



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

Traitement du syndrome des jambes sans repos nouvellement diagnostiqué[☆]



Treatment of newly diagnosed restless legs syndrome

N. Limousin^a, M. Flamand^b, C. Schröder^{c,d},
C. Charley Monaca^{b,*}

^a Neurophysiologie clinique, CHU de Tours, 37000 Tours, France

^b Inserm UMR 1171, CHU, université de Lille, neurophysiologie clinique, 1, place de Verdun, 59045 Lille cedex, France

^c Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, santé mentale et addictologie, pôle psychiatrie, université de Strasbourg, hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1, place de l'Hôpital, 67091 Strasbourg cedex, France

^d Équipe 9, CNRS UPR 3212, Institut des neurosciences cellulaires et intégratives (INCI), 5, rue Blaise-Pascal, 67084 Strasbourg cedex, France

Disponible sur Internet le 24 décembre 2018

MOTS CLÉS

Syndrome des jambes sans repos ;
Agonistes dopaminergiques ;
Ligands $\alpha 2\delta$;
Opiacés

Résumé La prise en charge thérapeutique du syndrome des jambes sans repos (SJSR) ne doit être envisagée qu'après un diagnostic de certitude. Le SJSR doit donc être phénotypé précisément, une carence martiale doit être recherchée systématiquement et les facteurs favorisants doivent être éliminés lorsque cela est possible. Un traitement médicamenteux sera envisagé pour les formes sévères ou très sévères. Le traitement médicamenteux sera basé sur l'utilisation d'agonistes dopaminergiques, et/ou de ligands $\alpha 2\delta$ -1, et/ou d'opiacés. En première intention, le traitement sera une monothérapie, à faible posologie et le choix de la molécule sera fonction de l'interrogatoire et du bilan réalisé.

© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS.

DOIs des articles originaux :

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

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

<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 princeps : Limousin N., Flamand M., Schröder C., Charley Monaca C. French consensus: treatment of newly diagnosed restless legs syndrome, *Rev Neurol.* 2018;174:515–521. [<http://doi.org/10.2016/j.neurol.2018.06.002>].

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : n.limousin-champfaily@chu-tours.fr (N. Limousin), mathilde.flamand@chru-lille.fr (M. Flamand), schroderc@unistra.fr (C. Schröder), christelle.monaca@chru-lille.fr (C. Charley Monaca).

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

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

KEYWORDS

Restless legs syndrome;
Dopaminergic agonists;
 $\alpha 2\delta$ ligands;
Opioids

Summary Treatment of restless legs syndrome (RLS) must only be considered after a definite positive diagnosis. The RLS phenotype must be characterised precisely, iron deficiency always tested for, and aggravating factors eliminated when possible. Medical treatment is considered for severe or very severe forms and based on dopaminergic agonists, $\alpha 2\delta$ -1 ligands and/or opioids. First line treatment will be a low-dose monotherapy and the choice of treatment depends on the results of the clinical examination and investigations.

© 2018 Published by Elsevier Masson SAS.

Abréviations

AMM	autorisation de mise sur le marché
IRLS	International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale
IRLSSG	International Restless Legs Syndrome Study Group
MPM	mouvements périodiques des membres
MPS	mouvements périodiques au cours du sommeil
RLS QoL	Restless Legs Syndrome Quality of Life
SF-36	Short Form-36
SJSR	syndrome des jambes sans repos

Introduction

Avant d'envisager la mise en place d'un traitement médicamenteux, il est nécessaire de :

- poser un diagnostic positif de certitude de syndrome des jambes sans repos (SJSR) ;
- expliquer au patient sa maladie et la physiopathologie de cette dernière ;
- rechercher les facteurs aggravants du SJSR ;
- évaluer la sévérité du SJSR. Il est important de souligner que la majorité des études ont évalué l'efficacité des traitements dans les formes modérées à très sévères (IRLS > 10) selon le score obtenu à l'échelle de sévérité internationale du SJSR (IRLSSG). En pratique, il faut prendre en compte les répercussions sur la qualité de vie des patients (sommeil, vie sociale, humeur) pour décider de la prise en charge. Ces aspects sont certes rapportés dans l'échelle de sévérité, mais ils doivent être systématiquement rediscutés avec le patient avant de prendre une décision thérapeutique.

Ces 3 étapes sont détaillées dans l'article spécifique sur le diagnostic de SJSR.

Il faut également :

- arrêter, si cela est possible, les traitements aggravants : les antidépresseurs (toutes classes), les neuroleptiques, le lithium, les anti-histaminiques, l'oxybate de sodium ;
- donner au patient des conseils d'hygiène de vie et ce, quelque soit la sévérité du SJSR (Tableau 1). Elles permettront de minimiser la symptomatologie du SJSR. Ces

conseils sont basés sur la littérature, mais aussi sur l'expérience de notre groupe d'experts.

