

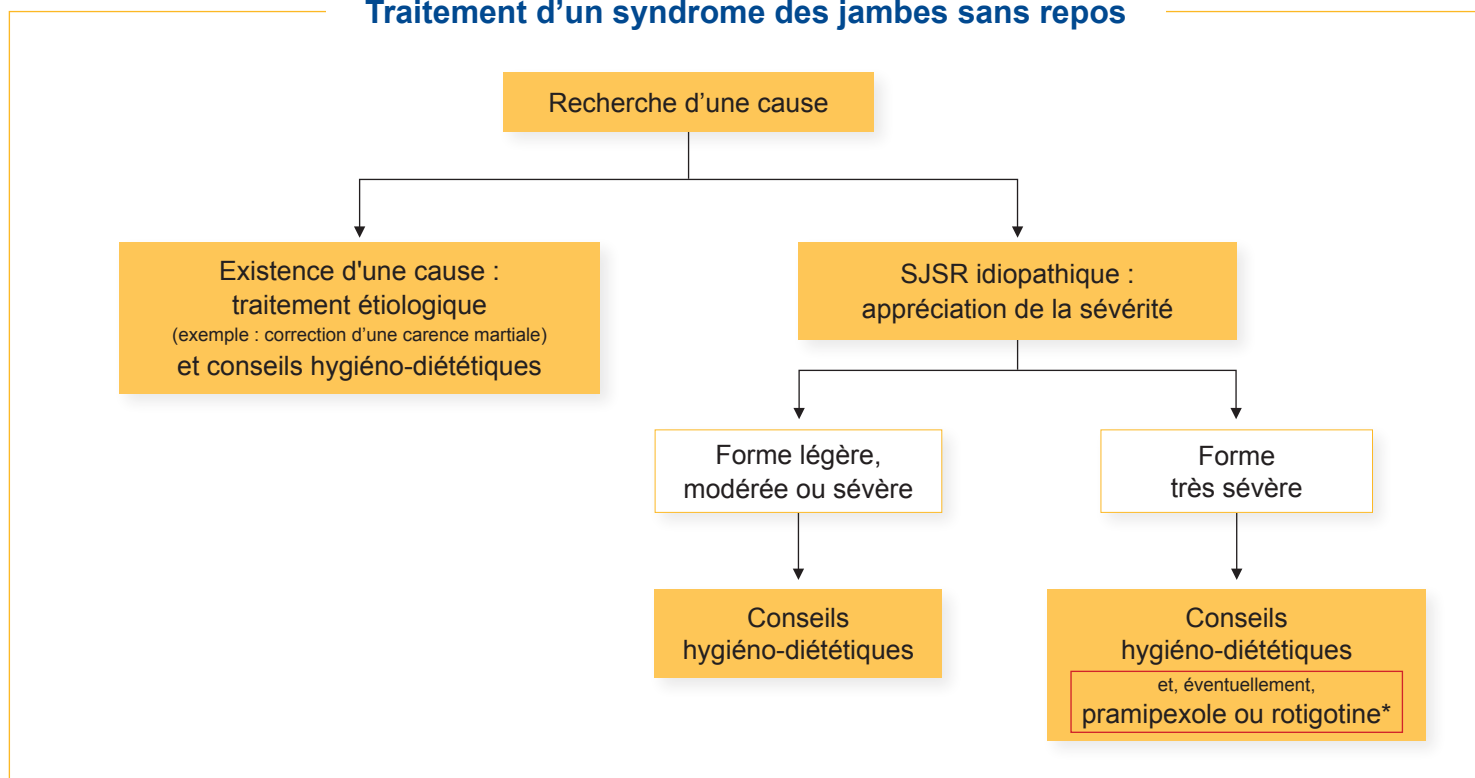
BON USAGE DU MÉDICAMENT

Quelle place pour les agonistes dopaminergiques dans le syndrome des jambes sans repos ?

- ▶ Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est une maladie de diagnostic souvent difficile, qui est en général peu sévère. Le plus souvent, son traitement est hygiéno-diététique.
- ▶ Seules les formes très sévères sont responsables de perturbations importantes du sommeil et/ou d'un retentissement marqué sur la vie quotidienne.
- ▶ Des agonistes dopaminergiques ont une AMM dans les formes modérées à très sévères du syndrome des jambes sans repos idiopathique : Sifrol® (pramipexole) comprimés 0,18 mg et Neupro® (rotigotine) dispositifs transdermiques 2 mg/24 h¹.
- ▶ Cependant, le bénéfice observé dans cette indication est modeste, de pertinence clinique discutable, et son maintien à long terme n'est pas démontré (excepté, semble-t-il, pour la rotigotine dans une étude). Par ailleurs, les effets indésirables peuvent être graves : troubles du comportement ou aggravation paradoxale des symptômes, imposant l'interruption rapide du traitement.
- ▶ Ainsi, les agonistes dopaminergiques n'ont démontré d'intérêt clinique que dans les formes très sévères de SJSR. Il faut donc éviter d'exposer à ces médicaments des patients ayant une forme moins grave du SJSR.

