



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



CONSENSUS FRANÇAIS SOUS L'ÉGIDE DE LA SFRMS SUR LE SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS OU MALADIE DE WILLIS EKBOM

Syndrome d'augmentation dans le syndrome des jambes sans repos[☆]



Augmentation syndrome in restless legs syndrome

S. Leu-Semenescu^{a,*,b,c}, C. Petiau^d,
C. Charley Monaca^e, Y. Dauvilliers^{a,f,g}

^a Centre national de référence narcolepsie et hypersomnie idiopathique, CHRU Gui de Chauliac hospital, 80, avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier, France

^b Service des pathologies du sommeil, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière/Charles Foix, AP-HP, 75651 Paris cedex 13, France

^c UPMC Paris 6, Inserm U1127, CNRS UMR7225, Centre de recherche de l'institut du cerveau et de la moelle épinière, 75013, Paris, France

^d Centre du sommeil de la clinique Sainte Barbe, groupe hospitalier Saint Vincent, 67000, Strasbourg, France

^e Inserm UMR 1171, neurophysiologie clinique, université de Lille, CHU, 59037 Lille, France

^f Service de neurologie, unité des troubles du sommeil et de l'éveil, hôpital Gui-De-Chauliac, 34295 Montpellier, France

^g Inserm U1061, UM1, 34295 Montpellier, France

Disponible sur Internet le 14 novembre 2018

MOTS CLÉS

Syndrome d'augmentation ;
Syndrome des jambes sans repos ;
Carence martiale ;
Agoniste dopaminergique

Résumé Le syndrome d'augmentation est une des complications les plus sévères du SJSR. Le syndrome d'augmentation est caractérisé par l'aggravation des symptômes sous traitement, avec notamment une augmentation de la sévérité des symptômes, une avance de l'horaire d'apparition des symptômes. Ce syndrome d'augmentation survient principalement avec les traitements dopaminergiques. Il est primordial pour le patient d'en prévenir sa survenue en éduquant le patient et en évitant de prescrire de trop fortes doses d'agonistes dopaminergiques. Lorsque le syndrome d'augmentation est présent et confirmé par la recherche des critères diagnostiques, le spécialiste prenant en charge le syndrome des jambes sans repos doit réagir

DOIs des articles originaux :

<https://doi.org/10.1016/j.msom.2018.10.002>,

<https://doi.org/10.1016/j.msom.2018.10.003>,

<https://doi.org/10.1016/j.msom.2018.10.004>.

[☆] Ce consensus a déjà fait l'objet d'une publication en anglais dans *Revue Neurologie*. Pour référencer ce texte, merci de citer l'article principaux : Leu-Semenescu S., Petiau C., Charley Monaca C., Dauvilliers Y. French consensus: Augmentation syndrome in restless legs syndrome, *Rev Neurol* 2018;174: 532-539. <http://doi.org/10.2016/j.neurol.2018.06.004>.

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : smaranda.leu@aphp.fr (S. Leu-Semenescu), petiau.christophe@gmail.com (C. Petiau), christelle.monaca@chru-lille.fr (C. Charley Monaca), ydauvilliers@yahoo.fr (Y. Dauvilliers).

<https://doi.org/10.1016/j.msom.2018.10.005>

1769-4493/© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS.

très rapidement pour modifier le traitement du patient. Dans cet article, notre groupe d'experts propose une stratégie pratique de diagnostic, de prévention et de prise en charge du syndrome d'augmentation.

© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS.

KEYWORDS

Augmentation syndrome;
Restless legs syndrome;
Iron deficiency;
Dopaminergic agonist

Summary Augmentation syndrome is one of the most severe complications of RLS. It is characterised by a worsening of treated symptoms, principally an increase in the severity of symptoms and an earlier onset time. Augmentation syndrome occurs primarily with dopaminergic treatments. It is crucial for the patient to be sufficiently well informed to prevent its occurrence, and the prescription of too high doses of dopaminergic agonists avoided. In the presence of augmentation syndrome confirmed using the diagnostic criteria, the specialist treating the restless legs syndrome should quickly modify the patient's treatment. In this article, our expert group proposes a practical strategy for the diagnosis, prevention and treatment of augmentation syndrome.

© 2018 Published by Elsevier Masson SAS.

Abréviations

AD	agonistes dopaminergiques
ASRS	<i>Augmentation severity rating scale</i>
IRLS	<i>International restless legs syndrome study group rating scale</i>
IRLSSG	<i>International restless legs syndrome study group</i>
MPM	mouvements périodiques des membres
MPS	mouvements périodiques au cours du sommeil
PSG	polysomnographie
SA	syndrome d'augmentation
SJSR	syndrome des jambes sans repos

Introduction

Depuis plusieurs décennies, les traitements dopaminergiques sont utilisés en première intention dans la prise en charge du syndrome des jambes sans repos (SJSR). Leur excellente efficacité et leur bonne tolérance à court terme ont été largement confirmées par de nombreuses études randomisées en double insu dans les formes sévères de cette affection qui impacte la qualité de vie des patients.

La L-DOPA initialement puis les agonistes dopaminergiques (AD) ensuite ont été incriminés dans la genèse du syndrome d'augmentation (SA). Selon les études, le syndrome d'augmentation peut être retrouvé jusqu'à 73 % des patients sous L-DOPA et entre 20 à 30 % des patients sous agonistes dopaminergiques. Toutefois les résultats de ces études sont difficiles à comparer les unes avec les autres du fait de la population investiguée, des critères diagnostiques de SA évolutifs avec les années, des différents traitements utilisés, des doses et surtout de la durée d'exposition à la molécule étudiée. Globalement, l'incidence annuelle du SA serait de 8 % sous agent dopaminergique [1]. Le SJSR est, depuis peu, mieux individualisé sur le plan clinique,

physiopathologique et thérapeutique, il faut maintenant se préoccuper de la prévention et la prise en charge du SA qui est une des complications les plus sévères du SJSR.