Prise en charge d'une éventuelle carence martiale

Toujours avant d'initier un traitement médicamenteux, il est nécessaire de réaliser un bilan martial. La plupart des études ont évalué l'effet de la supplémentation martiale pour une ferritinémie <50 $\mu\text{g}/\text{mL}$. En pratique, certains patients tirent bénéfice d'une supplémentation martiale avec une ferritinémie <75 $\mu\text{g}/\text{mL}$. L'efficacité d'une supplémentation martiale dans le SJSR est connue depuis longtemps. Il convient également de rechercher la cause de la carence martiale et la traiter. En première intention, nous recommandons la supplémentation orale (Tardyferon[®], Tardyferon B9[®]) avec un contrôle de la ferritine à 3 mois. En cas d'inefficacité d'une supplémentation martiale *per os*, la voie intraveineuse peut être considérée comme une alternative. La supplémentation se fait selon les habitudes de chacun ou selon les produits disponibles dans le centre hospitalier.

Elle est proposée en milieu hospitalier en raison du risque anaphylactique encouru par le patient, risque toutefois moins fréquent avec la formulation à base de carboxymaltose ferrique. Cette formulation est la seule à avoir montré une efficacité supérieure au placebo dans les études randomisées en double insu [1,2], (perfusions de fer à une dose maximale de 1000 mg en une seule fois). On contrôlera la ferritinémie 4 à 6 semaines après la perfusion.

Cas particuliers

Si les patients ont une forme très grave de SJSR associée à une hypoferritinémie, une supplémentation intraveineuse peut être proposée d'emblée.

Selon le terrain (par exemple sujet âgé), si la ferritinémie est très basse un hémocult pourrait être réalisé à la recherche d'une cause digestive à la carence martiale.

Pour les enfants, la supplémentation orale est à privilégier. Il est important de privilégier la bonne tolérance du traitement, et notamment l'apparition de douleurs digestives ou crampes et en vérifiant le transit de l'enfant. Pour l'enfant, on peut débiter généralement avec du

Tableau 1 Conseils d'hygiène de vie dans le SJSR.

Appliquer des horaires veille-sommeils réguliers Se détendre avant l'endormissement Éviter les écrans avant l'endormissement Ne pas dormir dans des pièces trop chaudes Pas d'activité physique le soir Éviter l'alcool (notamment vin blanc et champagne), le café, la nicotine Avancer l'heure du coucher pour éviter d'être au maximum des symptômes au moment de l'endormissement (quand cela est possible) Conseiller une activité intellectuelle minutieuse (par exemple, un horloger de précision qui n'est jamais gêné par son SJSR lorsqu'il est concentré sur son travail)

Ferrostrane[®] à 1–3 cuillères à café par jour (34–102 mg/j), car il serait celui qui entraîne le moins d'effet sur le transit digestif et car il peut facilement être modulé. Si ce traitement provoque des troubles du transit, on peut proposer la prise de comprimés enrobés Fumafer[®] 66 mg ou, pour ceux qui n'arrivent pas à avaler, du Fumafer[®] en poudre (1–3 cuillères dose/j, soit 33–99 mg/j) ou encore du Timoferol[®] 50 mg en gélule (car la gélule peut être ouverte). En cas d'intolérance digestive, une perfusion intraveineuse (Venoferr[®]) peut être considérée en deuxième intention.

Pour les patients ayant une forme sévère ou très sévère de SJSR sans carence martiale ou avec une supplémentation ferrique insuffisamment efficace, un traitement médicamenteux est à envisager. Trois classes de médicaments sont disponibles : les agents dopaminergiques, certains antiépileptiques et les opioïdes.

Les agents dopaminergiques

Les agents dopaminergiques comportent la lévodopa et les agonistes dopaminergiques. Seules 3 molécules ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France : l'Adartrel[®], le Sifrol[®] et le Neupro[®]. Aucun n'est à ce jour remboursé dans l'indication du syndrome des jambes sans repos.

La lévodopa

Plusieurs études randomisées contre placebo ont prouvé l'efficacité de la lévodopa pour traiter le SJSR. Du fait du risque d'automédication abusive et du risque de syndrome d'augmentation, nous ne recommandons pas l'utilisation de ce traitement dans le syndrome des jambes sans repos.

Les agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques peuvent être classés en deux groupes : dérivés de l'ergot de seigle et les non-ergots de seigle.

Les dérivés de l'ergot de seigle ne sont pas recommandés dans le traitement du SJSR du fait des effets secondaires : risque de fibrose (hépatique, pulmonaire, péricardique et rétro-péritonéal) et de valvulopathie cardiaque.

Les agonistes dopaminergiques non ergotés disponibles en France et ayant l'AMM dans l'indication du SJSR sont l'adartrel[®], le Sifrol[®] et le Neupro[®]. La quantité et la

qualité des articles scientifiques ont conduit à l'utilisation de ces traitements dans les formes modérées à très sévères en première intention dans le SJSR depuis plus de 10 ans.