1. Le ropinirole (Adartrel®) a l'AMM dans la même indication, mais la HAS considère qu'en raison d'effets indésirables graves, il n'a plus sa place dans le traitement du SJSR et ne doit donc pas être pris en charge par la collectivité.

Traitement d'un syndrome des jambes sans repos



* Si le pramipexole et la rotigotine ont l'AMM dans les formes modérées, sévères ou très sévères, le service médical rendu ne justifie le remboursement que dans les formes très sévères, et sous condition de diagnostic et de première prescription par un neurologue ou par un médecin de centre du sommeil.

Le diagnostic du SJSR peut être difficile

- Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est caractérisé par **des paresthésies et dysesthésies des jambes, associées à une agitation motrice**.
 - Les patients se plaignent de **troubles sensitifs** (décharges électriques, sensations de piqûres, fourmillements, tension, brûlures), souvent douloureux.
 - **Les troubles du sommeil sont fréquents** : insomnie avec hypersensibilité sensorielle, pénible, douloureuse, avec parfois moins de quatre heures de sommeil et somnolence diurne.
 - **La qualité de vie est altérée**, de façon parfois importante : ces troubles sont décrits comme pénibles, épuisants, irritants, déprimants, insupportables.
- **Le diagnostic du SJSR est clinique**. Il est très probable si les quatre critères suivants² sont avérés :
 - Il s'agit d'un **besoin impérieux de bouger les membres inférieurs** (signe constant), souvent associé à des sensations désagréables (dysesthésies). Les membres supérieurs et les autres parties du corps sont parfois concernés ;
 - le trouble **apparaît ou s'aggrave lors des périodes de repos ou d'inactivité**, particulièrement en position allongée ou assise ;
 - le trouble est **soulagé par des mouvements**, tels que la marche ou l'étirement, au moins temporairement et aussi longtemps que dure l'activité ;
 - le trouble **apparaît ou s'aggrave nettement le soir ou la nuit** ; dans 80 % des cas, le sommeil est marqué par des mouvements périodiques des jambes.
- **Les symptômes ressentis ne sont pas spécifiques du SJSR**.
 - Ils peuvent entrer dans le cadre nosologique d'autres troubles (diagnostic différentiel) :
 - ▶ neuropathies périphériques (diabète) ;
 - ▶ mouvements périodiques de jambes pendant le sommeil ;
 - ▶ insuffisance veineuse ;
 - ▶ artériopathie des membres inférieurs ;
 - ▶ affections articulaires ;
 - ▶ crampes.
 - Il faut **écarter ces affections avant de poser le diagnostic de SJSR**.
- **Dans les cas douteux** (difficultés à s'exprimer, comorbidités), **une vidéopolysomnographie** précise le diagnostic en montrant l'agitation du patient la nuit en éveil et des mouvements périodiques involontaires pendant le sommeil.
- **Ce syndrome peut être idiopathique ou secondaire**.
 - Il faut **rechercher les causes possibles** de SJSR secondaire :
 - ▶ carence en fer (ferritinémie < 50 µg/L) ;
 - ▶ insuffisance rénale chronique ;
 - ▶ origine iatrogène (neuroleptiques, antidépresseurs ISRS ou tricycliques) ;
 - ▶ grossesse.
 - **Le diagnostic de SJSR idiopathique ne doit être porté qu'après avoir exclu tout autre diagnostic**.
- **La sévérité du SJSR est cotée de 1 à 40** selon l'échelle IRLS³ en syndrome léger (1 à 10), modéré (11 à 20), sévère (21 à 30), très sévère (31 à 40).
 - En pratique, les symptômes peuvent être considérés comme **très sévères** lorsqu'il existe **des altérations importantes du sommeil et/ou de la vie quotidienne**, familiale, sociale et/ou professionnelle.
 - **Ces formes très sévères ne représentent que 4 % de l'ensemble des cas**.

2. Critères de l'*International Restless Legs Syndrome Study Group*. Cf. R.P. Allen *et al.* Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. *Sleep Medicine* 2003 ; 4 : 101-19.

3. *International Restless Legs Syndrome*, échelle internationale du SJSR (Cf. A.A. Walters *et al.* Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Medicine* 2003 ; 4 : 121-32.