Courant 2016, un consensus d'experts issus de l'*International restless legs syndrome study group* (IRLSSG) et de l'*European restless legs syndrome study group* (EURLSSG), ciblé sur la prévention et le traitement du SA dans le SJSR a été proposé [2]. Notre groupe d'experts propose une stratégie pratique de diagnostic, prévention et prise en charge du SA afin d'aider le praticien dans la prise en charge de ces patients.

Critères diagnostiques

La première description du SA a été faite il y a 20 ans par Allen et Earley sur 46 patients ayant un SJSR traité essentiellement par L-DOPA [3]. Les symptômes étaient suffisamment sévères pour justifier un changement de traitement chez 50 % des patients. Les critères retenus étaient l'aggravation du SJSR liée à :

- une apparition des symptômes plus précocement dans la journée, dès l'après-midi ou plus tôt dans la soirée, comparée à la période avant traitement ;
- un délai plus court d'apparition des symptômes au repos ;
- des symptômes plus intenses en comparaison à la période sans traitement ;
- des symptômes pouvant diffuser à d'autres parties du corps (membres supérieurs, tronc) ainsi qu'une durée plus courte d'action du traitement médicamenteux.

Par la suite, en 2003 le consensus du *National Institutes of Health* a validé les premiers critères diagnostiques du SA principalement fondés sur l'expérience clinique, par manque de données publiées : l'apparition des symptômes 2 heures plus tôt par rapport aux horaires habituels sans traitement médicamenteux, ou l'aggravation d'au moins 2 des 4 critères diagnostiques du SJSR initialement décrits [4].

Ces critères ont été révisés en 2006 suite à quelques données empiriques issues des essais cliniques, appelés critères du *Max Planck Institute* afin de préciser l'identification clinique du diagnostic de SA [5].

Les critères diagnostiques nécessaires au diagnostic sont : A+B ou A+C ou A+B+C.

A. Une augmentation de la sévérité des symptômes sur au moins 5 jours par semaine, avec une bonne réponse initiale au traitement et l'absence d'autres facteurs explicatifs (changement médical, psychologique, mode de vie...) de cette aggravation.

B. Une réponse paradoxale (bien que non immédiate) au traitement : les symptômes s'aggravent à l'augmentation de la dose et s'améliorent quand la posologie diminue.

C. Une avance de l'horaire d'apparition des symptômes :

- soit un début des symptômes 4 heures plus tôt par rapport à la période sans traitement dopaminergique ;
- soit un début des symptômes entre 2 et 4 heures plus tôt en association avec au moins un des 4 critères suivants en comparaison à la période sans traitement :
 - délai plus court d'apparition des symptômes au repos,
 - symptômes touchant d'autres parties du corps que les membres inférieurs,
 - intensité des symptômes plus sévères sur le plan clinique ou augmentation suggérée des mouvements périodiques des membres inférieurs via la polysomnographie ou le test d'immobilisation,
 - durée de la période sans symptôme plus courte.

Il n'y a pas à ce jour de biomarqueur pour caractériser le SA. Néanmoins, les critères cliniques définis ci-dessus permettent une bonne individualisation des patients avec un SA afin de constituer une population homogène et de mieux en étudier ses déterminants et sa prise en charge. Toutefois, dans certains cas, le diagnostic peut s'avérer difficile en pratique courante : par exemple, les informations concernant l'horaire de survenue des symptômes au début de la maladie peuvent manquer (d'où l'importance de bien phénotyper le SJSR lors du diagnostic), ou alors l'évaluation des symptômes ou de l'efficacité du traitement reste difficile si le traitement est fractionné en plusieurs prises ou si les patients prennent déjà une molécule à demi-vie longue. De plus, certains des critères utilisés sont purement arbitraires, difficiles à quantifier et méritent ainsi d'être discutés ici.

Dans notre expérience, la réponse paradoxale au traitement dopaminergique définie par l'aggravation des symptômes avec l'augmentation du traitement dopaminergique et leur amélioration après diminution des doses du traitement reste discutable et peu exploitable. En effet, les patients se plaignant d'une amélioration incomplète des symptômes ou de leur apparition plus tôt dans la journée vont parfois avancer l'heure de la prise médicamenteuse ou augmenter les doses ce qui entraîne parfois une amélioration temporaire des symptômes. À l'inverse, la diminution du traitement peut conduire à un syndrome de sevrage médicamenteux avec un rebond d'impatiences qui peut durer parfois plusieurs semaines. Le critère de 2 ou 4 heures de l'avance des horaires des symptômes est purement arbitraire et ne tient pas compte de la dose et de la durée de vie des médicaments. En effet, les patchs de rotigotine ainsi que les formes à libération prolongée de pramipexole

et ropinirole (parfois prescrites bien que sans autorisation de mise sur le marché dans cette pathologie) rendent difficile cette évaluation d'avance de l'horaire de survenue des symptômes. Enfin, l'apparition des symptômes plus tôt dans la journée n'est pas toujours le marqueur d'un SA mais peut témoigner d'une évolution fluctuante ou lentement naturelle de la maladie.

Bien que non validées à ce jour, selon les recommandations de l'IRLSSG, quatre questions ciblées peuvent guider le praticien à la recherche d'un SA (une réponse positive à l'une de ces 4 questions étant suffisante pour suspecter un SA) :

- les symptômes apparaissent-ils plus tôt par rapport à la période antérieure au traitement médicamenteux ?
- les doses doivent-elles être augmentées ou la prise du traitement avancée pour contrôler au mieux le SJSR ?
- l'intensité des symptômes a-t-elle augmentée depuis le début du traitement ?
- les symptômes ont-ils diffusé vers d'autres parties du corps (par exemple, membres supérieurs) par rapport au début du traitement ?