Le pramipexole (sous la dénomination Sifrol[®])

Le pramipexole est un agoniste D1, D2 et D3 des récepteurs dopaminergiques, avec une affinité plus spécifique sur les récepteurs D3. Sa demi-vie est de 8 à 12 heures et son délai d'action entre 1 à 2 heures après la prise. Huit études avec un niveau de preuve 1A ont montré son efficacité à court terme et moyen terme (6 mois) dans l'indication du SJSR. Des doses variant de 0,5–0,75 mg ont montré une amélioration de la latence d'endormissement, mais pas d'effet sur l'efficacité du sommeil ni le temps de sommeil total [3]. Le pramipexole améliore les scores de qualité de vie (échelles Restless Legs Syndrome Quality of Life – RLS QoL – et SF-36) [3–7], mais n'améliore pas celui de l'échelle de dépression de Beck ni l'échelle d'anxiété Hospital Anxiety and Depression scale (HAD). Dans une étude sur 6 mois chez 331 patients avec un SJSR idiopathique, le score de sévérité reste significativement amélioré [8].

Il dispose d'une AMM en France pour le traitement symptomatique du SJSR idiopathique modéré à sévère (score IRLS > 10), mais il n'est pas remboursé à ce jour dans l'indication du SJSR. Pour le traitement du SJSR, seuls les comprimés dosés à 0,18 mg sont utilisés. La dose initiale recommandée est de 0,09 mg (1/2 comprimé de Sifrol[®] dosé à 0,18 mg), à prendre une fois par jour 1 à 2 heures avant l'apparition des symptômes. Si cette dose s'avère insuffisante, elle peut être augmentée tous les 4 à 7 jours, jusqu'à la dose maximale de 0,54 mg/j.

Dans les formes où les symptômes s'étendent sur plus de 8 heures, du Sifrol[®] à libération prolongée peut être proposé (mais sans AMM).

Le ropinirole (sous la dénomination Adartrel[®], Requip[®])

Le ropinirole est un agoniste dopaminergique qui agit principalement sur les récepteurs D2 et D3 avec une affinité plus importante pour les récepteurs D3. Il atteint sa concentration plasmatique maximum entre 1 à 2 heures après la prise orale et a une demi-vie de 6 heures. Dans les études, une dose moyenne de ropinirole entre 2 et 3 mg/j améliore les symptômes du SJSR (évalués sur l'échelle IRLS, sur l'impression clinique globale, sur l'impression globale du patient) et diminue l'index des mouvements périodiques des

jambes. Le ropinirole est recommandé dans le traitement du SJSR selon les consensus américain et européen avec le même degré de recommandation que le pramipexole [9,10].

Seul le ropinirole dans sa dénomination Adartrel® a l'AMM pour le traitement du SJSR modéré à sévère, mais il n'est plus remboursé à ce jour. Il se présente sous forme de comprimés dosés à 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg et 2 mg. La dose initiale recommandée est de 0,25 mg (1 comprimé dosé à 0,25 mg), une fois par jour pendant deux jours. Si cette dose est bien tolérée, elle sera augmentée à 0,5 mg/j jusqu'à la fin de la première semaine, puis si nécessaire à 1 mg/j la deuxième semaine. La dose peut ensuite être augmentée de 0,5 mg par semaine sur les deux semaines suivantes, jusqu'à atteindre une dose de 2 mg/j.

Le Requip® LP 2 mg peut avoir un intérêt pour le traitement des SJSR dont les symptômes durent plus de 8 heures par 24 heures, mais cette indication n'a pas d'AMM.

La rotigotine (sous la dénomination Neupro®)

Il s'agit d'un agoniste D1, D2, D3, D4 et D5 plus 5HT_{1A} et α -2 adrénergique. Le dispositif est transcutané, à changer quotidiennement. Ce traitement a été étudié dans 5 études randomisées contre placebo d'une durée d'1 semaine à 6 mois. Dans une étude sur 6 semaines, la rotigotine dosée à 1, 2, 3, 4 mg/24 h améliorait le score de sévérité du syndrome des jambes sans repos IRLS ($-15,3 \pm 10$, $-15,7 \pm 9,5$, $17,3 \pm 10,5$, $14,9 \pm 10,3$ respectivement) et était significativement plus efficace que le placebo. Une amélioration de la qualité de vie (mesurée par le score RLS QoL) était également significativement retrouvée [11]. Une étude européenne sur 6 mois retrouvait une efficacité de 1 à 3 mg de rotigotine avec une amélioration significative du score IRLS et de l'impression clinique globale, item 1 ; l'amélioration du score de l'échelle de qualité de vie était dose dépendante avec une amélioration moyenne du score RLS QoL par rapport au début de $15,43 \pm 14,04$ contre $7,3 \pm 13,5$ sous placebo [12]. Une étude avec contrôle polysomnographique retrouvait une diminution significative de l'index de mouvements périodiques des membres inférieurs éveillants sous rotigotine [13].

Il n'y a pas d'étude à moyen et long terme de classe I, cependant, il existe une phase d'extension en ouvert d'une étude contre placebo, avec une analyse sur 1 an et sur 5 ans [13–15]. À 1 an, la dose moyenne de rotigotine était de $2,8 \pm 1,2$ mg/24 h, 74,6 % des patients continuaient leur traitement à la fin de l'étude. À 5 ans, la dose moyenne de rotigotine était de 3,09 mg/24 h. 39 % des patients sous rotigotine n'avaient plus de symptômes à la fin de l'étude, 30 % avaient arrêté le traitement du fait d'effets secondaires et 11 % en raison d'un manque d'efficacité [15]. L'effet secondaire le plus important était une réaction allergique au niveau du site d'application.

