nombre de sujets porteurs de la mutation (environ 25% de la population générale), ce qui expliquerait la fréquence rencontrée dans la population. Les réarrangements entre individus homozygotes et hétérozygotes pour le gène seraient

à l'origine des diverses expressions de la pathologie, des formes légères aux formes sévères [34]. L'étude réalisée en 2005 semble confirmer le rôle de ce locus dans la transmission du SJSR, orientant également vers une origine polygénétique [36].

Cependant, les résultats de cette étude semblent contestés et l'on tend de plus en plus vers l'implication de plusieurs gènes dans la genèse du SJSR, ainsi que vers l'intervention de facteurs environnementaux, ce qui pourrait également expliquer la variété de formes cliniques observées. D'autre part, les études réalisées ultérieurement sur d'autres familles ne mettent pas en évidence cette localisation sur le chromosome 12, et ceci, quel que soit le mode de transmission envisagée, dominant ou récessif [18].

b) Chromosome 14 : locus RLS-2

Plus récemment a été mis en évidence un possible lien entre le SJSR et un locus situé sur le bras court du chromosome 14. Ainsi, en 2003, Bonati et al. ont identifié, au sein d'une famille italienne, et sur 3 générations, la présence d'un locus impliqué dans le SJSR, et situé entre les loci D14S70 et D14S1068. Cette localisation est en faveur d'une transmission autosomale dominante de la maladie mais elle contient plus de 60 gènes différents [18]. Cette mise en évidence n'exclut pas le rôle d'autres loci dans le SJSR, notamment ceux identifiés sur le chromosome 12: ces derniers pourraient être à l'origine des variations observées dans le SJSR en terme de sévérité, d'âge de début des symptômes...

c) Chromosome 9 : locus RLS-3

La localisation d'un gène de susceptibilité pour le SJSR sur le bras long du chromosome 9 a été observée pour la première fois par l'équipe de S. Chen, en 2004. La transmission de ce gène apparaît comme dominante et le locus mis en évidence est le 9p24-22, comportant plus de 100 gènes. Trois ont été plus particulièrement étudiés : le gène codant pour la protéine MUPP1, intervenant dans la transmission sérotoninergique, celui codant pour le transporteur du glutamate EAAC1 et celui codant pour une sous-unité des canaux potassiques. Cependant, il n'a, à ce jour, été observé aucune mutation sur ces gènes pouvant expliquer le lien avec la survenue d'un SJSR [22].

V.3. Formes secondaires

V.3.1. *La carence martiale*

La présence d'une diminution du fer sérique chez les patients souffrant de SJSR a pour la première fois été rapportée par Ekbom dans les années soixante. Il mit ainsi en évidence cette diminution chez 25% des patients.

Plusieurs études portant sur le lien entre carence en fer et SJSR ont mis en évidence l'association entre stock de fer réduit et SJSR, qu'il coexiste ou non une anémie. La sévérité de la pathologie semble par ailleurs corrélée à l'importance du déficit en ferritine sérique.

La corrélation entre déficit ferrique et SJSR sera abordée de façon plus approfondie dans le chapitre « Rôle du métabolisme du fer dans le SJSR ».

Différentes circonstances peuvent mener à une carence ferrique, telles que la grossesse ou les dons de sang répétés.

a) La survenue ou l'aggravation du SJSR pendant la grossesse

De manière générale, la grossesse se révèle comme un facteur déclenchant ou aggravant du SJSR. Ainsi, on observerait l'apparition d'un SJSR chez 20 à 30% des femmes enceintes, ce trouble disparaissant ou s'amenuisant après l'accouchement dans 85% des cas [82]. D'autre part, une étude réalisée sur des femmes italiennes, par Manconi et al., révèle que parmi les femmes déjà atteintes de SJSR avant leur grossesse, 11% observaient une amélioration de leurs symptômes au cours de leur grossesse, 28% ne voyaient aucun changement et 61% éprouvaient une aggravation de leur SJSR. Cette aggravation survenait généralement au cours du 3ème trimestre et disparaissait peu-à-peu dans les 6 mois après l'accouchement pour 95% de ces femmes [84]. D'autre part, l'étude menée par Berger et al., en Allemagne, met en évidence une prévalence chez la femme nullipare équivalente à celle observée chez l'homme ; cette prévalence augmenterait avec le nombre d'enfant [16].

Afin de mettre en évidence le lien entre la grossesse et l'apparition ou l'aggravation des symptômes, on a réalisé chez ces femmes un bilan métabolique montrant une diminution de

l'hémoglobine et du VGM, témoins d'une diminution des réserves en fer. La carence en fer serait donc le fil conducteur entre la grossesse et l'exacerbation des symptômes durant cette période.

D'autre part, l'équipe de Mansoni a incriminé les modifications hormonales comme étant à l'origine de ces troubles.

b) Les dons de sang répétés

Ces dons de sang sont susceptibles d'entraîner une carence martiale, voire une anémie, chez les sujets possédant de faibles réserves en fer. Ainsi, une étude menée en 2003 a mis en évidence la présence d'un SJSR chez certains donneurs réguliers. Parmi les 8 patients étudiés, 4 présentaient une anémie avérée. Pour tous, les troubles du SJSR avaient débuté dès les premiers dons de sang et ont persisté, à raison de 3 dons ou plus par an, depuis au moins 3 ans. Ces symptômes ont progressivement régressé suite à l'administration d'une supplémentation ferrique [120].

Une étude de plus grande ampleur menée par Ulfberg et al., en 2003, aboutit à des conclusions similaires. Menée chez des donneurs réguliers de sang (en moyenne, 1,9 dons par an), cette étude a mis en évidence une prévalence plus importante du SJSR chez ces patients [139].

V.3.2. *L'insuffisance rénale sévère*

Le SJSR et les mouvements périodiques du sommeil représentent les causes les plus fréquentes d'insomnie chez les sujets insuffisants rénaux. On a ainsi observé que le SJSR touchait 20 à 60% des patients présentant une insuffisance rénale chronique sévère, traitée par hémodialyse, soit un risque 2 à 6 fois plus important que chez les témoins [160 ; 70]. Cette augmentation de prévalence est accompagnée d'une augmentation de la mortalité dans les 2 à 5 ans [160]. Par ailleurs, il semble que les formes de SJSR observées chez le sujet dialysé présentent une sévérité supérieure, avec une fréquence plus importante des symptômes au cours de la journée. D'autre part, les patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale voient leurs troubles régresser en 1 à 3 semaines après la greffe [163, 158].

De même qu'au cours d'une grossesse, l'insuffisance rénale sévère est souvent corrélée à une carence martiale, ce qui expliquerait la survenue des troubles du SJSR au cours de cette pathologie. Ces patients présentent ainsi un taux d'hémoglobine inférieur à celui des sujets indemnes de SJSR et la supplémentation en fer ou l'apport d'érythropoïétine chez ces sujets entraîne la réduction des troubles du SJSR. Cependant, l'association entre SJSR et insuffisance rénale terminale est remise en cause et les études peuvent s'avérer difficiles en raison de la supplémentation systématique en fer administrée à ces patients.

V.3.3. Les polyneuropathies

On observe une neuropathie, au sens large, dans plus de 30% des cas de SJSR: il peut s'agir de radiculopathies, de myélopathies ou de neuropathies périphériques, le plus souvent axonales.

Dans les cas de neuropathies sensitives infracliniques, les patients décrivent souvent leurs troubles comme une sensation de brûlure des membres inférieurs, survenant durant la nuit. Afin de confirmer le diagnostic, un EMG est nécessaire. Le diagnostic de ces neuropathies est particulièrement utile, conditionnant ainsi le choix du traitement.

Au cours des observations effectuées par Ekbom en 1945, celui-ci nota l'existence de 2 formes de SJSR : l'une entraînant des douleurs et l'autre majoritairement caractérisée par des dysesthésies. L'étude de Polydefkis et al., en 2000, a tenté d'établir un lien entre la présence de douleurs au cours du SJSR et d'éventuelles neuropathies. Ainsi, il semble que les formes algiques de SJSR soient corrélées à la présence d'une neuropathie touchant les fibres de petit calibre, chez environ 80% des sujets étudiés. Les symptômes ressentis sont à type de brûlures et de douleurs et ces patients présentent fréquemment des troubles de la perception du chaud et du froid. Au cours de cette étude, on a découvert l'existence d'une telle neuropathie chez 5 des 8 patients souffrant d'un SJSR associé à une neuropathie. A noter que ces neuropathies sont fréquemment corrélées à un âge tardif de survenue du SJSR ainsi qu'à l'absence d'antécédents familiaux, contrairement aux neuropathies touchant les fibres de gros calibre, sans lien manifeste avec l'âge de survenue des troubles ou avec la présence ou non d'antécédents [110].

Les neuropathies touchant les fibres de petit calibre peuvent passer inaperçues à l'examen clinique. Ainsi, un SJSR de survenue tardive et présentant une évolution rapide est parfois l'indicateur permettant de mettre en évidence une telle neuropathie. Une biopsie pourrait donc s'avérer utile chez les patients se plaignant d'un SJSR de survenue tardive, associé à des douleurs.

Cette relation entre SJSR et neuropathies pourrait également expliquer l'association du SJSR à des pathologies comme le diabète.

Cependant, les études de prévalence à ce sujet diffèrent : ainsi, les études réalisées sur des patients diabétiques retrouvent une prévalence de SJSR souvent similaire entre sujets diabétiques et sujets contrôles et parfois même une prévalence inférieure. La question d'un lien entre neuropathies et SJSR n'est donc pas encore élucidée.

V.3.4. Les étiologies médicamenteuses

Les traitements le plus souvent incriminés semblent être les antidépresseurs, tricycliques et inhibiteurs spécifiques de la recapture de sérotonine, le lithium, les antagonistes dopaminergiques, les xanthines et les neuroleptiques.

V.3.5. La maladie de Parkinson

Bien qu'aucun lien ne soit clairement établi entre SJSR et maladie de Parkinson, plusieurs études ont établi qu'environ 20% des patients atteints de maladie de Parkinson présentent des troubles importants du sommeil, dont la nature ressemble aux troubles du SJSR. Ainsi, les patients parkinsoniens présentent fréquemment des troubles sensitifs, à type de douleurs ou de sensations désagréables (engourdissements, picotements...), survenant au repos ou durant la nuit et associés à un besoin impérieux de bouger les membres, notamment lorsque l'action de la L-DOPA touche à sa fin (phénomène de « fin de dose »).

Deux hypothèses pourraient expliquer ces chiffres:

- soit SJSR et maladie de Parkinson présentent une caractéristique commune qu'est la diminution de la transmission dopaminergique. Cependant, il s'agit, dans la maladie de Parkinson, d'une dégénérescence des neurones dopaminergiques, ce qui n'est aucunement le

cas de l'atteinte dopaminergique au cours du SJSR. D'autre part, le taux de DAT (transporteur de la dopamine), paramètre précocement diminué dans la maladie de Parkinson, ne semble pas modifié au cours du SJSR. Par conséquent, si SJSR et maladie de Parkinson partagent cette caractéristique commune qu'est la diminution de la transmission dopaminergique, l'origine de ce dysfonctionnement diffère entre les deux pathologies [84].

- soit les traitements par lévodopa utilisés dans la maladie de Parkinson entraînent, à plus ou moins long terme, un phénomène d'augmentation, c'est-à-dire, dans ce cas, l'apparition de symptômes du SJSR et des fluctuations de l'effet de cette substance sur les troubles moteurs.

Cependant, l'étude d'un SJSR chez les patients parkinsoniens est souvent rendue difficile par l'utilisation de traitements antiparkinsoniens, d'autant plus que les posologies utilisées sont largement supérieures à celles utilisées dans le traitement du SJSR. Lorsqu'un sevrage en traitement dopaminergique était possible, on a observé, au cours d'études réalisées chez des patients parkinsoniens, des index de PLM et de PLMA significativement supérieurs aux valeurs rencontrées chez les sujets témoins.

V.4. Mise en évidence de l'étiologie d'un SJSR

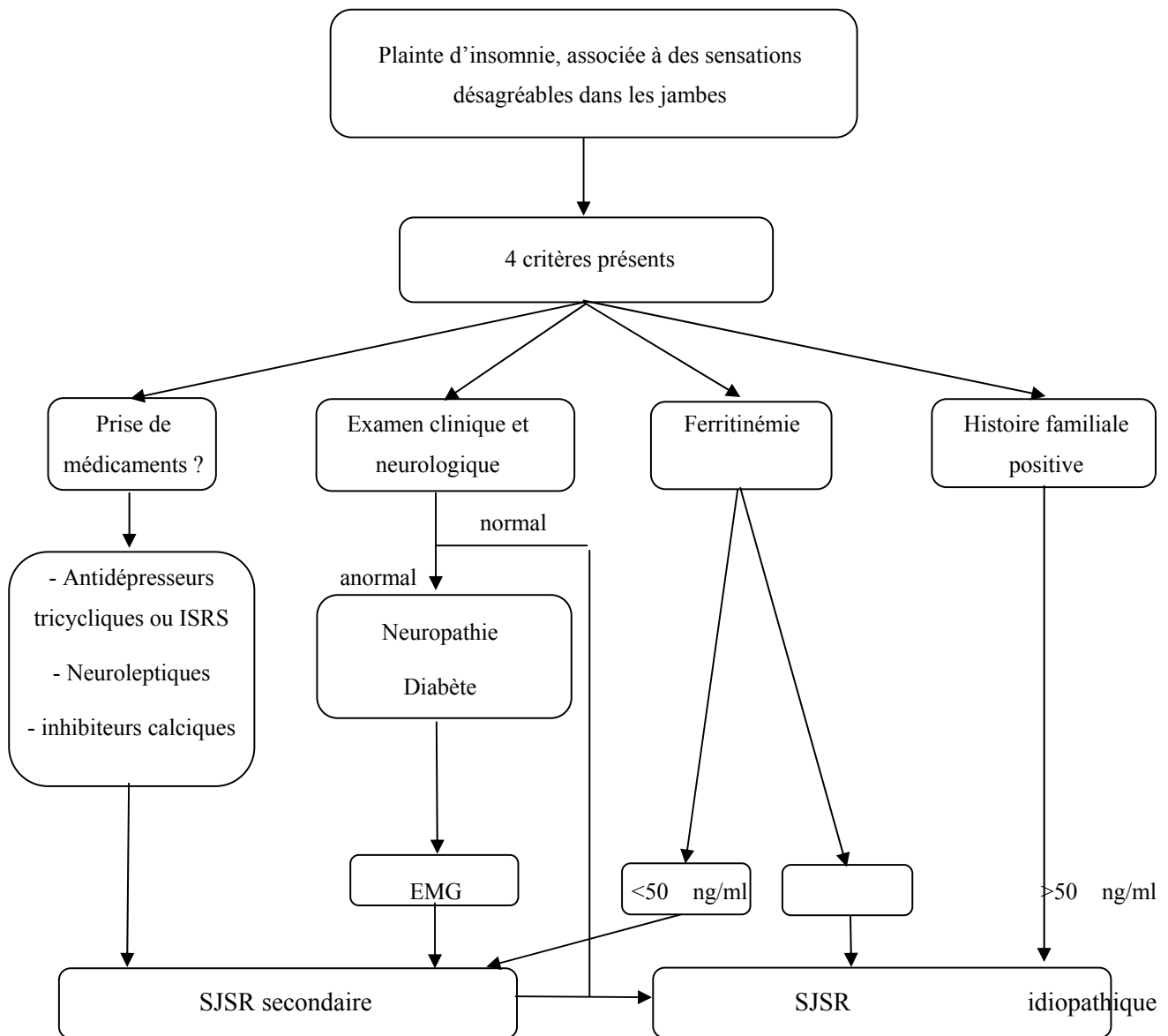


Figure 7: Conduite à tenir pour la recherche de l'étiologie d'un SJSR

La prise en charge de tout patient souffrant de SJSR passe donc par la recherche systématique d'une carence martiale, d'un diabète, d'une neuropathie ou d'une insuffisance rénale.

On distingue deux types de SJSR : les SJSR d'origine idiopathique, parmi lesquels on dénombre un taux élevé de formes familiales, et les SJSR d'origine secondaire.

Les SJSR idiopathiques sont caractérisés par l'absence de cause identifiable au SJSR. La majeure partie de ces formes est d'origine familiale et l'on a, à ce jour, mis en évidence trois principaux loci pouvant comporter des gènes de prédisposition au SJSR : ils se situent sur les chromosomes 12q, 14q et 9p. Cependant, aucun lien n'a encore été observé entre ces loci et la physiopathologie du SJSR.

Les SJSR secondaires sont à relier à des causes identifiables. Ils apparaissent en général chez le sujet de plus de 45 ans et l'évolution de la pathologie s'avère rapide. La carence martiale, l'insuffisance rénale sévère ainsi que l'emploi de certains médicaments sont des causes identifiées de SJSR. Quant aux polyneuropathies et à la maladie de Parkinson, on ne sait encore si elles présentent un lien causal avec le SJSR.

VI. Troubles associés

La mise en évidence de ces troubles est un élément essentiel lors du diagnostic et de la prise en charge du SJSR. En effet, l'évaluation de l'impact de cette pathologie sur la qualité de vie des patients permet d'adapter au mieux le traitement. On prend ainsi en compte non seulement la sévérité des symptômes mais surtout les conséquences de ceux-ci sur leur vie sociale et professionnelle.

VI.1. Insomnie et somnolence diurne

L'insomnie est la conséquence majeure du SJSR et peut s'avérer sévère et résistante aux traitements habituels. Ainsi, le SJSR est responsable d'insomnies, d'une fatigue diurne et d'une altération de la qualité de vie, affectant plusieurs nuits par semaine chez 2% des français. On retrouve ainsi des difficultés d'endormissement chez 68,6% des patients et 60% se plaignent d'éveils nocturnes supérieurs à 3 fois par nuit. Près de la moitié des patients rapportent une durée de sommeil inférieure à 5 heures par nuit.

VI.1.1. Physiologie du sommeil

Le sommeil est une altération de la conscience ou une inconscience partielle à laquelle on peut mettre fin par une stimulation. On distingue deux types de sommeil : le sommeil lent et le sommeil paradoxal, qui diffèrent par de nombreux paramètres physiologiques.

Le sommeil de l'adulte se décompose en cycles, comprenant chacun une phase de sommeil lent et une phase de sommeil paradoxal. Chaque cycle dure de 60 à 90 minutes. Le sommeil débute par la phase 1 du sommeil lent, d'une durée de quelques minutes. Vient ensuite le stade 2 durant 10 à 25 minutes. Puis les stades 3 et 4, d'une durée de 20 à 40 minutes. Apparaît alors le sommeil paradoxal, dont la durée augmente au fur et à mesure des cycles, tandis que l'on observe une diminution de la durée du sommeil lent.

Le sommeil lent survient 30 à 45 minutes après l'endormissement et se compose de 4 stades, divisés en deux étapes: le sommeil lent léger (stades 1 et 2) et le sommeil lent profond (stades 3 et 4) :

- Le sommeil lent léger:

- **Stade 1** : Les yeux sont fermés. Le sujet est en somnolence. Les paramètres vitaux tels que la température corporelle, la respiration, le pouls et la tension artérielle sont normaux. Les mouvements des yeux sont lents. Le tonus musculaire est légèrement plus faible que durant l'éveil. A l'EEG, on observe des ondes alpha, caractéristiques d'un état de veille et de relaxation mentale. Celles-ci sont peu à peu remplacées par des ondes thêta, irrégulières. Si un stimulus intervient chez l'individu, l'éveil est immédiat.
- **Stade 2** : L'EEG devient irrégulier avec l'apparition de fuseaux de sommeil ou spindels et de complexes K. On observe également quelques ondes delta, caractéristiques du sommeil profond. Le réveil est plus difficile.

- le sommeil lent profond:

- **Stade 3** : Le sommeil devient plus profond. A l'EEG, les ondes delta augmentent. On observe une diminution des paramètres vitaux et les muscles squelettiques sont décontractés. Durant cette phase, l'individu est sujet aux rêves.
- **Stade 4** : À l'EEG, on observe les ondes delta. Les paramètres vitaux sont au plus bas et la motilité digestive augmente. Les muscles squelettiques sont décontractés mais le sujet change de position toutes les 20 minutes environ. A ce stade, le réveil devient difficile.

Le sommeil paradoxal survient environ 90 minutes après l'endormissement. Il est le siège de la plupart de nos rêves. Sur l'EEG, on distingue des ondes thêta. A l'EOG, les mouvements oculaires sont rapides : c'est le stade REM (Rapid Eye Movement). Pendant ce stade, les mouvements de la plupart des muscles squelettiques sont inhibés. C'est ce mécanisme inhibiteur qui empêche d'effectuer en réalité les mouvements que nous accomplissons en rêve.

VI.1.2. Etude du sommeil: la polysomnographie

La polysomnographie regroupe trois examens, réalisés simultanément pendant le sommeil: un électroencéphalogramme, un électro-oculogramme et un électromyogramme. Son rôle est essentiel dans la détection des PLM mais apparaît comme facultatif lors du diagnostic de SJSR, celui-ci étant principalement établi sur des symptômes cliniques.

VI.1.3. Phases du sommeil entravées par le SJSR

Les troubles du SJSR lui-même semblent principalement affecter l'endormissement. Ainsi, 68,6% des patients atteints de SJSR éprouvent des difficultés d'endormissement, liées aux sensations désagréables ressenties au repos, obligeant les patients à des mouvements volontaires, mais également dues aux mouvements involontaire (PLMW). Par ailleurs, une fréquence élevée de patients présente des réveils nocturnes associés à une impossibilité de se rendormir avant plusieurs heures. C'est le plus souvent cette insomnie qui conduit les patients à consulter un médecin. On évalue alors cette insomnie, notamment à l'aide d'échelles telles que l'index de qualité du sommeil de Pittsburgh (Annexe 2) ou à l'aide d'études polysomnographiques évaluant l'efficacité du sommeil, définie par le rapport du temps total de sommeil sur la période de sommeil (intervalle entre le premier endormissement et le dernier éveil).

Les PLM semblent, quant-à eux, être davantage à l'origine d'une fragmentation du sommeil. Ainsi, les PLMS surviennent durant les phases de sommeil lent. Cependant, il n'est actuellement pas démontré qu'ils puissent avoir un rôle direct dans la survenue d'une insomnie ou d'une somnolence diurne. Par conséquent, il ne semble pas utile de les traiter systématiquement. On tentera donc de supprimer ces PLMS uniquement lorsque le patient (ou son conjoint) les perçoit durant son sommeil. Par ailleurs, les PLMA interrompent la continuité du sommeil, entraînant l'éveil ou le passage à un stade de sommeil plus léger, au détriment d'un sommeil plus profond et plus réparateur.

VI.1.4. Somnolence diurne et SJSR

L'évaluation de la somnolence diurne consécutive à ces troubles du sommeil peut être effectuée grâce à l'échelle de cotation d'Epworth (Annexe 3). Ce test permet d'estimer la capacité du sujet à somnoler ou à s'endormir dans 8 situations de la vie quotidienne. Chaque question comporte une cotation de 0 à 3, le score 3 correspondant à la probabilité maximale de s'endormir. Cependant, contrairement aux expériences de privation du sommeil, le SJSR n'est pas systématiquement associé à une somnolence diurne. Les patients rapportent même l'impossibilité d'un sommeil diurne dans le but de récupérer d'un manque de sommeil nocturne. Certains estiment leur activité telle que s'ils avaient bu de grandes quantités de café.

VI.1.5. Particularités de l'alternance veille-sommeil chez le patient atteint de SJSR

Les états d'éveil et de sommeil sont la résultante d'un équilibre entre pression de sommeil et pression d'éveil. Il semble que la pression de veille soit suffisamment élevée au cours du SJSR pour contrecarrer la pression de sommeil induite par l'insomnie. Ce que l'on peut qualifier d'état « d'hyperéveil » suivrait également un rythme circadien, avec un minimum d'intensité en début de matinée, permettant aux patients de rattraper en partie le manque de sommeil nocturne par un lever tardif lorsqu'ils en ont la possibilité. Il présenterait son maximum dans la soirée et en début de nuit, entraînant les difficultés d'endormissement. Cependant, la pression de sommeil étant également maximale en soirée, l'équilibre entre pression du sommeil et pression de veille conduit parfois à l'endormissement rapide du patient, suivi d'un éveil précoce et d'une insomnie de début de nuit. Cette hypothèse permettrait, en outre, d'expliquer le maintien d'un état d'éveil chez des patients présentant pourtant un manque de sommeil et une asthénie [106].

VI.2. Lien entre SJSR et troubles d'hyperactivité avec déficit de l'attention (ADHD)

Le SJSR et les mouvements périodiques des membres présentent des caractères communs avec les troubles d'hyperactivité avec déficit de l'attention (ADHD), troubles que l'on retrouve à la fois chez l'enfant et l'adulte.

Les troubles d'ADHD rencontrés chez l'enfant entraînent des manifestations diurnes tels qu'un comportement impulsif ou des difficultés de concentration. Mais il existe également des manifestations nocturnes de l'ADHD. Ainsi, il apparaît que nombre d'enfants ADHD présentent des troubles du sommeil tels que difficultés d'endormissement, fréquence de réveils nocturnes supérieure à 2 par nuit, augmentation de la fréquence des PLMS et mauvaise qualité du sommeil entraînant une somnolence diurne. Ainsi, une étude polysomnographique menée chez 14 enfants présentant un ADHD met en évidence un taux de PLMS supérieur à 5 par heure chez 64% d'entre eux (vs aucun cas chez les sujets témoins). Par ailleurs, 21% de ces enfants présentent une forme sévère, avec un taux de PLMS supérieur à 20 par heure. La plupart de ces PLMS sont associés à des éveils nocturnes. D'autre part, il a été observé que les enfants présentant un ADHD associé à des PLMS avaient un sommeil écourté de 43 minutes par nuit en moyenne, avec un délai d'endormissement supérieur à 30 minutes. Enfin, la fréquence de SJSR chez les parents d'enfants ADHD était plus importante que chez les parents des sujets contrôle : 32% vs 0%. L'hypothèse relevée est en faveur de l'apparition d'un ADHD liée aux éveils répétés entraînés par les PLMS. L'explication d'un tel lien pourrait également être génétique, en raison de l'existence d'un dysfonctionnement dopaminergique retrouvé dans les deux pathologies [109]. Par la suite, une étude réalisée par Konofal et al. a également mis en évidence une augmentation significative des PLMS chez les enfants ADHD, qui, paradoxalement, ne semble pas entraîner de modifications des paramètres du sommeil [75].

Le métabolisme du fer chez les enfants ADHD a été étudié et a permis de mettre en évidence une diminution importante de la ferritine sérique (23 +/- 13 ng/ml vs 33 +/- 22 ng/ml). Ainsi, 84% des enfants ADHD présentaient un taux sanguin de ferritine inférieur à la normale (vs 18% des enfants témoins). D'autre part, il semblerait que l'importance de la diminution de la ferritine sérique soit corrélée à la sévérité de l'ADHD et qu'une supplémentation en fer permet une amélioration significative du comportement chez l'enfant [77].

Les études réalisées chez l'adulte semblent démontrer une occurrence plus importante de ADHD chez les patients présentant un SJSR. Ainsi, 26% des sujets atteints de SJSR présentaient

des symptômes de ADHD (vs 6% chez les sujets atteints d'insomnie sans SJSR et 5% chez les sujets contrôles). Par ailleurs, le score IRLSSG des patients ADHD était sensiblement plus élevé que chez les sujets sans ADHD, mettant ainsi en évidence une sévérité accrue du SJSR chez les sujets hyperactifs. Inversement, la sévérité du ADHD semble plus élevée chez les patients atteints de SJSR que chez les sujets témoins. Aucun lien n'est établi avec certitude entre ADHD et SJSR. Cependant, on peut aisément imaginer que l'inconfort entraîné par le SJSR et la nécessité de bouger pour mettre fin aux troubles puissent mener les patients à l'hyperactivité et à un défaut d'attention. Toutefois, les études manquent encore pour le prouver [144].

ADHD et SJSR pourraient présenter une physiopathologie similaire, corrélée à un déficit central en dopamine, ce qui permettrait d'expliquer la prévalence importante du SJSR chez les patients souffrant d'ADHD. Ainsi, le méthylphénidate, utilisé dans le traitement de l'ADHD, agit par un effet agoniste sur le système dopaminergique, de même que les traitements utilisés dans le SJSR. Une seconde hypothèse coexiste, selon laquelle les troubles du sommeil engendrés par le SJSR et les PLMS associés seraient à l'origine des symptômes d'hyperactivité avec déficit de l'attention. Une troisième hypothèse peut être considérée, selon laquelle l'inconfort provoqué par le SJSR durant l'état de veille peut être la cause d'un comportement d'hyperactivité et de troubles d'attention. En tous les cas, il semble utile d'étudier, chez les patients souffrant d'ADHD, à la fois les symptômes diurnes mais également les symptômes nocturnes, afin de rechercher un éventuel SJSR associé et de traiter les troubles du sommeil tels que les PLMS.

VI.3. Fluctuations tensionnelles et risque cardiovasculaire

La corrélation entre SJSR et augmentation du risque cardiovasculaire a depuis peu fait l'objet d'études approfondies [138, 108]. L'étude de la pression artérielle notamment, chez des patients souffrant de SJSR, associé à des PLMS et à des PLMS associés à des épisodes d'éveil, a récemment mis en évidence l'apparition de variations tensionnelles nocturnes chez ces sujets. Ainsi, on a observé, au cours des épisodes de PLMS, une augmentation significative de la pression artérielle, de l'ordre de 22 mm Hg pour la pression systolique et 11 mm Hg pour la pression diastolique. En outre, cette augmentation s'est avérée plus importante encore lorsque les PLMS étaient accompagnés d'éveils et d'autant plus que ces éveils étaient prolongés. Par ailleurs, l'augmentation de la tension artérielle est corrélée au nombre d'années d'évolution de la pathologie

ainsi qu'à un âge plus avancé du sujet atteint. L'apparition de telles variations tensionnelles, survenant durant le sommeil, associées à l'âge et aux autres facteurs de risque peut par conséquent être à l'origine d'un risque accru de pathologies cardiovasculaires [108]. Des études complémentaires s'avèrent nécessaires afin de mettre en évidence une possible diminution du risque cardiovasculaire associé au SJSR suite à l'administration de traitements, notamment dopaminergiques. D'autre part, il serait intéressant d'étudier l'impact cardiovasculaire du SJSR chez des patients présentant des troubles cardiaques pré-existants et une surveillance accrue de ces patients peut par conséquent s'avérer nécessaire.

VI.4. Migraines

Parmi les patients souffrant de migraines, 1/3 présenteraient également des troubles caractéristiques du SJSR. De récentes études démontrent qu'un possible lien existerait entre SJSR et migraine, de par la localisation, très proche, des gènes de susceptibilité de ces pathologies sur le chromosome 14q. D'autre part, l'association à des pathologies comme les neuropathies périphériques se retrouve dans les deux cas. Enfin, il existe, dans ces deux pathologies, un dysfonctionnement au niveau du cortex occipital, entraînant une anomalie de l'excitabilité corticale [115].

VI.5. Difficultés socio-professionnelles

Les conséquences du SJSR sur l'humeur des patients, sur leur qualité de vie sociale, personnelle et professionnelle représentent une gêne majeure pour ces derniers. Le patient évitera les situations susceptibles de faire apparaître ou d'aggraver les troubles tels que les longs dîners, les sorties au cinéma ou au théâtre... De même, les longs voyages en voiture, en train ou en avion peuvent devenir sources d'aggravation des symptômes, nécessitant souvent l'adaptation du traitement. Par ailleurs, il s'avère fréquent que les conjoints eux-mêmes se plaignent de l'agitation motrice nocturne survenant chez le patient SJSR. L'estimation de cet impact sur la qualité de vie permet l'évaluation de la gravité de la pathologie.

L'impact du SJSR sur la qualité de vie a été comparé à celui d'autres pathologies chroniques, via l'utilisation de questionnaires tels le SF-36 (Annexe 4). Ce questionnaire permet

d'évaluer la qualité de vie ressentie par le patient et peut être utilisé dans de nombreuses pathologies susceptibles d'entraver ses activités quotidiennes. Il s'est ainsi avéré que 7 des 8 items de ce test étaient altérés au cours du SJSR. Par ailleurs, l'impact de cette pathologie sur la qualité de vie s'est avéré plus important que l'impact du diabète ou de pathologies cardiovasculaires (insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde, angor) pour la majorité des items étudiés [1].

D'autre part, le manque chronique de sommeil, associé à une diminution de la qualité de vie, peut entraîner des épisodes dépressifs ainsi qu'une anxiété accrue. Ainsi, une étude menée par Winkelmann et al. en 2005 met en évidence un risque accru d'épisodes dépressifs et de phénomènes d'anxiété chez les patients atteints de SJSR [159]. Par ailleurs, lors d'une autre étude réalisée sur le sujet, il s'est avéré que les formes sévères à très sévères de SJSR étaient corrélées à un taux important de troubles évoquant des épisodes dépressifs. Parmi les symptômes les plus fréquents, on relevait essentiellement une diminution du temps de sommeil, une perte de dynamisme et des difficultés rencontrées sur le plan professionnel, trois paramètres pouvant par ailleurs être directement corrélés aux troubles du sommeil, indépendamment de toute atteinte de l'humeur. Cependant, les autres critères d'étude de la dépression n'étaient peu ou pas présents. Il semble donc qu'on ne puisse établir un lien de causalité entre dépression et SJSR chez les patients atteints de SJSR, les troubles rencontrés pouvant être essentiellement attribués aux perturbations du sommeil [69].

Les conséquences du SJSR sur la santé des patients peuvent être multiples. L'insomnie et un sommeil de médiocre qualité sont les plaintes premières des sujets, au point qu'ils masquent parfois le diagnostic. Par ailleurs, on a observé une fréquence élevée de phénomènes d'hyperactivité avec déficit de l'attention chez les enfants mais aussi les adultes souffrant de SJSR. Cependant, on ne sait quel lien causal relie ces deux pathologies. Récemment a été mis en évidence un risque cardiovasculaire accru chez les sujets souffrant de SJSR, en lien avec l'augmentation de la pression artérielle. Enfin, une fréquence élevée de migraines et de difficultés socio-professionnelles peut être corrélée à la présence du SJSR.

MECANISMES DE LA PATHOLOGIE ET TRAITEMENTS

I. Physiopathologie

I.2. Principales structures cérébrales impliquées dans le contrôle de la motricité [86]

Il s'agit ici de situer, au niveau cérébral, les structures anatomiques, et d'analyser la physiologie du mouvement potentiellement impliquée dans le SJSR.

En 1873, le neurologue britannique John Jackson proposa un modèle de hiérarchie de la régulation motrice basé sur 3 niveaux de régulation. Quelques modifications ont depuis été apportées mais l'on a conservé l'idée selon laquelle le contrôle de la motricité s'exercerait selon une hiérarchie (figure 8).