En pratique, avant de poser le diagnostic de SA, il est important de bien s'assurer de la validité du diagnostic positif du SJSR, d'en évaluer sa sévérité, son évolution naturelle sans et sous traitement, de rechercher des comorbidités, des facteurs d'aggravation potentielle telle que la carence martiale et de vérifier le bon rapport bénéfice-risque de la prise en charge. Il faudra éviter les traitements par L-DOPA, toujours envisager un traitement à la plus faible dose d'agoniste dopaminergique et éviter d'augmenter les doses sans avis médical spécialisé. En cas d'échappement thérapeutique sous dose stable d'agoniste dopaminergique, il faudra utiliser les 4 questions ci-dessus pour dépister un SA. Lorsque le diagnostic de SA est suspecté ou établi, le patient doit être référé à un médecin expert du SJSR pour sa prise en charge.

Une échelle de sévérité du SA (*augmentation severity rating scale*, ASRS) a été conçue par l'EURLSSG. C'est un outil simple, reproductible, ayant une bonne sensibilité et spécificité pour quantifier la sévérité du SA. Elle comporte 3 dimensions : heure de début d'apparition des symptômes, latence d'apparition des symptômes dans des conditions de repos à différents moments de la journée, et la diffusion des symptômes aux autres parties du corps. Le score total (entre 0 et 24) est obtenu en additionnant les sous-scores de chaque dimension. Cette échelle est utile dans les essais cliniques. Par ailleurs, bien qu'il ne s'agisse pas d'une échelle de diagnostic du SA, un score total > 5 est considéré comme très en faveur de la présence d'un SA [6].

Epidémiologie

Fréquence

La fréquence du SA est difficile à évaluer au travers des études du fait de méthodologies d'évaluation différentes en termes de critères diagnostiques, de population étudiée, de prise en charge médicamenteuse, de doses utilisées, de durée de l'étude ou d'exposition aux médicaments. De plus, aucune étude n'avait comme objectif primaire de

préciser la fréquence du SA dans le SJSR, ni de réellement comparer sa fréquence dans les différentes populations exposées. Il existe ainsi de nombreuses données disponibles dans la littérature pour chaque AD, toutefois aucune comparaison entre ces études ne peut être réellement envisagée.

Ainsi, pour résumer, la fréquence du SA est d'autant plus élevée que la durée de l'étude (ou du suivi) est longue et que la demi-vie de l'AD est courte. Sous L-DOPA, une molécule à demi-vie très courte (1–2 heures), la fréquence du SA est la plus élevée jusqu'à 73 % [7]. Sous cabergoline (demi-vie de 65 heures), un AD ergoté, qui n'est plus utilisé actuellement en raison de risque de fibrose séreuse et de valvulopathies, la fréquence du SA est inférieure à 3 % [8], alors que sous pramipexole (demi-vie de 8 heures), elle est de 6 à 47 % [9–12]. Cette différence de fréquence du SA entre la L-DOPA et les AD n'est pas seulement liée à la demi-vie des médicaments, d'autres facteurs sont probablement impliqués. Par exemple, l'absorption de la L-DOPA au niveau de l'intestin grêle est influencée par la prise alimentaire, alors que ce n'est pas le cas des AD. Les AD, contrairement à la L-DOPA, peuvent traverser directement la barrière hémato-encéphalique, sans transformation et sans être limité par les réserves de dopamine en présynaptique. De plus, la fréquence du SA est corrélée avec les doses utilisées et la durée du traitement. Ainsi, pour les études de courte durée, les taux de survenue du SA sont inférieurs à 10 % [12–15] et peuvent tripler dans les études d'une durée de 3 ans [1, 10, 11]. Deux études à très long terme (10 ans) ont retrouvé des taux d'augmentation allant jusqu'à 68 % [10, 16].

Dans une méta-analyse récente [17] prenant en compte 60 études et plus de 11 000 patients, la fréquence du SA serait de 5,6 %. L'incidence varie de 3 % en cas de traitement à court terme à 6 % pour un traitement au long cours. De plus, 27 % des patients traités par L-DOPA présentaient un SA, 6 % sous AD et 0,9 % sous ligand $\alpha 2\delta$. Le SA était plus fréquent sous traitement à libération immédiate (7,2 %), comparativement au patch de rotigotine (1,7 %). Selon cette analyse, la fréquence du SA serait aussi plus élevée en Amérique du Nord (12,2 %) qu'en Europe (6,3 %) et en Asie (1,3 %). Bien que le pourcentage de patients ayant un traitement au long cours soit plus élevé dans le premier groupe, la présence d'un facteur génétique ou environnemental ne peut être exclue. La principale limitation de cette étude est qu'elle ne prend pas en compte les doses des AD utilisées, l'âge des patients, et la sévérité des symptômes initiaux et lors de l'inclusion dans l'étude. Dans une étude cas-témoin récente [18] le risque de développer des symptômes appartenant au trouble du contrôle des impulsions (achats compulsifs, jeux pathologique, hypersexualité ...) était multiplié par 5 chez les patients qui avaient un SJSR avec SA, comparativement aux patients n'ayant pas de SA. La même équipe a montré une impulsivité et prise de risque dans les décisions des patients ayant un SJSR traités par AD par rapport aux contrôles et d'autant plus si un SA était associé. On notera néanmoins que les doses d'AD utilisées étaient plus élevées dans le groupe de patients avec SA [19]. Notre expérience montre un risque de SA et trouble du contrôle des impulsions moindre, expliqué probablement par l'utilisation de doses d'AD inférieures [20].

Le SA est considéré comme une complication du traitement dopaminergique. Cependant, chez les patients traités avec d'autres classes thérapeutiques, de rares cas de SA ont été rapportés : sous tramadol [21] sous prégabaline [13]. Ainsi, dans l'étude de Allen et al., la survenue du SA sous prégabaline après 40 à 52 semaines de traitement était de 2,1 %, inférieure au groupe sous pramipexole à 0,5 mg (7,7 %, $p=0,001$) et à 0,25 mg (5,3 %, $p=0,08$) [13]. Toutefois, il reste possible que le SA rapporté avec les ligands $\alpha 2\delta$ et les codéinergiques soient plutôt l'expression d'une fluctuation de la sévérité des symptômes du SJSR que d'un réel SA.