Le traitement comprend principalement des mesures hygiéno-diététiques et, dans certains cas, des agonistes dopaminergiques

- **Dans la plupart des formes de SJSR idiopathique, une approche non pharmacologique (mesures hygiéno-diététiques) peut être bénéfique et suffisante.**
 - Limitation des excitants (café, thé, vin blanc, etc.).
 - Activité physique modérée.
 - Hygiène du sommeil (coucher à heures fixes, etc.).
- **La suppression des médicaments pouvant exacerber le syndrome (antidépresseurs et neuroleptiques notamment), quand elle est médicalement possible, suffit parfois à soulager le patient.**
- **Différents médicaments sont prescrits, mais leur efficacité est souvent mal établie.**
 - Certains sont utilisés **dans un but purement symptomatique** :
 - ▶ benzodiazépines pour lutter contre l'insomnie ;
 - ▶ antalgiques (codéine, oxycodone) en cas de douleurs.
 - **Seuls trois médicaments ont spécifiquement l'AMM en France dans le SJSR. Ce sont des agonistes dopaminergiques non ergotés (également utilisés, à plus fortes doses, comme antiparkinsoniens).**
 - ▶ Il s'agit du pramipexole (Sifrol[®], comprimés 0,18 mg), de la rotigotine (Neupro[®], dispositifs transdermiques 1, 2 et 3 mg/24 h) et du ropinirole (Adartrel[®] comprimés).
 - ▶ Ils ont une AMM dans les formes modérées à sévères du SJSR idiopathique.
- **Il faut remarquer que les agonistes dopaminergiques peuvent eux-mêmes être responsables d'une aggravation paradoxale du SJSR.**

L'efficacité des agonistes dopaminergiques est modérée...

- Une méta-analyse récente concernant les agonistes dopaminergiques dans le SJSR, étudiés pendant des durées variables mais ne dépassant pas 29 semaines, montre que ces médicaments sont supérieurs au placebo. **La quantité d'effet est qualifiée de modérée par les auteurs** en termes de réduction du score de sévérité IRLS.
- **L'efficacité du pramipexole et celle de la rotigotine ont été démontrées en double insu contre placebo** dans plusieurs études sur le traitement du syndrome des jambes sans repos modéré à sévère.
 - **Le bénéfice observé a été modeste**, de l'ordre de 6 points sur l'échelle IRLS (0 à 40). Le pourcentage de répondants sur l'échelle CGI-I d'impression clinique globale (« bien amélioré » à « très amélioré ») a été plus élevé chez les patients recevant du pramipexole ou de la rotigotine que chez ceux recevant un placebo.
 - **C'est dans les formes très sévères du syndrome des jambes sans repos que le traitement par pramipexole ou par rotigotine a le plus d'intérêt clinique.**
 - Par ailleurs, **les études ne permettent pas d'affirmer le maintien de l'efficacité de ces agonistes dopaminergiques au delà de 6 mois.**
- **La quantité d'effet du ropinirole est mal établie.**
- Les agonistes dopaminergiques ayant l'AMM dans le SJSR n'ont pas été comparés entre eux.

... et leurs effets indésirables sont parfois graves

- **Le profil de tolérance** de l'ensemble des agonistes dopaminergiques non ergotés est similaire.
 - Les effets indésirables les plus sévères sont :
 - ▶ **des troubles du contrôle des impulsions** (dépendance aux jeux, comportements répétitifs, achats compulsifs, hypersexualité, consommation excessive de nourriture et compulsions alimentaires) ;
 - ▶ **une aggravation paradoxale du SJSR** (survenue des symptômes plus précocément durant la journée, augmentation de leur sévérité et atteinte d'autres parties du corps).

Ces effets sont favorisés entre autres par une posologie élevée et une administration prolongée.

Ils imposent une interruption rapide du traitement.

- D'autres effets indésirables – nausées, céphalées, asthénie, somnolence – sont plus fréquemment rapportés.
- Des accès soudains de sommeil peuvent être observés, mais sont très rares aux posologies utilisées dans le SJSR.
- **Le dispositif transdermique** de Neupro® peut provoquer des réactions sévères d'**intolérance cutanée** au site d'application.



Pour déclarer un effet indésirable, utilisez la fiche de signalement de pharmacovigilance disponible sur ansm.sante.fr. Le résumé des caractéristiques produit (RCP) est également disponible sur le site de l'ANSM.

Leur utilisation est à réserver aux formes très sévères du SJSR idiopathique

- **La bénignité habituelle du SJSR et la gravité des effets indésirables potentiels des agonistes dopaminergiques imposent d'éviter de les administrer en dehors des formes très sévères du syndrome.**

Le diagnostic de ces formes selon l'échelle IRLS (voir en dernière page) et l'élimination des diagnostics différentiels nécessitent une expérience clinique particulière. Ils doivent se faire **dans le cadre d'une consultation spécialisée** (neurologue ou médecin de centre du sommeil).