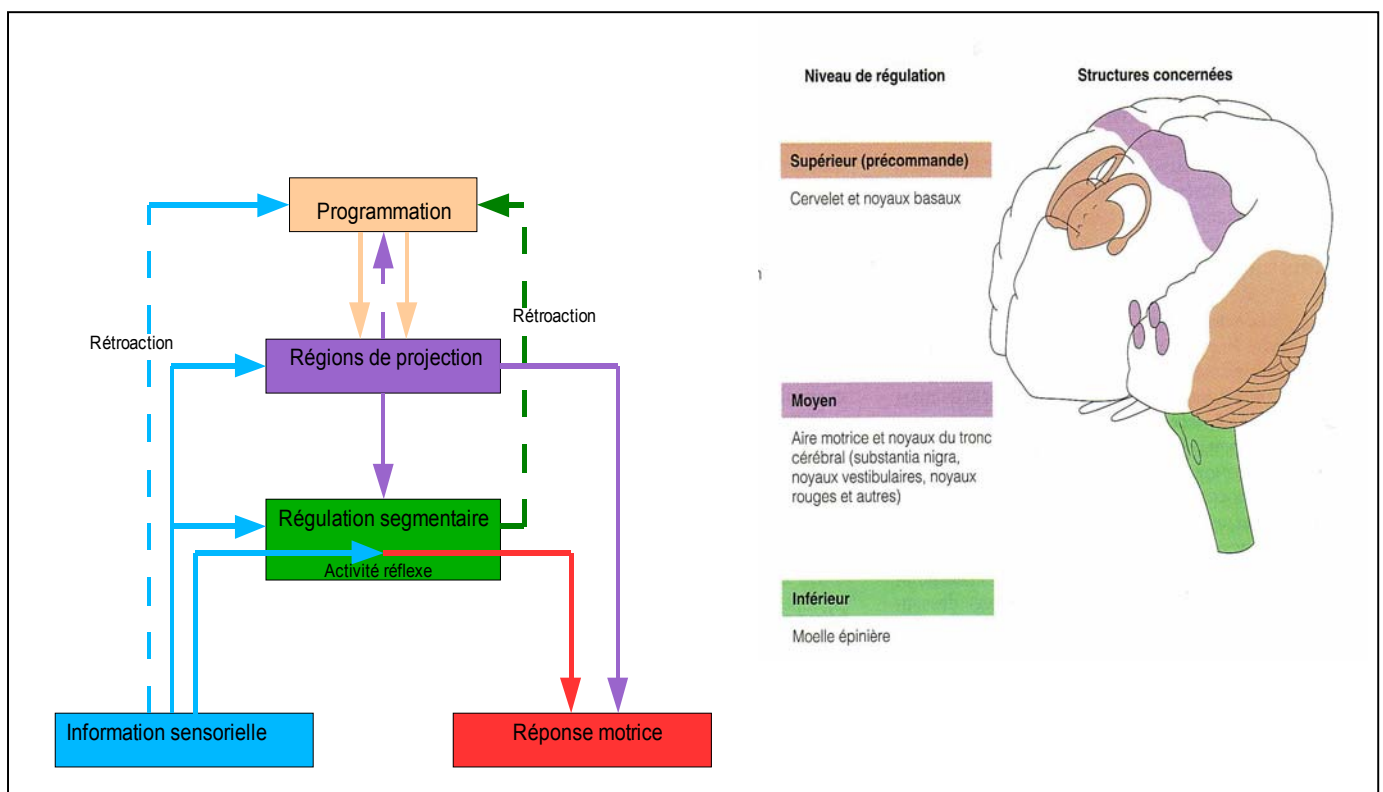


Figure 8 : Hiérarchie de la régulation motrice [86]

Niveau de régulation supérieur :

Parmi les régions intervenant dans le contrôle de la motricité, on note le rôle de structures situées au cœur de la substance blanche cérébrale, que sont les noyaux basaux dont l'ensemble forme le striatum. Les noyaux basaux regroupent essentiellement 3 structures : le noyau caudé, le putamen et le globus pallidus. Chacun de ces noyaux basaux reçoit des informations sensorielles de l'ensemble du cortex cérébral ainsi que des autres noyaux sous-corticaux et des autres noyaux basaux. Ils sont reliés avec l'aire prémotrice et le cortex préfrontal via le thalamus, participant ainsi indirectement au contrôle de la motricité. Leur rôle reste obscur mais on admet aujourd'hui qu'ils jouent un rôle dans le déclenchement, la régulation, l'intensité et la cessation des mouvements dirigés par le cortex, notamment les mouvements lents et soutenus ainsi que les mouvements stéréotypés. D'autre part, ils interviennent dans la réalisation simultanée de plusieurs activités, en inhibant les mouvements antagonistes ou superflus.

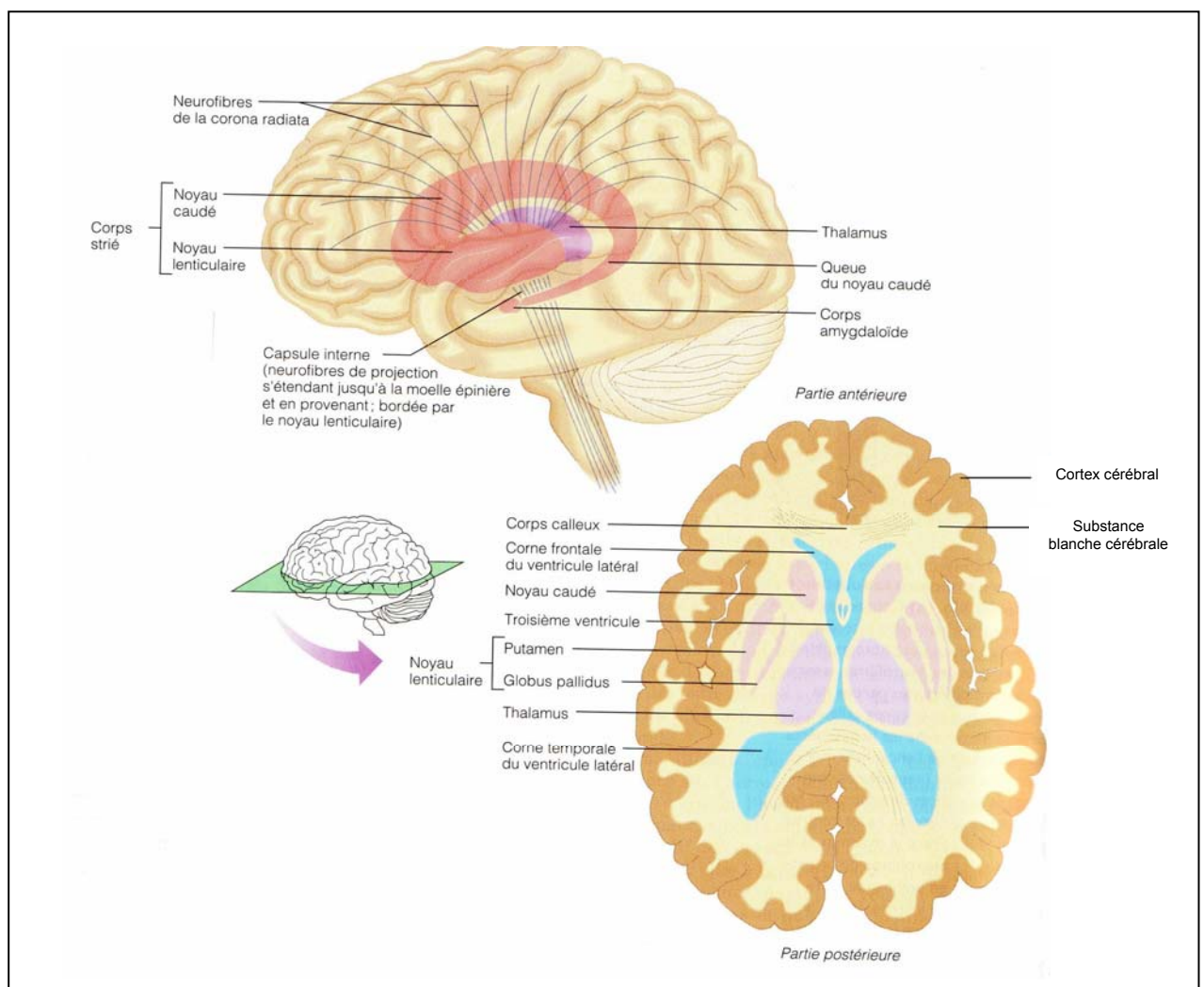


Figure 9 : Noyaux basaux [86]

A l'échelon supérieur du contrôle de la motricité, outre les noyaux basaux, une autre structure intervient : le cervelet. Le cervelet traite les informations sensorielles reçues de l'aire motrice, de divers noyaux du tronc cérébral et de plusieurs récepteurs sensoriels. Il permet ainsi la coordination des mouvements par intégration des diverses informations reçues.

Niveau de régulation moyen :

A ce niveau interviennent les aires motrices du cortex, point de départ de la voie motrice principale, ou voies pyramidales, et les noyaux moteurs du tronc cérébral, point de départ de la voie motrice secondaire, ou voie extrapyramidale. Les axones de ces neurones se projettent vers la moelle épinière.

La voie motrice principale, constituée des aires motrices du cortex, possède des neurones envoyant des influx à la moelle épinière via le tronc cérébral, ce qui produit la contraction des muscles squelettiques et régit, en particulier, les mouvements volontaires fins ou complexes tels que ceux des doigts.

La voie motrice secondaire, formée des noyaux moteurs du tronc cérébral (noyaux réticulaires, noyaux vestibulaires, noyaux rouges...), intègre les informations descendantes et ascendantes de façon à conserver la posture du corps et à produire des mouvements coordonnés par l'établissement d'un équilibre entre muscles fléchisseurs et extenseurs.

Niveau de régulation inférieur :

Celui-ci est composé des réseaux segmentaires de la moelle épinière, eux-mêmes formés de quelques neurones de la substance grise qui activent les neurones de la corne ventrale d'un segment médullaire, entraînant ainsi la stimulation d'un groupe précis de myocytes squelettiques.

I.3. Mécanismes hypothétiques impliqués dans la genèse du SJSR

Jusqu'à ces dernières années, les troubles du SJSR étaient attribués, à tort, à la nervosité, au stress, à l'insomnie, aux troubles vasculaires périphériques ou encore aux conséquences du vieillissement.

A présent, les données émanant d'études sur le sujet mettent en évidence non pas un mais plusieurs mécanismes à l'origine du SJSR.

Plusieurs études ont été réalisées à partir d'autopsies de cerveaux de patients souffrant de SJSR. Elles semblent toutes conclure à l'absence d'un dysfonctionnement d'ordre histologique au niveau du cerveau de ces patients. Il s'agit donc d'une anomalie fonctionnelle et non structurale, contrairement à ce que l'on retrouve chez les patients parkinsoniens, chez qui l'on observe une dégénérescence des neurones dopaminergiques [28]

1.3.1. Le système dopaminergique

a) Généralités sur la transmission dopaminergique [81]

La transmission dopaminergique est assurée par la dopamine.

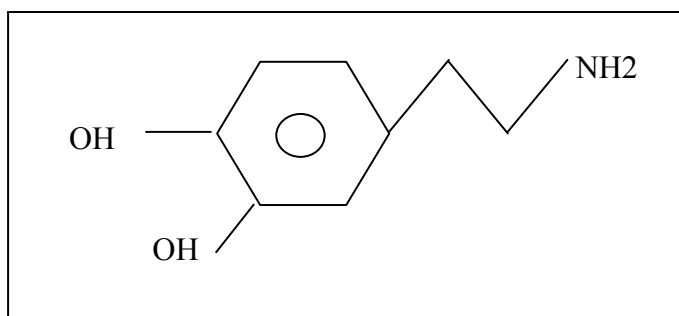


Figure 10 : La dopamine [81]

1- Synthèse et localisation de la dopamine :

Au niveau central, la dopamine a son propre rôle de neuromédiateur mais est aussi le précurseur de la noradrénaline dans les neurones noradrénergiques et adrénérgiques centraux. La dopamine elle-même ne passe pas la barrière hématoencéphalique et est donc synthétisée in situ dans les cellules nerveuses, à partir de la tyrosine, transportée du milieu extracellulaire vers le cytoplasme des cellules par un transporteur membranaire dépendant des ions Na⁺. L'apport de tyrosine est extérieur mais elle peut également être synthétisée par hydroxylation de la phénylalanine. La dopamine est synthétisée en deux étapes, au niveau du cytoplasme des neurones dopaminergiques: dans un premier temps, la tyrosine hydroxylase permet l'hydroxylation de la

tyrosine en dihydroxyphénylalanine ou DOPA: cette étape constitue l'étape limitante de la synthèse de dopamine; dans un second temps, la L-DOPA est décarboxylée en dopamine par la DOPA-décarboxylase.

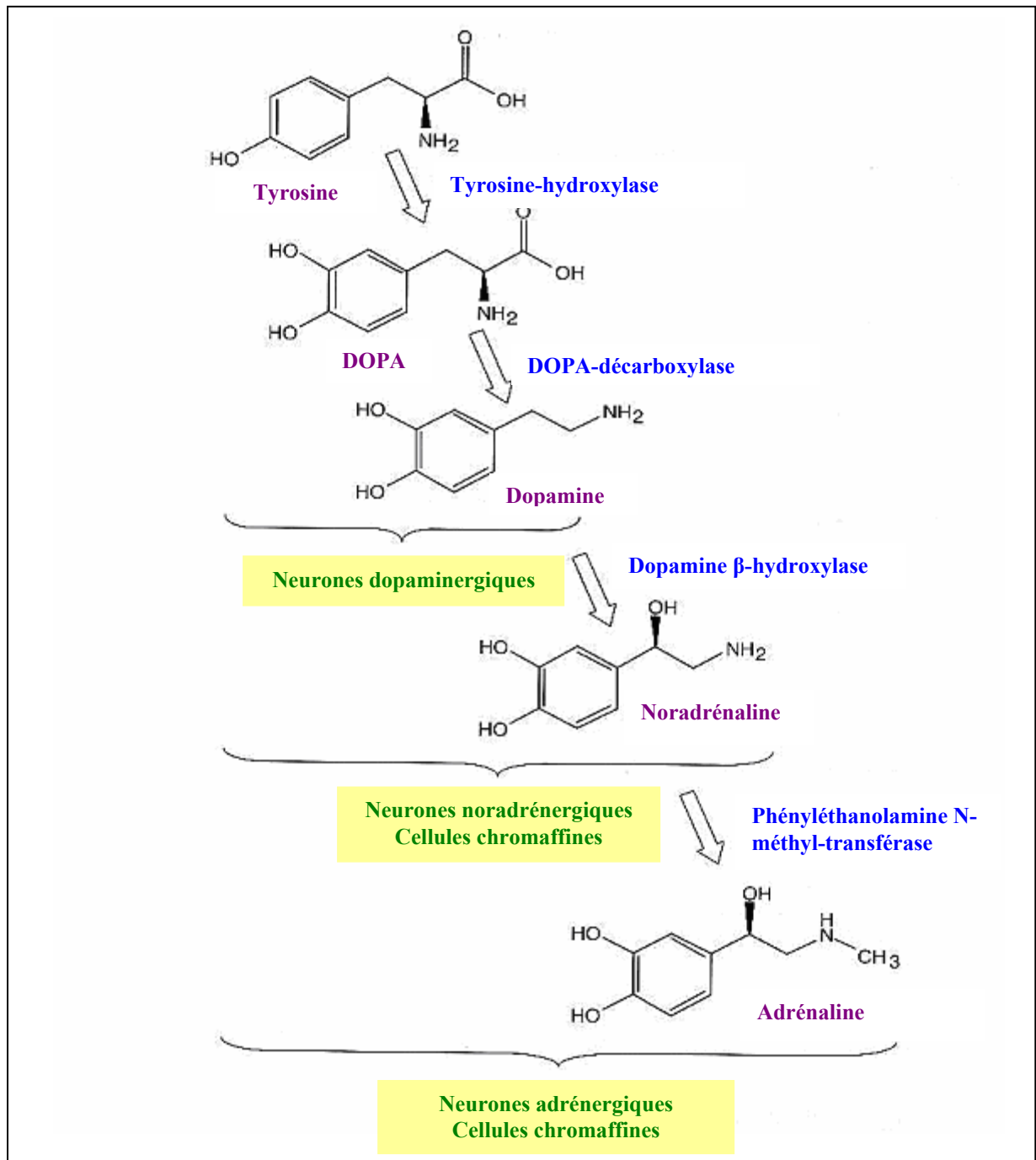


Figure 11 : Biosynthèse des catécholamines endogènes [81]

Au niveau périphérique, la dopamine est synthétisée par certaines cellules n'exprimant pas la tyrosine-hydroxylase, à partir de la L-DOPA d'origine digestive. C'est un précurseur de la noradrénaline dans les neurones post ganglionnaires du système sympathique et les cellules chromaffines de la médullosurrénale. Mais la dopamine joue également un rôle paracrine, de par sa présence en quantité non négligeable dans le sang et de par son action sur de nombreux tissus périphériques après fixation sur les récepteurs $\alpha 1$, $\beta 1$, $\beta 2$ et D1.

2- Stockage, libération, recapture et métabolisme de la dopamine :

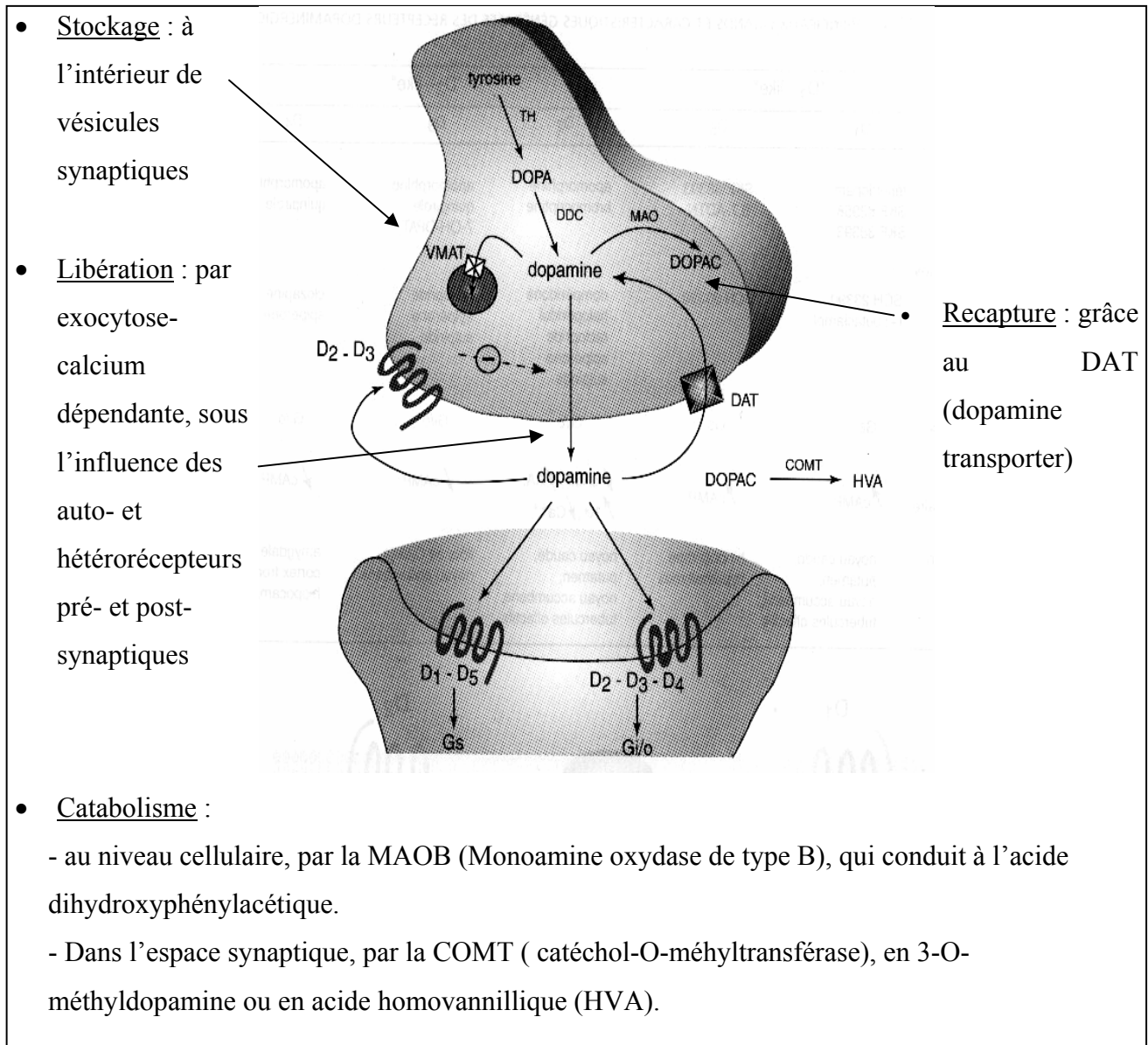


Figure 12 : Stockage, libération, recapture et métabolisme de la dopamine au niveau des terminaisons dopaminergiques [81]

3- Les principales voies de la transmission dopaminergiques, au niveau central:

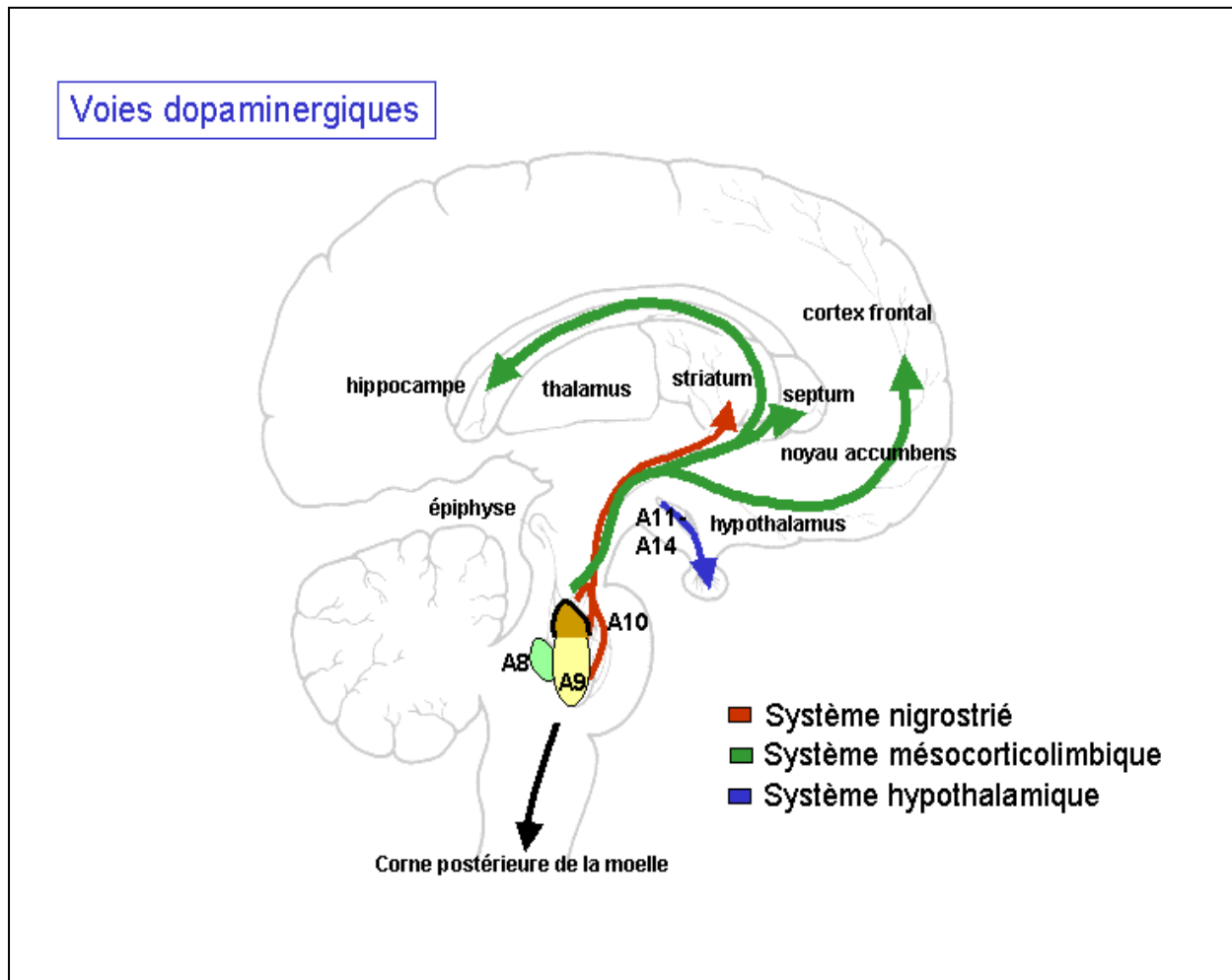


Figure 13 : Les principales voies dopaminergiques [30]

On distingue quatre voies dopaminergiques centrales:

- la voie nigrostriée
- la voie mésolimbique
- la voie mésocorticale
- la voie tubéro-infundibulaire

- **la voie nigrostriée**, qui commande la motricité. Les corps cellulaires des neurones dopaminergiques, constituant le groupe A9, se situent dans le locus niger et se projettent dans le striatum. C'est cette voie qui est touchée lors de la maladie de Parkinson, avec une diminution de la transmission dopaminergique. C'est également cette voie qui pourrait être impliquée dans la genèse du SJSR.

- **La voie mésocorticale** : les corps cellulaires constituent le groupe A10 et se situent dans l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale. Il se projettent vers le cortex préfrontal. Cette voie est impliquée dans l'éveil, l'attention, la cognition et les mécanismes de la mémoire.

- **La voie mésolimbique**, impliquée dans le contrôle des émotions et de l'humeur. Les corps cellulaires de cette voie possèdent la même localisation que ceux de la voie mésocorticale, et se projettent vers le noyau accumbens et le tubercule olfactif.

- **La voie tubéro-infundibulaire** qui, par l'intermédiaire de l'hypothalamus et de l'hypophyse, inhibe la sécrétion de prolactine par les cellules mammotropes.

4- Les récepteurs dopaminergiques:

La dopamine est un agoniste de 5 sous-types de récepteurs, périphériques ou centraux, à 7 hélices transmembranaires. Ils sont classés en deux groupes: les récepteurs D1-like post-synaptiques, couplés à une protéine Gs, que sont D1 et D5 et les récepteurs D2-like présynaptiques, couplés à Gi/o, que sont D2, D3 et D4 (Tableau 6).

RECEPTEURS D1-LIKE			RECEPTEURS D2-LIKE			
	D1	D5	D2		D3	D4
Localisation centrale	- Striatum - Noyau accumbens - Tubercules olfactifs - Pars reticulata de la substantia nigra	- Hypothalamus - Hippocampe	- Striatum - Noyau accumbens - Tubercules olfactifs - Pars compacta de la substantia nigra - Antéhypophyse		- îlots de Calleja - Noyau accumbens	- cortex frontal - diencéphale - AMYGDALÉ - hippocampe
Localisation périphérique						coeur
Localisation synaptique	Post-synaptique		Pré-synaptique: Corps cellulaires des neurones GABAergiques de la voie striato-pallidale	Post-synaptique: Terminaisons dopaminergiques de la voie nigrostriatale	Pré-synaptique: régulation de la sécrétion de dopamine	Post-synaptique
Effets centraux de l'activation des récepteurs	Amplification des potentiels d'action		Diminution de la libération des neuromédiateurs.	Rétrocontrôle négatif sur la libération de dopamine		
Effets périphériques de l'activation des récepteurs	- Vasodilatation artérielle - Stimulation de la sécrétion d'adrénaline par la médullosurrénale - Augmentation de la filtration glomérulaire et inhibition de la réabsorption tubulaire rénale du sodium - Stimulation de la sécrétion de rénine par l'appareil juxtaglomérulaire		- Diminution de la libération de noradrénaline, entraînant ainsi une vasodilatation dans le territoire fémoral. - Diminution de la libération d'adrénaline par la médullosurrénale.			

Tableau 6 : Les récepteurs dopaminergiques

b) Rôle du système dopaminergique dans la genèse du SJSR

L'hypothèse selon laquelle le SJSR aurait pour cause une anomalie du système dopaminergique provient des résultats obtenus au cours de nombreuses études incluant la carbidopa / lévodopa et les agonistes dopaminergiques dans le traitement de cette pathologie. Il apparaît, en effet, que ces composés améliorent considérablement les symptômes du SJSR, ceci, à des doses faibles et, généralement, dès la première prise [20, 142, 128, 153]. D'autre part, il semble que les antagonistes dopaminergiques d'action centrale (Pimozide, métoclopramide IV) augmentent les symptômes du SJSR [96, 156].

➤ Structures cérébrales potentiellement impliquées

Les premières études portant sur la physiopathologie du SJSR se sont penchées sur le système nigro-striatal, ce système faisant intervenir la transmission dopaminergique dans la régulation de la motricité. Divers moyens d'étude sont à la disposition des équipes de recherche (IRM, PET, SPECT...) et les circonstances de ces études varient de façon importante, conduisant à des résultats parfois contradictoires.

Outre la voie nigrostriée, on se penche actuellement sur d'autres voies de la transmission dopaminergique. Les études portant sur la voie tubéroinfundibulaire semblent démontrer que cette voie serait également impliquée. En effet, après administration de métoclopramide IV, on note, chez les patients SJSR, une augmentation de la libération de prolactine jusqu'à 3 fois supérieure à celle observée chez les sujets témoins [157]. D'autre part, il a été observé que l'administration de lévodopa chez les patients entraînait une chute anormalement importante de la sécrétion de prolactine, suggérant ainsi un dysfonctionnement dopaminergique notable de la voie tubéroinfundibulaire dans le SJSR [58].

➤ Etudes in vivo

L'utilisation de modèles animaux a mis en évidence l'apparition de mouvements périodiques des membres lors d'injections de 6-hydroxydopamine, substance freinant la transmission dopaminergique.

D'autre part, il a été observé l'apparition, chez le rat, d'une analgésie et d'une inhibition des potentiels nociceptifs suite à la stimulation des neurones du noyau dopaminergique A11 diencéphalique. *A contrario*, on observe des sursauts et une majoration de l'activité locomotrice, comparables aux symptômes du SJSR, suite à l'application de lésions stéréotaxiques à ce niveau, ce qui n'est pas le cas lorsque les neurones du système dopaminergique A9 nigrostriatal sont touchés. Les neurones du noyau A11 émettant des fibres vers le noyau du tractus solitaire et vers la moëlle épinière, il est probable que celui-ci soit impliqué dans les symptômes sensitifs du SJSR [105, 114].

➤ Etudes par imagerie IRM

Plusieurs études par imagerie ont été réalisées durant les périodes symptomatiques, mettant ainsi en évidence les structures impliquées dans les différents types de troubles. A l'IRM, on observe deux phénomènes : une activation du cervelet et du thalamus controlatéral lors de la survenue de symptômes sensitifs et l'activation supplémentaire des noyaux rouges et de structures du tronc cérébral proches de la formation réticulée lorsque les PLM y étaient associés. D'autre part, le cervelet comporte des zones riches en récepteurs opioïdes μ , dont l'activation conduit à l'apparition de symptômes sensitifs [154].

➤ Données biologiques

Le dosage des métabolites de la dopamine, notamment de l'HVA (acide homo-vanillique), dans le liquide cébrospinal ne montre aucune différence entre les sujets atteints de SJSR et les sujets témoins [41, 33]. Cependant, on observe, chez les sujets malades, une augmentation de la néoptérine et de la tétrahydrobioptérine (BH4). La BH4 est un cofacteur de la tyrosine hydroxylase et son augmentation pourrait refléter la nécessité, pour le cerveau, d'augmenter la synthèse de dopamine au cours du SJSR [41]. Cependant, l'augmentation de ce dernier paramètre n'est pas retrouvée dans toutes les études [43].

➤ Etudes portant sur le système nigrostriatal

Différentes méthodes ont successivement été utilisées afin d'étudier la transmission dopaminergique au niveau du système nigrostriatal. Ainsi, l'exploration des récepteurs par SPECT (single photon emission computed tomography) et par PET (positron emission tomography) a permis de rechercher plus précisément l'intervention du système dopaminergique dans la genèse du SJSR. Cependant, les hypothèses restent multiples et les résultats demeurent parfois contradictoires.

- Diminution de la liaison présynaptique et du stockage de la dopamine dans le putamen et le noyau caudé

En utilisant des ligands différents et la PET, il s'est avéré possible de distinguer la dopamine stockée et celle liée aux récepteurs présynaptiques aux niveaux du noyau caudé et du putamen. Dans l'étude de Turjanski et al., on a utilisé la ^{18}F -DOPA afin de mettre en évidence, dans ces régions, le stockage de la dopamine et le ^{11}C -raclopride, afin de visualiser la fixation de la dopamine aux récepteurs D2. Il s'est avéré que la moitié des patients de l'étude présentait des taux diminués à la fois dans le putamen et le noyau caudé et un quart présentait des paramètres diminués dans le putamen seulement [137].

- Diminution de la liaison aux récepteurs D2 post-synaptiques

Sur ce point, les opinions divergent : l'étude par SPECT de Eisensehr ne montre aucune différence significative entre sujets malades et sujets sains [46]. Cependant, l'équipe de Michaud observe une telle diminution au niveau du striatum [91, 122].

- Rôle du transporteur central de la dopamine

La recapture de la dopamine dans l'espace synaptique est assurée par un transporteur sélectif, le DAT (Dopamine Transporter). Ce transporteur est situé sur la membrane présynaptique du neurone dopaminergique et reflète l'intégrité de ce neurone. Cette intégrité a notamment été étudiée au niveau du striatum, région vraisemblablement impliquée dans la genèse du SJSR.

Selon plusieurs études cas/témoins, aucune différence n'a été observée quant-à la liaison de substrats sur le DAT. Un défaut de recapture de la dopamine par le DAT ne serait donc pas en cause dans la genèse du SJSR, contrairement à ce que l'on retrouve chez les malades parkinsoniens [154, 91, 46, 84].

- Augmentation de la dégradation de la L-DOPA

On a observé, chez les patients SJSR, une augmentation significative de la 3-orthométhylDOPA (3-OMD), par rapport aux sujets témoins, et ce, que la mesure soit réalisée le matin ou le soir. La 3-OMD est le produit de la dégradation de la L-DOPA par la COMT. Son augmentation a également été observée chez les patients parkinsoniens, ainsi que chez des patients sains ayant reçu de la L-DOPA. Dans ce dernier cas, l'augmentation observée était bien plus importante que chez les sujets souffrant de SJSR. Il semblerait donc que le métabolisme de la L-DOPA, chez les patients SJSR, soit orienté vers sa dégradation en 3-OMD plutôt que vers la production de dopamine [43].

- Génétique et dopamine dans le SJSR

Plusieurs gènes impliqués dans la transmission dopaminergique ont été étudiés : les gènes codant pour les récepteurs dopaminergiques, le gène du transporteur de la dopamine, celui codant pour la tyrosine hydroxylase, celui de la dopamine β -hydroxylase ainsi que celui codant pour la MAOB. Aucun lien n'a, à ce jour, été démontré entre la présence de ces gènes et l'apparition d'un SJSR. Cependant, on a mis en évidence la présence d'un allèle de forte activité pour le gène de la MAOA chez des femmes atteintes de SJSR, que l'on retrouve moins fréquemment chez les sujets sains ou chez les hommes. Ce gène est localisé sur le chromosome 12q. Il existe 2 allèles du gène codant pour la MAOA : l'un à forte activité de transcription, l'autre entraînant une faible activité de transcription. On observe, chez les femmes atteintes de SJSR, une proportion plus importante de l'allèle à forte activité de transcription de la MAOA. Ceci est associé à une augmentation de la durée d'endormissement ainsi qu'à une augmentation de l'index de mouvements, mesuré par SIT. L'augmentation de l'activité de transcription du gène codant pour la MAOA entraînerait ainsi un hypercatabolisme de la dopamine et une diminution de la dopamine dans l'espace synaptique. Des études complémentaires demeurent nécessaires afin de mettre en évidence un possible lien entre MAOA, dopamine et oestrogènes, qui expliquerait la prédominance féminine du SJSR [35].