Facteurs de risque

Les facteurs de risque de SA les plus souvent individualisés sont :

- une carence en fer [22,23] ;
- des doses élevées de traitement dopaminergique notamment à demi-vie courte (risque plus élevé sous L-DOPA que sous AD à libération rapide, moindre sous AD à demi-vie longue) ;
- la sévérité initiale du SJSR (symptômes plus fréquents et plus sévères avant traitement) impliquant ainsi potentiellement une utilisation de posologies de traitement plus importantes.
- une longue durée d'exposition au traitement.
- l'âge élevé ;
- le faible nombre de consultations spécialisées pour le SJSR entraînant un risque accru d'automédication [1].

Existe-t-il des marqueurs en vidéo-polysomnographie (vidéo-PSG) qui permettent de prédire un SA ? Une étude n'a objectivé aucune différence concernant les mouvements périodiques des membres (MPM) entre les groupes de patients avec SJSR non traités, traités avec et sans SA [24]. Cependant, le Test d'Immobilisation Suggéré (TIS) de 60 minutes réalisé avant la vidéo-PSG a mis en évidence une augmentation des MPM à l'éveil dans le groupe avec SA en comparaison aux deux autres groupes [24].

Une autre étude a comparé 2 groupes de patients avec SA en fonction de la présence ou non d'un syndrome de mouvements périodiques au cours du sommeil (MPS). Lorsqu'un syndrome de MPS (> 15 MPS/h) était associé au SA, la latence d'endormissement était plus longue, l'efficacité du sommeil inférieure et le temps de sommeil de nuit plus court [25].

Diagnostic différentiel

Le SA ne doit pas être confondu avec les situations suivantes.

Évolution naturelle du SJSR

Elle est lentement progressive, sur plusieurs années avec souvent la nécessité d'augmenter légèrement la dose journalière du traitement en cours, permettant une amélioration durable des symptômes. À l'inverse, dans le syndrome d'augmentation, les symptômes s'aggravent en quelques semaines. Il existe de plus, parfois, une réponse paradoxale au traitement avec une aggravation des symptômes en augmentant la dose. Toutefois, lorsque le SA n'est pas sévère,

il est parfois difficile de le distinguer d'une aggravation du SJSR.

Fluctuation de la sévérité du SJSR

Il est nécessaire d'éliminer systématiquement l'existence des facteurs aggravants habituels du SJSR comme la carence en fer, la prise de médicaments ou d'excitants, la privation de sommeil, l'insomnie comorbide, les troubles de l'humeur, et la mauvaise compliance au traitement.

SJSR pharmacorésistant

Il est défini comme un SJSR sévère à très sévère (score à l'échelle de sévérité IRLS > 20/40), persistant ou récidivant sur une période de plus d'un mois, malgré un essai de deux traitements de classe thérapeutique différente dont l'efficacité est reconnue de manière consensuelle dans la prise en charge du SJSR, pris seuls ou en association, avec une bonne observance, une posologie adaptée et une durée suffisamment prolongée. Le SJSR pharmacorésistant ne doit pas répondre aux critères qui définissent le SA (cf. article sur le SJSR pharmacorésistant).

Phénomène de tolérance

Il est défini par la perte de l'efficacité du traitement médicamenteux avec le temps nécessitant une augmentation des doses pour maintenir l'effet positif initialement obtenu avec des doses plus faibles. Dans ce contexte, les symptômes n'apparaissent pas plus tôt dans la journée, ils ne sont pas plus sévères qu'initialement. Toutefois, quelques données cliniques suggéreraient que le phénomène de tolérance puisse être une phase précoce transitoire avant le développement du SA.

Phénomène de rebond de fin de dose

Dans ce contexte, les symptômes apparaissent au petit matin quand l'efficacité du médicament diminue. Cet effet rebond est d'autant plus marqué avec les médicaments à faible demi-vie comme la L-DOPA et le ropinirole. Ce phénomène de rebond est plus rare avec les agonistes à demi-vies longues comme la rotigotine et les formes à libération prolongée de pramipexole et ropinirole. Il n'y a pas dans ce phénomène de rebond d'atteinte d'autres parties du corps.

Auto-augmentation des doses d'AD dans le cadre d'une dysrégulation dopaminergique

Les doses d'AD peuvent avoir été auto-augmentées dans le cadre d'une dysrégulation dopaminergique comme on peut le voir dans le trouble du contrôle des impulsions. Cette complication, beaucoup plus fréquente avec les agonistes dopaminergiques qu'avec les ligands $\alpha 2\delta$ ou opioïdes, peut entraîner un mésusage avec une augmentation compulsive du traitement conduisant à des doses supra-thérapeutiques responsables d'effets secondaires [26].

Pathophysiologie

La physiopathologie du SJSR reste imparfaitement connue. De nombreuses études aussi bien chez l'animal que chez l'humain rapportent un déséquilibre du métabolisme du fer intracérébral et de la transmission dopaminergique dans un contexte génétique prédisposant. Il s'agirait d'un état hyperdopaminergique présynaptique associé à une carence en fer dans certaines régions cibles du cerveau qui pourrait entraîner une internalisation en post synaptique des récepteurs D2 [27].

Ainsi, plus on stimule le système dopaminergique en prescrivant des agonistes dopaminergiques à fortes doses, plus on favorise la baisse (internalisation) des récepteurs D2 en post synaptique. La diminution préférentielle des récepteurs D2 à la membrane induit une augmentation relative des récepteurs D1 qui favorise l'apparition du syndrome d'augmentation par hyperstimulation de ces récepteurs. La sécrétion de dopamine a de plus un rythme circadien, qui décroît en soirée et pendant la nuit et augmente le matin, impliquant un niveau de dopamine souvent suffisant dans la journée, contrairement à la nuit. Le SJSR tout comme le SA lié au SJSR ne survient que chez un sous-groupe de sujets prédisposés, possiblement sur le plan génétique. L'individualisation de plusieurs gènes à risque dont *MEIS1* et *BTBD9* a été confirmée à plusieurs reprises dans le SJSR. Aucune prédisposition génétique n'a pu à ce jour être rapportée dans le SA.