Les patchs disponibles en France sont dosés à 2 mg, 4 mg, 6 mg et 8 mg. La rotigotine a l'AMM pour le SJSR modéré à sévère, mais elle n'est pas remboursée à ce jour. Seuls les patchs de 2 mg (très rarement 4 mg) sont utilisés dans l'indication du SJSR. Bien que le laboratoire ne recommande pas de couper le patch, dans notre expérience le patch peut être coupé pour obtenir une dose de 1 mg et adapter la posologie. La dose initiale recommandée est d'1 patch de 2 mg (voire d'1/2 patch de 2 mg) à augmenter si nécessaire à 3 mg

(un patch et demi) après un mois. Ce traitement doit être proposé dans les formes où les symptômes s'étendent sur plus de 8 heures. La dose maximale recommandée est de 3 mg. Dans certains cas particuliers, des doses de 4 mg se sont montrées nécessaires.

Les effets secondaires des agonistes dopaminergiques non ergotés

Ces traitements sont en général mieux tolérés dans le SJSR, possiblement du fait de posologies plus basses et d'une prévalence des comorbidités plus faible que dans la maladie de Parkinson. Les effets secondaires sont rares et d'intensité faible à modérée et spécifiques aux agonistes dopaminergiques non ergot de seigle : syndrome de dysrégulation dopaminergique (troubles du contrôle des impulsions), nausées, céphalées, somnolence, hypotension orthostatique, confusion, agitation, hallucinations et nasopharyngite [16–20]. Ces effets sont rapportés chez 23 % des patients et sont habituellement réversibles à l'arrêt ou à la diminution des doses. Les patients doivent systématiquement être avertis du risque de troubles du contrôle des impulsions. Le syndrome d'augmentation est abordé dans un article spécifique et constitue le principal effet secondaire de ces traitements. Ce syndrome d'augmentation peut être prévenu par l'utilisation de faibles posologies d'agonistes dopaminergiques (Tableau 2).

Les antiépileptiques

Bien que plusieurs études aient montré l'efficacité des ligands $\alpha\delta$ -1, aucun de ces médicaments n'a d'autorisation de mise sur le marché en France pour cette indication.

La gabapentine (Neurontin®)

La gabapentine est un agoniste $\alpha\delta$ -1, sous-unité d'un canal calcique voltage-dépendant présent sur les neurones. Deux études à court terme d'un niveau de preuve III et IV contre placebo ont montré son efficacité dans le traitement du SJSR [21,22].

La gabapentine a l'AMM dans le traitement de l'épilepsie et des douleurs neuropathiques, mais elle ne l'a pas pour l'indication syndrome des jambes sans repos. Elle se présente en gélule dosée à 100 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg et 800 mg. Il est également disponible sous forme de comprimé dosé à 600 mg et 800 mg. Une solution buvable dosée à 250 mg/5 mL est également possible. Le traitement doit être initié progressivement jusqu'à une dose unique le soir de 1200 mg maximum ou de 2400 mg/j en plusieurs prises. Des prises le matin sont à proposer si le patient a des symptômes la journée et si le traitement est bien toléré. Les effets secondaires les plus importants sont somnolence, vertige, fatigue, céphalées et tremblements.

La gabapentine enacarbil est un précurseur de la gabapentine à libération prolongée. Plusieurs études contre placebo de grade I ont montré son efficacité dans le traitement du SJSR [23,24]. Le groupe international du syndrome des jambes sans repos (International Restless Legs Syndrome Study Group), la Fondation du syndrome des jambes sans repos et le Groupe européen du syndrome des jambes sans

Tableau 2 Indication et posologies des traitements du SJSR.

Traitement	Posologie (mg)		AMM dans l'indication SJSR	Remboursement dans l'indication SJSR
	Minimum	Maximum		
<i>Agoniste dopaminergique</i>				
Adartrel® (Ropinirole)	0,25	2	Oui	Non
Sifrol® (Pramipexole)	0,09	0,54	Oui	Non
Neupro® (Rotigotine)	1	3	Oui	Non
<i>Ligand $\alpha 2\delta$</i>				
Gabapentine	100	1200 mg en une prise	Non	Non
Prégabaline	25	200	Non	Non
<i>Opioides</i>				
Tramadol	50	100	Non	Non

repos recommandent son utilisation en première ligne, car les ligands $\alpha 2\delta$ n'induisent pas de syndrome d'augmentation contrairement aux agonistes dopaminergiques [25]. Ce traitement n'est pas disponible en France.

La prégabaline (Lyrica®)

La prégabaline est un agoniste $\alpha 2\delta$ -1, sous-unité d'un complexe calcique voltage-dépendant sur les neurones. Trois études de phase I ont montré une efficacité de la prégabaline à court terme (4 à 12 semaines) dans le traitement du SJSR, mais le traitement n'a pas été évalué à long terme [26–28].