De nombreuses études sont en faveur d'un rôle de la dopamine dans la genèse du syndrome des jambes sans repos. En outre, celles tendant à prouver le contraire ont souvent été réalisées le matin ou à une heure de la journée où les symptômes du SJSR sont absents.

L'ensemble des études citées précédemment semblent démontrer que, chez les patients atteints de SJSR, le transporteur de la dopamine n'est que peu impliqué parce qu'inchangé ou très peu diminué au niveau striatal. En revanche, il pourrait exister un dysfonctionnement de la liaison aux récepteurs D2 pré et post-synaptiques. La cause de ce dysfonctionnement demeure obscure : il pourrait s'agir d'une diminution du nombre de récepteurs mais également d'une diminution de leur affinité ou d'une augmentation de la dopamine dans l'espace synaptique, déplaçant le ligand de son récepteur. Ce n'est donc pas une dégénérescence des neurones dopaminergiques que l'on observe dans le SJSR, tel qu'on peut l'observer dans la maladie de Parkinson, mais un dysfonctionnement. Cette observation concorde par ailleurs avec l'absence de troubles moteurs identiques à ceux rencontrés dans la maladie de Parkinson. Des caractéristiques communes sont, cependant, retrouvées, telles que l'augmentation de la dégradation de la L-DOPA au cours des deux pathologies.

1.3.2. Rôle du métabolisme du fer dans le SJSR

Ce sont, en premier lieu, les formes secondaires du SJSR qui ont suggéré un possible rôle du fer dans la genèse du SJSR. Ainsi, plusieurs de ces formes sont directement corrélées à un déficit en fer : c'est le cas du SJSR rencontré dans l'insuffisance rénale, au cours de la grossesse, dans les anémies ou encore après une gastrectomie ou chez les donneurs réguliers de sang. D'autre part, une supplémentation en fer se révèle très souvent un traitement efficace et représente le premier traitement mis en place, en cas de carence en fer, chez les patients atteints de SJSR.

a) Arguments thérapeutiques

On observe, chez les malades, une diminution du stockage du fer ainsi qu'une nette amélioration des symptômes suite à l'administration de fer per os ou IV. Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, l'apport de fer et d'érythropoïétine IV diminue les troubles sensitifs et moteurs du SJSR [11].

b) Imagerie

Les études réalisées par IRM ont montré une diminution significative de la concentration en fer dans le locus niger et, dans une moindre proportion, dans le putamen, cette diminution étant corrélée au degré de sévérité des troubles [8].

c) Arguments biologiques

Comme indiqué précédemment, on a longtemps suggéré que seules les formes de SJSR d'apparition tardive présenteraient un lien avec la diminution du taux de fer sanguin et central. Cependant, plusieurs études semblent démontrer le contraire en ce qui concerne le taux de ferritine intracérébral. En effet, après s'être plus particulièrement penché sur un dysfonctionnement périphérique du métabolisme du fer, on tend de plus en plus vers une implication du fer intracérébral dans la genèse du SJSR.

➤ Le fer dans le compartiment sanguin :

• Fer sérique :

La première observation d'une diminution du taux de fer sanguin chez les patients atteints de SJSR a été réalisée par Ekbom en 1945. Il mit ainsi en évidence une telle diminution chez 25% de patients présentant un SJSR sévère. Par ailleurs, une étude réalisée en 1976 a révélé que 43% des patients souffrant d'une insuffisance en fer rapportaient des symptômes de SJSR [87]. Cependant, le taux de fer sérique ne reflétant pas l'état des réserves en fer de l'organisme, il est difficile d'établir un lien entre ce dernier et la genèse du SJSR, d'autant plus que cette pathologie présente une composante chronique, pouvant être davantage liée à un défaut de stockage du fer qu'à un défaut d'apport [11].

• Ferritine sérique :

L'étude du taux de ferritine sérique, témoin des réserves en fer au niveau périphérique, révèle une corrélation significative entre le degré de sévérité du SJSR et la diminution du taux de ferritine. Un taux sanguin de ferritine inférieur aux valeurs normales ou dans la limite inférieure est corrélé à une aggravation des symptômes et une diminution de la qualité du sommeil, notamment chez les patients chez qui l'âge de survenue du SJSR est tardif et ne présentant pas d'antécédents familiaux [7]. Cependant, dans la plupart des cas, la diminution de la ferritinémie est absente chez les patients et l'on ne retiendra donc pas ce critère comme un critère diagnostique du SJSR.

➤ Le fer intracérébral

Physiologiquement, il existe, dans les régions cérébrales impliquées dans la fonction motrice, d'importantes concentrations en fer, notamment dans le noyau rouge, les noyaux du cervelet et le striatum [74]. Ainsi, les déséquilibres cérébraux en fer entraînent des troubles de la motricité : une accumulation du fer peut être impliquée dans des neurodégénérescences telles que la maladie de Parkinson tandis que la carence semble impliquée dans les troubles du SJSR [8, 28, 29, 63].

- Ferritine et transferrine intracérébrales

La mesure du taux de ferritine dans le sang ne permettrait pas de déceler toutes les formes secondaires dues à une carence martiale. Ainsi, le taux de fer sanguin serait maintenu suffisamment élevé pour la synthèse de cellules sanguines mais deviendrait trop faible au niveau cérébral, ne suffisant pas à la synthèse de dopamine.

Au niveau cérébral, il semblerait que la diminution de la ferritine ne soit pas corrélée à la diminution de la ferritinémie. Plusieurs équipes de recherche ont effectué cette constatation à partir d'examen différents (IRM, autopsies, prélèvements de liquide cébrospinal) et ont obtenu sensiblement les mêmes résultats. Ainsi, on observe une diminution significative de la ferritine, notamment au niveau de la substantia nigra et du liquide cébro-spinal, en corrélation avec un âge précoce de survenue de la pathologie ainsi qu'avec la sévérité des troubles. D'autre part, une étude plus précise de la ferritine permet de distinguer la L-ferritine de la H-ferritine. La L-ferritine représente un stockage du fer à long terme et est particulièrement abondante dans les organes de stockage du fer, foie et rate mais également en quantité moindre dans le cerveau. La H-ferritine, quant-à elle, joue un rôle dans l'oxydation du fer ferreux et dans la régulation de la différenciation cellulaire. Elle augmente particulièrement dans les états inflammatoires aigus. On la retrouve en abondance dans le cerveau et le tissu cardiaque. Ces deux sous-unités de la ferritine sont diminuées dans le liquide cébrospinal des patients, de 50% pour la H-ferritine et de 116% pour la L-ferritine, ceci uniquement chez les patients présentant une apparition précoce du SJSR.

Associée à la diminution de la ferritine, la transferrine est augmentée dans ces mêmes zones. La diminution de ces paramètres n'est visible qu'au niveau cérébral et non dans le compartiment sanguin. Par ailleurs, le taux de fer dans le liquide cébrospinal est normal.

De plus, la diminution du fer au niveau de la voie nigrostriée serait corrélée à la sévérité de l'atteinte [8, 11, 44, 24].

Ces résultats suggèrent donc une diminution du stockage du fer au niveau cérébral, se traduisant par la diminution de la ferritine, ainsi qu'une augmentation des besoins en fer du cerveau, entraînant l'augmentation de la transferrine.

Parmi les hypothèses permettant d'expliquer ces résultats, on pense à une altération de la barrière hématoencéphalique vis-à-vis du passage du fer. Le taux de fer sérique étant physiologiquement diminué de 30 à 50% durant la nuit, ceci de façon asymptomatique, le taux de fer intracérébral serait insuffisant à cette période et entraînerait l'apparition des troubles [40].

. Les cellules à neuromélanine

Au niveau cérébral, le fer est lié à la neuromélanine dans les neurones dopaminergiques. Une équipe de recherche s'est plus particulièrement intéressée aux cellules contenant de la neuromélanine. Ces cellules renferment du fer, sous forme ferritine, afin de le stocker. De même que dans les études précédemment citées, le taux de ferritine intracellulaire est diminué chez les patients souffrant de SJSR et est associé à une augmentation de la transferrine intracellulaire de 72%. La L-ferritine, présente dans les cellules gliales et les astrocytes, l'est à un taux normal. Par contre, la H-ferritine, présente dans les cellules à neuromélanine, est diminuée de 40% par rapport aux sujets témoins. L'hypothèse s'orienterait par conséquent vers un défaut de stockage du fer dans ces cellules. D'autre part, malgré un taux normal de L-ferritine, il est probable que celle-ci présente une mauvaise distribution au niveau cérébral, et pourrait être le témoin d'une redistribution du fer des cellules à neuromélanine vers les cellules gliales et les astrocytes, entraînant une diminution de la disponibilité du fer pour les neurones.

De plus, le déficit en fer, à l'intérieur de ces cellules, devrait entraîner une augmentation des récepteurs à la transferrine, suite à la stabilisation du brin d'ARNm codant pour ces récepteurs par les protéines IRPs (Iron Regulatory Potéins) [47]. Ce n'est pas le cas chez les patients atteints de SJSR, ce qui révèle une mauvaise régulation de l'expression des récepteurs à la transferrine, suite à un dysfonctionnement des protéines IRPs dans les cellules à neuromélanine. On a ainsi étudié les taux de protéines IRP 1 et 2 et observé que les taux de IRP 1 étaient diminués chez les patients SJSR [29].

Le manque de fer dans les cellules à neuromélanine aurait ainsi pour conséquence une diminution de l'expression de Thy1, induisant ainsi un manque de stabilité des synapses dopaminergiques.

- Protéines intervenant dans la régulation du fer: DMT1 et MTP1

Deux protéines de régulation du fer ont été étudiées par Connor et al. : la DMT1 (Divalent Metal Transport Protéin) et la MTP1 (Metal transport Protéin 1). La DMT1 a pour rôle la sortie du fer des endosomes dans les cellules à neuromélanine. Sa diminution au cours du SJSR, couplée à la diminution des récepteurs à la transferrine, mettrait ainsi en évidence une déficience au niveau du système de captation du fer par les cellules à neuromélanine. La MTP1, quant-à elle, n'est exprimée que par les cellules à neuromélanine et permet l'efflux du fer de ces cellules [28].

Il est de plus en plus probable que le fer intervienne dans la physiopathologie du SJSR, non seulement dans les formes secondaires mais surtout dans les formes idiopathiques, au cours desquelles on peut mettre en évidence un dysfonctionnement du métabolisme du fer au niveau cérébral. Ainsi, il semblerait que la ferritinorachie serait anormalement basse, en raison d'une altération de la barrière hématoencéphalique vis-à-vis du passage du fer, associée à une diminution physiologique du taux sanguin de fer durant la période nocturne.

Le dysfonctionnement se situerait également, au niveau cérébral, au sein des cellules à neuromélanine. On observe ainsi une diminution de l'expression des récepteurs à la transferrine, suite au dysfonctionnement des protéines IRPs, ainsi qu'une diminution des protéines impliquées dans les échanges de fer.

1.3.3. Opiïdes endogènes et SJSR

La prédominance, au cours du SJSR, des troubles sensitifs, a orienté les équipes de recherche vers une possible intervention du système opioïde endogène dans le mécanisme physiopathologique.

a) Etudes in vivo

Chez le chat, la naloxone, qui agit par blocage des récepteurs aux opioïdes, entraîne une augmentation de l'activité locomotrice induite par la clonidine. Les opioïdes exerceraient, par conséquent, un rôle en diminuant les symptômes moteurs du SJSR. Ce phénomène peut s'expliquer d'une part, par le rôle des opioïdes dans l'activité locomotrice, d'autre part, par leur action sur les voies afférentes sensitives.

b) Hypothèse pharmacologique

Les opioïdes sont reconnus pour leurs effets bénéfiques sur le SJSR. Ainsi, des études réalisées sur l'oxycodone montrent un bénéfice pour les patients. Cependant, on estime que leur action sur le SJSR est indirecte et que le mécanisme principal demeure dopaminergique. Ainsi, on a découvert que l'action antinociceptive des opioïdes était potentialisée par l'administration d'agonistes dopaminergiques D2. En outre, les antagonistes de récepteurs opioïdes, comme la naloxone, ne font que contrer l'activité des opiacés utilisés dans le traitement du SJSR et majorer les signes cliniques sans induire, par eux-mêmes, les troubles. L'action des opioïdes dans le SJSR s'exercerait donc via les récepteurs opioïdes et le système opioïde endogène, n'empêchant pas, par ailleurs, l'action des agonistes dopaminergiques. En revanche, l'administration d'un antagoniste dopaminergique, comme le pimozide, est susceptible de bloquer l'effet des opiacés, suggérant que l'effet thérapeutique de ces derniers s'exerce par l'intermédiaire du système dopaminergique [96]. En effet, il a été montré que la morphine induit l'augmentation de dopamine au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, siège des terminaisons sensitives afférentes, et pourrait donc être efficace dans le SJSR par son action sur le système dopaminergique [60].

c) Imagerie

L'utilisation de la ^{11}C diprénorphine, un radioligand non sélectif des récepteurs opiacés, a permis d'établir une corrélation entre les modifications de ce système et les scores de sévérité du SJSR. Ainsi, cette sévérité a été évaluée, dans sa composante douloureuse, par le Mc Gill pain questionnaire et plus spécifiquement, par l'échelle internationale de sévérité du SJSR.

L'utilisation du Mc Gill Pain questionnaire permet de qualifier et de quantifier la composante douloureuse présente dans le SJSR, ce qui s'avère souvent être le plus difficile pour les patients. En effet, ces derniers éprouvent parfois l'impossibilité de décrire la douleur, celle-ci étant qualitativement différente de douleurs dites « classiques », amenant même parfois les patients à décrire ces sensations comme non douloureuses. Lorsque l'on soumet les patients SJSR à ce questionnaire, on retrouve, chez la plupart d'entre eux, un score similaire à celui rencontré dans d'autres pathologies chroniques douloureuses telles que l'arthrose...

Les résultats de cette étude montrent une corrélation négative entre les scores de sévérité du SJSR (Mc Gill Pain questionnaire + échelle internationale de sévérité du SJSR) et le taux de fixation du ligand sur les récepteurs opioïdes des régions cérébrales impliquées dans le contrôle de la douleur. Ainsi, un score élevé de sévérité est relié à une diminution de la fixation du ligand sur les récepteurs, ce qui s'expliquerait par une augmentation de la fixation des opioïdes endogènes sur leurs récepteurs de par leur libération suite au stimulus nociceptif. Cette dernière hypothèse semble plus probable que celles d'une internalisation ou d'une down regulation de l'expression de ces mêmes récepteurs.

D'autre part, on distingue deux composantes à la douleur : une composante émotionnelle et une composante sensitive, bien distinctes l'une de l'autre. Dans cette étude, on a mis en évidence une augmentation de la fixation des opioïdes endogènes dans les régions impliquées dans la composante émotionnelle de la douleur. Cette augmentation est en lien avec un score Mc Gill Pain élevé ainsi qu'un score IRLS élevé. D'autre part celle-ci ne se retrouve pas dans les régions intervenant dans le contrôle sensitif de la douleur car les récepteurs opioïdes y sont relativement absents [143].

Il semble maintenant établi que la physiopathologie du SJSR implique l'intervention des opioïdes endogènes. Sur le plan clinique, la présence de troubles sensitifs, parfois à type de douleurs, oriente vers cette hypothèse. Sur le plan pharmacologique, les opioïdes semblent exercer leur action par l'intermédiaire du système dopaminergique, comme le démontrent les effets des agonistes et antagonistes dopaminergiques sur la douleur. Enfin, l'étude de ce système par imagerie a permis d'établir un lien entre la perception douloureuse et la fixation des opioïdes au niveau des structures cérébrales impliquées dans la composante émotionnelle de la douleur, mettant ainsi en évidence une fixation accrue des opioïdes sur leurs récepteurs, proportionnellement à la sévérité des symptômes.

Cependant, les études portant sur ce sujet sont peu nombreuses et impliquent souvent un petit nombre de sujets atteints. Il est, par conséquent, difficile de conclure avec certitude sur un rôle du système opioïde dans la genèse du SJSR. Celui-ci reste donc hypothétique.

1.3.4. Le SJSR et la moelle épinière

Les troubles sensitivo-moteurs survenant dans le SJSR suggèrent un rôle essentiel de la moelle épinière dans la physiopathologie de ce syndrome. Ainsi, les recherches s'orientent vers une augmentation de l'excitabilité ou une diminution des mécanismes d'inhibition centraux exercés sur la moelle épinière.

a) Imagerie

Des anomalies ont été relevées au cours d'EMG réalisées chez les patients SJSR ; ainsi, on note une co-contraction des muscles agonistes et antagonistes des membres inférieurs, suggérant une hyperexcitabilité anormale au niveau lombosacré. La présence de troubles semblables au niveau des membres supérieurs orienterait, quant-à elle, vers une anomalie similaire au niveau cervical [111, 129].

b) Hypothèses cliniques

➤ Dérégulation des messages sensitifs et moteurs:

Par ailleurs, on observe, chez les patients atteints de SJSR, un dysfonctionnement dans la régulation des messages sensitifs parvenant à la moelle épinière. Pendant le sommeil, la régulation des informations sensibles est largement modifiée par rapport à l'état de veille. Cette constatation a notamment été faite après étude du sommeil paradoxal (ou REM sleep), durant lequel on sait que le travail musculaire des membres inférieurs est inhibé. Ainsi, pendant cette phase de sommeil, les messages ascendants sensitifs sont inhibés, par action du GABA et de la glycine. Les messages descendants moteurs sont, quant-à eux, inhibés par la glycine et par la diminution de la sérotonine et de la noradrénaline. C'est ce mécanisme d'inhibition, à la fois sur les signaux sensitifs et moteurs, qui serait déficient et entraînerait alors les symptômes sensitifs et les PLM au cours du SJSR.

➤ Dysfonctionnement de la régulation dépendante de l'activité locomotrice

En l'absence d'activité locomotrice, comme c'est le cas durant le sommeil chez le sujet sain, la stimulation sensitive cutanée entraîne une augmentation des influx nerveux sensitifs. Lorsqu'une activité motrice est présente, tel qu'on peut l'observer lors des PLM survenant chez les patients SJSR, c'est le contraire qui se produit, avec une diminution de ces influx. Il a, par ailleurs, été démontré que ce dernier phénomène persiste quelques minutes après l'arrêt de l'activité motrice, pouvant ainsi expliquer le soulagement ressenti par les patients SJSR lors du mouvement et dans les quelques instants suivant l'arrêt du mouvement.

➤ Observation de troubles similaires chez des patients blessés médullaires :

Les symptômes du SJSR ont été observés chez des patients atteints de sections complètes de la moelle épinière et l'utilisation d'agonistes dopaminergiques s'avère efficace dans de telles situations [31, 53]. Une observation similaire a également été réalisée chez 8,7% des patients anesthésiés par péridurale [68].

On sait désormais avec quasi certitude que la moelle épinière possède la capacité intrinsèque de générer des mouvements, ceci grâce à l'intervention d'un système appelé CPG (central pattern generator). Cette observation a été réalisée chez l'animal, après rupture du signal spinal : on a ainsi observé qu'il subsistait, chez ces animaux, une motricité pouvant être comparable à celle observée chez l'animal sain [55, 77, 140, 141]. Ainsi, un mécanisme similaire pourrait expliquer l'apparition de PLM chez les patients atteints d'une section de moelle épinière. L'absence d'influx inhibiteurs supraspinaux provoquerait l'apparition d'une activité motrice d'origine spinale. Cependant, l'hypothèse d'une activité locomotrice intrinsèque provenant de la moelle épinière n'est encore, chez l'homme, qu'une hypothèse, et il s'est avéré impossible, jusqu'à aujourd'hui, de provoquer un mouvement par stimulation sous lésionnelle de la moelle épinière, chez les patients paraplégiques.

➤ Hypothèse pharmacologique :

Plusieurs classes thérapeutiques de médicaments s'avèrent efficaces pour soulager les patients atteints de SJSR : agonistes dopaminergiques, inhibiteurs de la transmission GABAergique... Ceci laisse à penser que des neurotransmetteurs autres que la dopamine pourraient être impliqués dans la physiopathologie du SJSR. De même, les influx nerveux entre SNC et moelle épinière sont régis par plusieurs types de neurotransmetteurs. Aucun, cependant, n'a été mis en évidence comme étant le principal impliqué dans la régulation de ces influx et la complexité des interactions s'exerçant entre ces différents transmetteurs empêche, à l'heure actuelle, de mettre en évidence un mécanisme précis.

- Intervention de la dopamine : cet aspect sera traité dans la partie « Interactions entre système dopaminergique, métabolisme du fer et moelle épinière »

- Intervention de la noradrénaline : les fibres noradrénergiques présentes dans la moelle épinière proviennent des aires A5 et A6, pour celles se projetant vers la corne ventrale, et de l'aire A7, pour celles se projetant dans la corne dorsale. Au sein de la corne dorsale de la moelle épinière, la dopamine exerce à la fois un effet pro-nociceptif et antinociceptif, de par la présence de récepteurs α_2 . Ainsi, la clonidine, agoniste α_2 , s'est avérée avoir, chez l'homme un effet antinociceptif et une action bénéfique dans le SJSR. D'autre part, on pense que la noradrénaline possède un rôle dans la locomotion, par initiation du mouvement induit par la L-DOPA. Ainsi, chez le chat, la stimulation des récepteurs α_1 semble entraîner une augmentation de l'amplitude du mouvement, tandis que l'activation des récepteurs α_2 aurait un effet sur la durée et la périodicité du mouvement. Cependant, des résultats bien différents ont été observés chez le rat : la noradrénaline ainsi que les agonistes α_1 ne semblent avoir aucun effet sur la locomotion, tandis que les agonistes α_2 entraînent un effet inhibiteur sur le mouvement initié [121]. Ceci pose à nouveau le problème de l'absence de corrélation entre les espèces et l'incapacité à conclure de façon certaine à de tels mécanismes chez l'homme.

La clinique du SJSR, par ses symptômes à la fois sensitifs et moteurs, laisse à penser que la moelle épinière pourrait être impliquée dans sa physiopathologie. Il pourrait s'agir d'une dérégulation des influx sensitifs afférents et des influx moteurs efférents, provoquant l'apparition de sensations désagréables et de PLM. La moelle épinière elle-même pourrait également être capable d'engendrer des mouvements intrinsèques, tel qu'on peut l'observer chez l'animal. Mais ce n'est encore qu'une hypothèse... A l'échelle pharmacologique, les neurotransmetteurs pourraient également avoir un rôle dans les influx moteurs médiés par la moelle épinière, parmi eux notamment la dopamine et la noradrénaline.

1.3.5. Interactions entre système dopaminergique, métabolisme du fer et moelle épinière

Chez l'animal, il a été démontré que la diminution de la ferritine au niveau cérébral est corrélée à une diminution des récepteurs à la dopamine, d'où un lien avec la voie nigrostriée, centre de contrôle de la motricité et du contrôle extrapyramidal.

a) Intervention du fer dans la transmission dopaminergique

Le fer intervient comme cofacteur de nombreuses protéines impliquées dans les fonctions neuronales, dont la tyrosine hydroxylase, enzyme intervenant dans l'étape limitante de la synthèse de dopamine. Cependant, l'autopsie de cerveaux de patients atteints de SJSR n'a pas conclu à la diminution de la tyrosine hydroxylase. De plus, il semble que la réaction catabolisée par la tyrosine hydroxylase ne soit pas suffisamment sensible à la diminution des réserves en fer pour entraîner une réduction de la synthèse de dopamine.

Une autre protéine, Thy-1, est également régulée par le fer. Cette dernière est impliquée dans la libération neuronale de neurotransmetteurs et dans la formation de connections entre neurones de la substantia nigra et du striatum [119]. Expérimentalement, la chélation du fer provoque une diminution de l'expression de la protéine Thy-1 dans les cellules PC12, cette diminution étant dose-dépendante. On a, par ailleurs, observé une diminution de Thy-1 de moitié, dans le cerveau de patients atteints de SJSR, suggérant une diminution du fer au niveau de la substantia nigra, entraînant ainsi un dysfonctionnement dans la transmission dopaminergique au niveau de la voie nigrostriée [150].

Par ailleurs, le fer entre dans la constitution des récepteurs D2 mais également dans la synthèse des récepteurs opioïdes. On peut donc supposer qu'une carence en fer peut provoquer la diminution de ces récepteurs et par là même une diminution de la transmission dopaminergique ainsi que l'apparition d'une composante algique.

D'autre part, on a observé, à partir de modèles animaux, qu'une privation de fer dans les cellules dopaminergiques de la substantia nigra provoque une apoptose ; cette dégénérescence des

neurones dopaminergique est contrée par l'administration d'opiacés, suggérant ainsi qu'un système opioïde intacte peut empêcher l'apparition des troubles du SJSR.

Il n'existe aucune certitude selon laquelle le fer serait impliqué dans le SJSR via son rôle dans la transmission dopaminergique. En effet, le fer participe à la synthèse et au métabolisme de plusieurs autres neurotransmetteurs (tels que le GABA, par exemple) [67], et il n'est pas exclu que d'autres fonctions neurologiques, telles que les transmissions sérotoninergique et noradrénergique, puissent également intervenir dans la physiopathologie du SJSR [13, 21, 164, 61].

b) Transmission dopaminergique et moelle épinière

La moelle épinière elle-même est dépourvue de corps cellulaires de neurones dopaminergiques mais elle reçoit les axones des corps cellulaires de neurones dopaminergiques situés au niveau de l'aire A11 de l'hypothalamus. Lorsque les neurones de cette aire sont activés, suite à un stimulus nociceptif, il y a libération de dopamine qui va alors se fixer sur les récepteurs D2 présynaptiques et inhiber l'influx neuronal au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, entraînant ainsi un effet antinociceptif [54, 57, 88, 152]. A contrario, l'activation des récepteurs D1 de la moelle épinière provoque l'activation des neurones de la corne dorsale et entraîne un effet pronociceptif. Par ailleurs, la stimulation, chez l'animal, du noyau dopaminergique A11 diencéphalique entraîne une analgésie, suggérant un lien avec le système opioïde et la moelle épinière.

Par ailleurs, les voies dopaminergiques semblent impliquées dans le contrôle spinal des réflexes, via l'action sur les récepteurs D3. Ainsi, on a observé que la dopamine et les agonistes dopaminergiques D3 entraînent, chez la souris, l'inhibition des réflexes spinaux [27].

Peu d'études ont été réalisées sur le rôle de la transmission dopaminergique dans la corne ventrale de la moelle épinière mais il semblerait que, paradoxalement, l'administration de dopamine et d'agonistes dopaminergiques D1 entraîne, chez le rat, l'apparition d'une activité locomotrice comparable aux PLM observés dans le SJSR. Cependant, ces données sont à pondérer en raison de l'incertitude qui subsiste quant à la corrélation entre différentes espèces animales et l'homme, concernant le SJSR.

Une altération de la transmission dopaminergique entraînerait donc un dysfonctionnement au niveau de la moelle épinière, provoquant les symptômes sensitifs et moteurs du SJSR. De plus,

celle-ci pourrait être corrélée au caractère circadien des troubles, car le noyau A11 est lui-même sous la dépendance du noyau suprachiasmatique, impliqué dans le contrôle des rythmes circadiens [2 ; 112].

c) Transmission dopaminergique et opioïdes [143]

L'apomorphine, agoniste dopaminergique, exerce un effet biphasique sur l'analgésie induite par la morphine : à faibles doses, elle provoque une diminution de l'analgésie, par effet sur les récepteurs pré-synaptiques, tandis qu'à doses élevées, l'effet antalgique de la morphine est potentialisé, par action sur les récepteurs post-synaptiques. Il y aurait donc une relation directe entre système dopaminergique et système des opioïdes endogènes.

D'autre part, l'administration d'agonistes opioïdes augmente la fixation de ligands dopaminergiques sur les récepteurs D2 et D3 dans les régions striée et extra-striée, et diminue la fixation de ces mêmes ligands sur les transporteurs présynaptiques de la dopamine. Ainsi, il se produirait une diminution de la libération de dopamine et une augmentation de sa recapture présynaptique suite à l'action des opioïdes endogènes, libérés en quantité importante en réponse aux stimuli nociceptifs. Ces phénomènes seraient également valables au niveau spinal [134]. On s'orienterait donc davantage vers un déséquilibre de la balance dopamine/opioïdes comme étant à l'origine des troubles plutôt que vers un manque ou un excès isolé de l'un ou l'autre de ces paramètres.

Nombreuses sont les interactions entre métabolisme du fer, système dopaminergique, opioïdes endogènes et moelle épinière susceptibles d'expliquer la physiopathologie du SJSR.

Le fer intervient comme co-enzyme dans la transmission dopaminergique, ainsi que dans la synthèse des récepteurs D2. Il possède également un rôle dans la synthèse des récepteurs aux opioïdes.

La dopamine possède une activité sur la nociception, via la moelle épinière, mais également sur le contrôle des réflexes à ce même niveau. Par ailleurs, la voie dopaminergique hypothalamo-hypophysaire comporte une structure sous la dépendance du noyau suprachiasmatique, établissant ainsi un possible lien avec le rythme circadien des troubles.

Dopamine et opioïdes endogènes interagissent au niveau de l'organisme sur la régulation des phénomènes algiques et sur la motricité via la transmission dopaminergique. Une rupture de l'équilibre entre les deux systèmes pourrait être à l'origine des troubles du SJSR.

I.4. Rôle du rythme circadien dans le SJSR

Ainsi que l'a établi le IRLSSG, les symptômes du SJSR sont exacerbés le soir et la nuit. Les études se sont donc tournées vers la recherche d'un rythme circadien à cette pathologie, en rapport avec la transmission dopaminergique et le métabolisme du fer.

L'apparition des troubles le soir ou la nuit pourrait être attribuée à l'alternance veille-sommeil plutôt qu'à un rythme circadien, puisque les symptômes apparaissent prioritairement au repos. Cependant, les études réalisées sur des travailleurs alternant travail de jour/ travail de nuit, ainsi que celles mises en place sur des individus soumis à un décalage horaire, démontrent que les symptômes ne dépendent en aucun cas des périodes de veille/ sommeil. Ainsi, les travailleurs de nuit voient leurs troubles apparaître le soir ou la nuit, lors d'une période de repos, indépendamment de l'état de veille. De même, on observe, lors des voyages en avion, un retard des symptômes lorsque les individus se déplacent vers l'ouest et vice-versa vers l'est.

Deux études portant sur des patients atteints de SJSR démontrent le rythme circadien des troubles sensitifs et moteurs. Ces patients ont été soumis à une privation de sommeil. Dans l'une, on a utilisé le SIT (suggested immobilization test) dans lequel on a demandé aux patients de ne pas bouger et de ne pas parler pendant un temps donné. Dans la 2ème étude, c'est un SIT modifié qui a été mis en place, les sujets étant autorisés à mobiliser leurs jambes lorsqu'ils ressentaient les symptômes du SJSR. Dans un second temps, il fut demandé aux sujets de décrire leurs symptômes. De ces deux études, on tire deux conclusions:

- les variations de température corporelle, témoins du rythme circadien, entre le groupe témoin et les sujets atteints de SJSR, sont les mêmes.
- En l'absence de sommeil, le rythme des troubles sensitifs et moteurs est le même que celui observé dans des conditions normales. Ainsi, on observe un pic de ces troubles entre 23h et 4h et un nadir entre 9h et 14h.

Ainsi, seul le rythme circadien de l'individu interviendrait dans l'heure de survenue des symptômes du SJSR.

Physiologiquement, on a remarqué que l'activité du système dopaminergique était diminuée pendant la période nocturne, tout comme le démontrent certaines études sur l'homme et l'animal. La sécrétion de dopamine est maximale le matin et minimale le soir et la nuit. Ces variations coïncident avec la survenue des symptômes du SJSR [65, 130].

Plus récemment, une équipe de recherche s'est intéressée aux variations circadiennes de métabolites et cofacteurs intervenant dans la synthèse de dopamine, à partir de mesures réalisées dans le liquide cébrospinal. Cette étude innove de par l'heure des prélèvements effectués (22h) et les résultats ont donc pu être confrontés à ceux obtenus de prélèvements effectués le matin (10h).

Ainsi, les taux nocturnes de HVA et BH4 ne diffèrent pas significativement entre sujets malades et témoins. Mais les variations circadiennes de BH4 chez les sujets malades sont opposées à celles des sujets témoins : chez les témoins, le taux nocturne de BH4 augmente par rapport à la période diurne, tandis qu'il diminue chez les patients SJSR. D'autre part, il a été observé une augmentation de la tyrosine hydroxylase, dont le BH4 est un cofacteur, dans les cellules à neuromélanine de la substantia nigra [29]. Ces résultats sont en faveur d'une augmentation de la synthèse de L-DOPA chez les patients atteints de SJSR ainsi que d'une augmentation de l'activité de la tyrosine hydroxylase. Par ailleurs, le taux de BH4 est davantage augmenté chez les patients présentant un SJSR d'apparition précoce que chez les sujets présentant un SJSR d'apparition tardive, renforçant ainsi l'hypothèse de l'existence de deux phénotypes pour le SJSR, d'étiologies différentes.

D'autre part, la dopamine exerce également une action sur la sécrétion de mélatonine, substance régulant l'alternance veille/sommeil.

En dépit du nombre important d'études réalisées sur le sujet, aucune variation biologique n'a été mise en évidence comme étant avec certitude à l'origine du rythme circadien d'apparition des troubles. Il pourrait être intéressant d'étudier les relations entre les variations de dopamine cérébrale, de fer sanguin, de mélatonine et de température corporelle afin de mettre en évidence un possible lien entre ces données biologiques et le rythme circadien des troubles et permettre ainsi un diagnostic objectif et une prise en charge plus adaptée.

Le rythme circadien observé au cours du SJSR semble être indépendant des cycles veille / sommeil de l'individu. Il apparaît ainsi davantage corrélé à une diminution physiologique de la transmission dopaminergique au cours de la nuit, associée à un dysfonctionnement de la synthèse de L-DOPA durant la période nocturne chez les patients SJSR.

II. Traitements

La prise en charge des patients atteints de SJSR est à présent bien établie. Il s'agira, dans un premier temps, de conseils hygiéno-diététiques ou de la mise en place d'une activité physique adaptée.

La décision d'instaurer un traitement sera dictée par la sévérité de la pathologie (mesurée grâce à l'échelle de sévérité de l'IRLSSG) et par les répercussions cliniques du SJSR sur le sommeil et l'état de veille, ainsi que sur la qualité de vie du patient. Une méthode objective d'évaluation de cette sévérité peut passer par la réalisation d'enregistrements polysomnographiques. Cependant, ces enregistrements permettent uniquement la mise en évidence des PLM, et l'on sait que l'index de PLM obtenu n'est pas corrélé à la sévérité du SJSR. L'appréciation de la sévérité du SJSR demeure donc subjective, via le questionnaire de l'IRLSSG.