Prise en charge

Stratégie de prévention

Le SJSR doit être traité avec la plus faible dose possible de médicament notamment s'il s'agit d'un agoniste dopaminergique, sans rechercher une correction complète des symptômes. Le choix entre un agoniste dopaminergique ou un ligand $\alpha 2\delta$ en première intention doit se discuter au cas par cas, avec une préférence pour les agonistes dopaminergiques principalement en cas de MPM importants associés. Une éventuelle carence en fer doit être préalablement traitée. Enfin, un suivi régulier par un spécialiste du SJSR est nécessaire afin de minimiser le risque de complication. Le SA débute souvent insidieusement et, généralement, ne devient cliniquement significatif qu'après une augmentation inappropriée des doses d'agonistes dopaminergiques. Il faut expliquer aux patients que l'objectif est de réduire la plainte de SJSR mais de ne pas éradiquer les symptômes ce qui ne permettrait pas une bonne prise en charge à long terme.

Restaurer les réserves de fer

La supplémentation martiale dans le SJSR est nécessaire lorsque la ferritinémie est inférieure à 50 voire 75 $\mu\text{g/L}$, bien que les résultats sur la symptomatologie clinique soient très inconstants. Il conviendra aussi de rechercher la cause de la carence martiale et la traiter. En cas d'inefficacité d'une supplémentation martiale per os, la voie intraveineuse peut être considérée comme une alternative notamment en cas de ferritinémie inférieure à 20 $\mu\text{g/L}$.

Prise en charge des autres facteurs aggravants

Des facteurs aggravants sont à éviter tels que certains traitements pharmacologiques (antihistamines, neuroleptiques, antidépresseurs, etc.), la prise d'alcool, de tabac ou de produits excitant (caféine, théine, etc.) le soir ou encore la privation de sommeil. Il faudra vérifier que le patient soit compliant au traitement. Il faudra également veiller à prendre en charge les comorbidités associées comme l'insuffisance rénale, l'insomnie, le syndrome d'apnées du sommeil, les troubles de l'humeur, l'anxiété pathologique etc.

En cas de traitement par agoniste dopaminergique

En cas de traitement par AD, privilégier une molécule à demi-vie longue (et proscrire toute prescription de L-DOPA en cas de SJSR idiopathique). Il est important d'utiliser la dose minimale efficace qui permet une bonne qualité de vie sans vouloir forcément effacer complètement les symptômes. La réévaluation régulière de la posologie est nécessaire, en fonction des fluctuations de sévérité des symptômes : augmenter si nécessaire, mais aussi diminuer les doses dès que possible.

Suivi régulier

Un suivi régulier par un spécialiste habitué à la prise en charge du SJSR est nécessaire pour minimiser le risque de complications à long terme, grâce à un bon usage des traitements et à une bonne éducation thérapeutique du patient. Il ne faut pas prescrire d'emblée un AD si les symptômes ne sont pas présents au moins 3 à 4 fois par semaine. Il faut limiter l'augmentation de la posologie des éventuels AD et si possible épargner les doses de l'après-midi. La prescription ponctuelle de paracétamol codéiné, par exemple, permet d'atténuer transitoirement les symptômes et décaler l'heure de prise de l'agoniste dopaminergique le soir.

Stratégie de prise en charge

Dès lors qu'un SA est confirmé, il faut en avertir le patient et adapter la stratégie thérapeutique. Si le SA est léger, on se contentera de limiter au maximum la dose d'agoniste dopaminergique, en y associant éventuellement un traitement d'une autre classe thérapeutique. Si le SA est cliniquement invalidant à savoir si l'aggravation des symptômes s'associe à un changement d'activité et de comportement lié à ce SA (i.e., comportement d'éviction de certains déplacements), une altération de la qualité de vie, un besoin de changement de traitement (dosage trop fort de médicaments ou plusieurs prises par jour), ou une prise de traitement associé pour compenser la plainte comme la prise itérative d'antalgique, d'hypnotiques, etc., alors la stratégie de prise en charge sera la suivante.

Mesures générales

La prise en charge débutera par les mesures suivantes :

- traitement martial si nécessaire en cas de ferritinémie < 50–75 µg/mL. Le choix de l'administration (per os

ou intra veineux) est à établir en fonction des taux et du contexte clinique ;

- prise en charge des facteurs aggravants, traitement des comorbidités, adaptation des traitements associés ;
- explications au patient des mécanismes qui ont généré le SJSR et surtout le SA en insistant sur les traitements et leur dose afin qu'il comprenne l'intérêt des changements thérapeutiques proposés, des diminutions de doses voire d'un arrêt de certains traitements et des difficultés prévisibles de la phase de sevrage ;
- nécessité d'un suivi rapproché et spécialisé car la réponse aux mesures proposées est variable ce qui nécessite une bonne réactivité.

Gestion du traitement pharmacologique

Formes légères à modérées du syndrome d'augmentation

Le caractère léger à modéré du SA est défini cliniquement par une gêne légère à modérée des symptômes quantifiable via l'échelle de sévérité IRLS, une avance de l'horaire d'apparition des symptômes, sous traitement par AD à des doses inférieures ou égales à la posologie maximale requise dans cette indication, et en l'absence d'antécédent d'augmentation des doses d'AD à des doses maximales ou supra-maximales. Dans ces cas, un sevrage d'AD n'est pas obligatoire.