La prégabaline a l'AMM dans le traitement de l'épilepsie, des douleurs neuropathiques, du trouble anxieux généralisé, mais ne l'a pas dans l'indication du SJSR. Elle se présente sous forme de gélules dosées à 25, 50, 75, 100, 150 mg, 200 mg. Elle est également disponible en solution buvable dosée à 20 mg/mL. La posologie doit être augmentée progressivement en démarrant à 25 mg jusqu'à une posologie maximale de 200 mg/j.

Bien que les études concernant l'efficacité de la prégabaline dans le SJSR soient plus robustes qu'avec la gabapentine, l'expérience des experts rapporte un effet moins sédatif de la gabapentine.

Le clonazépam

Du fait des risques iatrogéniques de ce médicament (pharmacodépendance psychique et physique, altération de certaines fonctions cognitives [vigilance, mémoire, concentration], risque de chute [particulièrement chez le sujet âgé]), il n'est pas recommandé en première intention dans le traitement du SJSR. Il peut être utilisé en prescription ponctuelle (période d'exacerbation du SJSR par exemple).

Les opioïdes

Pendant de nombreuses années, les opioïdes ont été utilisés empiriquement comme un traitement alternatif du traitement du SJSR. Malgré une efficacité reconnue depuis longtemps, peu d'études ont évalué l'efficacité des opioïdes sur les symptômes du SJSR. Une seule étude de classe I a

évalué l'efficacité de l'oxycodone en association à son antagoniste partiel la naloxone chez 276 patients avec un SJSR douloureux [29]. Les résultats montraient une diminution significative de l'IRLS (score < 15) en comparaison au placebo à 12 semaines, avec le maintien de cette efficacité à 40 semaines. Les principaux effets secondaires étaient une fatigue, une constipation, des nausées, des céphalées, une hypersudation, une somnolence, une xérostomie et un prurit, rapportés pendant la phase en double insu, avec une diminution de leur fréquence à 40 semaines. Cinq patients ont présenté des effets secondaires graves durant la phase initiale, et 3 durant la phase d'extension. Toutefois, l'association oxycodone/naloxone n'est pas commercialisée en France. L'oxycodone seule a été évaluée dans une étude en double insu sur un effectif restreint de 11 patients, avec une efficacité significative par rapport au placebo mesuré par une échelle de sévérité du SJSR subjective non validée [29].

Les opioïdes de niveau I, essentiellement le tramadol (sous la dénomination Topalgic®) peuvent être utilisés en première intention. Le tramadol est commercialisé en gélule de 50 mg. Les formes à libération prolongée se présentent sous forme de comprimé dosé à 100 mg, 150 mg, 200 mg. Il est également disponible en solution buvable dosée à 100 mg/mL. Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont : constipation, sédation, développement ou aggravation de troubles respiratoires et risque potentiel d'addiction chez des patients prédisposés.

Quel traitement choisir ?

Avant de démarrer un traitement, la physiopathologie mal connue de la maladie doit être clairement expliquée au patient lors de la première entrevue afin qu'il comprenne que sa pathologie ne se guérit pas et que les différents traitements proposés ne sont qu'à visée symptomatique (Fig. 1). Le SJSR étant une maladie chronique, sa prise en charge s'inscrit dans cette perspective : le choix du traitement de première intention est guidé à la fois par la condition clinique du patient et par une connaissance des effets adverses, aussi bien à court qu'à long terme du traitement médicamenteux.