S'il s'avère qu'une thérapeutique est nécessaire, on s'orientera, en première intention vers les agonistes dopaminergiques. Des alternatives sont possibles, avec l'utilisation de certains anti-épileptiques, des opioïdes et des benzodiazépines. D'autre part, le traitement des formes secondaires passe par l'éviction des facteurs déclenchants : supplémentation ferrique, suppression des médicaments potentiellement impliqués...

II.1. Traitements non pharmacologiques

Avant toute instauration de traitement, quelques mesures simples peuvent être mises en œuvre afin de soulager les patients.

Il s'agira, dans un premier temps, d'améliorer l'hygiène du sommeil avec la restauration de cycles veille-sommeil, d'heures de coucher et de lever réguliers. On conseillera au patient de ne pas se coucher trop tardivement et de ne pas avoir, le soir, d'activités dites éveillantes (regarder la télévision, avoir une activité physique intense, faire du ménage, travailler sur ordinateur...), susceptibles de retarder l'endormissement.

Par ailleurs, il est vivement recommandé d'éviter tout excitant (café, thé, chocolat...) ainsi que toute consommation d'alcool.

La pratique quotidienne d'une activité physique modérée sera favorisée, à distance de l'heure du coucher et dans des proportions raisonnables afin d'éviter un effet excitant susceptible d'entraver le sommeil. Le recours à des techniques de relaxation, ainsi qu'à des bains chauds et des massages apporte souvent un bien-être favorisant le sommeil.

Par ailleurs, on a remarqué que les tâches nécessitant une attention et une activité intellectuelle soutenues favorisaient la disparition des troubles. Certains patients usent ainsi de stratagèmes pour maintenir une activité psychique soutenue tels que travail sur ordinateur, jeux vidéos, lecture, écriture, travaux artistiques nécessitant une attention soutenue.

Chez de nombreux patients, il semble que les massages soient en faveur d'une régression significative des symptômes. Cependant, aucune étude n'avait auparavant été réalisée concernant l'apport de la kinésithérapie dans le traitement du SJSR. L'observation réalisée par Meg Russell en 2007 semble démontrer l'effet bénéfique de la kinésithérapie dans la prise en charge du SJSR. Chez la patiente étudiée, les symptômes étaient majoritairement ressentis au niveau de la partie antérieure de la cuisse. On a donc particulièrement étudié l'effet d'un massage à ce niveau, par la manipulation du piriforme. Dès la 2^{ème} séance de kinésithérapie, la patiente a noté une régression sensible de ses troubles, avec une diminution des mouvements hypertoniques et une augmentation de la flexibilité des membres. Sur une échelle cotée de 0 à 10, l'intensité ressentie des symptômes est passée de 4 à 1. Par ailleurs, la patiente note une diminution de la fréquence quotidienne des troubles. Cette amélioration persiste pendant toute la durée du traitement mais s'estompe dans les 2 semaines suivant l'arrêt. Les symptômes retrouvent alors leur intensité et leur fréquence avant traitement. Il conviendrait donc d'étudier de façon plus approfondie l'apport d'une telle thérapeutique dans le SJSR [113].

L'acupuncture est également une technique permettant l'amélioration des troubles.

II.2. Prise en charge des formes secondaires

Il convient dans un premier temps d'éliminer les causes secondaires : éviction des traitements responsables, supplémentation en fer, équilibration d'un diabète, traitement des neuropathies et de l'insuffisance rénale.

II.2.1. Le fer

Dans le cas d'une carence martiale, l'administration de fer est recommandée lorsque la ferritinémie est inférieure à 45-50 µg/ml ou lorsque le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 20%. On préconise alors la prise de 65 mg de fer une à trois fois par jour et l'on contrôlera à nouveau ces paramètres après 3 mois de traitement. Il faut 4 à 6 mois de traitement pour reconstituer les stocks de fer. La prise de fer se fera préférentiellement en début de repas, à proximité d'une source de vitamine C, ce qui permettra d'augmenter l'absorption.

II.2.2. SJSR iatrogène

La première mesure consiste à identifier les traitements susceptibles d'induire ou d'aggraver un SJSR. Il s'agit souvent de traitements diminuant la transmission dopaminergique : traitements neuroleptiques (et par extension, traitements antiémétiques), traitements antidépresseurs (tricycliques, ISRS...). Le lithium ainsi que les bases xanthiques peuvent également être impliqués. Dans la mesure du possible, on tentera d'éliminer ces traitements ou de choisir des alternatives. Ainsi, l'aripiprazole, neuroleptique atypique, présente un effet agoniste partiel D2. Les antalgiques contenant de la caféine seront évités. On préférera l'emploi d'antiémétiques ne passant pas la barrière hématoencéphalique, tels que la dompéridone.

II.3. Traitements pharmacologiques du SJSR

On admet qu'un traitement pharmacologique s'avère nécessaire lorsque les troubles du SJSR occasionnent une altération importante de la qualité de vie perçue par le patient et par son entourage. L'insomnie chronique, une fatigue diurne excessive, une vie sociale entravée par l'importance des symptômes sont des critères justifiant l'emploi de thérapeutiques médicamenteuses. De nombreux patients, en raison de la sévérité modérée des troubles, ou de leur apparition sporadique ne nécessiteront pas d'être traités.

II.3.1. Apport d'une thérapeutique médicamenteuse dans le SJSR

Une étude réalisée en 2004 permet de faire un bilan sur l'amélioration apportée par des traitements à long terme dans le SJSR. Lors de cette étude menée chez 70 sujets, 21 reçurent une seule molécule pour voir disparaître leurs symptômes, 18 reçurent 2 molécules, 8 reçurent 3 molécules et 6 reçurent 4 molécules ou plus. L'effet de ces traitements sur la sévérité du SJSR a été évaluée par deux méthodes : par l'intermédiaire d'une appréciation subjective de la part du patient et grâce au score IRLSSG. Ainsi, 76% des patients ont estimé qu'ils se sentaient « beaucoup mieux » ou « mieux » quant à leur pathologie. Quant au score IRLSSG, celui-ci était de 26 en moyenne au début de l'étude pour chuter à 19 en fin d'étude soit une diminution significative de la sévérité des troubles. On observa, par ailleurs, que l'appréciation du patient était étroitement corrélée au score IRLSSG obtenu [26].

II.3.2. La L-DOPA et les agonistes dopaminergiques

a) L'utilisation de la L-DOPA

La L-DOPA, associée à la carbidopa, inhibiteur de DOPA-décarboxylase, est commercialisée sous la spécialité SINEMET[®] et associée au bensérazide dans la spécialité MODOPAR[®].

- Structure chimique

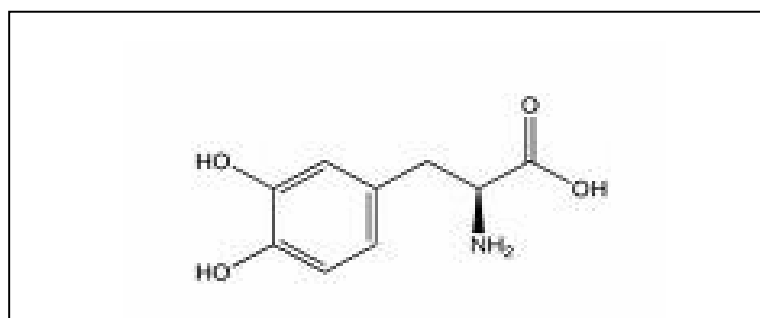


Figure 14 : La L-DOPA [81]

- Mécanisme d'action

La L-DOPA exerce son effet agoniste dopaminergique après transformation en dopamine par la DOPA-décarboxylase dans les neurones dopaminergiques striataux. Les décarboxylases étant également présentes au niveau périphérique, la L-DOPA est rapidement et en grande partie transformée en dopamine. La dopamine ne passe pas la BHE. C'est pourquoi on associe à la L-DOPA un inhibiteur de DOPA-décarboxylase, afin d'obtenir un taux de L-DOPA plus élevé au niveau cérébral, sans avoir à administrer de trop fortes doses de L-DOPA, responsables de nausées, vomissements et hypotension.

La L-DOPA présente une $\frac{1}{2}$ vie courte, d'où un possible effet rebond des symptômes en 2^{ème} partie de nuit. L'utilisation des formes à libération prolongée s'avère donc nécessaire.

- Pharmacocinétique

Après administration par voie orale, la L-DOPA est résorbée au niveau intestinal. Cette résorption est réduite par les protéines alimentaires. La biodisponibilité orale s'avère très faible, de l'ordre de 15%.

En ce qui concerne les formes à libération immédiate, la $\frac{1}{2}$ vie du produit est de 4 à 5 heures. Son efficacité s'estompe par conséquent en deuxième partie de nuit. Une alternative consiste en l'administration d'une forme à libération prolongée, agissant tout au long de la période nocturne, associée à celle d'une forme à libération immédiate, afin de traiter les troubles de l'endormissement.

L'élimination a lieu par voie urinaire, sous forme de métabolites.

- Evaluation de l'efficacité de la L-DOPA dans le SJSR

L'efficacité de la L-DOPA dans le traitement du SJSR a été mise en évidence en 1982, chez quatre patients à qui l'on administra 200 mg de L-DOPA. L'amélioration des troubles fut alors complète [3]. Plusieurs études ont, par la suite, prouvé son efficacité et ceci, à des doses plus faibles que celles utilisées dans la maladie de Parkinson, de l'ordre de 100 mg/jour. Ainsi, l'étude de Trenkwalder et al., en 1995, a évalué l'efficacité de la lévodopa, associée à un inhibiteur de DOPA-décarboxylase, à travers l'administration, au coucher, d'une forme à libération immédiate, associée

ou non à la prise d'une forme à libération prolongée. En raison de la faible demi-vie de la L-DOPA, l'effet de celle-ci sur les PLMS et les troubles du SJSR se fait ressentir jusqu'à 4 heures après l'administration. Associée à une forme à libération prolongée, l'effet est prolongé jusqu'à 7 heures. L'administration de L-DOPA est alors corrélée à une diminution significative du nombre de PLMS et d'éveils, ainsi qu'à la diminution de la sévérité du SJSR et à l'amélioration ressentie de la qualité du sommeil [128].

- Indications :

- Maladie de Parkinson

La L-DOPA ne possède pas, en France, d'AMM dans l'indication « traitement du syndrome des jambes sans repos » mais cette molécule a été la première à recevoir officiellement cette indication en 2000 en Allemagne et en Suisse.

- Posologie :

Le traitement est débuté à une posologie de 50 mg/jour, en une prise unique 1 à 2 heures avant le coucher. La posologie est augmentée progressivement jusqu'à l'obtention d'un effet optimal. La posologie efficace varie de 50 à 250 mg, avec un maximum de 400 mg/jour [42].

- Effets indésirables

Outre les effets indésirables d'ordre digestif (nausées, vomissements) et l'apparition d'une hypotension orthostatique, les obstacles majeurs rencontrés dans le traitement du SJSR par la L-DOPA sont les phénomènes d'augmentation et de rebond.

Le phénomène d'augmentation correspond à différentes manifestations, consécutives à l'administration de L-DOPA ou d'agonistes dopaminergiques. Ces manifestations peuvent survenir après plusieurs mois de traitement mais également de façon précoce. De façon générale, l'augmentation correspond à une diminution de l'efficacité du traitement et à une aggravation des troubles suite à l'administration des traitements. Les différentes manifestations évoquant un phénomène d'augmentation sont représentées par:

- L'apparition plus précoce des troubles dans la journée, de 2h ou plus par rapport à l'heure d'apparition des symptômes avant traitement

- L'augmentation de l'intensité des troubles, notamment le besoin de mobiliser les membres, corrélée à une augmentation des doses
- La diminution de la nécessité de mobiliser les membres, corrélée à une diminution des doses
- La diminution du délai d'apparition des troubles dès lors que le sujet est au repos, comparativement à la situation pré-traitement
- L'extension des troubles à d'autres membres ou parties du corps
- L'effet du traitement est écourté
- Les mouvements périodiques des membres apparaissent ou augmentent durant la phase d'éveil

Ce phénomène surviendrait chez 50 à 85% des patients traités par L-DOPA, le plus souvent à des doses élevées ou dans les formes très sévères de SJSR. Afin d'éviter l'apparition d'une augmentation, on limite au maximum l'emploi de la L-DOPA en traitement de fond du SJSR. Il peut également s'avérer nécessaire de substituer temporairement ce traitement par la gabapentine ou par un opiacé et de réintroduire la L-DOPA progressivement. Dans tous les cas, la L-DOPA sera administrée à la dose la plus faible efficace, sans dépasser 400 mg/jour.

Le phénomène de rebond correspond à une aggravation des troubles au petit matin, correspondant à une diminution de l'efficacité de la L-DOPA administrée au coucher, du fait de sa faible $\frac{1}{2}$ vie. Un tel phénomène est rapporté dans 20 à 35 % des SJSR traités par L-DOPA. Afin de le contrer, une deuxième prise de L-DOPA peut être nécessaire en milieu de nuit, mais l'on préférera alors administrer d'emblée une forme à libération prolongée.

Il est important de distinguer ces deux phénomènes, car l'augmentation de posologie nécessaire pour remédier au phénomène de rebond peut conduire à l'aggravation du phénomène d'augmentation. Ainsi, le rebond a lieu en deuxième partie de nuit ou au petit matin, tandis que l'augmentation se manifeste par l'apparition de symptômes plus précocement dans la journée. Le phénomène de rebond trouve son origine dans la faible $\frac{1}{2}$ vie de la L-DOPA, quand l'augmentation est en rapport avec une posologie trop élevée de L-DOPA ou avec la sévérité de la pathologie. Enfin, l'augmentation donne lieu à une augmentation de l'intensité des troubles et à leur extension à d'autres parties du corps, ce qui n'est pas le cas du rebond.

b) Les agonistes dopaminergiques

➤ Agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle

▪ Le pergolide

Le pergolide est disponible sous la spécialité CELANCE[®], sous la forme de comprimés dosés à 0,05 mg, 0,25 mg et 1 mg.

- Structure chimique

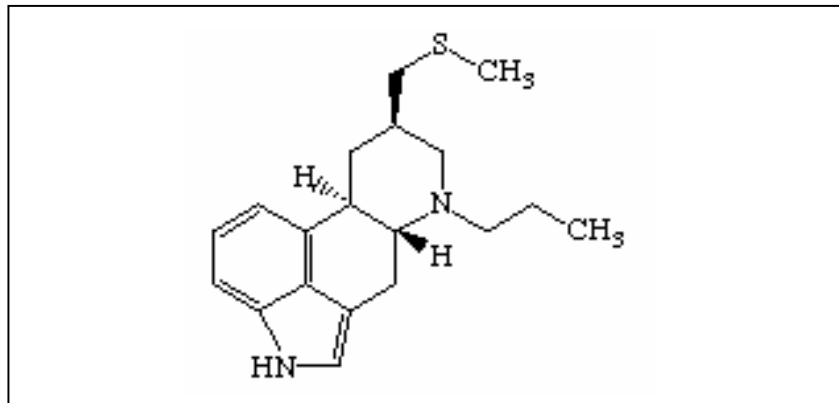


Figure 15 : Le pergolide [168]

- Mécanisme d'action

Le pergolide est une agoniste dopaminergique des récepteurs striataux D1 et D2.

- Pharmacocinétique

Le pergolide présente une demi-vie de 7 à 16 heures, soit plus longue que la bromocriptine. Son élimination se fait pour 55% par voie rénale et pour 40% par voie fécale, sous forme de métabolites.

- Évaluation de l'efficacité du pergolide dans le SJSR

	Modalités de l'étude	Méthode d'évaluation de l'intensité des troubles	Résultats en terme d'amélioration des troubles	Méthodes d'évaluation des troubles associés	Résultats en terme de diminution des troubles associés
Trenkwalder et al. 2004 [133]	100 patients présentant un SJSR modéré à sévère (47 pergolide, 53 placebo) Europe 2 phases : 1) 6 semaines : traitement par pergolide vs placebo pendant 6 semaines Dose initiale : 0,05mg/j Dose finale : dose optimale (maxi 0,75 mg/j) 2) 12 mois : poursuite de l'étude pour les patients répondeurs (PGI : amélioration importante à très importante) Patients non répondeurs (score PGI insuffisant) de la phase 1 traités par 0,05 à 1,5 mg/jour de pergolide pendant 12 mois	PSG : index de PLMS associés à des éveils Echelle IRLS : sévérité du SJSR PGI CGI	Phase 1 : - diminution significative de l'index PLMS - diminution significative de l'index PLMS associés à des éveils (2,6 vs 15,2 PLMS avec éveils au début de l'étude) - diminution significative du score IRLS - PGI : amélioration jugée importante voire très importante - augmentation significative du score CGI Phase 2 : - maintien de l'efficacité dans la diminution des PLMS - PGI : amélioration jugée importante voire très importante chez 61,7% des patients (vs placebo : 9,4%) à 6 mois de traitement ; chez les sujets non répondeurs en phase 1, pas de différence significative entre sujets traités et placebo	PSG : efficacité du sommeil évaluée selon la durée totale de sommeil effectif Echelle IRLS : item portant sur la qualité de vie Mesure subjective de l'efficacité du sommeil Amélioration de la qualité du sommeil perçue par les patients	Phase 1 : PSG : - pas de différence significative sur la durée totale de sommeil score IRLS : amélioration significative de la qualité de vie vs placebo Amélioration de la qualité du sommeil perçue par les patients

Tableau 7: Etudes portant sur l'évaluation de l'efficacité du pergolide dans le traitement du SJSR (1)

- **CGI scale** : échelle d'impression clinique globale : utilisable dans l'évaluation de tous types de pathologies, elle permet d'évaluer la santé mentale du patient, l'amélioration apportée par un traitement ainsi que la sévérité des effets secondaires.

- **PGI** : Patient Global Impression

	Modalités de l'étude	Méthode d'évaluation de l'intensité des troubles	Résultats en terme d'amélioration des troubles	Méthodes d'évaluation des troubles associés	Résultats en terme de diminution des troubles associés
Earley et al. 1998 [39]	16 patients (8 pergolide, 8 placebo) USA Dose initiale : 0,05 mg 2 fois/jour, au dîner et 2 heures avant le coucher Dose finale : dose optimale (maxi 0,65 mg/jour)	PSG : mesure : - de la durée totale de sommeil, témoin de l'efficacité du sommeil - du nombre de PLMS par heure Evaluation subjective de la fréquence nocturne et diurne des troubles Evaluation subjective de l'amélioration globale des troubles	- Augmentation significative de la durée totale de sommeil (79% vs 61%) chez tous les sujets traités - Diminution significative des PLMS (14,5 vs 48,9/heure) chez tous les sujets traités - Diminution de la fréquence diurne des troubles (1,8 heures/ jour vs 7) - Amélioration globale des troubles chez 61% des sujets traités (vs placebo : 19%)	Evaluation subjective de la qualité du sommeil (délai d'endormissement)	Augmentation significative de la qualité du sommeil

Tableau 7: Etudes portant sur l'évaluation de l'efficacité du pergolide dans le traitement du SJSR (2)

- Indications :

- Maladie de Parkinson : en association avec la L-DOPA

Le pergolide ne possède pas d'AMM dans l'indication « traitement du syndrome des jambes sans repos ».

- Posologie :

La posologie initiale recommandée dans le traitement du SJSR est de 0,025 mg, posologie que l'on peut augmenter progressivement jusqu'à l'obtention d'un effet thérapeutique optimal, avec un maximum de 0,5 mg/jour, en une prise, au dîner, afin de limiter les effets indésirables d'ordre digestif [42].

Dans les formes sévères, avec apparition des symptômes plus tôt dans la journée, l'heure de prise sera à adapter à l'horaire d'apparition des troubles.

- Effets indésirables :

Ses effets secondaires lui font préférer l'utilisation d'agonistes non ergotés. Ainsi, le pergolide peut entraîner des effets indésirables nécessitant l'arrêt du traitement tels que des atteintes hépatiques, des fibroses pleuropulmonaires, rétro-péritonéales ou valvulaires. D'autre part, on note des effets cardiovasculaires tels que palpitations, hypotension orthostatique, tachycardie, vasodilatation, oedèmes au niveau des membres inférieurs. Son action au niveau du SNC peut, en outre, provoquer des somnolences et une confusion mentale.

Lors de l'étude réalisée par Earley et al. en 1998, il a été observé des effets secondaires jugés sévères chez 4 patients sur 8 ayant reçu le pergolide. Cependant, aucun de ces effets n'a entraîné l'arrêt du traitement. Par ailleurs, aucun phénomène de rebond ou d'augmentation n'a été noté.

Au cours de l'études de Trenkwalder et al. en 2004, les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés ont été les nausées, céphalées, douleurs abdominales et les vomissements, comme il a souvent été rapporté avec les agonistes dopaminergiques. Parmi les effets secondaires jugés sévères, aucun ne semblait être directement imputable au traitement.

- La bromocriptine

- Structure chimique

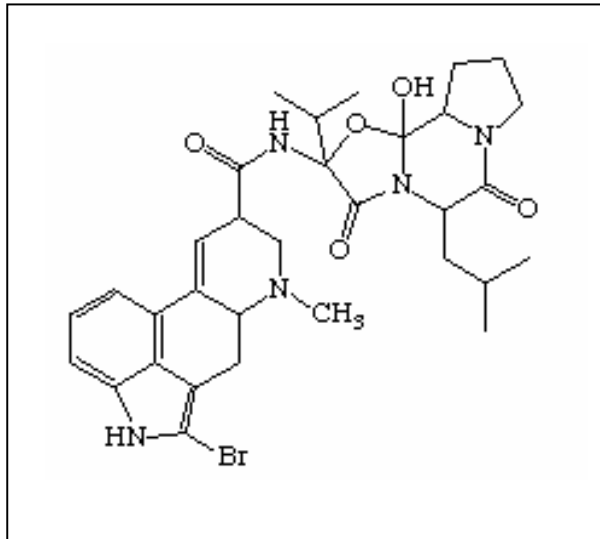


Figure 16 : La bromocriptine [168]

Les spécialités commercialisées sont le PARLODEL[®] et le BROMO-KIN[®].

- Mécanisme d'action

La bromocriptine possède une activité agoniste D2 et antagoniste partielle D1.

- Pharmacocinétique

Après administration orale, la bromocriptine est rapidement résorbée au niveau intestinal. Sa demi-vie est de 3 heures. L'élimination se fait majoritairement par voie biliaire.

- Évaluation de l'efficacité de la bromocriptine dans le SJSR

La bromocriptine a pour la première fois démontré son efficacité dans le traitement du SJSR lors d'une étude réalisée en 1988. Il s'est avéré qu'une dose moyenne de 7,5 mg de bromocriptine

diminuait sensiblement les troubles du SJSR chez 83,5% des patients ainsi que le nombre de PLM chez 57% des sujets [145].

➤ Indications :

- Maladie de Parkinson : en monothérapie, en 1^{ère} intention ou en association avec la L-DOPA
- Hyperprolactinémies responsables de troubles de la fonction gonadique
- Inhibition de la montée de lait et arrêt de la lactation

La bromocriptine ne possède pas l'AMM pour l'indication « traitement du syndrome des jambes sans repos ».

▪ La cabergoline

➤ Structure moléculaire

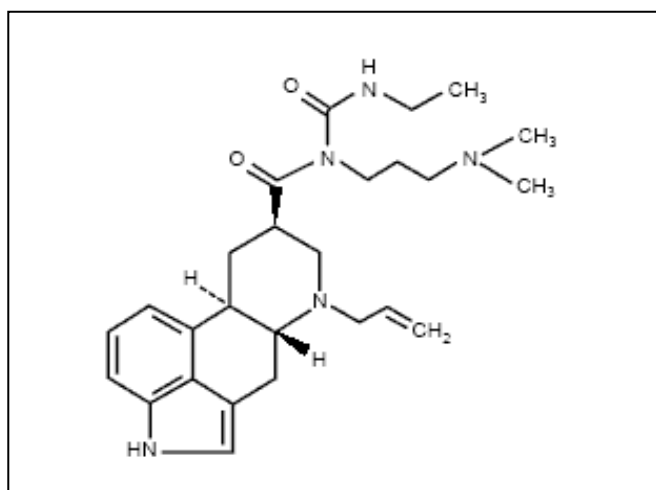


Figure 17 : La cabergoline [168]

La spécialité disponible est le DOSTINEX[®] et se présente sous la forme de comprimés dosés à 0,5 mg de cabergoline.

➤ Mécanisme d'action

La cabergoline est un agoniste D2 sélectif dérivé de l'ergot de seigle

➤ Pharmacocinétique

Après administration orale, la cabergoline est résorbée en 30 minutes à 4 heures. Elle présente une liaison de 40% aux protéines plasmatiques. L'élimination se fait par voie biliaire, pour 72% et par voie urinaire, pour 18%, sous forme de métabolites. La demi-vie d'élimination est élevée : de 63 à 115 heures.

➤ Evaluation de l'efficacité de la cabergoline dans le traitement du SJSR

L'étude de l'efficacité de la cabergoline, à la dose de 2 à 3 mg/jour vs L-DOPA (200 à 300 mg/jour) dans le traitement du SJSR a mis en évidence une diminution significativement plus importante du score IRLS dans le groupe traité par cabergoline. La cabergoline présenterait donc une efficacité accrue vs L-DOPA dans le traitement du SJSR, ainsi qu'une diminution de la fréquence d'arrêt du traitement pour cause d'inefficacité (7,9% pour la cabergoline vs 14,2% pour la L-DOPA) ou de phénomène d'augmentation (4% vs 9,8%) [136].

➤ Indications :

- Hyperprolactinémies

La cabergoline ne possède pas d'AMM pour l'indication « traitement du syndrome des jambes sans repos ».

➤ Posologie

On débutera le traitement à une dose de 0,5 mg / jour en une prise le soir, éventuellement augmentée si nécessaire par paliers de 0,5 mg par semaine. La posologie optimale se situe généralement entre 0,5 et 2 mg / jour, avec un maximum à 4 mg.

➤ Effets indésirables

Des effets secondaires d'ordre digestif peuvent apparaître (nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation) ainsi que des céphalées et des vertiges. Ces effets sont apparus comme modérés lors des études et ne justifiant pas l'arrêt du traitement.

En raison d'une demi-vie plus longue que les autres agonistes dopaminergiques, le risque de phénomène de rebond est minime et il semble que l'augmentation soit également moins fréquente. Il est cependant nécessaire de réaliser de plus amples études à ce sujet afin de le confirmer sur des traitements à plus long terme.

➤ Agonistes dopaminergiques non ergotés

▪ Le pramipexole

La spécialité actuellement disponible en France est le SIFROL[®], commercialisée sous la forme de comprimés sécables dosés à 0,18 et 0,70 mg de pramipexole base.

➤ Structure chimique

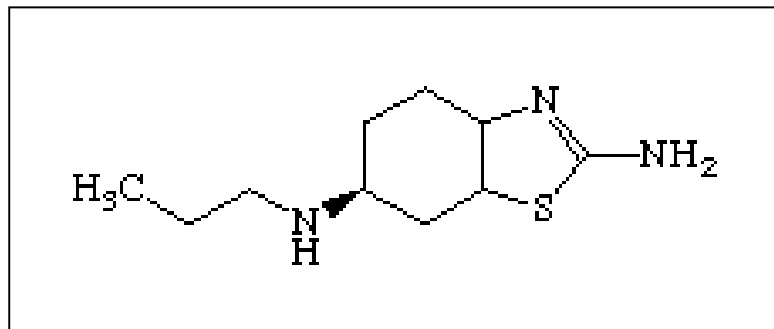


Figure 18 : Le pramipexole [168]

➤ Mécanisme d'action

Le pramipexole est un agoniste dopaminergique possédant une forte spécificité et sélectivité pour les récepteurs D3. Les études réalisées chez les patients parkinsoniens démontrent que son rôle

dans la diminution des troubles passe par une activation des récepteurs dopaminergiques au niveau striatal. La physiopathologie du SJSR n'étant pas connu précisément, il n'y a aucune certitude quant au mécanisme d'action du pramipexole dans cette pathologie. Cependant, on s'oriente majoritairement vers une action via le système dopaminergique, au niveau nigrostrié, mais également via d'autres voies dopaminergiques.

➤ Pharmacocinétique

Après administration orale, le pramipexole est rapidement et complètement absorbé. Il présente une biodisponibilité supérieure à 90%. La concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 à 3 heures.

La prise concomitante d'aliments entraîne une diminution de la vitesse de résorption mais n'a aucune influence sur la concentration plasmatique maximale.

La liaison aux protéines plasmatiques est faible (inférieure à 20%) et le volume de distribution est élevé (400 l)

Le pramipexole est faiblement métabolisé et est éliminé, pour 90%, sous forme inchangée par le rein. Sa demi-vie d'élimination est comprise entre 8 et 12 heures.

➤ Indications :

- Traitement de la maladie de Parkinson, en monothérapie ou en association avec la L-DOPA.
- Traitement du SJSR idiopathique modéré à sévère

➤ Evaluation de l'efficacité du pramipexole dans le traitement du SJSR

Plusieurs études cas/témoins ont démontré que le pramipexole diminuait significativement les troubles du SJSR perçus par les patients. Au-delà de la perception des troubles, le nombre de PLMW a également diminué de façon significative suite à l'administration de pramipexole [100].

Modalités de l'étude	Méthode d'évaluation de l'efficacité du traitement en terme de diminution des symptômes	Résultats en terme de diminution des symptômes	Méthode d'évaluation de la qualité du sommeil / qualité de vie	Résultats en terme d'amélioration de la qualité de vie et de la qualité du sommeil
Winkelman et al. , 2006 [161]	338 patients (253 pramipexole, 85 placebo) USA Dose initiale : 0,125 mg/j Dose finale : 0,25, 0,50 ou 0,75 mg/j (exprimé en sel de pramipexole)	Mesure subjective par VAS graduée d' « absent » à « sévère » Diminution significative du score sur les VAS, correspondant à une diminution des troubles perçus par les patients : - au coucher, à tous les dosages - pendant la nuit, à tous les dosages - durant la journée aux dosages 0,50 et 0,75mg Amélioration significative du sommeil évaluée à 56% d'amélioration (vs placebo : 38%)		
Trenkwalder et al. [135]	1 ^{ère} phase : 224 patients 2 ^{ème} phase : 145 patients (77 pramipexole ; 68 placebo) Allemagne 1 ^{ère} phase : pour tous les patients : titration et maintien d'une dose adéquate (26 semaines) 2 ^{ème} phase : pour les patients réceptifs, étude du maintien de l'efficacité vs placebo et des effets secondaires à moyen terme	IRLS et CGI : détermination des patients répondeurs au traitement Mesure subjective par VAS : évaluation de la sévérité du SJSR au coucher, au cours de la nuit et de la journée.	Sévérité des symptômes : pas de différence significative entre début et fin de phase 2 pour les patients traités par pramipexole (vs placebo : sévérité des troubles multipliée par 15) Pas de données concernant la sévérité du SJSR durant la journée	VAS : évaluation de la perte d'efficacité du sommeil pour les patients traités en phase 1 et ayant reçu le placebo en phase 2 Maintien de l'efficacité (avec même une légère augmentation de celle-ci) du pramipexole pour les patients traités en phase 2 (vs placebo : aggravation des symptômes de 43% apparaissant une semaine après arrêt du pramipexole)

Tableau 8: Etudes portant sur l'évaluation de l'efficacité du pramipexole dans le traitement du SJSR (1)

	Modalités de l'étude	Méthode d'évaluation de l'efficacité du traitement en terme de diminution des symptômes	Résultats en terme de diminution des symptômes	Méthode d'évaluation qualité du sommeil / qualité de vie	Résultats en terme d'amélioration de la qualité de vie et de la qualité du sommeil
PRELUDE study Partinen et al. 2006 [106]	109 patients présentant un SJSR modéré à sévère et un score PLMS > 5/ heure (87 pramipexole, 22 placebo) Dose initiale : 0,125 mg/j Dose finale : 0,125, 0,25, 0,50 ou 0,75 mg/j	PSG : - index de PLMS - index de PLMW - index de PLMA - index de PLM totaux - Nombre total de PLM IRLS CGI-I scale PGI scale	- Diminution de l'index de PLM totaux à tous les dosages vs placebo avec une diminution plus importante aux dosages 0,25 et 0,50 mg/j - Diminution significative des index de PLMS, PLMW et PLM totaux - Diminution jugée peu significative quant à l'index de PLMA, sauf au dosage 0,25 mg/j - Diminution significative du score IRLS aux 4 dosages PGI : - amélioration jugée très importante par 27,2% des patients au dosage 0,50 et par 23,8% des patients au dosage 0,75 mg (vs placebo : 4,8%) ; - jugée importante par 50% des patients au dosage 0,50 mg et par 33,3% des patients au dosage 0,75 mg (vs placebo : 33,3%) - pas d'évolution jugée négative ou très négative dans le groupe pramipexole CGI : - Amélioration jugée importante à très importante chez 60% des patients tous dosages confondus (vs placebo : 42,9%) - disparition totale des troubles chez : - 19% des patients 0,125 mg - 36,4% des patients 0,25 mg - 54,5% des patients 0,50 mg - 33,3% des patients 0,75 mg vs placebo : 9,5%	SF-36 PSG : - délai d'endormissement - efficacité du sommeil - durée totale du sommeil - durée du sommeil paradoxal ESS SSQ Evaluation de la fatigue au lever	- diminution significative du délai d'endormissement aux dosages 0,125, 0,50 et 0,75 mg/j - pas de différence significative sur l'efficacité mesurée du sommeil ni sur la durée totale du sommeil ESS : Score ESS normal au début de l'étude ; pas de modification après traitement par pramipexole Augmentation significative du score SSQ à tous les dosages Diminution significative de la fatigue ressentie au lever SF-36 : pas de différences significatives sauf dans le cas de l'item portant sur la vie sociale, en faveur du pramipexole aux dosages 0,125, 0,50 et 0,75 mg

Tableau 8: Etudes portant sur l'évaluation de l'efficacité du pramipexole dans le traitement du SJSR (2)

	Modalités de l'étude	Méthode d'évaluation de l'efficacité du traitement en terme de diminution des symptômes	Résultats en terme de diminution des symptômes	Méthode d'évaluation de la qualité de vie	Résultats en terme d'amélioration de la qualité de vie et de la qualité du sommeil
Stiasny-Kolster ; 2004 [124]	17 patients : - 4 présentant un SJSR sévère nécessitant l'emploi d'un agoniste dopaminergique - 13 ayant déjà reçu de la L-DOPA mais dont l'efficacité s'est avérée insuffisante de par sa faible demi-vie (5 patients) ou suite à des phénomènes d'augmentation (8 patients) dose initiale : 0,125 mg dose finale : dose jugée optimale (maxi 0,75 mg/jour)	Polysomnographie - PLM - délai d'endormissement - efficacité du sommeil IRLS Evaluation subjective, par VAS, de la sévérité des troubles au coucher, pendant la nuit et au cours de la journée.	IRLS : Diminution de la sévérité des troubles (29,8 vs 7,3) VAS : diminution des troubles survenant au coucher (6,1 vs 0,9), pendant la nuit (7 vs 1) et au cours de la journée (5,5 vs 1,1). PSG : - diminution significative des PLM, du délai d'endormissement - augmentation significative de l'efficacité du sommeil - diminution des PLMS - diminution des PLMW - diminution significative des PLMS associés à des épisodes d'éveil - augmentation du temps de sommeil	Evaluation subjective de l'efficacité du sommeil (échelle de 0 à 7)	Amélioration de l'efficacité du sommeil perçue par les patients (4,9 vs 0,7)

Tableau 8: Etudes portant sur l'évaluation de l'efficacité du pramipexole dans le traitement du SJSR (3)

- VAS : Visual Analogue Scale
- PGI : Patient Global Impression
- SF-36 : Short Form 36 Health Survey questionnaire
- ESS: Epworth Sleepiness Scale
- PGI : Patient Global Impression
- CGI : Clinical Global Impression
- PSG : Polysomnographie
- SSQ: Subjective Sleep Quality scale: graduée de 1 à 10 (1: sommeil jugé de médiocre qualité ; 10 : sommeil jugé d'excellente qualité)

➤ Posologie

La dose optimale est atteinte par paliers progressifs : la dose initiale recommandée est de 0,09 mg/jour (exprimée en pramipexole base), en une prise 2 à 3h avant le coucher. Celle-ci peut, si nécessaire, être augmentée à 0,18 mg/ jour la 2^{ème} semaine, 0,35 mg/jour la 3^{ème} semaine, jusqu'à une dose maximale de 0,54 mg/ jour.