Selon les cas, 3 mesures pourront être prises (Fig. 1) :

- rester sous le même agoniste dopaminergique mais :
 - avancer la prise de l'AD en fonction de l'horaire d'apparition des symptômes ;
 - et/ou répartir la dose totale en fonction de l'horaire des symptômes (si plus gênant la nuit, augmenter la dose la nuit, si plus l'après-midi ajouter un traitement l'après-midi). Cette stratégie d'étalement des prises d'AD dans la journée risque cependant de s'associer à une augmentation de la posologie quotidienne d'AD, ce qui peut conduire à aggraver à terme le SA ;
- changer de traitement dopaminergique :
 - nécessaire si prise de L-DOPA ou d'un AD à demi-vie courte, ou d'un AD dérivé ergoté ;
 - en privilégiant les agonistes à demi-vie longue : rotigotine en patch, pramipexole à libération prolongée, ou ropinirole à libération prolongée (bien que sans autorisation de mise sur le marché pour ces deux derniers) ;
- ajouter du paracétamol codeiné ou du tramadol 30 à 60 minutes avant l'apparition des symptômes.

Formes sévères du syndrome d'augmentation ou échec des mesures précédentes

Le caractère sévère du SA, quantifiable via l'échelle de sévérité IRLS, est défini cliniquement par une gêne majeure, des symptômes intenses, quasi-continus, non soulagés par des doses importantes d'AD.

Un sevrage de l'AD est alors nécessaire pour le remplacer par une autre classe thérapeutique.

Le patient doit dans ce cas être pris en charge par un médecin expert du SJSR. Le médecin expert doit expliquer clairement au patient le mécanisme du SA ainsi que la procédure et les enjeux des changements thérapeutiques

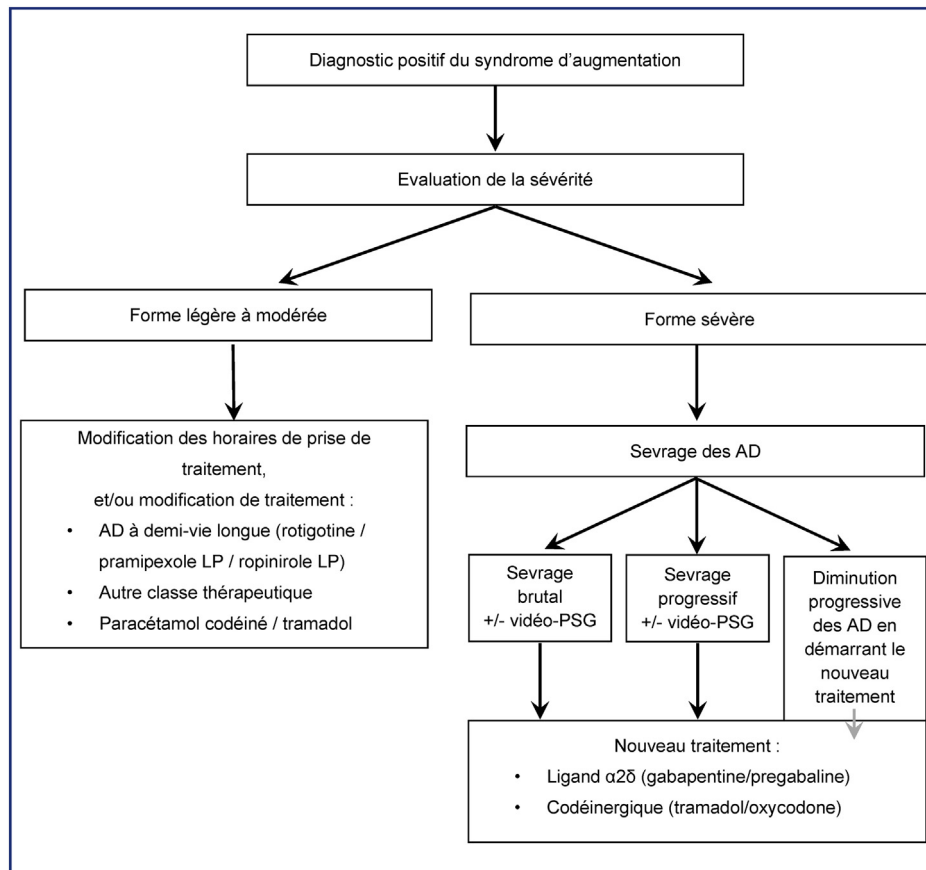


Figure 1. Prise en charge du syndrome d'augmentation. AD : agonistes dopaminergiques ; PSG : polysomnographie.

envisagés. Il doit être disponible pendant la période de sevrage afin de réévaluer cliniquement et de façon rapprochée l'évolutivité des symptômes, qui est très variable d'un sujet à l'autre.

Trois stratégies sont envisageables pour ce changement de traitement, chacune ayant des avantages et des inconvénients (Fig. 1) :

- sevrage brutal de l'AD avec une période libre de traitement de 8–10 jours avant de débiter le traitement alternatif de manière rapidement progressive. Cette procédure est exigeante pour le patient mais permet de revenir à l'état antérieur des symptômes du patient, sans traitement et ainsi, de réaliser, si possible, une vidéo-PSG sans traitement. Cet enregistrement vidéo-PSG une fois le patient sevré de traitement permettra également de quantifier le degré d'inconfort lié au SJSR lors des périodes de veille (c'est-à-dire, de confirmer qu'il s'agit bien d'un SJSR et pas d'autres formes d'algies ou de comportement vespéral), de rechercher des MPS et de déterminer le retentissement du SJSR sur la qualité et la quantité de sommeil. La vidéo permet d'observer le comportement moteur et algique du patient lorsqu'il a des impatiences, d'en apprécier la sévérité, la topographie et les heures de survenue (le soir, avant le coucher, pendant les périodes de veille intra-sommeil). L'agitation des membres inférieurs dans le lit, les MPS de veille, ou le simple fait d'observer un patient qui ne tient pas en place dans le lit, se lève continuellement, marche à côté

du lit, se met au fauteuil etc. sont relativement spécifiques du SJSR sévère exacerbé. L'évaluation des temps réels de sommeil permettra de quantifier la dette de sommeil du patient. Cette méthode permet de plus de ne pas considérer à tort que le nouveau traitement instauré est inefficace pendant la période de sevrage qui est inévitablement difficile et instable. De plus la réponse paradoxale au traitement dans le contexte de SA fait parfois disparaître les symptômes ou les diminuer nettement à l'arrêt des traitements. Les premiers jours de sevrage pourront toutefois être soulagés transitoirement et ponctuellement par la prise itérative de paracétamol codéiné (1000 mg maximum \times 6 par jour) pour calmer les symptômes ;