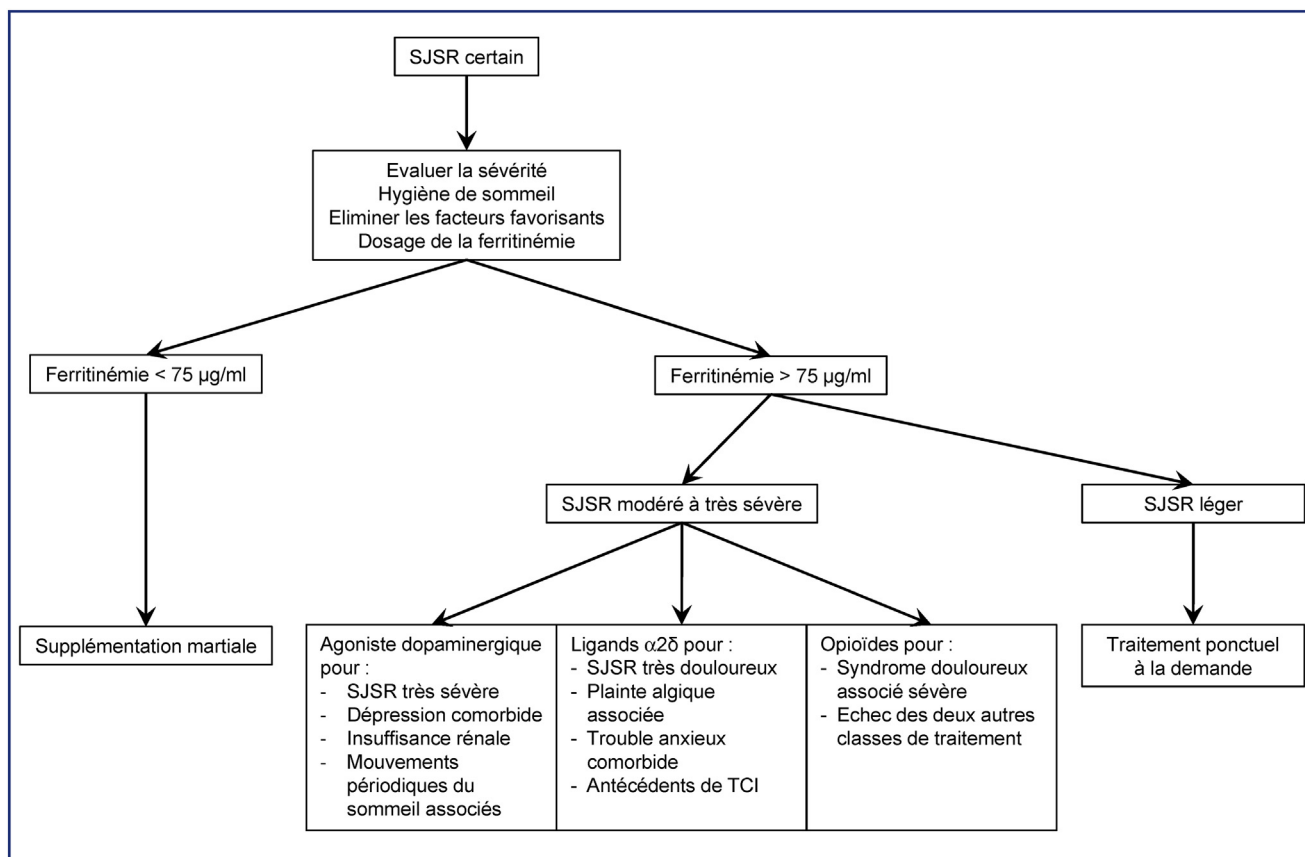


Figure 1. Arbre thérapeutique.

Pour les formes légères, nous recommandons l'application des règles d'hygiène de vie, la supplémentation en fer et si nécessaire, l'utilisation de traitement à la demande (Tramadol, codéine).

Chez les patients avec un SJSR modéré à très sévère, considérer actuellement les agonistes dopaminergiques (DA) comme traitement de première intention ne s'impose plus comme une règle immuable [25], bien que ce soit les seuls traitements qui aient l'AMM dans cette indication en France. Les DA possèdent en effet une efficacité remarquable et reconnue à la fois sur les symptômes du SJSR et les mouvements périodiques au cours du sommeil (MPS) des membres inférieurs souvent associés au SJSR. Cependant, leur marge thérapeutique peut être limitée par un phénomène de réponse paradoxale au-delà d'une certaine posologie. Les DA peuvent également être source d'effets secondaires gênants, mais réversibles à l'arrêt du traitement, tels que le trouble du contrôle des impulsions. Ils peuvent enfin être à l'origine du syndrome d'augmentation qui peut nécessiter leur arrêt. Ils peuvent être réservés aux formes très sévères de SJSR, aux patients ayant une dépression comorbide, aux patients insuffisants rénaux, aux patients ayant un SJSR accompagné de MPS à la polysomnographie. Il est absolument indispensable de limiter leur posologie (Tableau 2), d'éviter les prises multiples journalières.

Toujours pour le SJSR sévère ou très sévère, certains antiépileptiques tels que les ligands $\alpha 2\delta$ peuvent avantageusement remplacer les DA ou leur être associés.

Leur efficacité sur les symptômes du SJSR est reconnue [30], mais pas sur les MPS [28]. Du fait de leurs propriétés antalgique, sédative et anxiolytique, les ligands $\alpha 2\delta$ peuvent même être proposés en première intention chez les patients avec un SJSR à composante douloureuse, un SJSR associé à une insomnie [25], chez les patients ayant un trouble anxieux généralisé ou des antécédents de troubles du contrôle des impulsions. De plus, les ligands $\alpha 2\delta$ ont, à notre avis, un meilleur profil de tolérance sur le long cours que les DA. Finalement, les opioïdes peuvent aussi être utilisés en tant qu'alternative thérapeutique. Les opioïdes de palier 2 peuvent être utilisés soit de façon ponctuelle, soit au long cours, soit encore en association avec d'autres familles thérapeutiques. Les opioïdes de palier 3 sont réservés aux formes très sévères de SJSR et à celles résistantes aux autres classes médicamenteuses.

Il faut expliquer aux patients que l'objectif thérapeutique 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. Quel que soit le traitement, il doit être prescrit une à deux heures avant l'apparition des symptômes. La prescription initiale médicale doit être réalisée par un neurologue ou un médecin spécialiste exerçant dans un centre de sommeil. Un suivi rapproché en début de traitement par un médecin spécialisé est nécessaire. Lorsque le traitement est équilibré, notre groupe d'experts recommande une consultation annuelle de suivi.