Peu d'études ont été réalisées concernant l'efficacité du pramipexole dans le traitement du SJSR. Celle-ci doit par conséquent être réévaluée tous les 3 mois, afin de juger de la nécessité de poursuivre ou non le traitement.

En raison des faibles doses administrées pour le traitement du SJSR, le pramipexole peut être arrêté sans diminution progressive des doses. Cependant, un phénomène de rebond n'est pas à exclure.

Le pramipexole étant en grande partie éliminé par le rein, il convient d'adapter la posologie chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 20ml/min et de surveiller régulièrement la fonction rénale.

➤ Interactions médicamenteuses

Le pramipexole possédant une faible capacité de liaison aux protéines plasmatiques, le risque d'interactions médicamenteuses par déplacement est donc faible.

On observe une diminution de l'élimination du pramipexole avec la cimétidine, le diltiazem, la ranitidine, le vérapamil, la digoxine, l'amantadine et le triméthoprim, par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale. On diminuera donc la posologie en cas d'association avec l'un de ces médicaments.

En raison des risques de somnolence, il est recommandé d'utiliser le pramipexole avec précaution en association avec d'autres médicaments sédatifs ou avec l'alcool.

On évitera, dans la mesure du possible, l'association aux neuroleptiques, ceux-ci entraînant un blocage dopaminergique ainsi qu'un effet sédatif.

➤ Effets secondaires - toxicité

Au cours de l'étude réalisée par Partinen et al. en 2006, on a constaté que la fréquence d'apparition des effets secondaires était sensiblement la même pour les patients traités par

pramipexole et pour ceux ayant reçu le placebo (respectivement 77,3 et 74,7%, tous effets secondaires confondus). Par ailleurs, il est à noter que cette fréquence était la plus élevée pour le groupe traité par 0,125 mg/ jour de pramipexole, soit la plus faible posologie étudiée. On en déduit ainsi qu'une augmentation de posologie n'entraîne ni apparition d'effets secondaires supplémentaires ni aggravation d'effets présents à faible dose.

La fréquence des effets secondaires les plus fréquents, survenus chez les patients traités à des dosages différents et chez les sujets ayant reçu le placebo, est la suivante :

	<i>Placebo</i>	<i>Pramipexole tous dosages confondus</i>	<i>Pramipexole 0,125 mg</i>	<i>Pramipexole 0,25 mg</i>	<i>Pramipexole 0,50 mg</i>	<i>Pramipexole 0,75 mg</i>
<i>Tous effets secondaires confondus</i>	77,3%	74,7	44,8	33,3	31,8	27,3
<i>Troubles nerveux</i>	36,4	34,5	16,1	15,2	13,6	9,1
<i>Céphalées</i>	31,8	19,5	8	6,1	11,4	9,1
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	9,1	24,1	12,6	7,6	9,1	4,5
<i>Nausées</i>	4,5	14,9	8	4,5	4,5	4,5
<i>Fatigue</i>	22,7	18,4	16,1	1,5	2,3	0
<i>Infections</i>	13,6	17,2	3,4	12,1	4,5	9,1

Tableau 9 : Principaux effets secondaires rencontrés lors d'un traitement par pramipexole et leur fréquence de survenue en fonction du dosage employé [106].

Parmi les effets secondaires que l'on peut directement attribuer au pramipexole, on note les nausées (12,8%, tous dosages confondus), la fatigue (16,5%) et les céphalées (5,5%).

Dans cette dernière étude, la somnolence apparaît comme un effet secondaire minime, car présente chez 2,8% des patients, essentiellement au dosage 0,125 mg. La survenue d'un tel effet secondaire chez des patients traités pour maladie de Parkinson a incité à rechercher son incidence chez les patients traités pour SJSR. Ainsi, l'étude Oertel et al. en 2006 a mis l'accent sur la

fréquence de survenue d'une somnolence diurne au cours d'un traitement par pramipexole. Les posologies étudiées ici (0,175 à 0,75 mg/jour), et utilisées dans la prise en charge du SJSR, s'avèrent bien plus faibles que celles utilisées dans le traitement de la maladie de Parkinson. L'évaluation de la somnolence diurne a été réalisée à l'aide de l'item 5 du questionnaire de l'IRLSSG, portant sur la fatigue et la somnolence diurnes. Ce paramètre s'est avéré diminué chez les sujets traités par pramipexole, tous dosages confondus, vs placebo, démontrant la fréquence très faible d'un tel effet secondaire et même sa diminution lors de ce traitement [103]. Cependant, par mesure de précaution, il est apposé un pictogramme conducteur de niveau 2, incitant à la vigilance lors de la conduite de véhicules ou la manipulation de machines.

D'autre part, les effets secondaires observés l'ont généralement été à des intensités légères à modérées ; seuls 3,4% des patients ont constaté des effets secondaires jugés sévères. Quelques cas d'aggravation du SJSR ont été observés (3,7%).

L'étude de phénomènes d'augmentation suite au traitement du SJSR par pramipexole a mis en évidence leur apparition chez 8,5 à 20% des sujets traités. Cependant, il semble nécessaire d'effectuer des recherches concernant l'utilisation au long cours des traitements par agonistes dopaminergiques car il n'est pas exclu que l'on puisse observer une fréquence accrue de tels phénomènes.

L'étude de la toxicité du pramipexole n'a montré aucun effet tératogène chez le rat et le lapin ; cependant, il a été mis en évidence un effet embryotoxique à dose subthérapeutique chez le rat. Ces études restent insuffisantes pour conclure sur la toxicité chez la femme enceinte.

➤ Contre-indications

- Grossesse/ Allaitement :

Aucune étude de tératogenèse n'a été réalisée chez l'Homme. Celles réalisées chez le lapin et le rat n'ont pas montré d'effet tératogène. Cependant, on a observé des effets embryotoxiques chez le rat, à des doses élevées maternotoxiques. On considère par conséquent que le pramipexole ne doit être utilisé au cours de la grossesse qu'en cas de nécessité absolue, après évaluation du rapport bénéfice/risque.

Aucune information n'est disponible quant-à l'utilisation du pramipexole au cours de l'allaitement. Cependant, comme tout agoniste dopaminergique, il faut s'attendre à une diminution de la lactation, par effet inhibiteur de la sécrétion de prolactine. En l'absence de données concernant le passage du pramipexole dans le lait maternel, il convient d'interrompre l'allaitement en cas d'utilisation du pramipexole.

- Enfant et adolescent de moins de 18 ans :

Aucune évaluation n'a été réalisée quant-à la posologie et la sécurité d'emploi chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

- Le ropinirole

Le ropinirole est la première molécule à avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché pour l'indication Syndrome des Jambes Sans Repos, en juin 2004. C'est également l'agoniste dopaminergique le plus étudié pour le traitement du SJSR. La spécialité actuellement disponible en France est l'ADARTREL[®], commercialisée sous la forme de comprimés dosés à 0,25mg, 0,5 mg, 1 mg et 2mg.

- Structure chimique

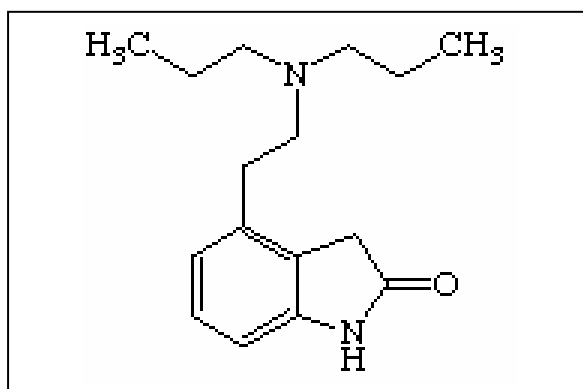


Figure 19 : Le ropinirole [168]

- Mécanisme d'action

Le ropinirole exerce son effet agoniste dopaminergique sur les récepteurs D2 et D3 et possède une forte affinité pour ces récepteurs. En revanche, il possède une faible affinité pour les

récepteurs D1-like. Il agit essentiellement au niveau de 3 voies dopaminergiques : la voie mésolimbique, la voie mésocorticale et la voie nigrostriée.

➤ Pharmacocinétique

Le ropinirole, dans l'indication syndrome des jambes sans repos, est administré par voie orale. Les études de pharmacocinétique réalisées ont été menées chez le sujet sain ainsi que chez les patients parkinsoniens.

Le pic plasmatique est atteint en 1 à 2 heures. Il subit un effet de premier passage hépatique, conduisant à une biodisponibilité de 50%. La concentration plasmatique maximale ainsi que le délai pour atteindre le pic plasmatique sont modifiés par la prise concomitante d'un repas trop riche en graisses. Ainsi, $C_{\max}$ est diminué de 25% et $t_{\max}$ passe de 2 à 4 heures. Cependant, ces paramètres ne semblent pas avoir de répercussions cliniques apparentes.

Le volume de distribution est élevé (7,5 l/kg). La liaison aux protéines plasmatique est faible (moins de 40%).

La métabolisation du ropinirole est effectuée au niveau hépatique, par les cytochromes P450 1A2 essentiellement et 3A4, dans une moindre proportion. Le produit de dégradation obtenu ne possède pas d'activité intrinsèque.

Le ropinirole inchangé et ses métabolites sont principalement éliminés par voie rénale. Moins de 10% du ropinirole administré est éliminé sous forme inchangée. La $\frac{1}{2}$ vie d'élimination est d'environ 6h. La pharmacocinétique du ropinirole n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min). Cependant, aucune donnée n'est disponible concernant l'insuffisant rénal sévère, malgré l'occurrence accrue de SJSR dans cette population.

➤ Evaluation de l'efficacité du ropinirole dans le SJSR

Plusieurs études ont été réalisées afin d'évaluer l'efficacité du ropinirole dans l'indication « syndrome des jambes sans repos », dont trois sont particulièrement à souligner, toutes réalisées en double-aveugle. L'évaluation de l'amélioration des symptômes a été réalisée à l'aide du score IRLSSG et d'enregistrements polysomnographiques durant lesquels on a mesuré l'index de PLMS et l'index de PLMS entraînant le réveil du patient.

	Modalités de l'étude	Méthode d'évaluation de l'efficacité du traitement en terme de diminution des symptômes	Résultats en terme de diminution des symptômes	Méthode d'évaluation de la qualité du sommeil et de la qualité de vie	Résultats en terme d'amélioration de la qualité du sommeil et de qualité de vie
TREAT RLS 1 Trenkwalder et al. 2004 [132]	284 patients présentant un SJSR modéré à très sévère (146 ropinirole / 138 placebo) Europe 3 mois dose initiale : 0,25 mg/j dose finale : dose jugée optimale (maxi 4 mg/j)	IRLS CGI-I scale Indice de PLMS Indice de PLMS associés à des éveils	- Diminution du score IRLS de 37% et de façon significative par rapport au placebo - Amélioration jugée importante voire très importante chez 53% des patients (score CGI-I) après 12 semaines de traitement (vs placebo 41%) - Diminution significative du score de PLMS et de celui associé à des éveils, vs placebo	MOS sleep scale MOS 36 item short form ealth survey Questionnaire sur la qualité de vie (RLS QoL questionnaire) WPAI questionnaire	- Augmentation de la qualité et de la durée du sommeil - Diminution de la somnolence diurne et des perturbations du sommeil - Augmentation significative du HR-QOL vs placebo - Pas de différences sur SF-36 et WPAI
TREAT RLS 2 Walters et al. 2004 [148]	267 patients présentant un SJSR modéré à sévère (131 ropinirole / 136 placebo) Australie, Europe, Amérique du Nord Dose initiale : 0,25 mg/j Dose finale : dose jugée optimale (maxi 4 mg/j)	IRLS CGI-I scale score	- Diminution du score IRLS de 29% et de façon significative par rapport au placebo - Amélioration jugée importante voire très importante chez 60% des patients après 12 semaines de traitement (Score CGI-I) - Diminution significative du score de PLMS et de celui associé à des éveils vs placebo	MOS sleep scale Questionnaire sur la qualité de vie (RLS QoL questionnaire) WPAI questionnaire MOS 36 item short form ealth survey (SF-36)	Amélioration des 4 critères du MOS sleep scale : - Diminution des perturbations du sommeil - Augmentation de la durée du sommeil - Augmentation de la qualité du sommeil - Diminution de la somnolence diurne - Augmentation significative du HR-QOL vs placebo - Amélioration des paramètres du SF-36 : - Augmentation du bien-être ressenti - Diminution de la fatigue diurne - Amélioration de la qualité de vie socio-professionnelle

Tableau 10: Etudes portant sur l'évaluation de l'efficacité du ropinirole dans le traitement du SJSR (1)

	Modalités de l'étude	Méthode d'évaluation de l'efficacité du traitement en terme de diminution des symptômes	Résultats en terme de diminution des symptômes	Méthode d'évaluation de la qualité du sommeil et de la qualité de vie	Résultats en terme d'amélioration de la qualité du sommeil et de la qualité de vie
RESET PLM Allen et al. 2004 [10]	65 patients présentant un SJSR modéré à sévère, associé à des PLMS USA Dose initiale: 0,25 mg/j Dose finale: dose jugée optimale (maxi 4 mg/j) Dose moyenne finale: 1,8 mg/j	Polysomnographie: - mesure des PLMS - mesure des PLMA - mesure des PLMW - mesure du temps de sommeil total et par stade - mesure du délai d'endormissement IRLS	- Diminution de 75% des PLMS (vs placebo : -3%) ; normalisation chez 53,6% des patients (vs placebo 14,8%) - Diminution des PLMA de 60% (vs placebo: augmentation de 30%) ; disparition totale chez 35,7% des patients (vs placebo : 14,8 %) - Diminution des PLMW de 56% (vs placebo : augmentation de 18%) ; disparition chez 25% des patients (vs placebo : 11,1%) - Diminution du délai d'endormissement de 16,7 à 6,6 minutes (vs placebo : augmentation de 8,9 à 14,4 minutes) - Augmentation du temps total de sommeil de 10% (vs placebo : <1%) - Augmentation du sommeil lent profond de 21% (vs placebo : 2%) - Augmentation non significative du score IRLS	MOS sleep scale	- Augmentation significative de l'efficacité du sommeil vs placebo - Augmentation non significative des autres paramètres du MOS sleep scale

Tableau 10: Etudes portant sur l'évaluation de l'efficacité du ropinirole dans le traitement du SJSR (2)

- RESET : Ropinirole Efficacy and Safety in the Treatment
- IRLS: International Restless Legs scale
- CGI-I : Clinical Global Improvement
- SF-36: Questionnaire de 36 item portant sur la qualité de vie
- HR-QOL : Health-related quality of life
- WPAI: Work Productivity and Activity Impairment
- MOS : Medical Outcomes study

Lorsque l'on compare l'efficacité du ropinirole à celle de la gabapentine en terme d'amélioration des symptômes, il s'avère qu'une posologie journalière de 0,25 à 1,5 mg de ropinirole présente la même efficacité qu'une dose quotidienne de 300 à 1200 mg de gabapentine. En revanche, le ropinirole semble entraîner un sommeil plus léger que la gabapentine et une augmentation moins importante de la qualité du sommeil [64].

➤ Indications du ropinirole :

- Traitement de la maladie de Parkinson, en monothérapie ou en association avec la L-DOPA.
- Traitement du SJSR idiopathique modéré à sévère, responsable de perturbations du sommeil et/ou d'un retentissement négatif sur la vie quotidienne, familiale, sociale et/ou professionnelle.

➤ Posologie

La posologie efficace varie d'un individu à l'autre. Le ropinirole a démontré son efficacité pour des doses allant de 1,5 à 6 mg, soit des doses beaucoup plus faibles que celles utilisées dans le traitement de la maladie de Parkinson (jusqu'à 24mg/j dans cette dernière indication).

La posologie efficace est atteinte par paliers progressifs : la dose initiale est de 0,25mg/jour pendant 2 jours puis l'on augmente celle-ci de 0,5 mg/semaine jusqu'à la posologie optimale. La dose administrée l'est en une seule prise, au dîner soit 1 à 3 heures avant le coucher, heure où les troubles sont maximum. Cependant, lors de formes sévères, cette dose peut être fractionnée en plusieurs prises afin d'obtenir un effet thérapeutique sur la journée entière et ainsi de diminuer les symptômes du SJSR susceptibles d'entraver les activités quotidiennes de ces patients.

➤ Interactions médicamenteuses

Autres substrats, inhibiteurs et inducteurs du CYP 1A2 : pas de modification avec la théophylline mais augmentation de la concentration plasmatique du ropinirole coadministré avec la ciprofloxacine (inhibitrice du CYP 1A2).

➤ Effets secondaires

Le ropinirole a été jugé globalement bien toléré par les patients. Cependant, utilisé à des doses de 0,25 à 4 mg/jour dans l'indication SJSR, ses effets indésirables sont ceux rencontrés le plus fréquemment avec les agonistes dopaminergiques : nausées, vomissements, céphalées. Ainsi, lors d'études réalisées sur le ropinirole, on a constaté la proportion suivante d'effets secondaires :

	TREAT RLS 1 Trenkwalder et al. 2004		TREAT RLS 2 Walters et al. 2004		RESET PLM Allen et al. 2004	
	ropinirole	placebo	ropinirole	placebo	ropinirole	placebo
Tous effets secondaires confondus (%)	82,2	74,6	85,5	75		
Nausées	37,7	6,5	39,7	8,1	31,3	15,2
Céphalées	19,9	16,7	22,1	25,7	34,4	18,2
Vomissements	13	1,4	12,2	2,2	15,6	0
Douleurs abdominales	12,3	8,7	<10	<10		
Somnolence	12,3	7,2	<10	<10	15,6	12,1
Fatigue	<10	<10	15,3	6,6		
Vertiges	<10	<10	15,3	4,4	18,8	3
Phénomène d'augmentation	0	0	0	0	12,5	3
Infection des voies aériennes supérieures	9,6	10,9	13,7	8,1		
Survenue d'au moins un effet secondaire jugé sévère	23,3	15,2	24,4	17,6		
Survenue d'un effet secondaire ayant nécessité l'arrêt du traitement	8,4				3	

Tableau 11 : Principaux effets secondaires rencontrés lors de l'administration de ropinirole dans le traitement du SJSR au cours de plusieurs études vs placebo [10, 132, 148]

Les effets secondaires majoritairement observés lors de l'administration de ropinirole sont les nausées (plus du tiers des patients) et vomissements, ainsi que la somnolence diurne. Cependant, tous effets secondaires confondus, les études vs placebo mettent en évidence une augmentation très

peu significative de ces effets lors d'un traitement par ropinirole et le taux d'effets secondaires ayant nécessité l'arrêt du traitement est comparable à celui observé avec le placebo. Par ailleurs, la survenue d'effets secondaires jugés sévères ne semble pas en lien avec le traitement par ropinirole. A noter que la fréquence de survenue de ces effets secondaires diminue avec la durée du traitement. Enfin, il n'a été noté aucun phénomène d'augmentation au cours de ces études. Cependant, d'autres études ont constaté un tel phénomène chez 20 à 30% des sujets atteints de SJSR et traités par agonistes dopaminergiques. Il n'est donc pas exclu qu'une augmentation puisse survenir lors de traitements au long cours par ropinirole.

En raison de la faible posologie utilisée dans le traitement du SJSR, en comparaison à celle utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson, il n'a été observé ni dyskinésie ni phénomènes d'hallucinations, tels que décrits chez les patients parkinsoniens traités par ropinirole.

➤ Remboursement

Le remboursement de la spécialité ADARTREL[®] est réservé aux formes très sévères de SJSR, responsables de perturbations importantes du sommeil et/ou d'un retentissement négatif marqué sur la vie quotidienne, familiale ou sociale. Dans ces formes, le SMR s'est ainsi avéré important. Par ailleurs, pour donner droit à remboursement, la prescription initiale doit être effectuée par un neurologue ou un médecin spécialiste exerçant en centre du sommeil.

II.3.3. Utilisation des anti-épileptiques dans le traitement du SJSR

a) La gabapentine

La gabapentine est l'anti-épileptique de référence dans le traitement du SJSR, lorsque les traitements dopaminergiques sont contre-indiqués.

➤ Structure moléculaire :

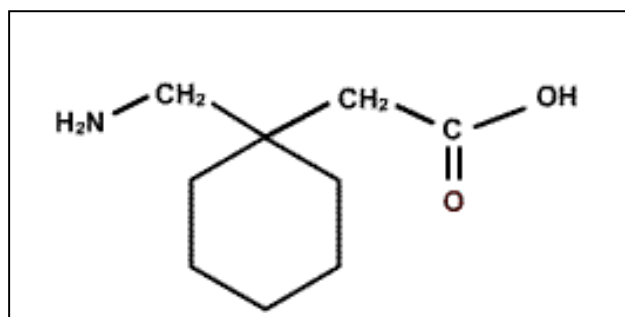


Figure 20 : La gabapentine [168]

La spécialité commercialisée est le NEURONTIN[®], sous la forme de comprimés dosés à 100, 300 et 400 mg de gabapentine et sous la forme de gélules dosées à 600 et 800 mg.

➤ Mécanisme d'action :

La gabapentine possède une action activatrice sur la transmission GABAergique, par augmentation de la synthèse de GABA via son activité sur la glutamate-décarboxylase. Cette propriété justifie son emploi dans le traitement de l'épilepsie. Cependant, le mécanisme par lequel la gabapentine agit dans le SJSR demeure inconnu. Seules les études cliniques permettent d'affirmer son efficacité dans cette pathologie.

➤ Evaluation de l'efficacité de la gabapentine dans le traitement du SJSR

On a tenté d'évaluer l'efficacité de la gabapentine dans le SJSR au cours d'une étude versus placebo menée chez 24 patients, dont des patients présentant une carence martiale, pendant 12 semaines. Pour cela, on a procédé à des enregistrements polysomnographiques et par SIT, et l'on a eu recours aux questionnaires IRLS, CGI, PGI. Le score IRLSSG des patients traités par gabapentine s'est avéré significativement plus bas que chez les sujets ayant reçu le placebo (9,5 vs 17,9). On observa également une diminution significative de l'index PLMS ainsi qu'une amélioration des paramètres du sommeil : augmentation de la durée totale de sommeil, augmentation de son efficacité et diminution du sommeil lent léger. Par ailleurs, les sujets souffrant de sensations désagréables à type de douleurs ont vu celles-ci régresser au cours de l'étude. La posologie efficace mise en évidence dans cette étude fut, en moyenne, de 1855 mg [59].

L'utilisation de la gabapentine dans le traitement du SJSR peut s'avérer particulièrement utile dans les formes associées à des manifestations douloureuses ou à des polyneuropathies.

➤ Indications :

- Traitement des épilepsies partielles de l'adulte et de l'enfant, en monothérapie et en 1^{ère} intention, ou en association avec d'autres antiépileptiques.

- douleurs post-zostériennes

- hors AMM : autres douleurs d'origine neurogène

La gabapentine ne possède pas l'AMM dans l'indication « traitement du syndrome des jambes sans repos ».

➤ Posologie

La posologie efficace de la gabapentine est de 300 à 2400 mg/jour dans cette indication [42]. En cas de posologie supérieure à 1500 mg/jour, la dose sera administrée en 2 à 3 prises.

➤ Effets indésirables

Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés sont d'ordre neuro-psychiques, avec une somnolence survenant dans ¼ des cas, des vertiges (20% des cas), une asthénie (15%), des céphalées (15%) et tremblements (15%). Il convient donc d'être attentif à la survenue de tels effets chez les conducteurs et utilisateurs de machines, d'autant plus que la posologie est fractionnée en plusieurs prises au cours de la journée.

b) La carbamazépine

L'efficacité de la carbamazépine dans le traitement du SJSR a été démontrée pour des doses allant de 200 à 600 mg /jour. Il semble qu'elle permette de diminuer les troubles du SJSR ressentis par les patients mais son effet s'avère moindre sur les PLM.

II.3.4. Les opiacées

L'efficacité des opioïdes dans le SJSR avait déjà été remarquée par T. Willis en 1672. Ils constituent aujourd'hui le traitement de deuxième intention, notamment dans les formes algiques.

Plusieurs études réalisées sur l'association carbidopa/lévodopa vs propoxyphène tendent à montrer que la L-DOPA permet d'obtenir une nette amélioration des symptômes, ce qui n'est pas le cas pour le dextropropoxyphène [5, 73].

a) L'oxycodone

L'oxycodone est un antalgique morphinique de palier 3, qui exerce son action via sa fixation aux récepteurs opioïdes μ et κ .

➤ Evaluation de l'efficacité de l'oxycodone dans le traitement du SJSR

On note, avec l'oxycodone, une diminution des troubles sensitifs et moteurs à partir de données obtenues par polysomnographie, ainsi qu'une augmentation de la vigilance diurne. Par ailleurs, à une dose moyenne quotidienne de 15,9 mg, on observe une diminution significative de l'index de PLMS ainsi que du nombre d'éveils. Son action s'exercerait également sur la qualité du sommeil, avec une augmentation significative de son efficacité [146].

L'oxycodone a montré une efficacité supérieure au dextropropoxyphène dans la diminution des troubles du SJSR.

➤ Posologie

La dose initiale d'oxycodone administrée dans le SJSR est de l'ordre de 5 mg par jour, en une prise au coucher. Lorsque les symptômes surviennent au cours de la journée, cette posologie peut être augmentée jusqu'à la dose de 30 mg par jour en 2 à 3 prises [42]. Il est par ailleurs possible de renouveler la prise au cours de la nuit (jusqu'à 3 prises de 5 mg) si les symptômes nocturnes prédominent.

➤ Effets indésirables :

Comme pour tous les antalgiques morphiniques majeurs, les troubles digestifs, à type de constipation et de nausées, représentent les effets secondaires principaux. L'apparition d'une dépendance psychique et physique et d'une accoutumance n'est également pas à exclure, étant donné l'utilisation à long terme de l'oxycodone dans le traitement du SJSR.

b) Le tramadol

Le tramadol est un antalgique morphinique de palier 2, qui agit par fixation sur les récepteurs opioïdes μ .

➤ Posologie

Le tramadol s'est avéré efficace dans le traitement du SJSR, au cours d'études allant jusqu'à deux ans de traitement, à la dose de 50 à 150 mg/jour.

➤ Effets indésirables:

Parmi les effets indésirables les plus fréquemment observés, on note l'apparition de vertiges, de céphalées et d'une somnolence. Des troubles digestifs sont également à redouter : nausées, constipation, vomissements...

Comme de nombreux analgésiques morphiniques, des phénomènes de tolérance et d'accoutumance peuvent apparaître, avec un risque de syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement.

Il a été rapporté, avec le tramadol, des phénomènes d'augmentation de même nature que ceux observés avec les dérivés dopaminergiques: apparition plus précoce des symptômes, nécessité d'augmenter la posologie afin d'obtenir le même effet, augmentation de l'intensité des troubles et diminution du délai d'apparition après mise au repos, extension des symptômes aux membres supérieurs [45].

c) Le dextropropoxyphène

Le dextropropoxyphène est un analgésique morphinique de palier 2.

➤ Posologie

Le dextropropoxyphène a montré son efficacité dans le traitement du SJSR à des doses de 65 à 200 mg en une prise le soir.

II.3.5. Les benzodiazépines

a) Le clonazépam

Le clonazépam est la benzodiazépine la plus utilisée dans le traitement du SJSR, de par son action myorelaxante et sédative.

➤ Evaluation de l'efficacité du clonazépam dans le traitement du SJSR

Au cours d'une étude réalisée en 2001 par Saletu et al., portant sur l'efficacité du clonazépam dans le traitement du SJSR et des PLM, on a démontré que celui-ci agissait à la fois sur la composante motrice du SJSR, en diminuant significativement le nombre de PLM, ainsi que sur la qualité du sommeil, améliorant ainsi plusieurs paramètres du sommeil [116].

➤ Posologie

La posologie efficace du clonazépam dans le SJSR est de 0,5 à 2 mg le soir au coucher, soit ¼ à 1 comprimé par prise, ou 5 à 20 gouttes.

➤ Effets indésirables

Les principaux problèmes rencontrés avec l'utilisation des benzodiazépines demeurent l'apparition d'une tolérance et d'une accoutumance ainsi que la survenue d'une somnolence diurne et d'étourdissements.

b) Autres

Comparativement au clonazépam, le triazolam ne diminue pas la fréquence des PLMS mais a un effet bénéfique sur la diminution des micro-éveils et l'amélioration de la qualité du sommeil. Le Diazépam, quant-à lui n'a que peu d'efficacité.

II.3.6. Autres traitements

a) Supplémentation en fer

Dans les formes idiopathiques comme dans les formes secondaires, on procèdera à une supplémentation en fer, par voie orale, jusqu'à l'obtention d'une ferritinémie supérieure à 50µg/ml voire 100µg/ml.

b) Supplémentation en magnésium :

Le SJSR ayant pour caractéristiques des troubles moteurs survenant au cours du sommeil ainsi qu'une difficulté d'endormissement et de maintien du sommeil, de nombreux patients se voient, dans un premier temps, recevoir une supplémentation en magnésium. Les études diffèrent concernant le rôle éventuel d'une carence en magnésium dans les troubles du SJSR. Une récente étude menée par Walters et al. semble confirmer l'absence de carence, à la fois dans le compartiment sanguin et le LCR, chez les patients SJSR [149]. Il semble donc que la supplémentation en magnésium soit inefficace à des fins curatives au cours du SJSR.

II.4. Prise en charge du SJSR dans la pratique médicale

Parmi les traitements disponibles à ce jour, plusieurs facteurs vont influencer le choix de l'une ou l'autre des molécules :

- la fréquence de survenue des symptômes
- le moment de la journée ou de la nuit auquel apparaissent les troubles
- la durée des symptômes
- l'existence de traitements antérieurs et leur efficacité
- la situation physiologique de l'individu : adulte, enfant, personne âgée, femme enceinte
- l'existence de pathologies concomitantes : neuropathies, insuffisance rénale...

Dans les formes légères, lorsque les troubles sont occasionnels (lorsqu'un voyage en avion est prévu par exemple), on pourra avoir recours à de petites doses de L-DOPA (50 à 100 mg) dont l'efficacité se fait sentir en 30 à 45 min. Afin de contrer l'effet de la L-DOPA sur les récepteurs de l'Area Postrema, on utilise la dompéridone. Par ailleurs, il est également possible d'administrer un dérivé opiacé tel que le dextropropoxyphène, la codéine ou le tramadol.

Dans les formes modérées à sévères, le traitement de 1^{ère} intention consiste en l'administration d'agonistes dopaminergiques. Il s'agit alors d'un traitement quotidien, généralement en une prise, au dîner ou bien 1 à 2 heures avant le coucher. La posologie optimale est obtenue par paliers progressifs d'une semaine. En France, seuls le ropinirole et le pramipexole possèdent une AMM pour cette indication. Par ailleurs, on les préfère aux agonistes dopaminergiques ergotés, en raison du risque accru de fibroses et de valvulopathies cardiaques survenant avec ces derniers. D'autre part, un phénomène d'augmentation n'est observé que dans 20 à 30% des SJSR traités par agonistes dopaminergiques, une proportion beaucoup plus faible que lors du traitement par L-DOPA (80%). Cependant, il est possible que l'emploi à plus long terme de ces agonistes dopaminergiques induise des phénomènes d'augmentation dans des proportions similaires à celles de la L-DOPA et des études semblent nécessaires à ce sujet.

Afin de remédier aux effets secondaires, notamment digestifs, il est nécessaire, dans un premier temps, d'avoir recours à de faibles posologies, puis d'augmenter très progressivement les

doses administrées. Une prophylaxie par dompéridone est également possible, cet anti-émétique ne passant que très peu la barrière hématoencéphalique, à la posologie de 20 mg $\frac{1}{4}$ d'heure avant chacun des trois repas.

La L-DOPA, quant-à elle, n'est que peu utilisée en traitement de fond, en raison de sa demi-vie trop courte entraînant l'apparition d'un phénomène de rebond au petit matin. D'autre part, elle est, plus que les agonistes dopaminergiques, susceptible de causer un phénomène d'augmentation.

Lorsque le patient présente une forte insomnie ou une neuropathie, il est possible d'associer au traitement dopaminergique du clonazépam par voie orale, qui favorisera ainsi l'endormissement. Cependant, un tel produit doit être utilisé à dose faible, en raison du risque d'accoutumance et de somnolence diurne qu'il peut engendrer.

Chez les patients présentant des troubles à composante majoritairement douloureuse, les dérivés opiacés peuvent alors s'avérer utiles. Cependant, il peut en résulter des phénomènes d'accoutumance et de constipation nécessitant leur emploi de façon occasionnelle. La gabapentine s'avère également intéressante.

En cas d'apparition d'un SJSR chez la femme enceinte, la patiente devra être informée de la probable disparition ou diminution des symptômes post-partum. Une supplémentation en fer sera instaurée d'emblée. La molécule présentant le moins de risque de tératogénécité semble être le pergolide, dont la foetotoxicité n'a pas été démontrée chez l'espèce humaine. Cependant, on ne dispose que de données limitées à ce sujet. Pour la plupart des autres traitements, la toxicité sur l'animal a été démontrée et l'on considère que le risque de foetotoxicité est élevé. Aucune donnée de tératogénécité n'est disponible concernant le ropinirole. Il convient dans ce cas d'évaluer précisément le rapport bénéfice / risque. Par ailleurs, tous les dérivés à action agoniste dopaminergique provoquent une inhibition de la lactation : ils sont donc contre-indiqués chez la femme allaitante.