- sevrage progressif de l'agoniste avec la même période libre de traitement de 8–10 jours. L'avantage de ce sevrage progressif (notamment si la posologie de l'agoniste est importante) est parfois une meilleure acceptation par le patient. Cependant, le sevrage peut prendre plusieurs semaines laissant le patient dans un état d'inconfort et une gêne fonctionnelle importante. Les premiers jours ou semaines de sevrage pourront toutefois être soulagés transitoirement et ponctuellement par la prise itérative de paracétamol codéiné (1000 mg maximum \times 6 par jour) pour calmer les symptômes ;
- diminution progressive de l'AD et instauration en même temps du nouveau traitement. Cette procédure est souvent préférée des patients, car moins stricte, mais elle

est plus longue et ne permet pas de répondre clairement à la question de l'intensité des symptômes post sevrage et de la réponse au nouveau traitement instauré.

Le nouveau traitement à instaurer en remplacement de l'AD pourra être en fonction du contexte clinique, des traitements antérieurs pris et de la sévérité des symptômes (post sevrage), soit un ligand $\alpha 2\delta$ (gabapentine ou pregabaline), soit un codénergique type tramadol ou oxycodone.

Les données disponibles à 1 an montrent peu de risque de SA avec les ligands $\alpha 2\delta$. Toutefois, la prégabaline (LYRICA[®]) et la gabapentine (NEURONTIN[®]) n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication. La posologie proposée pour la prégabaline dans le SJSR est de 50 à 300 mg/j, en démarrant à 25 mg/j le soir pour une meilleure tolérance. La gabapentine sera démarrée à 100 mg le soir avec une dose recommandée de 1200 mg/prise. La gabapentine enacarbil n'est pas disponible en France.

En cas de non-amélioration du SJSR lors du remplacement de l'AD par un traitement à base de ligand $\alpha 2\delta$ et/ou de codéine, la situation est celle d'un SJSR sévère pharmacorésistant.

La prise en charge doit être effectuée par un médecin expert du SJSR.

Plusieurs approches sont possibles :

- associations thérapeutiques, y compris avec la réintroduction de petites doses d'AD. Il n'y a toutefois pas d'études portant sur ces associations médicamenteuses ;
- formes à libération prolongée d'oxycodone, ou au mieux d'oxycodone-naloxone (mais non disponible en France) [28], ou méthadone aux États-Unis [16], hors autorisation de mise sur le marché. Il faut dans ce contexte éliminer toute contre-indication à la prescription d'opioïdes (antécédent personnel d'addiction ou de troubles psychiatriques, syndrome d'apnées du sommeil, constipation sévère, QTc prolongé). Il faut aussi surveiller le risque d'addiction associé, toutefois peu important avec les formes à libération prolongée ;
- autres classes thérapeutiques telles que le clonazépam pour l'insomnie comorbide.

Conclusion

Le SA est une complication fréquente du SJSR notamment en cas de prise d'agonistes dopaminergiques à fortes doses, à demi-vies courtes et en cas d'exposition prolongée à ces médicaments. Les doses considérées comme fortes pour le SJSR resteront toujours inférieures aux doses utilisées pour la maladie de Parkinson. Le SJSR s'associe à un état d'hyperdopaminergie dans les ganglions de la base à l'inverse de la maladie de Parkinson. Il faut mieux faire connaître cette maladie, expliciter sa physiopathologie et ainsi mieux la prendre en charge. Il existe de plus une forte variabilité interindividuelle dans la susceptibilité à développer un SJSR et un SA. Récemment une meilleure caractérisation clinique de ces patients, une physiopathologie possible du SA et un consensus pour sa prise en charge ont été proposés. Le premier objectif est de mieux prendre en charge les patients avec SJSR sur le long terme, via un suivi régulier par des spécialistes de cette affection afin d'éviter les complications à long terme. Il faut prévenir

ces complications, dépister les sujets à risque et modifier la prise en charge rapidement avant que ne s'installe une forme réfractaire, avec SA sévère et difficile à sevrer. Nous avons plusieurs molécules efficaces à notre disposition, bien que sans autorisation de mise sur le marché pour la plupart. Il faut savoir les utiliser, les prescrire à faibles doses notamment pour les agonistes dopaminergiques, et parfois les combiner pour obtenir un rapport bénéfice-risque optimal à long terme. La stratégie de prescription initiale des agonistes dopaminergiques dans le SJSR devient discutable pour éviter le risque de SA, ce risque étant moindre avec les autres classes pharmacologiques. Les ligands $\alpha 2\delta$ peuvent ainsi être utilisés comme traitement initial du SJSR, bien que moins efficaces sur les MPM associés. Une prise en charge globale prenant en compte les aspects cliniques, biologiques, neurophysiologiques, psychologiques et bientôt génétiques permettront à terme une médecine personnalisée et ainsi optimisée pour ces patients.

Déclaration des liens d'intérêts

Smaranda Leu-Semenescu : co-investigatrice d'essais cliniques avec Bioprojet, financement pour congrès par UCB Pharma.

Christophe Petiau déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Yves Dauvilliers : expert et orateur pour UCB Pharma, JAZZ, Bioprojet, Flamel, NLS-pharma, et Theranexus.

Christelle Charley Monaca : experte et oratrice pour UCB Pharma, experte pour Philips et ResMed.