Lorsqu'un traitement apparaît inefficace ou peu efficace, changer de classe thérapeutique peut être utile. Si un traitement n'est que partiellement efficace, afin d'éviter de trop augmenter les posologies, proposer une bithérapie peut être une alternative possible.

Cas particuliers

SJSR et insuffisants rénaux

À ce jour, aucune recommandation n'existe pour le SJSR chez les patients ayant une insuffisance rénale. Une étude à court terme, chez des patients dialysés, a démontré l'efficacité de la rotigotine à la posologie de 1–3 mg/j sur la sévérité du SJSR et sur les mouvements périodiques du sommeil et sa bonne tolérance [31].

SJSR et femme enceinte

À ce jour, aucune recommandation n'existe pour le SJSR chez la femme enceinte. Notre groupe d'experts recommande de rechercher et de traiter la carence martiale. Les agonistes dopaminergiques ne sont pas recommandés. Au cas par cas, l'utilisation des opioïdes ou des benzodiazépines peut être discutée avec le gynécologue en prenant en compte le risque de syndrome de sevrage néonatal.

SJSR et antidépresseur

Nous recommandons de revoir avec le psychiatre l'indication du traitement antidépresseur et de traiter l'éventuelle insomnie associée.

SJSR et enfants

Le SJSR de l'enfant doit être pris en charge par un médecin expert du sommeil de l'enfant. Aucune recommandation thérapeutique n'existe à ce jour. La carence martiale doit être systématiquement recherchée et traitée. Les agonistes dopaminergiques ne sont pas recommandés du fait de l'absence de données sur leur efficacité et leur sécurité chez les enfants. Le consensus d'expert retenu est l'utilisation de gabapentine chez l'enfant ayant un SJSR persistant et sévère avec répercussions diurnes importantes (après correction des facteurs aggravants et traitement d'une carence en fer, et après avoir éliminé des comorbidités associées).

Les mouvements périodiques du sommeil isolés

À ce jour, aucune recommandation n'existe pour le traitement des mouvements périodiques du sommeil isolés. Notre consensus d'experts, au vu de nos retours d'expérience, est en faveur d'une abstention thérapeutique pour les mouvements périodiques du sommeil. En cas de mouvements périodiques très sévères en nombre et si ces derniers sont très éveillants, un essai de traitement peut être tenté avec un traitement de type antiépileptique.

SJSR et anesthésie

En cas d'anesthésie, les neuroleptiques, les dérivés sédatifs ou antiémétiques à propriétés antidopaminergiques centrales doivent être évités. Chez un patient ayant un SJSR sévère ou très sévère, il peut être utile en postopératoire de lui proposer un traitement morphinique par patch ou par voie parentérale. En cas de perte sanguine importante, un contrôle du bilan martial est nécessaire. Il est recommandé de reprendre le traitement habituel du SJSR dès que possible [32].

Déclaration de liens d'intérêts

Carmen Schröder : coordonnatrice et investigatrice d'études (Neurim), oratrice rémunérée (Janssen, Biocodex).

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

Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Cho YW, Allen RP, Earley CJ. Clinical efficacy of ferric carboxymaltose treatment in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2016;25:16–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2016.06.021>.
- [2] Allen RP, Adler CH, Du W, Butcher A, Bregman DB, Earley CJ. Clinical efficacy and safety of IV ferric carboxymaltose (FCM) treatment of RLS: a multi-centred, placebo-controlled preliminary clinical trial. *Sleep Med* 2011;12:906–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2011.06.009>.
- [3] Partinen M, Hirvonen K, Jama L, Alakuijala A, Hublin C, Tamminen I, et al. Efficacy and safety of pramipexole in idiopathic restless legs syndrome: a polysomnographic dose-finding study – The PRELUDE study. *Sleep Med* 2006;7:407–17, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2006.03.011>.
- [4] Ferini-Strambi L, Aarskog D, Partinen M, Chaudhuri KR, Sohr M, Verri D, et al. Effect of pramipexole on RLS symptoms and sleep: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Sleep Med* 2008;9:874–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2008.09.001>.
- [5] Trenkwalder C, Stiasny-Kolster K, Kupsch A, Oertel WH, Koester J, Reess J, et al. Controlled withdrawal of pramipexole after 6 months of open-label treatment in patients with restless legs syndrome. *Mov Disord* 2006;21:1404–10, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.20983>.
- [6] Montagna P, Hornyak M, Ulfberg J, Hong SB, Koester J, Crespi G, et al. Randomized trial of pramipexole for patients with restless legs syndrome (RLS) and RLS-related impairment of mood. *Sleep Med* 2011;12:34–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2010.08.005>.
- [7] 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>.
- [8] Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, Zak RS, Casey KR, et al. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults – An Update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses. *Sleep* 2015;35:1039–62, <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.1988>.