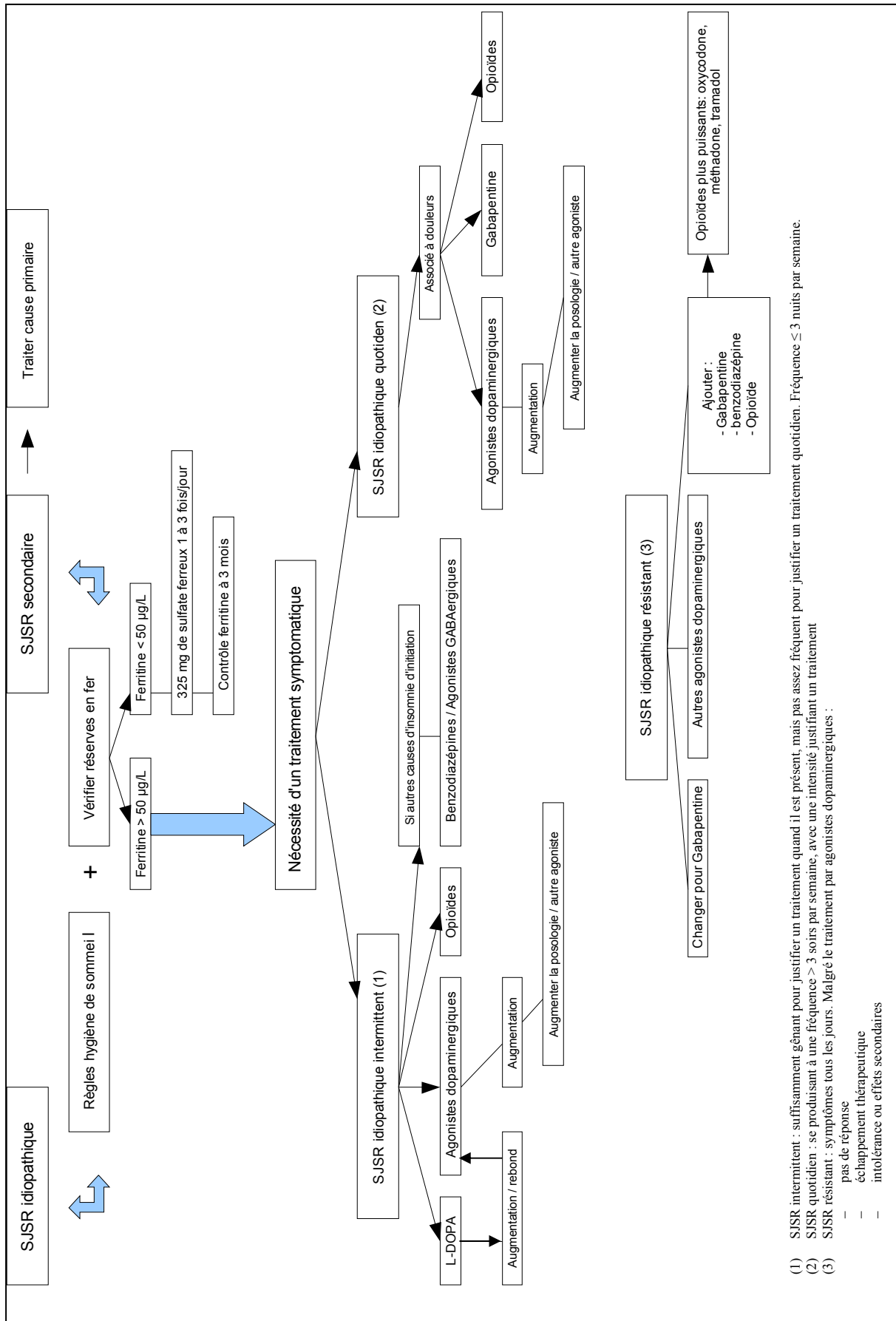


Figure 21 : Proposition d'algorithme décisionnel pour le traitement du SJSR [78]

II.5. Prise en charge du SJSR chez l'enfant présentant un ADHD

L'hypothèse selon laquelle ADHD et SJSR partageraient des critères physiopathologiques communs, tels qu'un déficit en dopamine, a conduit à étudier l'utilisation de la L-DOPA ou du pergolide comme un traitement de l'ADHD. Ainsi, une étude a été réalisée par Walters et al., chez 7 enfants présentant un ADHD associé à un SJSR avec PLMS, après échec d'un traitement par psychostimulant. On a ainsi mis en évidence l'efficacité d'un traitement par L-DOPA ou pergolide chez ces enfants, avec une diminution des troubles du SJSR mais également de l'ADHD. L'effet agoniste exercé sur le système dopaminergique, ainsi que l'amélioration des paramètres du sommeil, pourraient tous deux être responsables de l'amélioration des troubles d'hyperactivité [109].

Une autre étude menée en 2005 a mis en évidence l'efficacité d'un traitement par ropinirole à la dose de 0,25 mg par jour, augmenté à 0,50 mg en dose d'équilibre, associé au méthylphénidate à la dose de 18 mg / j. Cette association a ainsi permis une diminution de la posologie de ce dernier ainsi qu'une amélioration des paramètres du sommeil. Par ailleurs, la qualité de vie sur le plan social et scolaire chez l'enfant s'est avérée bien meilleure qu'avec un traitement par méthylphénidate en monothérapie [77].

Cependant, aucun consensus ni traitement autorisé n'existe à l'heure actuelle concernant le traitement du SJSR chez l'enfant. Des recherches sont en cours sur l'établissement d'un schéma thérapeutique chez l'enfant et l'adolescent. Les traitements par agonistes dopaminergiques semblent actuellement les perspectives les plus prometteuses, associés à une supplémentation ferrique si nécessaire. Ceci requiert par conséquent la recherche systématique d'une carence martiale chez les enfants et adolescents présentant un ADHD.

La prise en charge du SJSR se fait à présent selon un schéma clairement établi. On utilisera, dans un premier temps, des moyens non pharmacologiques permettant un meilleur endormissement et une meilleure qualité du sommeil. Ces moyens suffisent parfois dans les formes légères à modérées, lorsque les symptômes sont peu fréquents, ce qui est le cas de près de 50% des patients. Dans un second temps, on s'attachera à rechercher la cause du SJSR, idiopathique ou secondaire, et, dans ce dernier cas, à traiter ou éliminer la cause identifiée lorsque cela est possible. Dans le cas d'un SJSR idiopathique, dans les formes sévères à très sévères, et lorsque les mesures non pharmacologiques ne suffisent pas à soulager le patient, on aura recours en première intention aux agonistes dopaminergiques. Lorsque les troubles sont à type de douleurs, on pourra y associer un traitement opiacé ou la gabapentine. Enfin, le traitement du SJSR chez l'enfant, associé ou non à des phénomènes d'ADHD, n'est pas encore clairement établi. Des recherches s'avèrent nécessaires pour cette population mais des travaux utilisant le ropinirole se sont d'ores et déjà montrés positifs.

A noter que les traitements pharmacologiques, notamment les agonistes dopaminergiques, ne présentent un rapport bénéfice / risque favorable que dans les formes sévères à très sévères de SJSR. Ainsi, le ropinirole et le pramipexole n'ont reçu une AMM que chez des sujets dont le score IRLS est supérieur à 31. Dans les autres cas, la fréquence de survenue d'effets secondaires conduit à l'abstention thérapeutique.

**TEMOIGNAGES DE PATIENTS
ET ROLE DU PHARMACIEN
D'OFFICINE DANS LA PRISE EN
CHARGE DU SJSR**

I. Cas cliniques

I.1. Mme Pierrette G. ,69 ans, forme familiale

Mme G est prise en charge pour un SJSR depuis 2002, mais souffre de ce syndrome depuis l'âge de 22 ans. Les troubles sont apparus après la naissance de son premier fils.

Au sein de sa famille, il s'avère que de nombreux membres présentent ou ont présenté les troubles du SJSR.

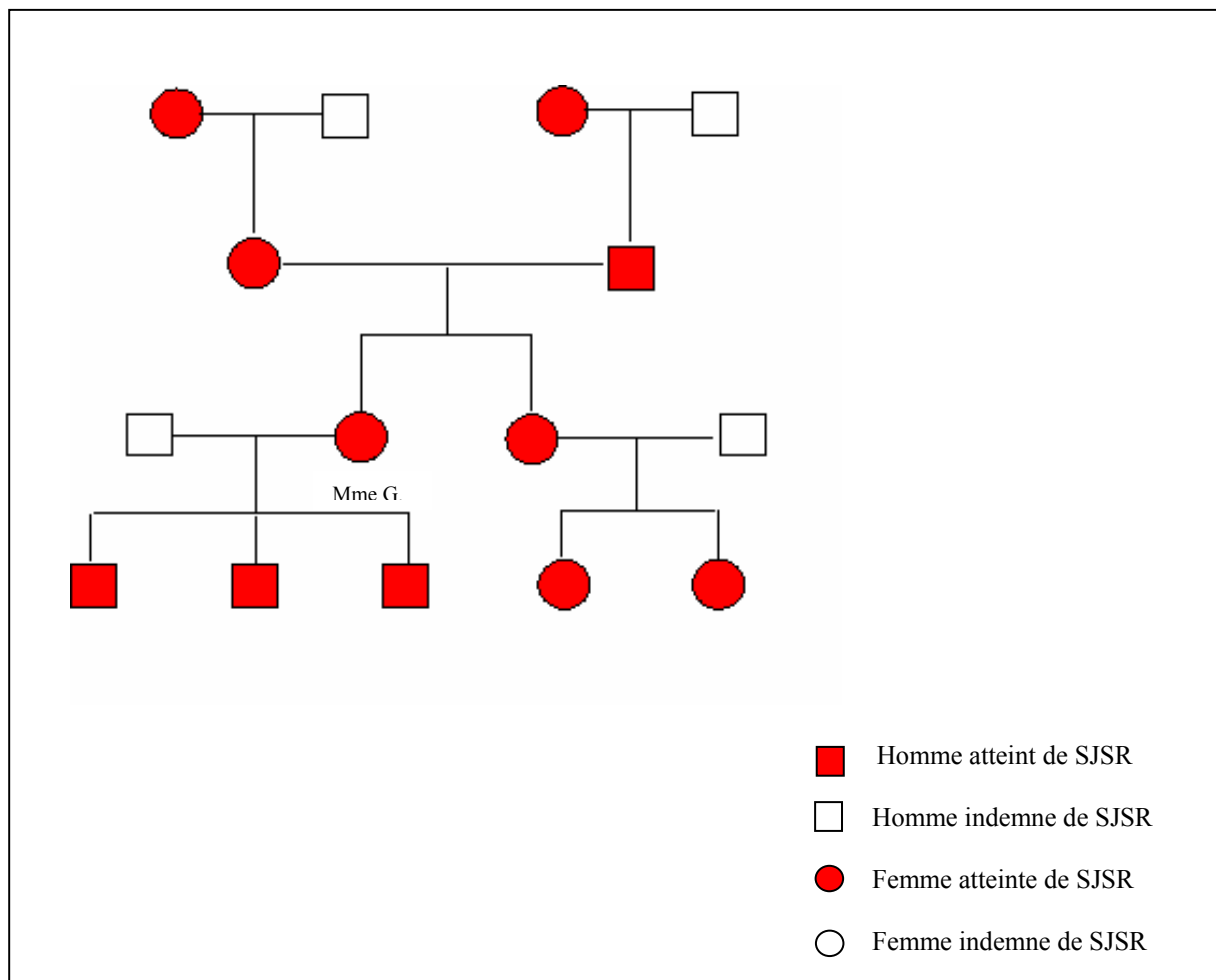


Figure 22 : Répartition des cas de SJSR au sein de la famille de Mme G.

Mme G. et sa sœur ont souvent entendu leurs parents évoquer leurs troubles qu'ils qualifiaient alors « d'impatiences ». Tous leurs enfants sont atteints de SJSR : le fils de Mme G., pilote de profession, est sujet au SJSR depuis l'âge de 10-12 ans et est actuellement sous traitement. Le SJSR ne semble pas directement entraver sa vie professionnelle car celui-ci ne ressent aucun symptôme au cours de son travail. Les 2 autres fils de Mme G. souffrent de SJSR de façon plus occasionnelle. L'une de ses nièces, atteinte de SJSR, recevait un traitement par ropinirole, arrêté en raison de la survenue d'une grossesse. Il semble que les troubles aient disparu depuis le début de la grossesse. Une supplémentation orale en fer a, par ailleurs, été instaurée dès le 1^{er} mois de grossesse.

Les troubles de Mme G. apparaissent au moins quotidiennement et sont à type de douleurs qui remontent le long de la jambe. Ces douleurs persistent jusqu'à ce que la patiente bouge. Les douleurs et la gêne ressenties siègent également dans les membres supérieurs.

Mme G. est une personne très active, qui se qualifie même « d'hyperactive » : jardinage, golf, randonnée, tennis, activité intellectuelle intense... A noter que l'apparition des troubles et leur intensité ne dépendent aucunement de l'activité physique ou intellectuelle de la journée. Même très fatiguée, il arrive que Mme G. ne réussisse à trouver le sommeil.

Mme G. ressent essentiellement les symptômes du SJSR le soir au coucher. Mais ils la gênent également lors de voyages en voiture, en tant que passagère mais aussi, étonnamment, en tant que conductrice. Par ailleurs, ils entravent la patiente dans ses activités quotidiennes : lecture, repas entre amis, et, ce que celle-ci déplore particulièrement, au théâtre et à l'opéra. En revanche, les troubles sont absents lorsqu'elle travaille sur ordinateur, lors d'une discussion ou lorsqu'elle s'adonne à la peinture. Il semble que ces tâches nécessitant une concentration accrue et une participation active entraînent une mobilisation cérébrale suffisante pour éviter l'apparition des troubles.

D'une manière générale, les bains chauds soulagent les troubles du SJSR chez Mme G. : ils entraînent détente et relaxation et diminuent la crainte de l'apparition des troubles.

Pour traiter ses troubles, Mme G. s'est vue administrer tantôt des anti-inflammatoires, tantôt des veinotoniques, associés à des antalgiques de palier 2 (dextropropoxyphène, codéine associés au paracétamol). En 2003, Mme G. est orientée vers une consultation en neurologie, qui pose le diagnostic de SJSR. Un traitement par ropinirole est alors entamé, qui soulage la patiente dès la première prise. Mme G. observe une amélioration très importante de sa qualité de vie. Cependant, il est nécessaire d'augmenter régulièrement les doses de ropinirole, devant l'apparition d'un

phénomène de tolérance. Par ailleurs, afin de calmer les troubles du SJSR lors de voyages prolongés, elle reçoit du SINEMET LP 100/25[®].

Depuis août 2006, Mme G reçoit un traitement par pramipexole débuté à la dose d'un comprimé dosé à 0,18 mg par jour le soir, associé à la dompéridone, en raison de la survenue de nausées lors du premier mois de traitement. La posologie a été augmentée jusqu'à une dose optimale d'un comprimé à 13h et de 2 comprimés au dîner, soit 0,54 mg/jour. Il semble que ce traitement ne nécessite pas d'augmenter les doses pour maintenir son efficacité. Par ailleurs, il présente une plus longue durée d'action, malgré un délai d'action plus important (1 à 2 heures). Grâce à ce traitement, Mme G. ressent une qualité de vie jamais égalée auparavant.

I.2. Mme Stéphanie E., 37 ans, étiologie inconnue

Stéphanie ressent des symptômes caractéristiques du SJSR depuis l'âge de 32 ans. Elle les décrit comme des fourmillements, parfois associés à des douleurs au niveau des genoux et des chevilles. Ces troubles sont uniquement localisés aux membres inférieurs et entraînent une insomnie : ainsi, Stéphanie estime que son sommeil est amputé de 2 à 3 heures par nuit, provoquant une fatigue diurne non négligeable.

Les manifestations du SJSR chez Stéphanie ne se limitent pas seulement à la période nocturne mais peuvent survenir plusieurs fois par jour, notamment pendant l'après-midi lorsqu'elle est au repos. Il arrive même que le SJSR entrave ses activités quotidiennes, notamment lors de repas trop longs, l'obligeant à se lever à maintes reprises pour marcher.

Au cours des 5 dernières années, Stéphanie note que ses troubles se sont progressivement aggravés, ce qui l'a incitée à consulter un médecin généraliste puis un neurologue qui a posé le diagnostic de SJSR 2 ans après la date de début des troubles. Après plusieurs mois de traitement par hypnotiques, on a prescrit à Stéphanie du ropinirole, efficace dès la dose de 0,50mg/j.

Il n'y a, à sa connaissance, aucun autre cas de SJSR dans la famille de Stéphanie.

Devant l'importance de la gêne occasionnée par le SJSR, l'entourage de Stéphanie a été amené à tenir compte de sa pathologie et la soutient.

I.3. Mr Eric L., 24 ans, étiologie inconnue

Les troubles de SJSR sont apparus chez Eric il y a 6 ans mais ceux-ci ont débuté par des symptômes banaux, entravant peu son sommeil et sa vie quotidienne. L'évolution des troubles a été lente, jusqu'en 2006, où un traitement s'est avéré nécessaire. Son médecin généraliste, suspectant un SJSR, l'a orienté vers un neurologue, qui, à l'interrogatoire du patient, pose le diagnostic de SJSR. La clinique se résume à des « sensations d'impatience », uniquement dans les jambes, et à un « besoin de bouger les jambes ». Ces troubles se manifestent une fois par jour, essentiellement en début de soirée, au repos; ils perdurent jusqu'à l'endormissement, lorsque celui-ci est possible, et sont soulagés par le mouvement des jambes, complétant ainsi le tableau de SJSR, avec les 4 critères de l'IRLSSG présents.

Avant l'instauration du traitement, Eric estime que ses troubles perturbaient, de façon importante, son sommeil. De plus, ils le rendaient souvent irritable. Afin de soulager ces sensations, Eric usait également de stratagèmes, tels que les douches froides appliquées localement sur les jambes.

A sa connaissance, il n'existe pas d'antécédents de SJSR dans la famille d'Eric.

Le diagnostic de SJSR ayant été posé par le neurologue, ce dernier instaure un traitement par ropinirole, à doses progressives. La dose efficace s'avère être à 0,5 mg le matin et 1,5 mg le soir. L'amélioration est immédiate, avec notamment une diminution du délai d'endormissement et de la qualité du sommeil. Mais ce traitement entraîne souvent l'apparition de nausées et vomissements importants, survenant le soir. Ces effets indésirables sont pris en charge par de la dompéridone mais le patient estimant le rapport bénéfice/risque comme insuffisant, il arrête le ropinirole 4 mois après l'instauration du traitement.

I.4. Mme Christelle B., 32 ans, forme familiale ?

Christelle, 32 ans, éprouve des sensations nocturnes désagréables dans les membres inférieurs depuis l'âge de 10 ans. Ses troubles ont, par la suite, diminué à l'adolescence, ceci jusqu'à l'âge de 25 ans, où elle a peu à peu observé une aggravation de ceux-ci et une extension aux membres supérieurs.

Christelle décrit ses troubles comme une gêne, ressemblant à une douleur, un « agacement », un « énervement », une sensation de « jambes folles » exacerbée par la fatigue, témoignant ainsi de la difficulté qu'ont les patients à décrire leurs symptômes. Ces troubles apparaissent au coucher ou en pleine nuit mais également au cours d'un repas prolongé ou au cinéma, limitant les activités nécessitant une station assise prolongée. La fréquence d'apparition de ceux-ci est élevée (tous les 2 jours environ) et entraîne, par conséquent, une importante fatigue, de par la succession de sommeils légers et fractionnés ainsi que « déprime » et irritabilité.

Afin de soulager ses troubles et d'améliorer la qualité de son sommeil, Christelle use de « stratagèmes » tels que des étirements et des douches froides localisées sur les jambes et les bras . De plus, lorsqu'elle fixe son attention sur la télévision ou l'ordinateur, Christelle a remarqué une diminution de ses troubles.

Au sein de la famille de Christelle, aucun cas avéré de SJSR n'a été mis en évidence. En revanche, cela fait de nombreuses années que le père et le grand-père de Christelle souffrent d'insomnies et décrivent des troubles similaires.

Devant l'importance de la gêne éprouvée par Christelle au quotidien, cette dernière a été amenée à consulter son médecin généraliste, qui a, dans un premier temps, conclu à un problème veineux et prescrit un veinotonique (Esberiven fort®). Devant l'inefficacité du traitement, et l'éventuelle origine musculaire des troubles, on prescrit à Christelle du clonazépam, soulageant alors temporairement les troubles et l'insomnie qui en résulte. Ce n'est que 5 ans après la première consultation médicale que le diagnostic de SJSR est posé par un neurologue, qui lui prescrit alors du ropinirole. Administré à doses progressivement croissantes, le ropinirole est modérément efficace, calmant les troubles mais ne les faisant pas disparaître totalement. A la dose de 3mg, Christelle voit apparaître des effets indésirables, à type de nausées. Celles-ci sont traitées par dompéridone.

Comme de nombreux patients souffrant de SJSR, Christelle a longtemps exprimé ses troubles sans que son entourage n'y prête attention. Cette attitude est sans doute dûe à la complexité

des troubles et à la difficulté de décrire leur nature. Leur avis sur la question a peu-à-peu évolué, suite aux conclusions médicales, permettant de rendre cette pathologie mieux reconnue.

I.5. Mme Jeanine E., 69 ans, étiologie inconnue

Mme E. ressent des sensations désagréables dans les jambes, à type de « douleurs lancinantes », depuis l'âge de 60 ans. La sévérité et la localisation de ses troubles n'ont pas évolué depuis l'apparition de la pathologie. Ces douleurs surviennent au moins une fois par semaine, au cours de la soirée, au repos, et peuvent perdurer plusieurs heures.

Mme E estime que le SJSR perturbe de façon importante son sommeil. Seuls la marche et l'application de froid sur les jambes permet à Mme E d'être soulagée de ses troubles. Ceci entraîne un fractionnement du sommeil ainsi qu'une certaine « irritabilité » lorsque les douleurs apparaissent.

Il y a dix ans, l'insomnie engendrée par le SJSR incite Mme E. à consulter un généraliste. Celui-ci conclut, dans un premier temps, à une insuffisance veineuse et lui prescrit du Daflon[®]. Ce traitement étant inefficace, le médecin établit le diagnostic d'impatiences des membres inférieurs. Mais, à cette époque, devant le manque d'informations concernant le syndrome et l'absence de traitement efficace, on ne peut proposer à Mme E. qu'un traitement de l'insomnie. Actuellement, malgré les désagréments provoqués par le SJSR, Mme E. n'a pas consulté à nouveau de médecin pour ses « impatiences » et n'est donc pas traitée efficacement pour ses troubles.

Les symptômes de Mme E. surviennent essentiellement durant la nuit. Malgré la fatigue diurne qu'éprouve Mme E., elle s'exprime très peu sur la nature de ses troubles. Bien que son entourage comprenne la gêne qu'entraîne le SJSR, il semble ne pas y prêter particulièrement attention.

I.6. Mme Marie D., 76 ans, étiologie inconnue

Mme D. souffre de SJSR depuis l'âge de 26 ans. Ses troubles sont localisés à la fois dans les jambes et les poignets. Elle les décrit comme des « décharges électriques » et un besoin absolu de bouger. Cependant, le mouvement des jambes dans le lit ne suffit pas à faire disparaître totalement ses symptômes. Elle a par conséquent recours à des douches chaudes et se lève régulièrement la nuit afin de marcher. Mme D. estime ainsi que le SJSR perturbe de façon importante son sommeil, entraînant une fatigue diurne non négligeable.

Les troubles que ressent Mme D. ne se limitent pas à la période nocturne mais surviennent plusieurs fois par jour, au repos (station assise ou allongée). Ainsi, par le passé, ils pouvaient survenir lors de voyages, de réunions...

Ces symptômes sont apparus chez Mme D. à l'âge de 26 ans, au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse alors qu'elle attendait son premier enfant. Ils se sont lentement aggravés au fil des années.

Dans un premier temps, Mme D. a consulté son généraliste, notamment pour la fatigue diurne engendrée par le SJSR. Devant le tableau clinique de sensations désagréables dans les jambes, ce médecin lui a prescrit des veinotoniques puis, constatant l'inefficacité de ceux-ci, l'a orientée vers un neurologue. Ce n'est qu'en 2004 que le diagnostic de SJSR a été posé et Mme D. reçoit, depuis 2005, du ropinirole, administré à doses progressivement croissantes jusqu'à 0,5mg, dose efficace.

Auparavant, l'entourage de Mme D. ne mesurait pas l'importance de la gêne occasionnée par le SJSR. Aujourd'hui, on en connaît d'avantage sur cette pathologie, ce qui permet aux patients et à leur entourage de communiquer plus facilement à ce sujet.

II. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du SJSR

II.1. Rôle du pharmacien d'officine dans le conseil et l'orientation des patients

Nombreux sont les patients se présentant à l'officine pour des plaintes liées à une insomnie, à une somnolence ou une fatigue diurne. De la plainte d'insomnie à la suspicion d'un SJSR, quelques questions s'avèrent utiles à poser :

- L'insomnie est-elle occasionnelle ou s'agit-il d'un phénomène récurrent ?
- Quelles sont les habitudes du patient concernant l'hygiène veille/sommeil ?
- L'insomnie concerne-t-elle l'endormissement ou s'agit-il d'une impossibilité à se rendormir après un/des éveil(s) nocturne(s) ? Le patient a-t-il identifié un facteur en cause dans la survenue de ces troubles ?
- Y a-t-il d'autres troubles associés à l'insomnie, pouvant gêner l'endormissement ?
- Le patient se plaint-il de sensations désagréables, de douleurs ? Une attention particulière est à porter à ce point car le patient peut ne pas établir de lien entre ces symptômes et l'insomnie.
- Comment le conjoint perçoit-il les troubles du sommeil du patient ?

Dans tous les cas, il paraît utile de rappeler au patient les règles simples d'hygiène du sommeil : chambre fraîche, absence d'activité physique trop intense à proximité du coucher, éviction des excitants...

Avant toute consultation médicale, certains traitements sont susceptibles de soulager les patients atteints de SJSR. La plainte première des patients souffrant de SJSR concerne l'insomnie. Aussi est-il fréquent que l'on conseille à ces personnes l'utilisation de plantes à visées calmante et hypnotique (valériane, passiflore, aubépine...) ainsi que, dans les formes plus sévères, l'emploi de molécules comportant un effet sédatif type doxylamine. Cependant, le bénéfice obtenu n'est souvent que temporaire et le patient se voit fréquemment contraint à la prise systématique de tels médicaments ou à l'augmentation des doses. D'autre part, les sensations désagréables et les

douleurs associées au SJSR subsistent : ces traitements n'ont pour but qu'une amélioration des symptômes associés à l'insomnie. Cependant, de tels traitements à visée sédatrice ou hypnotique peuvent parfois s'avérer satisfaisants dans les formes légères à modérées de SJSR, lorsque les troubles présentent une fréquence faible de survenue.

Il convient d'identifier les patients dont l'insomnie s'avère résistante aux traitements conseil. Lorsque cette insomnie persiste dans le temps, le patient sera orienté vers une consultation médicale. Celui-ci devra décrire ses symptômes avec précision : le type de sensations ressenties, l'horaire de survenue des troubles, l'effet du repos et du mouvement sur la sévérité des symptômes. Par ailleurs, il est important de mentionner l'importance des conséquences du SJSR sur la qualité de vie sociale, familiale et professionnelle ainsi que l'existence d'éventuels cas similaires au sein de la famille.

On pourra également conseiller au patient la tenue d'un agenda du sommeil, afin de permettre au médecin d'évaluer le retentissement du SJSR sur le sommeil. Il consiste à noter tous les jours les horaires de coucher, d'endormissement, de réveil et de lever sur un graphique. On mentionnera également les horaires de survenue des troubles, leur sévérité ainsi que leur durée. La tenue d'un tel agenda s'avère intéressante essentiellement avant une consultation médicale ou dans les formes sévères non équilibrées par un traitement afin de rendre compte des troubles du SJSR sur la durée mais également d'évaluer l'efficacité des traitements (Annexe 6).

II.1.1. Prise en charge du patient via son traitement

La prise en charge du SJSR à l'officine passe également par la prise en charge des traitements instaurés et des éventuels effets indésirables associés.

L'apparition de nausées et vomissements est fréquente lors de l'instauration de traitements par agonistes dopaminergiques. Ces effets secondaires sont généralement transitoires et disparaissent le plus souvent après un mois de traitement. Ils peuvent être également liés à une augmentation trop rapide de posologie. Il est donc conseillé de procéder à une titration très progressive. Devant l'apparition de nausées liées aux traitements dopaminergiques, l'administration de dompéridone s'avère efficace, à raison de 20 mg $\frac{1}{4}$ d'heure avant chacun des trois repas. Cet anti-émétique ne passant que peu la BHE, il n'interfère pas avec les traitements dopaminergiques.

II.1.2. Interrogations de patients: comment y répondre à l'officine ?

Avec une prévalence relativement élevée et une prise en compte de plus en plus importante des troubles liés au SJSR, les interrogations concernant cette pathologie se font plus fréquentes. Le pharmacien se doit donc d'être informé à ce sujet mais également de savoir répondre aux questions des patients et de leur entourage, non seulement sur la pathologie elle-même mais également sur son diagnostic et sa prise en charge. Voici quelques questions susceptibles d'être abordées au comptoir. Cette liste n'est pas exhaustive mais représente un échantillon des questions les plus fréquemment posées.

a) Questions portant sur les caractéristiques du syndrome

- Qu'est-ce-que le Syndrome des Jambes Sans Repos ?

Le SJSR est un trouble réunissant à la fois des symptômes moteurs et sensitifs. Ainsi, il est caractérisé par des sensations désagréables, ressenties principalement dans les jambes, parfois également dans les membres supérieurs, qui entraîne un besoin irrésistible de bouger. Le mouvement permet le soulagement temporaire des troubles

Les signes du SJSR surviennent au repos, en position assise ou allongée et apparaissent ou s'accroissent préférentiellement le soir et pendant la nuit.

- Quelles peuvent être les évolutions de ce syndrome ?

L'évolution du SJSR est très fluctuante d'une personne à l'autre. Certains patients vont observer une aggravation constante de leurs troubles, en intensité et en fréquence, tandis que d'autres verront apparaître des périodes de rémission complète de plusieurs semaines à plusieurs mois. A noter que l'on observe une fréquente accentuation des symptômes durant la période estivale.

On observe une fréquente aggravation des troubles avec l'âge, à la fois en intensité et en terme de durée des symptômes.

Au cours des formes idiopathiques, on constate généralement une évolution lente des symptômes. Ceux-ci ont progressivement tendance à apparaître plus tôt dans la journée.

Dans les formes associées à un déficit en fer, la supplémentation s'accompagne généralement de la diminution voire de la disparition des troubles. Une éventuelle aggravation des symptômes doit suggérer un nouveau déficit en fer, que l'on confirmera alors par un dosage sérique du fer et de la ferritine.

Dans le cas d'un SJSR apparu ou aggravé durant la grossesse, on préviendra la patiente de la possible rémission complète ou de la diminution sensible des troubles post-partum.

- Existe-t-il un lien entre le SJSR et la maladie de Parkinson ?

Bien qu'un déficit en dopamine soit observé au cours des deux pathologies, ce qui implique un traitement commun, il s'agit de deux pathologies bien distinctes. La maladie de Parkinson résulte de la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire. Le SJSR semble davantage provenir d'un dysfonctionnement de la transmission dopaminergique et les individus atteints de SJSR ne présentent pas plus de risque de développer une maladie de Parkinson que la population générale.

- Le SJSR est-il d'origine génétique ? Puis-je le transmettre à mes enfants ?

Il existe une composante génétique au SJSR, notamment dans les formes d'apparition précoce de la pathologie. On pense actuellement que plusieurs gènes, associés à la présence de facteurs environnementaux, pourraient être en cause mais on ne sait si la transmission se fait sur un mode dominant ou récessif et l'on ne peut donc évaluer le risque, pour un enfant, d'être atteint du SJSR. Par ailleurs, l'expression des troubles au sein de ces formes familiales est très variable selon les individus.

Dans les cas de SJSR d'apparition tardive, il ne semble pas y avoir de risque de transmission génétique.

b) Diagnostic

- Comment se passe un enregistrement du sommeil ?

L'enregistrement du sommeil correspond à l'enregistrement simultané de plusieurs paramètres. Il est, en général, réalisé dans des chambres isolées du bruit et de la lumière afin qu'aucun élément extérieur ne vienne interférer avec l'enregistrement.

L'enregistrement nécessite la pose d'électrodes :

- des électrodes posées sur le cuir chevelu sont destinées à enregistrer l'activité cérébrale
- des électrodes fixées sur le visage mesurent les mouvements oculaires ainsi que le tonus musculaire au niveau du menton
- un capteur nasal permet de mesurer le flux respiratoire nasal
- un capteur situé à proximité de la bouche est destiné à l'enregistrement du flux respiratoire buccal
- deux sangles abdominale et thoracique enregistrent les mouvements respiratoires
- un capteur situé au bout d'un doigt analyse l'oxygénation du sang
- des électrodes placées en regard du cœur enregistrent l'activité cardiaque
- deux électrodes situées sur les mollets permettent l'enregistrement des mouvements des jambes

Cet enregistrement est destiné à évaluer la qualité du sommeil et à repérer d'éventuels autres troubles du sommeil (apnées du sommeil, mouvements périodiques du sommeil...). Ils ne sont aucunement douloureux.

c) Traitements non pharmacologiques

- **Le mouvement est-il le seul moyen pour diminuer la pénibilité des signes ?**

Chaque patient souffrant de SJSR possède souvent ses propres « stratagèmes » afin de soulager ses troubles. Pour certains, il s'agira d'une douche chaude ou froide sur les jambes, de bains ou de l'application de compresses chaudes ou froides. Pour d'autres, les symptômes seront transitoirement améliorés par les massages.

Une activité intellectuelle soutenue, des travaux ou des jeux captant l'attention peuvent parfois atténuer les symptômes. Certains patients n'hésitent pas à transporter avec eux leur ordinateur portable ou tout autre outil leur permettant d'avoir l'esprit « occupé ». Ils y ont ainsi recours dès le début des troubles, et observent souvent une régression plus rapide de ceux-ci.

Les exercices d'étirement, de relaxation, la méditation ou encore le yoga peuvent s'avérer bénéfiques.

- **Quels sont les facteurs susceptibles d'accentuer mon SJSR ?**

- La consommation d'excitants (thé, café, alcool...)

- Une activité physique trop intense, notamment si elle est réalisée en fin de journée, est un facteur d'aggravation des troubles. On évitera ainsi les joggings et la musculation en fin de journée. Certains patients rapportent même qu'une randonnée dans la journée entraîne le soir même une crise beaucoup plus sévère qu'à l'accoutumée.

- La chaleur est parfois considérée comme un facteur aggravant. Ainsi, il arrive que le patient évite de recouvrir ses jambes d'un drap ou d'une couverture. De même que les troubles sont fréquemment aggravés durant les périodes de grande chaleur.

d) Traitements pharmacologiques

- **Quand faut-il mettre en route un traitement ?**

Après avoir vérifié que la pathologie dont souffre le patient est réellement un SJSR, le médecin évaluera la gravité de celui-ci et sera amené à rechercher d'éventuelles causes. Il prendra également en compte le retentissement du SJSR sur la qualité de vie du patient.

Dans les formes légères à modérées, lorsque le SJSR est intermittent et peu gênant, les conseils hygiéno-diététiques suffisent généralement à faire diminuer les troubles.

Dans les formes sévères à très sévères, et lorsque le SJSR perturbe la vie quotidienne du patient de façon importante, un traitement médicamenteux peut s'avérer nécessaire.

- **Le traitement instauré l'est-il à vie ?**

Chez les patients pour qui le SJSR est intermittent, le traitement est généralement prescrit en fonction des fluctuations de la pathologie. Des périodes de régression des troubles peuvent survenir, permettant alors l'arrêt momentané du traitement.