Références

- [1] Allen RP, Ondo WG, Ball E, Calloway MO, Manjunath R, Higbie RL, et al. Restless legs syndrome (RLS) augmentation associated with dopamine agonist and levodopa usage in a community sample. *Sleep Med* 2011;12:431–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2011.03.003>.
- [2] Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelmann JW, Högl B, Bainbridge J, Buchfuhrer M, et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Med* 2016;21:1–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2016.01.017>.
- [3] Allen RP, Earley CJ. Augmentation of the restless legs syndrome with carbidopa/levodopa. *Sleep* 1996;19:205–13.
- [4] Allen RP, Kushida CA, Atkinson MJ, RLS QoL Consortium. Factor analysis of the International restless legs syndrome study group's scale for restless legs severity. *Sleep Med* 2003;4:133–5.
- [5] Garcia-Borreguero D, Allen RP, Kohnen R, Högl B, Trenkwalder C, Oertel W, et al. Diagnostic standards for dopaminergic augmentation of restless legs syndrome: report from a World Association of Sleep Medicine–International restless legs syndrome study group consensus Conference at the Max Planck Institute. *Sleep Med* 2007;8:520–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2007.03.022>.
- [6] Garcia-Borreguero D, Kohnen R, Högl B, Ferini-Strambi L, Hadjigeorgiou GM, Hornyak M, et al. Validation of the augmentation severity rating scale (ASRS): a multicentric, prospective study with levodopa on restless legs syndrome.

- Sleep Med 2007;8:455–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2007.03.023>.
- [7] Earley CJ, Allen RP. Pergolide and carbidopa/levodopa treatment of the restless legs syndrome and periodic leg movements in sleep in a consecutive series of patients. *Sleep* 1996;19:801–10.
- [8] Benes H, Heinrich CR, Ueberall MA, Kohnen R. Long-term safety and efficacy of cabergoline for the treatment of idiopathic restless legs syndrome: results from an open-label 6-month clinical trial. *Sleep* 2004;27:674–82.
- [9] Lipford MC, Silber MH. Long-term use of pramipexole in the management of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2012;13:1280–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2012.08.004>.
- [10] Silber MH, Girish M, Izurieta R. Pramipexole in the management of restless legs syndrome: an extended study. *Sleep* 2003;26:819–21.
- [11] Winkelmann JW, Johnston L. Augmentation and tolerance with long-term pramipexole treatment of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2004;5:9–14.
- [12] Högl B, Garcia-Borreguero D, Trenkwalder C, Ferini-Strambi L, Hening W, Poewe W, et al. Efficacy and augmentation during 6 months of double-blind pramipexole for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2011;12:351–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2010.12.007>.
- [13] Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, Polo O, DuBrava S, Miceli J, et al. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2014;370:621–31, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1303646>.
- [14] Garcia-Borreguero D, Högl B, Ferini-Strambi L, Winkelmann J, Hill-Zabala C, Asgharian A, et al. Systematic evaluation of augmentation during treatment with ropinirole in restless legs syndrome (Willis-Ekbom Disease): results from a prospective, multicenter study over 66 weeks. *Mov Disord* 2012;27:277–83, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.24889>.
- [15] Ferini-Strambi L. Restless legs syndrome augmentation and pramipexole treatment. *Sleep Med* 2002;3Suppl:S23–5.
- [16] Silver N, Allen RP, Senerth J, Earley CJ. A 10-year, longitudinal assessment of dopamine agonists and methadone in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2011;12:440–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2010.11.002>.
- [17] Liu GJ, Wu L, Wang SL, Ding L, Xu LL, Wang YF, et al. Incidence of augmentation in primary restless legs syndrome patients may not be that high: evidence from a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2504, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000002504>.
- [18] Heim B, Djamshidian A, Heidbreder A, Stefani A, Zamarian L, Perl M-T, et al. Augmentation and impulsive behaviors in restless legs syndrome: coexistence or association? *Neurology* 2016;87:36–40, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000002803>.
- [19] Heim B, Perl M-T, Stefani A, Delazer M, Heidbreder A, Zamarian L, et al. Haste makes waste: decision making in patients with restless legs syndrome with and without augmentation. *PLOS ONE* 2017;12:e0174793, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0174793>.
- [20] Bayard S, Langenier MC, Dauvilliers Y. Decision-making, reward-seeking behaviors and dopamine agonist therapy in restless legs syndrome. *Sleep* 2013;36:1501–7, <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.3044>.
- [21] Earley CJ, Allen RP. Restless legs syndrome augmentation associated with tramadol. *Sleep Med* 2006;7:592–3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2006.05.011>.
- [22] Trenkwalder C, Högl B, Benes H, Kohnen R. Augmentation in restless legs syndrome is associated with low ferritin. *Sleep Med* 2008;9:572–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2007.07.020>.
- [23] Frauscher B, Gschliesser V, Brandauer E, El-Demerdash E, Kaneider M, Rücker L, et al. The severity range of restless legs syndrome (RLS) and augmentation in a prospective patient cohort: association with ferritin levels. *Sleep Med* 2009;10:611–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2008.09.007>.
- [24] Mitterling T, Frauscher B, Falkenstetter T, Gschliesser V, Ehrmann L, Gabelia D, et al. Is there a polysomnographic signature of augmentation in restless legs syndrome? *Sleep Med* 2014;15:1231–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2014.05.023>.
- [25] Maestri M, Fulda S, Ferini-Strambi L, Zucconi M, Marelli S, Staedler C, et al. Polysomnographic record and successful management of augmentation in restless legs syndrome/Willis–Ekbom disease. *Sleep Med* 2014;15:570–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2014.01.016>.
- [26] Salas RE, Allen RP, Earley CJ, Gamaldo CE. Drug hoarding: a case of atypical dopamine dysregulation syndrome in a RLS patient. *Mov Disord* 2009;24:627–8, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.22443>.
- [27] Dauvilliers Y, Winkelmann J. Restless legs syndrome: update on pathogenesis. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:594–600, <http://dx.doi.org/10.1097/MCP.0b013e328365ab07>.
- [28] Trenkwalder C, Beneš H, Grote L, Garcia-Borreguero D, Högl B, Hopp M, et al. Prolonged release oxycodone–naloxone for treatment of severe restless legs syndrome after failure of previous treatment: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol* 2013;12:1141–50, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70239-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70239-4).