- [9] Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohnen R, O'Keefe S, Trenkwalder C, Högl B, et al. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. *Eur J Neurol* 2012;19:1385–96, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03853.x>.
- [10] Oertel WH, Benes H, Garcia-Borreguero D, Geisler P, Högl B, Saletu B, et al. Efficacy of rotigotine transdermal system in severe restless legs syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, six-week dose-finding trial in Europe. *Sleep Med* 2008;9:228–39, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2007.04.010>.
- [11] Trenkwalder C, Beneš H, Poewe W, Oertel WH, Garcia-Borreguero D, de Weerd AW, et al. Efficacy of rotigotine for treatment of moderate-to-severe restless legs syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2008;7:595–604, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70112-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70112-1).
- [12] Oertel WH, Beneš H, Garcia-Borreguero D, Högl B, Poewe W, Montagna P, et al. Rotigotine transdermal patch in moderate to severe idiopathic restless legs syndrome: a randomized, placebo-controlled polysomnographic study. *Sleep Med* 2010;11:848–56, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2010.02.014>.
- [13] Oertel WH, Benes H, Garcia-Borreguero D, Geisler P, Högl B, Trenkwalder C, et al. One year open-label safety and efficacy trial with rotigotine transdermal patch in moderate to severe idiopathic restless legs syndrome. *Sleep Med* 2008;9:865–73, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2008.04.012>.
- [14] Oertel W, Trenkwalder C, Beneš H, Ferini-Strambi L, Högl B, Poewe W, et al. Long-term safety and efficacy of rotigotine transdermal patch for moderate-to-severe idiopathic restless legs syndrome: a 5-year open-label extension study. *Lancet Neurol* 2011;10:710–20, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70127-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70127-2).
- [15] Cornelius JR, Tippmann-Peikert M, Slocumb NL, Frerichs CF, Silber MH. Impulse control disorders with the use of dopaminergic agents in restless legs syndrome: a case-control study. *Sleep* 2010;33:81–7.
- [16] Ondo WG, Lai D. Predictors of impulsivity and reward seeking behavior with dopamine agonists. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:28–32, <http://dx.doi.org/10.1016/j.parkreldis.2007.05.006>.
- [17] Driver-Dunckley ED, Noble BN, Hentz JG, Evidente VGH, Caviness JN, Parish J, et al. Gambling and increased sexual desire with dopaminergic medications in restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2007;30:249–55, <http://dx.doi.org/10.1097/wnf.0b013e31804c780e>.
- [18] O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management. *CNS Drugs* 2009;23:157–70, <http://dx.doi.org/10.2165/00023210-200923020-00005>.
- [19] Hornyak M, Trenkwalder C, Kohnen R, Scholz H. Efficacy and safety of dopamine agonists in restless legs syndrome. *Sleep Med* 2012;13:228–36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2011.09.013>.
- [20] 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;59:1573–9.
- [21] Happe S, Sauter C, Klösch G, Saletu B, Zeitlhofer J. Gabapentin versus ropinirole in the treatment of idiopathic restless legs syndrome. *Neuropsychobiology* 2003;48:82–6, <http://dx.doi.org/10.1159/000072882>.
- [22] Inoue Y, Hirata K, Uchimura N, Kuroda K, Hattori N, Takeuchi M. Gabapentin enacarbil in Japanese patients with restless legs syndrome: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Curr Med Res Opin* 2013;29:13–21, <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2012.746217>.
- [23] Bogan RK, Lee DO, Buchfuhrer MJ, Jaros MJ, Kim R, Shang G. Treatment response to sleep, pain, and mood disturbance and their correlation with sleep disturbance in adult patients with moderate-to-severe primary restless legs syndrome: pooled analyses from 3 trials of gabapentin enacarbil. *Ann Med* 2015;47:269–77, <http://dx.doi.org/10.3109/07853890.2015.1025825>.
- [24] Garcia-Borreguero D, Silber MH, Winkelman 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>.
- [25] Allen R, Chen C, Soaita A, Wohlberg C, Knapp L, Peterson BT, et al. A randomized, double-blind, 6-week, dose-ranging study of pregabalin in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2010;11:512–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2010.03.003>.
- [26] Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Williams A-M, Albares J, Pascual M, Palacios JC, et al. Treatment of restless legs syndrome with pregabalin: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2010;74:1897–904, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e1ce73>.
- [27] Garcia-Borreguero D, Patrick J, DuBrava S, Becker PM, Lankford A, Chen C, et al. Pregabalin versus pramipexole: effects on sleep disturbance in restless legs syndrome. *Sleep* 2014;37:635–43, <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.3558>.
- [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, randomised, 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).
- [29] Walters AS, Wagner ML, Hening WA, Grasing K, Mills R, Chokroverty S, et al. Successful treatment of the idiopathic restless legs syndrome in a randomized double-blind trial of oxycodone versus placebo. *Sleep* 1993;16:327–32.
- [30] 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>.
- [31] Dauvilliers Y, Benes H, Partinen M, Rauta V, Rifkin D, Dohin E, et al. Rotigotine in hemodialysis-associated restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2016;68:434–43, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.027>.
- [32] Karroum EG, Raux M, Riou B, Arnulf I. Implications anesthésiques du syndrome des jambes sans repos: observations cliniques et recommandations pratiques. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010;29:920–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.annfar.2010.09.002>.