Les patients souffrant d'un SJSR quotidien associé à une altération de la qualité de vie bénéficient d'un traitement continu. Après plusieurs mois de traitement, il est parfois possible d'évaluer les effets d'une diminution de posologie. Dans le cas où cette diminution ne s'accompagne pas d'une réapparition des troubles, il est même possible d'envisager l'arrêt de la thérapeutique.

e) Vie sociale, familiale et professionnelle

- **Dois-je parler de mon syndrome à mon entourage ?**

La communication autour du SJSR envers l'entourage du patient s'avère souvent bénéfique. Elle permet ainsi aux proches de comprendre les difficultés que le patient éprouve à rester immobile au cours de repas trop longs ou au cours de conversations... Par ailleurs, du fait de la composante familiale, elle peut parfois mettre en évidence des cas de SJSR dans la famille du patient

- **Quelles précautions dois-je prendre si j'envisage de voyager ?**

Lorsqu'un long voyage est envisagé, et lorsque cela est possible, il est préférable d'effectuer celui-ci en matinée ou en début d'après-midi, horaire où les symptômes sont minimaux. Lors d'un voyage en avion ou en train, il est recommandé de choisir un siège proche de l'allée, afin de pouvoir marcher dès l'apparition des premiers signes de SJSR.

Avant le voyage, une consultation médicale peut être nécessaire afin de réévaluer le traitement, avec l'instauration possible de doses ponctuelles de L-DOPA.

- **Dois-je informer mon employeur ?**

Le SJSR peut s'avérer particulièrement gênant dans les cas où les troubles apparaissent au cours de la journée ou lorsque l'activité professionnelle nécessite une position assise prolongée. Par ailleurs, une vigilance accrue est nécessaire si l'activité fait intervenir la conduite de véhicules ou la manipulation de machines, le SJSR étant parfois associé à une somnolence diurne.

Si un patient ressent une gêne professionnelle, il convient d'en informer son médecin du travail, qui peut, si nécessaire, faire adapter le poste de travail ainsi que les horaires...

II.1.3. Orienter les patients vers des sources d'informations

Certains patients, notamment lorsqu'ils présentent des formes sévères de SJSR, ressentent le besoin d'être informés de façon plus précise sur cette pathologie et de partager leur vécu avec des personnes souffrant des mêmes troubles. Le pharmacien est à même d'orienter ces patients vers des sources d'informations validées telles qu'associations, sites internet ou ouvrages à destination du public.

a) Associations

- l'A.F.S.J.R. : Association Française des personnes affectées par le Syndrome des Jambes sans Repos

Constituée le 7 novembre 2001, déclaration publiée au JO le 22 décembre 2001.

Ses objectifs : Rassembler, en France, les personnes atteintes du SJSR

Recueillir toutes les informations concernant cette pathologie

Donner à ses membres tous les renseignements utiles

Obtenir du corps médical une meilleure reconnaissance du syndrome

Déclencher un intérêt auprès des spécialistes afin de trouver des thérapeutiques adaptées

Coordonnées : A.F.S.J.R.

28 rue de la Montagne

45390 PUISEAUX

Tél/fax : 02 38 34 32 80

Courriel : afsjr@afsjr.fr

Site internet : www.afsjr.fr

b) Sites internet

- www.mes-jambessansrepos.com: site présentant les dernières actualités médicales concernant le SJSR ainsi que des conseils pratiques à l'attention des patients et de leur famille.
- www.afsjr.fr: site de l'AFSJR
- www.fondationsommeil.com: site d'informations sur les troubles du sommeil, dont le SJSR. On y trouve quelques conseils favorisant un meilleur endormissement et un meilleur sommeil ainsi que quelques « stratagèmes » utiles au quotidien pour le patient souffrant de SJSR.

c) Brochures d'informations à destination du public

Celles-ci sont disponibles chez les généralistes et les neurologues. Un exemplaire édité par le laboratoire GSK est disponible en annexe 7 [169].

II.1.4. Ouvrages à destination des patients et de leur entourage

- *Syndrome des jambes sans repos : guide à l'usage des patients et de leur entourage* ; Dr Christelle Monaca, Pr Philippe Derambure, Dr Marc Ziégler.

Cet ouvrage présente, sous forme de questions-réponses, les principales caractéristiques du SJSR, le diagnostic, les causes et les traitements sans oublier les questions relatives à la répercussion du SJSR dans la vie sociale et professionnelle des patients. La présentation de l'ouvrage ainsi que les termes employés font de ce livre un guide accessible à tout type de publics.

- *Le syndrome des jambes sans repos* ; J. Krieger, I. Arnulf, P. Derambure, C. Erhardt, I. Ghorayeb, M. Gonce, J. Haba, E. Konofal, C. Monaca, A. Nicolas, C. Petiau, F. Tison.

Cet ouvrage constitue une mise au point sur le SJSR, à destination des professionnels de santé et d'un public averti souhaitant une information scientifique et rigoureuse.

CONCLUSION

Le syndrome des jambes sans repos est un trouble d'ordre sensitivomoteur, caractérisé par des dysesthésies entraînant un besoin impérieux de bouger les jambes et, dans certains cas, par des mouvements périodiques des membres inférieurs survenant principalement la nuit, parfois dans la journée, au repos.

Le diagnostic de cette pathologie s'avère souvent long et difficile pour les patients, de par la multiplication des consultations en rhumatologie, phlébologie et parfois même psychiatrie qui entraînent des traitements inadaptés et souvent inefficaces. Le diagnostic différentiel est donc primordial afin d'évoquer le SJSR et d'établir rapidement une thérapeutique adaptée.

De nombreux troubles sont associés au SJSR: insomnie, irritabilité, somnolence diurne...Ce qui ne doit pas occulter la cause première de l'ensemble de ces symptômes qu'est le SJSR. On évitera donc, au maximum, chez ces patients, l'emploi d'hypnotiques, qui ne font que soulager temporairement les symptômes, entraînant parfois de réelles dépendances.

On distingue deux formes de SJSR, correspondant à deux phénotypes distincts : les formes idiopathiques, d'apparition précoce, souvent corrélées à une origine génétique et les formes secondaires, d'étiologies variées mais se rapportant souvent à une insuffisance en fer.

La physiopathologie du SJSR reste encore peu connue. L'efficacité des traitements par agonistes dopaminergiques semble démontrer qu'une carence en dopamine pourrait être à l'origine de ces troubles. Le métabolisme du fer semble également fortement impliqué et sans doute relié au système dopaminergique. En ce qui concerne la physiopathologie du SJSR, nous n'en sommes donc encore qu'au stade d'hypothèses. Des études approfondies à ce sujet devraient permettre d'adapter de plus en plus le traitement à la physiopathologie du SJSR et, ainsi, d'augmenter leur efficacité.

Différentes stratégies thérapeutiques sont mises à la disposition du clinicien pour traiter le SJSR et offrir une meilleure qualité de vie aux patients. Ces traitements sont à adapter selon le stade de la pathologie et en fonction du rapport bénéfice/risque. Actuellement, le traitement de première intention du SJSR consiste en l'éviction des facteurs déclenchants, dans les formes secondaires, ainsi qu'en l'administration d'agonistes dopaminergiques. Ainsi, la reconnaissance récente de cette pathologie a été accompagnée de l'obtention, pour deux molécules, d'une AMM dans l'indication « Syndrome des Jambes Sans Repos ». Ces traitements se révèlent des plus efficaces dans les formes sévères et procurent un réel soulagement à des patients souffrant de SJSR parfois depuis de

nombreuses années. Cependant, en raison de la survenue fréquente d'effets secondaires, ils ne présentent actuellement un rapport bénéfice / risque intéressant que dans les formes sévères à très sévères (présentes chez environ 50% des patients). Par ailleurs, des études plus approfondies concernant la physiopathologie de ce syndrome semblent nécessaires afin d'adapter les traitements.

Plusieurs témoignages de patients ont été abordés ici, présentant chacun des particularités, attestant de la diversité des troubles ressentis. Ils permettent de mieux rendre compte de la complexité de cette pathologie et de la difficulté, pour les patients mais aussi pour les soignants de la diagnostiquer rapidement.

Les troubles du sommeil représentent une plainte très fréquente à l'officine. Il appartient au pharmacien de savoir repérer les cas d'insomnie persistante afin d'orienter l'interrogatoire du patient et ainsi mettre en évidence les cas probables de SJSR. Suite au diagnostic, son rôle est essentiel dans le rappel des règles hygiéno-diététiques ainsi que dans la prise en charge des effets secondaires liés au traitement. Par ailleurs, ainsi que dans de nombreux domaines, il possède un rôle d'information face aux interrogations des patients au sujet de cette pathologie.

ANNEXES

ANNEXE 1

ECHELLE INTERNATIONALE DE SEVERITE DU SJSR (IRLSSG)

1- Quelle est votre appréciation du désagrément provoqué par le SJSR ?
Faible : 1 Moyen : 2 Désagréable : 3 Très désagréable : 4

2- Dans quelle mesure avez-vous besoin de bouger les jambes ?
Faible besoin : 1 Moyen : 2 Grand besoin : 3 Très grand besoin : 4

3- Dans quelle mesure le désagrément s'améliore-t-il quand vous bougez ?
Totalelement : 1 Moyennement : 2 Légèrement : 3 Aucunement : 4

4- Dans quelle mesure votre sommeil est-il perturbé ?
Faiblement : 1 Moyennement : 2 Fortement : 3 Très fortement : 4

5- Dans quelle mesure êtes-vous fatigué(e) ou somnolent(e) ?
Un peu : 1 Moyennement : 2 Fatigué(e) : 3 Très fatigué(e) : 4

6- Comment évaluez-vous la gravité de votre SJSR dans son ensemble ?
Peu grave : 1 Moyennement grave : 2 Grave : 3 Très grave : 4

7- Quelle est la fréquence de votre SJSR ?
Quelques jours par mois : 1 Au moins 5 jours par semaine : 3
Plusieurs jours par mois : 2 Tous les jours : 4

8- Combien de temps durent vos symptômes ?
Moins de 1 heure : 1 1 à 3 heures : 2 3 à 8 heures : 3 Plus de 8 heures : 4

9- Quelle est l'influence de votre SJSR sur votre quotidien ?
Faible : 1 Moyenne : 2 Grande : 3 Très grande : 4

10- Quelle est l'influence du SJSR sur votre humeur ?
Faible : 1 Moyenne : 2 Grande : 3 Très grande : 4

Le score IRLSSG obtenu permet de classifier le SJSR en 4 catégories de sévérité :

Très sévère : 31 à 40 points

Sévère : 21 à 30 points

Modéré : 11 à 20 points

Légère : 1 à 10 points

Aucune gravité : 0 point

<i>ANNEXE 2</i>

INDEX DE QUALITÉ DU SOMMEIL DE PITTSBURGH (PSQI) ^[15]

Nom :

Prénom :

Age :

Date :

Les questions suivantes concernent votre sommeil habituel au cours du mois précédent. Vos réponses doivent correspondre à la majorité des jours et des nuits du mois passé. Veuillez répondre à **TOUTES LES QUESTIONS.**

- 1- Au cours du mois précédent, à quelle heure, en moyenne, vous êtes-vous couché (extinction de la lumière) ?
- 2- Au cours du mois précédent, combien de temps, en moyenne, vous a-t-il fallu pour vous endormir ?
- 3- Au cours du mois précédent, à quelle heure, en moyenne, vous êtes-vous levé ?
- 4- Au cours du mois précédent, combien avez-vous eu, en moyenne, d'heures de sommeil réel par nuit (ce nombre d'heures peut être différent du nombre d'heures passées au lit) ?

Pour les questions suivantes, mettre une croix dans la case correspondant à la bonne réponse. Répondez à toutes les questions SVP.

5- Au cours du mois précédent, combien de fois avez-vous eu des difficultés de sommeil parce que :

	Jamais au cours du mois précédent	Moins d'une fois par semaine	1 à 2 fois par semaine	3 fois ou plus par semaine
a) vous n'avez pu vous endormir en moins d'1/2 heure b) vous vous êtes réveillé en cours de nuit ou trop tôt le matin c) vous avez dû aller aux toilettes d) vous aviez du mal à respirer e) vous toussiez ou ronfliez très fort f) vous aviez froid g) vous aviez trop chaud h) vous aviez fait des rêves désagréables i) vous aviez des douleurs				

j) pour d'autres raisons (donnez une description SVP) :

Précisez combien de fois avez-vous eu des difficultés à dormir à cause de cette raison				
--	--	--	--	--

6- Au cours du mois précédent, votre sommeil a-t-il été :

Très bon ☐

Plutôt bon ☐

Plutôt mauvais ☐

Très mauvais ☐

7- Au cours du mois précédent, combien de fois avez-vous pris des médicaments pour vous aider à dormir ?

Jamais au cours du mois précédent	Moins d'une fois par semaine	1 à 2 fois par semaine	3 fois ou plus par semaine

8- Au cours du mois précédent, combien de fois avez-vous eu du mal à rester éveillé en conduisant, lors des repas ou dans les activités courantes ?

Jamais au cours du mois précédent	Moins d'une fois par semaine	1 à 2 fois par semaine	3 fois ou plus par semaine

9- Au cours du mois précédent, avez-vous manqué d'énergie pour mener à bien vos activités quotidiennes ?

Pas du tout ☐

Un peu ☐

Peu ☐

Beaucoup ☐

10- Avez-vous un « partenaire » de lit ou quelqu'un qui partage votre logement ?

Non ☐

Oui, dans des chambres séparées ☐

Oui, dans la même chambre, dans des lits séparés ☐

Oui, dans le même lit ☐

En cas de oui, cette personne vous a-t-elle dit que pendant le dernier mois, vous aviez :

	Jamais au cours du mois précédent	Moins d'une fois par semaine	1 à 2 fois par semaine	3 fois ou plus par semaine
a) ronflé fort b) eu de longs arrêts respiratoires pendant votre sommeil c) présenté des secousses des jambes pendant votre sommeil d) présenté des épisodes nocturnes de désorientation ou de confusion e) eu d'autres perturbations pendant votre sommeil				

Si vous avez rempli la case « autres perturbations », pouvez-vous décrire ces perturbations ?

Instructions pour le dépouillement du PSQI

Le PSQI comporte 19 questions d'autoévaluation et 5 questions d'évaluation par le partenaire. Seules les questions d'autoévaluation comptent dans le dépouillement. Les 19 items sont regroupés dans 7 composantes de scorage. Dans chaque cas, un score de 0 indique qu'il n'y a aucune difficulté et un score de 3 que le problème est sévère. Les 7 composantes du scorage sont additionnées pour donner un score global allant de 0 à 21 points, 0 indiquant qu'il n'y a aucun problème et 21 qu'il y a des difficultés dans toutes les composantes.

Composante 1 : qualité subjective du sommeil

*question 6 : très bon = 0 ; assez bon = 1 ; assez mauvaise = 2 ; très mauvaise = 3

Score composante 1 :

Composante 2 : latence du sommeil

* question 2 : ≤ 15 min = 0 ; 16 – 30 min = 1 ; 31 - 60 min = 2 ; > 60 min = 3

Score question 2 :

* question 5a : pas durant le dernier mois = 0 ; moins d'une fois par semaine = 1 ; une à deux fois par semaine = 2 ; 3 fois ou plus par semaine = 3

Score question 5a :

Additionner score question 2 + score question 5a

Somme 2 + 5a :

Coter la composante 2 comme suit :

Somme 2 + 5a	Score composante 2
0	0
1-2	1
3-4	2
5-6	3

Score composante 2 :

Composante 3 : durée du sommeil

* question 4

Réponse question 4	Score composante 3
> 7 h	0
6 à 7 h	1
5 à 6 h	2
< 5 h	3

Score composante 3 :

Composante 4 : efficacité du sommeil habituel

(1) écrivez ici le nombre d'heures de sommeil (question 4) :

(2) calculer le nombre d'heures passées au lit :

Heure du lever (question 3) – heure du coucher (question 1) = temps passé au lit :

Calculer l'index d'efficacité du sommeil = nombre d'heures de sommeil divisé par temps passé au lit x 100 = %

Scorer la composante 4 comme suit :

Index d'efficacité	score composante 4
> 85 %	0
75 à 84 %	1
65 à 74 %	2
< 65 %	3

Composante 5 : troubles du sommeil

* questions 5b à 5j : scorer chaque question comme suit :

Réponse	score
Pas dans le dernier mois	0
Moins d'une fois par semaine	1
1 à 2 fois par semaine	2
3 fois ou plus par semaine	3

score 5b :

score 5c :

score 5d :

score 5e :

score 5f :

score 5g :

score 5i :

score 5j :



Additionner les scores des questions 5b à 5j :

Scorer la composante 5 comme suit :

Somme de 5b à 5j	Score composante 5
0	0
1 – 9	1
10 – 18	2
19 – 27	3

Score composante 5 :

Composante 6 : prise d'hypnotiques

* question 7

Réponse	Score
Pas dans le dernier mois	0
Moins d'une fois par semaine	1
Une à 2 fois par semaine	2
3 fois ou plus par semaine	3

Score composante 6 :

Composante 7 : Mauvais fonctionnement diurne :

* question 8 :

Réponse	Score
Jamais	0
Une ou 2 fois	1
Une fois ou 2 chaque semaine	2
3 fois ou plus chaque semaine	3

Score question 8 :

* question 9 :

Réponse	Score
Pas de problème du tout	0
Seulement un petit problème	1
Réellement un problème	2
Très gros problème	3

Score question 9 :

Additionner les scores des questions 8 et 9 :

Scorer la composante 7 comme suit :

Somme de 8 et 9	Score de la composante 7
0	0
1 – 2	1
3 – 4	2
5 – 6	3

Score composante 7 :

Score global au PSQI

Additionner les 7 composantes

score global au PSQI :

Se reporter à l'article de Buysse et al. (1988) pour le détail des normes en pathologie.

Le score global au PSQI est de $2,67 \pm 1,17$ chez les contrôles

$11,09 \pm 4,31$ chez les dépressifs

$10,38 \pm 4,57$ dans les troubles de l'installation ou du maintien du sommeil

$6,53 \pm 2,98$ dans les hypersomnolences diurne

ECHELLE DE SOMNOLENCE D'EPWORTH [17]

• **Instructions :**

Vous arrive-t-il de somnoler ou de vous endormir, et non de vous sentir seulement fatigué, dans les situations suivantes ? Cette question s'adresse à votre vie dans les mois derniers. Même si vous ne vous êtes pas trouvé récemment dans l'une des situations suivantes, essayez de vous représenter comment elles auraient pu vous affecter.

Choisissez, dans l'échelle suivante, le nombre le plus approprié à chaque situation.

0 : ne somnolerait jamais

1 : faible chance de s'endormir

2 : chance moyenne de s'endormir

3 : forte chance de s'endormir

Situation

Score

Assis en train de lire

En train de regarder la télévision

Assis, inactif, dans un endroit public (au théâtre, en réunion)

Comme passager dans une voiture roulant sans arrêt pendant 1 heure

Allongé l'après-midi pour se reposer quand les circonstances le permettent

Assis en train de parler à quelqu'un

Assis calmement après un repas sans alcool

Dans une auto immobilisée quelques minutes dans un encombrement

• **Score :**

On admet en général qu'un score supérieur à 10 est le signe d'une somnolence diurne excessive

ANNEXE 4

QUESTIONNAIRE GENERALISTE SF36 (QUALITE DE VIE) [151]

1.- En général, diriez-vous que votre santé est : (cocher ce que vous ressentez)

Excellente Très bonne Bonne Satisfaisante Mauvaise

2.- Par comparaison avec il y a un an, que diriez-vous sur votre santé aujourd'hui ?

Bien meilleure qu'il y a un an _____

Un peu meilleure qu'il y a un an

A peu près comme il y a un an _____

Un peu moins bonne qu'il y a un an ____

Pire qu'il y a un an ____

3.- vous pourriez vous livrer aux activités suivantes le même jour. Est-ce que votre état de santé vous impose des limites dans ces activités ? Si oui, dans quelle mesure ? (Entourez la flèche).

a. Activités intenses : courir, soulever des objets lourds, faire du sport.



b. Activités modérées :déplacer une table, passer l'aspirateur.

↓
↓
↓

Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

c.Soulever et transporter les achats d'alimentation.

Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

d. Monter plusieurs étages à la suite.

Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

e. Monter un seul étage.

Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

f. Vous agenouiller, vous accroupir ou vous pencher très bas.

Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

g. Marcher plus d'un kilomètre et demi.

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

h. Marcher plus de 500 mètres

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

i. Marcher seulement 100 mètres.

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

j. Prendre un bain, une douche ou vous habiller.

↓ ↓ ↓
Oui, très limité oui, plutôt limité pas limité du tout

4.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu l'une des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes, du fait de votre santé ? (Réponse : oui ou non à chaque ligne)

Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?	oui non
Faire moins de choses que vous ne l'espériez ?	oui non
Trouver des limites au type de travail ou d'activités possibles ?	oui non
Arriver à tout faire, mais au prix d'un effort	oui non

5.- Au cours des 4 dernières semaines, avez-vous eu des difficultés suivantes au travail ou lors des activités courantes parce que vous étiez déprimé ou anxieux ? (réponse : oui ou non à chaque ligne).

Limiter le temps passé au travail, ou à d'autres activités ?	oui non
Faire moins de choses que vous n'espériez ?	oui non
Ces activités n'ont pas été accomplies aussi soigneusement que d'habitude ?	oui non

6.- Au cours des 4 dernières semaines, dans quelle mesure est-ce que votre état physique ou mental ont perturbé vos relations avec la famille, les amis, les voisins ou d'autres groupes ?

↓ ↓ ↓ ↓
Pas du tout très peu assez fortement énormément

7.- Avez-vous enduré des souffrances physiques au cours des 4 dernières semaines ?

↓ ↓ ↓ ↓
Pas du tout très peu assez fortement énormément

8.- Au cours des 4 dernières semaines la douleur a-t-elle gêné votre travail ou vos activités usuelles ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Pas du tout un peu modérément assez fortement énormément

9.- Ces 9 questions concernent ce qui s'est passé au cours de ces dernières 4 semaines. Pour chaque question, donnez la réponse qui se rapproche le plus de ce que vous avez ressenti. Comment vous sentiez-vous au cours de ces 4 semaines :

a. vous sentiez-vous très enthousiaste ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

b. étiez-vous très nerveux ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

c. étiez-vous si triste que rien ne pouvait vous égayer ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

d. vous sentiez-vous au calme, en paix ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

e. aviez-vous beaucoup d'énergie ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

f. étiez-vous triste et maussade ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

g. aviez-vous l'impression d'être épuisé(e) ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

h. étiez-vous quelqu'un d'heureux ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

i. vous êtes-vous senti fatigué(e) ?

↓ ↓ ↓ ↓ ↓
 Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

Tout le temps très souvent parfois peu souvent jamais

a. *il me semble que je tombe malade plus facilement que d'autres.*

↓ ↓ ↓ ↓ ↓

Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

b. ma santé est aussi bonne que celle des gens que je connais.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓

Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

c. je m'attends à ce que mon état de santé s'aggrave.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓

Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

d. mon état de santé est excellent.

↓ ↓ ↓ ↓ ↓

Tout à fait vrai assez vrai ne sais pas plutôt faux faux

QUESTIONNAIRE SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de répondre à quelques questions concernant le syndrome des jambes sans repos, ou impatiences, dont vous souffrez. Ceci a pour objectif de me permettre d'aborder cette pathologie sous un angle plus pratique, en vue de réaliser ma thèse de fin d'études et ainsi de rendre compte du retentissement de cette pathologie sur la vie quotidienne des patients. Ce questionnaire est absolument confidentiel.

Cécile LEPAVEC
Etudiante en pharmacie

Initiale Nom :

Prénom :

- 1) Vous arrive-t-il de ressentir des sensations désagréables, voire douloureuses, dans les jambes ? et dans les bras ?
- 2) Si oui, combien de temps dure chacun de ces épisodes ?
- 3) A quelle fréquence ces troubles apparaissent-ils ?
 - Moins d'une fois par mois
 - Moins d'une fois par semaine
 - Moins d'une fois par jour
 - Une fois par jour
 - Plusieurs fois par jour
- 4) A quel moment de la journée ressentez-vous ces sensations ? (Matin, soir, milieu de journée...)
- 5) Quelles sont les activités au cours desquelles surviennent vos troubles ? (Repos, activité, marche, sport, durant les repas, au cinéma...)

- 6) Le mouvement (mobiliser les jambes, se lever...) soulage-t-il vos troubles ?
- 7) Lorsque vos troubles apparaissent, avez-vous identifié des « astuces » vous permettant de les atténuer ? Si oui, lesquels ? (douche froide/chaude, massages...)
- 8) Dans quelle mesure ces troubles perturbent-ils votre sommeil ?
- De façon importante
 - Importante
 - Modérée
 - Moyenne
 - Nulle
- 9) Comment décririez-vous vos symptômes ?
- 10) Ces troubles ont-ils (ou ont-ils eu par le passé) une incidence sur votre comportement durant la journée ? (fatigue, somnolence, irritabilité, dépression...)
- 11) Quelle incidence ont (ou ont eu) vos troubles dans votre vie quotidienne ? Vous empêchent-ils d'effectuer certaines activités ? (voyages, cinéma, théâtre, repas entre amis/famille...)

12) Avez-vous connaissance de cas similaires chez d'autres personnes de votre famille ?
(préciser le nombre de personnes)

Cas avérés (confirmés par un diagnostic médical) :

Parent frère/sœur enfant grand- parent oncle/tante autre (préciser) :

Cas suspectés (symptômes similaires) :

Parent frère/sœur enfant grand- parent oncle/tante autre (préciser) :

13) A quel âge vos symptômes sont-ils apparus ? Quelle est l'évolution observée depuis
(aggravation/ amélioration, rapide/ lente) ?

14) Lorsque vos troubles sont apparus, présentiez-vous une situation physiologique
particulière ? (grossesse, infection...)

15) Avez-vous déjà consulté un médecin pour ces troubles ?

16) Si oui, quel diagnostic a été posé et quel traitement a été mis en place ?

17) Le diagnostic de syndrome des jambes sans repos a-t-il été posé ? Si oui, combien de temps
environ après le début des troubles ?

18) Actuellement, un traitement vous permet-il d'être soulagé(e) de vos symptômes ? Si oui,
lequel ? (préciser le dosage)

19) Présentez-vous une pathologie chronique ? (insuffisance rénale, diabète...) L'une d'elles est-elle antérieure à l'apparition de vos troubles ?

20) Comment percevez-vous les réactions des personnes de votre entourage lorsque vous parlez de vos impatiences ?

Vous n'osez pas leur en parler

Ils vous croient à peine

Ils vous croient mais s'en désintéressent

Ils vous croient et vous aident à chercher une solution

ANNEXE 6

EXEMPLE DE TENUE D'UN AGENDA DU SOMMEIL

	LUNDI	MARDI	MERCREDI	JEUDI	VENDREDI	SAMEDI	DIMANCHE
Partie à compléter APRES LE LEVER							
Date							
Heure de lever							
Heure de coucher							
Fréquence de levers au cours de la nuit précédente							
Nombre d'heures de sommeil au cours de la dernière nuit							
Partie à compléter IMMEDIATEMENT AVANT LE COUCHER							
Heure(s) de survenue des troubles durant la journée							
Sévérité des troubles, cotée de 1 à 5 (5 étant la sévérité maximale)							
Causes majeures de survenue d'un stress durant la journée							
Consommation de substances pendant la journée	Caféine Alcool Tabac Automédication Autres Heures :	Caféine Alcool Tabac Automédication Autres Heures :	Caféine Alcool Tabac Automédication Autres Heures :	Caféine Alcool Tabac Automédication Autres Heures :	Caféine Alcool Tabac Automédication Autres Heures :	Caféine Alcool Tabac Automédication Autres Heures :	Caféine Alcool Tabac Automédication Autres Heures :
Exercice physique effectué au cours le la journée							
Autres observations							

EXEMPLE DE BROCHURE D'INFORMATION DESTINEE AUX PATIENTS

SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS

NOUS VOUS ENCOURAGEONS À
PARCOURIR CETTE BROCHURE SI :TROUBLES
DU SOMMEILAssociés à des sensations au repos
dans les jambes telles que,
picotements, tiraillements, brûlures,
démangeaisons...

- La nuit, vous ressentez des sensations in-confortables et désagréables dans les jambes accompagnées de mouvements anormaux dont votre conjoint vous fait part. A cause de ces sensations, vous redoutez le moment d'aller vous coucher et vous éprouvez des difficultés à vous endormir.



- Il vous arrive de passer de l'eau froide sur vos jambes ou de marcher pieds nus sur un carrelage froid afin de soulager les douleurs que vous ressentez.



- Vous cherchez à éviter les situations pendant lesquelles vous restez longtemps assis(e) telles que les longs trajets, les dîners interminables, les sorties au théâtre ou au cinéma en raison de sensations désagréables et inconfortables dans les jambes.



- Vous êtes actuellement enceinte, dans votre 3^{ème} trimestre de grossesse et vous ressentez des douleurs dans les jambes tels que des picotements ou des tiraillements le soir ou la nuit et non soulagés par le repos.



Le questionnaire suivant vous aidera à mieux décrire les symptômes que vous ressentez et fournira des informations utiles à votre médecin.

- Ressentez-vous un besoin impérieux de bouger vos jambes souvent associé à des sensations inconfortables et désagréables ?

☐ OUI ☐ NON

- Les symptômes apparaissent-ils ou s'aggravent-ils lorsque vous êtes en position assise ou allongée, lors de périodes de repos ou d'inactivité ?

☐ OUI ☐ NON

- Des mouvements tels que la marche ou des étirements vous soulagent-ils le temps de l'activité ?

☐ OUI ☐ NON

- Les symptômes apparaissent-ils ou s'aggravent-ils principalement le soir ou la nuit ?

☐ OUI ☐ NON

SI VOUS VOUS SENTEZ CONCERNÉ PAR CETTE
PATHOLOGIE, PARLEZ-EN À VOTRE MÉDECIN.

Parlez-en
à votre médecin

PBT5410510

LE SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS

QU'EST-CE QUE LE SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS (S.J.S.R.) ?

Appelé aussi "impatiences", le syndrome des jambes sans repos est un syndrome neurologique sensitivo-moteur.

Il se manifeste par des sensations désagréables, parfois douloureuses, ressenties dans les pieds, dans les jambes et parfois dans les bras.

Elles sont décrites comme des agacements, fourmillements, picotements, brûlures, contractures, secousses, torsions, décharges électriques.

Les symptômes surviennent

exclusivement au repos, principalement en position assise ou couchée, le soir et la nuit, à l'endormissement ou au cours du sommeil. Ils peuvent apparaître également dans la journée, lors d'une immobilité prolongée mais restent prédominants le soir.



La marche, les mouvements, les étirements apportent un soulagement.

Le S.J.S.R. est deux fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme.

QUELLE EST LA CAUSE DU S.J.S.R. ?

Le S.J.S.R. est un trouble du système nerveux. Il ne s'agit pas d'un problème circulatoire.

Dans sa forme idiopathique, le S.J.S.R. est lié à un trouble de la transmission d'un neurotransmetteur appelé dopamine et un caractère héréditaire est retrouvé dans 60 % des cas.



D'autre part, le S.J.S.R. peut être secondaire à certaines situations telles que la grossesse, la prise de certains médicaments ou suite à un déficit en fer.

QUELS SONT LES SYMPTÔMES DU S.J.S.R. ?

Les symptômes se manifestent exclusivement lors du repos, assis ou allongé, à l'endormissement ou au cours du sommeil. Ils peuvent se manifester également dans la journée, lors d'une immobilité prolongée. Ils se traduisent par des sensations inconfortables et désagréables habituellement situées entre la cheville et le genou.

Il peut s'agir de douleur dans les jambes, de tiraillements, picotements, de tensions qui obligent à bouger régulièrement les jambes pour obtenir un soulagement de courte durée.



Certains patients se massent les jambes ou se passent de l'eau froide sur les jambes pour atténuer les symptômes. Chez huit patients sur dix, le S.J.S.R. s'accompagne de mouvements anormaux des jambes pendant le sommeil, notamment de secousses brutales et répétitives.

QUELLES SONT LES CONSÉQUENCES ET LE RETENTISSEMENT DE LA MALADIE ?

Le S.J.S.R. est une pathologie chronique, gênante par le retentissement sur la qualité de vie de ceux qui en souffrent sans oublier celle de leur conjoint et de leur entourage. Sa sévérité augmente avec l'âge et s'aggrave après 50 ans.

Pour obtenir un soulagement, les personnes atteintes de ce trouble déambulent parfois une grande partie de la nuit et pour celles qui en souffrent le jour, une activité est nécessaire.

Dans les cas les plus graves, le sommeil étant fragmenté de façon importante, le S.J.S.R. entraîne un état de fatigue, voire une somnolence au cours de la journée.

Le S.J.S.R. peut gêner ou empêcher les longs trajets en voiture, en avion et amène parfois à éviter les situations dans lesquelles il est difficile de bouger (longs dîners assis, sorties au cinéma, spectacles).