La HAS recommande que la prescription initiale soit réservée à ces spécialistes.

- **Sifrol®** : la dose initiale recommandée est de 0,088 mg de la forme base (1/2 cp à 0,18 mg), à prendre une fois par jour 2 à 3 heures avant le coucher. En cas de besoin, la dose peut être augmentée tous les 4 à 7 jours, jusqu'à la dose maximale de 0,54 mg par jour de la forme base (3 cp à 0,18 mg).

Les formes à libération prolongée (LP) de Sifrol® n'ont pas l'AMM dans le SJSR.

Aux doses utilisées dans le SJSR, Sifrol® peut être arrêté sans diminution progressive des doses. Un phénomène de rebond (exacerbation du SJSR) n'est cependant pas à exclure. Si le traitement est interrompu plus de quelques jours et doit être réinstauré, il faut respecter la période d'adaptation de la dose.

- **Neupro®** : la dose initiale est de 1 mg/24 h (voie transdermique). En fonction de la réponse du patient, la dose peut être augmentée de 1 mg/24 h chaque semaine jusqu'à la dose maximale de 3 mg/24 h.

Neupro® doit être arrêté en diminuant la posologie de 1 mg/24 h tous les deux jours. Cette diminution progressive évite en général la survenue d'un phénomène de rebond. Si le traitement est interrompu plus de quelques jours et doit être réinstauré, il faut respecter la période d'adaptation de la dose.

- La HAS considère qu'**Adartrel® n'a plus de place dans le traitement du syndrome des jambes sans repos**, y compris dans ses formes très sévères, en raison d'une efficacité mal établie et d'une mauvaise tolérance. Il n'est plus pris en charge par la solidarité nationale.

- **Un suivi du patient est nécessaire pour évaluer la réponse au traitement, dont l'intérêt doit être réévalué au bout de 6 mois.**

En effet, il n'y a pas de données d'efficacité pour des durées de traitement supérieures à 29 semaines.

Cotation de la sévérité selon l'échelle internationale de sévérité du syndrome des jambes sans repos

1. Quelle est votre appréciation du désagrément provoqué par le syndrome des jambes sans repos ?
De 0 (aucunement désagréable) à 4 (très désagréable)
 2. Dans quelle mesure avez-vous besoin de bouger à cause du syndrome des jambes sans repos ?
De 0 (pas de besoin) à 4 (un très grand besoin).....
 3. Dans quelle mesure le désagrément de vos jambes s'améliore-t-il lorsque vous bougez ?
De 1 (amélioration totale ou presque totale) à 4 (pas d'amélioration)
 4. Dans quelle mesure votre sommeil est-il perturbé par le syndrome des jambes sans repos ?
De 0 (pas du tout perturbé) à 4 (très fortement perturbé).....
 5. Dans quelle mesure êtes-vous fatigué ou somnolent à cause du syndrome des jambes sans repos ?
De 0 (pas du tout fatigué) à 4 (très fatigué)
 6. Quelle est la gravité de votre syndrome des jambes sans repos, considéré dans son ensemble ?
De 0 (pas du tout grave) à 4 (très grave).....
 7. À quelle fréquence souffrez-vous du syndrome des jambes sans repos ?
1 (1 jour/semaine)
2 (2 ou 3 jours/semaine)
3 (4 ou 5 jours/semaine)
4 (6 ou 7 jours/semaine)
 8. Lorsque vous souffrez du syndrome des jambes sans repos, combien de temps durent ces symptômes au cours d'une journée normale ?
1 (< 1 heure/jour)
2 (1 à 3 heures)
3 (3 à 8 heures)
4 (8 heures ou plus)
 9. Quelle est l'influence exercée par le syndrome des jambes sans repos sur l'exercice de vos tâches quotidiennes dans votre vie familiale, sociale ou professionnelle ?
De 0 (pas d'influence du tout) à 4 (très grande).....
 10. Quelle est l'influence exercée par le syndrome des jambes sans repos sur votre humeur ?
De 0 (pas d'influence du tout) à 4 (très grande).....
- Appréciation de la sévérité des troubles : TOTAL**
- *Syndrome léger*..... 10 points ou moins
 - *Syndrome modéré*..... de 11 à 20 points
 - *Syndrome sévère*..... de 21 à 30 points
 - *Syndrome très sévère*..... de 31 à 40 points

Source : échelle IRLS, A.S. Walters et al. Sleep Medicine, 2003.



Validé par la Commission de la Transparence de la HAS, ce document a été élaboré à partir des données de l'AMM, des études disponibles et de l'ensemble des avis de la Transparence.

Ces avis, comme l'ensemble des publications de la HAS, sont disponibles sur www.has-sante.fr

Avril 2014