PARLEZ-EN À VOTRE MÉDECIN

BIBLIOGRAPHIE

1. Abetz L, Allen R, Follet A, Washburn T, Earley C, Kirsch J, Knight H. Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome; *Clin Ther.* 2004 ;26(6):925-35.
2. Abrahamson E.E. and R.Y. Moore; Suprachiasmatic nucleus in the mouse: retinal innervation, intrinsic organization and efferent projections; *Brain Res.* 2001; 916: 172–191.
3. Akpınar S.; Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide; *Arch Neurol* 1982; 139: 739
4. Aldrich M.S. and J.E. Shipley; Alcohol use and periodic limb movements of sleep; *Alcohol Clin Exp Res* 1993; 17: 192–196.
5. Allen R.P., P.W. Kaplan, D.W. Buchholz et al., Double-blinded, placebo controlled comparison of high dose propoxyphene and moderate dose carbidopa/levodopa for treatment of periodic limb movements in sleep. *Sleep Res* 1992; **21**: 166.
6. Allen R.P., M.C. LaBuda, P.M. Becker and C.J. Earley ; Family history study of RLS patients from two clinical populations. *Sleep Res* 1997; 26: 309.
7. Allen RP, Earley CJ.; Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset; *Sleep Med.* 2000;1(1):11-19.
8. Allen R.P., PhD, P.B. Barker, DPhil.; F. Wehrli, PhD, H.K. Song, PhD and C.J. Earley, MD, PhD ; MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome ; *Neurology.* 2001;56(2):263-5.
9. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisir J; Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group; 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):101-19.
10. Allen R, Becker PM, Bogan R, Schmidt M, Kushida CA, Fry JM, Poceta JS, Winslow D; Ropinirole decreases periodic leg movements and improves sleep parameters in patients with restless legs syndrome; *Sleep* 2004; 27:907-14.
11. Allen R; Dopamine and iron in the pathophysiology of restless legs syndrome (RLS); *Sleep Med.* 2004;5(4):385-91.
12. Bassetti CL, Mauerhofer D, Gugger M, Mathis J, Hess CW.; Restless legs syndrome: a clinical study of 55 patients; *Eur Neurol.* 2001;45(2):67-74.
13. Beard J.L., Q. Chen, J. Connor and B.C. Jones; Altered monamine metabolism in caudate-putamen of iron-deficient rats; *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1994; 48: 621–624.
14. Benes H., B. Kurella, J. Kummer, J. Kazenwadel et al.; Rapid onset of action of levodopa in restless legs syndrome: a double- blind, randomized, multicenter, crossover trial. *Sleep* 1999; **22**: 1073–1081.
15. Benoit O., Françoise Goldenberg; Exploration du sommeil et de la vigilance chez l'adulte; *Editions médicales internationales*; Août 2000
16. Berger K, Luedemann J, Trenkwalder C, John U, Kessler C. ; Sex and the risk of restless legs syndrome in the general population.; *Arch Intern Med.* 2004 ; 26;164(2):196-202.
17. Billiard M.; Le sommeil et l'éveil; Ed. MASSON; 2000

18. Bonati MT, Ferini-Strambi L, Aridon P, Oldani A, Zucconi M, Casari G. ; Autosomal dominant restless legs syndrome maps on chromosome 14q; *Brain*. 2003;126(Pt 6):1485-92.
19. Brenning R.; 'Growing Pains'; *Acta Soc Med – Upsalien* 1960; 65: 185–201
20. Brodeur C., J. Montplaisir, R. Godbout and R. Marinier; Treatment of restless legs syndrome and periodic movements during sleep with L-dopa: a double-blind, controlled study; *Neurology* 1988; 38: 1845–1848
21. Chen Q., J.R. Connor and J.L. Beard; Brain iron, transferrin and ferritin concentrations are altered in developing iron-deficient rats; *J. Nutr.* 1995; 125: 1529–1535.
22. Chen S, Ondo WG, Rao S, Li L, Chen Q, Wang Q. ; Genomewide linkage scan identifies a novel susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 9p; *Am J Hum Genet.* 2004 ; 74(5):876-85.
23. Cirignotta F., M. Zucconi, S. Mondini et al. ; Epidemiologic data on sleep disorders. *Sleep* 1982; 5:211.
24. Clardy SL, Earley CJ, Allen RP, Beard JL, Connor JR.; Ferritin subunits in CSF are decreased in restless legs syndrome; *J Lab Clin Med.* 2006; 147(2):67-73
25. Clardy SL, Wang X, Boyer PJ, Earley CJ, Allen RP, Connor JR.; Is ferroportin-hepcidin signaling altered in restless legs syndrome?; *J Neurol Sci.* 2006; 247(2):173-9.
26. Clavdetscher SC, Gugger M, Bassetti CL.; Restless legs syndrome: clinical experience with long-term treatment; *Sleep Med.* 2004;5(5):495-500.
27. Clemens S. and S. Hochman; Conversion of the modulatory actions of dopamine on spinal reflexes from depression to facilitation in D3 receptor knock-out mice; *J. Neurosci.* 2004; 24: 11337–11345.
28. Connor J.R., P.J. Boyer, S.L. Menzies, B. Dellinger, R.P. Allen, W.G. Ondo and C.J. Earley; Neuropathological examination suggests impaired brain iron acquisition in restless legs syndrome; *Neurology* 2003; 61: 304–309
29. Connor J.R., X.S. Wang, S.M. Patton, S.L. Menzies, J.C. Troncoso, C.J. Earley and R.P. Allen; Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome; *Neurology* 2004; 62: 1563–1567.
30. Cours PCEM, Nantes, consultés le 17/12/2006
31. De Mello, M.T., Poyares, D.L. and Tufik, S.; Treatment of periodic leg movements with a dopaminergic agonist in subjects with total spinal cord lesions; *Spinal Cord* 1997; **37**: 634–637.
32. Desai AV, Cherkas LF, Spector TD, Williams AJ; Genetic influences in self-reported symptoms of obstructive sleep apnoea and restless legs: a twin study.; *Twin Res.* 2004;7(6):589-95.
33. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Ftouhi-Paquin N, Michaud M, Chouinard VA, Rouleau GA.; Dopaminergic neurotransmission and restless legs syndrome: a genetic association analysis; *Neurology* 2001 ;57(7):1304-6.
34. Desautels A., G. Turecki, J. Montplaisir, A. Sequeira, A. Verner and G. Rouleau; Identification of a major susceptibility locus for restless legs syndrome on chromosome 12 q; *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1266–1270.
35. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Brisebois K, Sequeira A, Adam B, Rouleau GA.; Evidence for a genetic association between monoamine oxidase A and restless legs syndrome; *Neurology* 2002; 59 (2): 215-9.
36. Desautels A, Turecki G, Montplaisir J, Xiong L, Walters AS, Ehrenberg BL, Brisebois K, Desautels AK, Gingras Y, Johnson WG, Lugaresi E, Coccagna G, Picchiatti DL, Lazzarini A, Rouleau GA.

Restless legs syndrome: confirmation of linkage to chromosome 12q, genetic heterogeneity, and evidence of complexity; *Arch Neurol.* 2005 ; 62(4):591-6.

37. Dickel M.J., S.D. Renfrow, P.T. Moore and R.B. Berry, Rapid eye movement sleep periodic leg movements in patients with spinal cord injury; *Sleep* 1994; 17: 733–738
38. Dorsey C.M., S.E. Lukas and S.L. Cunningham; Fluoxetine-induced sleep disturbance in depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 437–442.
39. Earley C.J., J.B. Yaffee and R.P. Allen; Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pergolide in restless legs syndrome. *Neurology* 1998; 51: 1599–1602.
40. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP; Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome; *Neurology*. 2000;54(8):1698-700.
41. Earley CJ, Hyland K, Allen RP; CSF dopamine, serotonin, and biopterin metabolites in patients with restless legs syndrome; *Mov Disord.* 2001;16(1):144-9.
42. Earley C.J.; Clinical practice. Restless legs syndrome; *N Engl J Med.* 2003 ;348(21):2103-9.
43. Earley CJ, Keith Hyland and Richard P. Allen ; Circadian changes in CSF dopaminergic measures in restless legs syndrome; *Sleep Med.* 2006;7 (3): 263-268
44. Earley C.J., Peter B. Barkerb, Alena Horskáb and Richard P. Allen; MRI-determined regional brain iron concentrations in early- and late-onset restless legs syndrome ; *Sleep Med.* 2006 ;7(5):458-61.
45. Earley CJ, Allen RP; Restless legs syndrome augmentation associated with tramadol; *Sleep Med.* 2006; 7(7):592-3.
46. Eisensehr I, Wetter TC, Linke R, Noachtar S, von Lindeiner H, Gildehaus FJ, Trenkwalder C, Tatsch K; Normal IPT and IBZM SPECT in drug-naïve and levodopa-treated idiopathic restless legs syndrome; *Neurology*. 2001;57(7):1307-9.
47. Eisenstein, 2000 R.S. Eisenstein; Iron regulatory proteins and the molecular control of mammalian iron metabolism, *Annu. Rev. Nutr.* 2000; 20: 627–662
48. Ekbom KA. Restless legs; a report of 70 new cases; *Acta Med Scand Suppl.*; 1950: 246:64-8.
49. Ekbom KA; Restless legs syndrome; *Neurology* 1960;10:868-73
50. Ekbom KA.The "restless legs" phenomenon; *Dtsch Med Wochenschr.* 1967; 14;92(28):1279-80.
51. Ekbom KA, Growing Pains and Restless Legs; *Acta Paediatr Scand* 1975; 64: 264–266.
52. Espinar-Sierra J., A. Vela-Bueno and M. Luque-Otero; Periodic leg movements in sleep in essential hypertension; *Psychiatry Clin Neurosci* 1997; **51**: 103–107.
53. Esteves A.M., M.T. de Mello, C.L. Lancellotti, C.L. Natal and S. Tufik; Occurrence of limb movement during sleep in rats with spinal cord injury; *Brain Res.* 2004; 1017: 32–38.
54. Fleetwood-Walker S.M., P.J. Hope and R. Mitchell; Antinociceptive actions of descending dopaminergic tracts on cat and rat dorsal horn somatosensory neurones; *J. Physiol.* 1988; 399: 335–348.
55. Forssberg H. and S. Grillner; The locomotion of the acute spinal cat injected with clonidine i.v.; *Brain Res.* 1973; 50: 184–186.
56. Fukunishi I, Kitaoka T, Shirai T, Kino K. ; Facial paresthesias resembling restless legs syndrome in a patient on hemodialysis; *Nephron.* 1998; 79(4):485.

57. Gao X., Y.Q. Zhang, L.M. Zhang and G.C. Wu; Effects of intraplantar injection of carrageenan on central dopamine release; *Brain Res. Bull.* 2001; 54: 391–394
58. Garcia-Borreguero D., O. Larrosa, T. Saiz et al., Circadian variation in neuroendocrine response to the administration of L-dopa in patients with restless legs syndrome: a pilot study; *Sleep* 2001; 24: A2.
59. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, de la Llave Y, Verger K, Masramon X, Hernandez G.; Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: A double-blind, cross-over study; *Neurology* 2002;59:1573–1579.
60. Godefroy, F., Butler, S.H., Weil-Fugazza, J. and Besson, J.M.; Do acute or chronic tricyclic antidepressants modify morphine antinociception in arthritic rats?; *Pain* 1986; 25: 233–244.
61. Green A.R. and M.B. Youdim; The effect of iron deficiency on brain monoamine metabolism and the behavioural responses to increased brain 5-hydroxytryptamine and dopamine synthesis [proceedings]; *Br. J. Pharmacol.* 1977; 59: 470–471.
62. Haba-Rubio J, Ibanez V, Sforza E.; An alternative measure of sleep fragmentation in clinical practice: the sleep fragmentation index; *Sleep Med.* 2004; 5(6):577-81.
63. Haba-Rubio J, Staner L, Petiau C, Erb G, Schunck T, Macher JP.; Restless legs syndrome and low brain iron levels in patients with haemochromatosis.; *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 ;76(7):1009-10.
64. Happe S, Sauter C, Klösch G et al.; Gabapentin versus ropinirole in the treatment of idiopathic restless legs syndrome; *Neuropsychobiology* 2003; 48 (2):82-6
65. Hening W.A., A.S. Walters, M. Wagner, R. Rosen, V. Chen, S. Kim, M. Shah and O. Thai; Circadian rhythm of motor restlessness and sensory symptoms in the idiopathic restless legs syndrome; *Sleep* 1999; 22: 901–912.
66. Hening W. The clinical neurophysiology of the restless legs syndrome and periodic limb movements. Part I: diagnosis, assessment, and characterization; *Clin Neurophysiol.* 2004;115(9):1965-74.
67. Hill J.M.; Iron concentration reduced in ventral pallidum, globus pallidus, and substantia nigra by GABA-transaminase inhibitor, gamma-vinyl GABA; *Brain Res.* 1985; 342: 18–25.
68. Hogl B., B. Frauscher, K. Seppi, H. Ulmer and W. Poewe; Transient restless legs syndrome after spinal anesthesia: a prospective study; *Neurology* 2002; 59 : 1705–1707
69. Hornyak M, Kopasz M, Berger M, Riemann D, Voderholzer U. Impact of sleep-related complaints on depressive symptoms in patients with restless legs syndrome; *J Clin Psychiatry.* 2005;66(9):1139-45.
70. Hui DS, Wong TY, Ko FW, Li TS, Choy DK, Wong KK, Szeto CC, Lui SF, Li PK. ; Prevalence of sleep disturbances in chinese patients with end-stage renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis; *Am J Kidney Dis.* 2000; 36(4):783-8.
71. Jankowska E., M.G. Jukes, S. Lund and A. Lundberg. The effect of DOPA on the spinal cord. 6. Half-centre organization of interneurons transmitting effects from the flexor reflex afferents; *Acta Physiol. Scand.* 1967; 70: 389–402
72. Kageyama T, Kabuto M, Nitta H, Kurokawa Y, Taira K, Suzuki S, Takemoto T. ; Prevalences of periodic limb movement-like and restless legs-like symptoms among Japanese adults; *Psychiatry Clin Neurosci.* 2000; 54(3):296-8.
73. Kaplan P.W., R.P. Allen, D.W. Buchholz and J.K. Walters; A double-blind, placebo-controlled study of the treatment of periodic limb movements in sleep using carbidopa/levodopa and propoxyphene; *Sleep* 1993; 16: 717–723.

74. Koeppen AH; The history of iron in the brain, *J. Neurol. Sci.* 1995 ; 134 Suppl.: 1–9.
75. Konofal E, Lecendreux M, Bouvard MP, Mouren-Simeoni MC. High levels of nocturnal activity in children with attention-deficit hyperactivity disorder: a video analysis; *Psychiatry Clin Neurosci.* 2001;55(2):97-103.
76. Konofal E, Arnulf I, Lecendreux M, Mouren M-C; Ropinirole in a child with attention-deficit hyperactivity disorder and restless legs syndrome; *Pediatric Neurology* 2005; 32 (5):350-1.
77. Konofal E, Cortese S. ; Restless legs syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder; *Ann Neurol.* 2005 ; 58(2):341-2;
78. Kotagal S, Silber MH; Childhood-onset restless legs syndrome.; *Ann Neurol.* 2004;56(6):803-7.
79. Kraus T., A. Schuld and T. Pollmächer; Periodic leg movements in sleep and restless legs syndrome probably caused by olanzapine; *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 478–479.
80. Krieger J, Arnulf I, Derambure P, Erhardt C, Ghorayeb I, Gonce M, Haba J, Konofal E, Monaca C, Nicolas A, Petiau C, Tison F; Le syndrome des jambes sans repos; Ed. John Libbey Eurotext; 2006.
81. Landry Y, Gies JP; Pharmacologie Des cibles vers l'indication thérapeutique; Ed DUNOD; 2003
82. Lavigne GJ, Montplaisir JY.; Restless legs syndrome and sleep bruxism: prevalence and association among Canadians; *Sleep* 1994;17(8):739-43.
83. Lee KA, Zaffke ME, Baratte-Beebe K.; Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron; *J Womens Health Gend Based Med.* 2001;10(4):335-41.
84. Linke R, Eisensehr I, Wetter TC, Gildehaus FJ, Popperl G, Trenkwalder C, Noachtar S, Tatsch K. Presynaptic dopaminergic function in patients with restless legs syndrome: are there common features with early Parkinson's disease?; *Mov Disord.* 2004 ;19(10):1158-62.
85. Manconi et al., 2004 M. Manconi, V. Govoni, A. De Vito, N.T. Economou, E. Cesnik, I. Casetta, G. Mollica, L. Ferini-Strambi and E. Granieri; Restless legs syndrome and pregnancy ; *Neurology* 2004 ; 63 : 1065–1069
86. Marieb E.N.; Anatomie et physiologie humaines; Ed. de Boeck Université; 1999
87. Matthews WB.; Letter : Iron deficiency and restless legs; *Br Med J.* 1976 ; 1 (6014):898.
88. Men D.S. and Y. Matsui; Peripheral nerve stimulation increases serotonin and dopamine metabolites in rat spinal cord; *Brain Res. Bull.* 1994; 33: 625–632.
89. Michaud M., A. Chabli, G. Lavigne and J. Montplaisir, Arm restlessness in patients with restless legs syndrome; *Mov Disord* 2000; 15: 289–293.
90. Michaud M, Poirier G, Lavigne G, Montplaisir J.; Restless Legs Syndrome: scoring criteria for leg movements recorded during the suggested immobilization test.; *Sleep Med.* 2001;2(4):317-321.
91. Michaud M, Soucy JP, Chabli A, Lavigne G, Montplaisir J.; SPECT imaging of striatal pre- and postsynaptic dopaminergic status in restless legs syndrome with periodic leg movements in sleep: *J Neurol.* 2002;249(2):164-70.
92. Michaud M., G. Lavigne, A. Desautels et al.; Effects of immobility on sensory and motor symptoms of restless legs syndrome; *Mov Disord* 2002; 17: 112–115
93. Michaud M, Dumont M, Selmaoui B, Paquet J, Fantini ML, Montplaisir J. Circadian rhythm of restless legs syndrome: relationship with biological markers; *Ann Neurol.* 2004; 55(3):372-80.
94. Mizuno S., T. Miyaoka, T. Inagaki and J. Horiguchi; Prevalence of restless legs syndrome in non-institutionalized Japanese elderly; *Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 59 (4):461–465.
95. Monaca C, Derambure P, Ziégler M; Syndrome des jambes sans repos – Guide à l'usage des patients et de leur entourage; Ed. Bash 2006

96. Montplaisir J., Lorrain D, Godbout R.; Restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep: the primary role of dopaminergic mechanism; *Eur Neurol.* 1991;31(1):41-3.
97. Montplaisir J, Boucher S, Gosselin A, Poirier G, Lavigne G.; Persistence of repetitive EEG arousals (K-alpha complexes) in RLS patients treated with L-DOPA; *Sleep.* 1996 ;19(3):196-9.
98. Montplaisir J., S. Boucher, G. Poirier, G. Lavigne, O. Lapierre and P. Lesperance, Clinical, polysomnographic, and genetic characteristics of restless legs syndrome: a study of 133 patients diagnosed with new standard criteria; *Mov Disord* 1997; 12: 61–65.
99. Montplaisir J., S. Boucher, A. Nicolas, P. Lesperance, A. Gosselin, P. Rompre and G. Lavigne ; Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome; *Mov Disord* 1998; 13: 324-329.
100. Montplaisir J., A. Nicolas, R. Denesle and B. Gomez-Mancilla; Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial; *Neurology* 1999; 52: 938–943.
101. Naish J.M. and J. Apley , ‘Growing Pains’: a clinical study of non-arthritic limb pains in children; *Arch Dis Child* 1951; 26:134–140
102. Oberklaid, D. Amos, C. Liu, F. Jarman, A. Sanson and M. Prior , ‘Growing Pains’: clinical and behavioral correlates in a community sample; *Dev Behav Pediatr* 1997;18: 102–106
103. Oertel WH, Stiasny-Kolster K, Bergtholdt B, Hallstrom Y, Albo J, Leissner L, Schindler T, Koester J, Reess J; Pramipexole RLS Study Group.; Efficacy of pramipexole in restless legs syndrome: a six-week, multicenter, randomized, double-blind study (effect-RLS study); *Mov Disord.* 2007;22(2):213-9.
104. Ondo W. and J. Jankovic , Restless legs syndrome: clinicoetiologic correlates; *Neurology.* 1996 ;47(6):1435-41.
105. Ondo W, Romanyshyn J, Vuong KD, Lai D.; Long-term treatment of restless legs syndrome with dopamine agonists; *Arch Neurol.* 2004;61(9):1393-7.
106. Partinen M, Hirvonen K, Jama L, Alakuijala A, Hublin C, Tamminen I, Koester J, Reess J.; Efficacy and safety of pramipexole in idiopathic restless legs syndrome: a polysomnographic dose-finding study--the PRELUDE study; *Sleep Med.* 2006;7(5):407-17.
107. Pearson VE, Allen RP, Dean T, Gamaldo CE, Lesage SR, Earley CJ. ; Cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS); *Sleep Med.* 2006; 7(1): 25-30.
108. Pennestri MH, Montplaisir J, Colombo R, Lavigne G, Lanfranchi PA.; Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome; *Neurology.* 2007; 10;68(15):1213-8.
109. Picchiatti DL, Underwood DJ, Farris WA, Walters AS, Shah MM, Dahl RE, Trubnick LJ, Bertocci MA, Wagner M, Hening WA. Further studies on periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder; *Mov Disord.* 1999; 14(6):1000-7.
110. Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC.; Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome; *Neurology* 2000; 24;55(8):1115-21.
111. Provini, F., Vetrugno, R., Meletti, S., Plazzi, G., Solieri, L., Lugaresi, E., Coccagna, G. and Montagna, P.; Motor pattern of periodic limb movements during sleep; *Neurology* 2001; **57**: 300–304.
112. Reuss S.; Components and connections of the circadian timing system in mammals; *Cell. Tissue Res.* 1996; 285: 353–378.
113. Russell M.; Massage therapy and restless legs syndrome; *Journal of Bodywork and Movement therapies* 2007; 11: 146-150

114. Rye D.B.; Parkinson's disease and RLS: the dopaminergic bridge; *Sleep Medicine* 2004; 5 (3): 317-328
115. Sabayan B, Bagheri M, Borhani Haghighi A.; Possible joint origin of restless leg syndrome (RLS) and migraine; *Med Hypotheses*. 2007;69(1):64-6.
116. Saletu M., P. Anderer and G. Saletu-Zyhlarz et al.; Restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement disorder (PLMD): acute placebo-controlled sleep laboratory studies with clonazepam; *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11: 153–161.
117. Salín-Pascual R.J., L. Galicia-Polo and R. Drucker-Colin; Sleep changes after 4 consecutive days of venlafaxine administration in normal volunteers; *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 348–350.
118. San Pedro EC, Mountz JM, Mountz JD, Liu HG, Katholi CR, Deutsch G. Familial painful restless legs syndrome correlates with pain dependent variation of blood flow to the caudate, thalamus, and anterior cingulate gyrus; *J Rheumatol.* 1998; 25(11):2270-5.
119. Shults C.W. and T.A. Kimber; Thy-1 immunoreactivity distinguishes patches/striosomes from matrix in the early postnatal striatum of the rat; *Brain Res. Dev. Brain Res.* 1993; 75: 136–140.
120. Silber MH, Richardson JW. ; Multiple blood donations associated with iron deficiency in patients with restless legs syndrome; *Mayo Clin Proc.* 2003; 78(1):52-4.
121. Sqalli-Houssaini Y. and J.R. Cazalets; Noradrenergic control of locomotor networks in the in vitro spinal cord of the neonatal rat; *Brain Res.* 2000; 852: 100–109.
122. Staedt J, Stoppe G, Kogler A, Riemann H, Hajak G, Munz DL, Emrich D, Ruther E.; Nocturnal myoclonus syndrome (periodic movements in sleep) related to central dopamine D2-receptor alteration; *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1995;245(1):8-10.
123. Staedt J., H. Hunerjager, E. Ruther and G. Stoppe. ; Pergolide: treatment of choice in restless legs syndrome (RLS) and nocturnal myoclonus syndrome (NMS). Longterm follow up on pergolide. *J Neural Transm* 1998; 105: 265–268.
124. Stiasny-Kolster K, Oertel WH; Low-dose pramipexole in the management of restless legs syndrome; *Neuropsychobiology* 2004; 50:65-70
125. Strang RR. The symptom of restless legs; *Med J Aust.* 1967; 17;1(24):1211-3
126. Tan E.K., A. Seah, S.J. See, E. Lim et al., Restless legs syndrome in an Asian population: a study in Singapore. *Mov Disord* 2001;16:577–579
127. Tison F, Crochard A, Leger D, Bouee S, Lainey E, El Hasnaoui A.; Epidemiology of restless legs syndrome in French adults: a nationwide survey: the INSTANT Study; *Neurology* 2005; 26;65(2):239-46.
128. Trenkwalder C., K. Stiasny, T. Pollmächer et al.; L-dopa therapy of uremic and idiopathic restless legs syndrome: a double-blind, crossover trial. *Sleep* 1995; 18: 681–688.
129. Trenkwalder, C., Bucher, S.F. and Oertel, W.H.; Electrophysiological pattern of involuntary limb movements in the restless legs syndrome; *Muscle Nerve* 1996;19: 155–162.
130. Trenkwalder C, Hening WA, Walters AS, Campbell SS, Rahman K, Chokroverty S.; Circadian rhythm of periodic limb movements and sensory symptoms of restless legs syndrome; *Mov Disord.* 1999;14(1):102-10.

131. Trenkwalder C, Collado Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC, Oertel W, Selzer R, Kohnen R.; One-year treatment with standard and sustained-release levodopa: appropriate long-term treatment of restless legs syndrome?; *Mov Disord.* 2003;18(10):1184-9.
132. Trenkwalder C, Garcia Borreguero D, Montagna P, Lainey E, de Weerd AW, Tidswell P, Saletu-Zyhlarz G, Telstad W, Ferini-Strambi L, on behalf of the TREAT RLS 1 Study Group; Ropinirole in the treatment of restless legs syndrome: results from the TREAT RLS 1 study, a 12 week, randomised, placebo controlled study in 10 european countries; *J neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:92-97.
133. Trenkwalder, MD; H.6P. Hundemer, MD; A. Lledo, MD, PhD; J.Swieca, MD; O. Polo, MD; T.C. Wetter, MD; L. Ferini-Strambi, MD; H de Groen, MD; D. Quail, Bsc; and U. Bandenburg, MD, on behalf of the PEARLS Study Group; Efficacy of pergolide in treatment of restless legs syndrome – The PEARLS Study; *Neurology* 2004; 62: 1391-7
134. Trenkwalder C, Paulus W.; Why do restless legs occur at rest?--pathophysiology of neuronal structures in RLS. Neurophysiology of RLS (part 2); *Clin Neurophysiol.* 2004;115(9):1975-88.
135. Trenkwalder C, Stiasny-Kolster K, Kupsch A, Oertel WH, Koester J, Reess J.; Controlled withdrawal of pramipexole after 6 months of open-label treatment in patients with restless legs syndrome; *Mov Disord.* 2006;21(9):1404-10.
136. Trenkwalder C., Benes H., Grote L., Happe S., Hogl B., Mathis J., Saletu-Zyhlarz GM., Kohnen R.; 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; 1.
137. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ.; Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies; *Neurology.* 1999;52(5):932-7.
138. Ulfberg J, Nystrom B, Carter N, Edling C.; Prevalence of restless legs syndrome among men aged 18 to 64 years: an association with somatic disease and neuropsychiatric symptoms; *Mov Disord.* 2001; 16(6):1159-63.
139. Ulfberg J, Nystrom B.; Restless legs syndrome in blood donors; *Sleep Med.* 2004;5(2):115-8.
140. Viala D. and P. Buser.; The effects of DOPA and 5-HTP on rhythmic efferent discharges in hind limb nerves in the rabbit; *Brain Res.* 1969; 12 : 437–443.
141. Viala D., A. Valin and P. Buser.; Relationship between the “late reflex discharge” and locomotor movements in acute spinal cats and rabbits treated with DOPA; *Arch. Ital Biol.* 1974; 112: 299–306.
142. Von Scheele C.; Levodopa in restless legs; *Lancet.* 1986; 23;2(8504):426-7.
143. Von Spiczak S., A.L. Whone, A. Hammers, M.C. Asselin, F. Turkheimer, T. Tings, S. Happe, W. Paulus, C. Trenkwalder and D.J. Brooks.; The role of opioids in restless legs syndrome: an [11C]diprenorphine PET study; *Brain* 2005; 128: 906–917.
144. Wagner ML, Walters AS, Fisher BC.Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults with restless legs syndrome; *Sleep.* 2004; 15;27(8):1499-504.
145. Walters A.S., W.A. Hening, N. Kavey et al., A double-blind randomized crossover trial of bromocriptine and placebo in restless legs syndrome; *Ann Neurol* 1988; 24: 455–458.
146. Walters A.S., M.L. Wagner, W.A. Hening et al.; Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo; *Sleep* 1993; 16 (4): 327–332

147. Walters A.S., K. Hickey, J. Maltzman et al., A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey. *Neurology* 1996; 46: 92–95.
148. Walters AS, Ondo WG, Dreykluft T, Grunstein R, Lee D, Sethi K on behalf of the TREAT RLS 2 Study Group; Ropinirole is effective in the treatment of restless legs syndrome. TREAT RLS 2: a 12 week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study; *Mov Disord.* 2004 19:1414-23.
149. Walters AS, Elin RJ, Cohen B, Carsten Moller J, Oertel W, Stiasny-Kolster K; Magnesium not likely to play a major role in the pathogenesis of restless legs syndrome: serum an cerebrospinal fluid studies; *Sleep Medicine* 2007; 8(2):186-187
150. Wang X, Wiesinger J, Beard J et al.; Thy1 expression in the brain is affected by iron en dis decreased in restless legs syndrome. *J Neurol Sci* 2004; 220: 59-66.
151. Ware JE Jr, Sherbourne CD.; The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection; *Med Care.* 1992 Jun;30(6):473-83
152. Weil-Fugazza, J. and Godefroy F.; Dorsal and ventral dopaminergic innervation of the spinal cord: functional implications; *Brain Res Bull* 1993; 30: 319–324.
153. Wetter T.C., K. Stiasny, J. Winkelmann et al.; A randomized controlled study of pergolide in patients with restless legs syndrome; *Neurology* 1999; 52: 944–950.
154. Wetter TC, Eisensehr I, Trenkwalder C.; Functional neuroimaging studies in restless legs syndrome; *Sleep Med.*; 2004 ;5(4):401-6.
155. Winkelmann J., T.C. Wetter, V. Collado-Seidel et al., Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients; *Sleep* 2000; 23: 597–602
156. Winkelmann J, Schadrack J, Wetter TC, Zieglgansberger W, Trenkwalder C.; Opioid and dopamine antagonist drug challenges in untreated restless legs syndrome patients; *Sleep Med.* 2001;2(1):57-61.
157. Winkelmann J, Trenkwalder C.; Pathophysiology of restless-legs syndrome; *Nervenarzt.* 2001;72(2):100-7.
158. Winkelmann J., A. Stautner, W. Samtleben and C. Trenkwalder, Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation; *Mov Disord.* 2002 ; 17(5):1072-6.
159. Winkelmann J, Prager M, Lieb R, Pfister H, Spiegel B, Wittchen HU, Holsboer F, Trenkwalder C, Strohle A. "Anxietas tibiarius". Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome; *J Neurol.* 2005; 252(1):67-71.
160. Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease; *Am J Kidney Dis.* 1996;28(3):372-8.
161. Winkelman JW., Sethi KD., Kushida CA., Becker PM., Koester J., Cappola JJ., Reess J.; Effects of Pramipexole on subjective measures of sleep quality and symptom severity in patients with restless legs syndrome; 20th Ann Mig of the Associated Professional Sleep Societies (APSS), Salt Lake City, 17-22 Jun 2006 (Poster)
162. Winkelman JW, Finn L, Young T. Prevalence and correlates of restless legs syndrome symptoms in the Wisconsin Sleep Cohort; *Sleep Med.* 2006;7(7):545-52.

163. Yasuda T., A. Nishimura, Y. Katsuki and Y. Tsuji; Restless legs syndrome treated successfully by kidney transplantation—a case report. *Clin Transpl* 1986, p 138.
164. Youdim M.B., D. Ben-Shachar and S. Yehuda; Putative biological mechanisms of the effect of iron deficiency on brain biochemistry and behavior; *Am. J. Clin. Nutr.* 1989; 50: 607–615

BIBLIOGRAPHIE ELECTRONIQUE

165. www.afsjr.fr : consulté le 12/12/2006
166. www.mes-jambessansrepos.com: consulté le 08/04/2007
167. www.fondationsommeil.com: consulté le 26/04/2007
168. redpoll.pharmacy.ualberta.ca/drugbank: consulté le 27/02/2007
169. www.gsk.fr: consulté le 12/04/2007

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Répartition des cas de SJSR en fonction du sexe et de la sévérité des troubles.....</i>	<i>11</i>
<i>Tableau 2 : Traitements les plus couramment prescrits chez les patients SJSR suite à une première consultation médicale</i>	<i>14</i>
<i>Tableau 3 : Eléments de distinction entre SJSR et d'autres troubles responsables de perturbations du sommeil</i>	<i>32</i>
<i>Tableau 4 : Eléments de distinction entre SJSR et autres troubles responsables de symptômes sensitifs.....</i>	<i>33</i>
<i>Tableau 5 : Eléments permettant la distinction entre SJSR et autres pathologies à l'origine de troubles moteurs.....</i>	<i>34</i>
<i>Tableau 6 : Les récepteurs dopaminergiques.....</i>	<i>68</i>
<i>Tableau 7: Etudes portant sur l'évaluation de l'efficacité du pergolide dans le traitement du SJSR.....</i>	<i>101</i>
<i>Tableau 8: Etudes portant sur l'évaluation de l'efficacité du pramipexole dans le traitement du SJSR.....</i>	<i>109</i>
<i>Tableau 9 : Principaux effets secondaires rencontrés lors d'un traitement par pramipexole et leur fréquence de survenue en fonction du dosage employé.....</i>	<i>113</i>

Tableau 10: Etudes portant sur l'évaluation de l'efficacité du ropinirole dans le traitement du SJSR.....	117
Tableau 11 : Principaux effets secondaires rencontrés lors de l'administration de ropinirole dans le traitement du SJSR au cours de plusieurs études vs placebo.....	120

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Prévalence du SJSR parmi les 10263 sujets soumis à l'étude [127]	11
Figure 2 : Fréquence d'apparition des symptômes (%)	12
Figure 3 : Perturbation du sommeil par le SJSR.....	13
Figure 4 : Répercussion du SJSR sur l'activité quotidienne	13
Figure 5 : Enregistrement polysomnographique mettant en évidence, à l'EMG, une activité motrice périodique et, à l'EEG, la présence de micro éveils correspondant à des PLMS	29
Figure 6 : Enregistrement des PLMW au cours d'un SIT par EMG	30
Figure 8 : Hiérarchie de la régulation motrice	57
Figure 9 : Noyaux basaux.....	58
Figure 11 : Biosynthèse des catécholamines endogènes	61
Figure 13 : Les principales voies dopaminergiques.....	63
Figure 14 : La L-DOPA.....	93
Figure 15 : Le pergolide	97
Figure 16 : La bromocriptine	101
Figure 17 : La cabergoline	102
Figure 18 : Le pramipexole	104

<i>Figure 19 : Le ropinirole</i>	<i>112</i>
<i>Figure 20 : La gabapentine</i>	<i>119</i>
<i>Figure 21: Proposition d’algorithme décisionnel pour le traitement du SJSR</i>	<i>130</i>
<i>Figure 22: Répartition des cas de SJSR au sein de la famille de Mme G.....</i>	<i>134</i>

Nom – Prénoms : LEPAVEC Cécile, Marie

Titre de la Thèse : *SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS : VERS LA CONNAISSANCE ET LA RECONNAISSANCE D'UNE PATHOLOGIE :- ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE -*

Résumé de la Thèse :

Syndrome des jambes sans repos ? Une pathologie longtemps restée très peu connue des officinaux. Décrit pour la première fois au XVII^{ème} siècle, il aura fallu attendre la deuxième moitié du XX^{ème} siècle pour réaliser que le SJSR présente une prévalence élevée parmi la population générale et pour prendre en compte cette pathologie, qui revêtait jusqu'alors un aspect psychologique. Caractérisé par des sensations d'inconfort et par un besoin impérieux de bouger les jambes, le SJSR survient au repos, le soir ou la nuit, et est calmé par le mouvement. Le diagnostic de la pathologie se fait essentiellement par l'interrogatoire du patient, selon des critères à présent bien établis. Le SJSR s'avère fréquemment associé à des troubles du sommeil ainsi qu'à une altération de la qualité de vie dans les formes sévères. Les mécanismes de la pathologie demeurent encore obscurs, même si l'on s'oriente de plus en plus vers un déficit de la transmission dopaminergique, associé à un dysfonctionnement du métabolisme du fer et des opioïdes endogènes. La prise en charge du patient consiste en l'élimination des facteurs en cause et, dans les formes sévères, en l'administration d'agonistes dopaminergiques, qui constituent le traitement de première intention. De par sa position d'interlocuteur vis-à-vis du patient, le pharmacien est à même de délivrer les conseils et informations utiles et d'orienter celui-ci vers une consultation adaptée.

MOTS CLES :	SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS	TROUBLES DU SOMMEIL
	DOPAMINE	FER
	AGONISTES DOPAMINERGIQUES	CONSEIL A L'OFFICINE

JURY

PRESIDENT : M Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie

Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme Nicole GRIMAUD, Maître de conférences en Pharmacologie

Faculté de Pharmacie de Nantes

M le Docteur Jean-Marc FEVE, Neurologue

Centre médical Erdre- St Augustin, NANTES

M Emmanuel FOUCAUD, Pharmacien d'Officine

2 rue du Roi Albert, NANTES

Adresse de l'auteur : 3 avenue du Pondy 44500 LA BAULE