

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Quelle place pour le pramipexole (Sifrol®) dans le syndrome des jambes sans repos ?

Le pramipexole est un agoniste dopaminergique. Déjà autorisé pour le traitement de la maladie de Parkinson, il a été récemment autorisé (à posologie réduite) dans une nouvelle indication : certaines formes idiopathiques du syndrome des jambes sans repos.

L'ESSENTIEL

Un médicament surtout destiné aux formes très sévères

Le bénéfice varie selon la sévérité

- Le pramipexole a l'AMM dans les formes idiopathiques d'intensité modérée à très sévère du syndrome des jambes sans repos (SJSR), à des doses allant jusqu'à 0,54 mg/jour (forme base).
- Le service médical rendu (SMR*) par le pramipexole n'est important que dans les formes très sévères du SJSR, responsables de perturbations importantes du sommeil et/ou d'un retentissement marqué sur la vie quotidienne. Chez ces patients, le pramipexole apporte, comme le ropinirole (Adartrel®), une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR** de niveau IV) dans la prise en charge thérapeutique.

En dehors des formes très sévères, le service médical rendu par le pramipexole est insuffisant pour justifier son remboursement par la collectivité.

⚠ Un remboursement limité aux formes très sévères

- Le remboursement de Sifrol® dans le SJSR est réservé aux formes très sévères du syndrome. Pour ouvrir droit à remboursement, le diagnostic de ces formes et la prescription initiale de Sifrol® doivent être faits lors d'une consultation spécialisée.
- Cette prescription doit être prudente. Les effets indésirables sont du même type que ceux du pramipexole utilisé à plus forte dose dans la maladie de Parkinson. Ainsi, des accès soudains de sommeil peuvent survenir, quoiqu'ils soient très rares à cette posologie.

* Le service médical rendu (SMR) par un médicament correspond à son intérêt clinique, fonction de son efficacité, de la pathologie traitée et de son apport en termes de santé publique. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour être pris en charge par la collectivité.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament. La Commission de la Transparence évalue le niveau d'ASMR, cotée de I (majeure) à IV (mineure). Une ASMR de niveau V signifie « absence de progrès thérapeutique ».

Le diagnostic différentiel peut être difficile

Le syndrome des jambes sans repos (SJSR) est caractérisé par des paresthésies et dysesthésies des jambes, associées à une agitation motrice.

- **Ces troubles peuvent perturber le sommeil** (marqué dans 80 % des cas par des mouvements périodiques des jambes) **et altérer, de façon parfois importante, la qualité de vie.**
- **Le diagnostic du SJSR est clinique.** Il est très probable si les quatre critères suivants¹ sont avérés :
 - 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.
- **La sévérité du SJSR est cotée de 1 à 40 selon l'échelle IRLS² en syndrome léger (1 à 10), modéré (11 à 20), sévère (21 à 30), très sévère (31 à 40). Les formes les plus fréquentes du syndrome des jambes sans repos sont bénignes : syndrome léger (44 % des cas) ou modéré (35 %).**

Les symptômes peuvent être considérés comme **très sévères** lorsqu'il existe pour le patient des perturbations importantes du sommeil et/ou un retentissement marqué sur la vie quotidienne, familiale, sociale et/ou professionnelle et lorsque le score de sévérité sur l'échelle IRLS est égal ou supérieur à 31 sur 40. Ces formes ne représentent **que 4 % de l'ensemble des cas.**

- **Les symptômes ressentis ne sont pas spécifiques** de la maladie. Ils peuvent entrer dans le cadre nosologique d'autres pathologies (insuffisance veineuse, artériopathie des MI, neuropathies périphériques, affections articulaires, crampes), qu'il faut écarter avant de poser le diagnostic de SJSR.
- **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, neuropathie (diabète), origine iatrogène (neuroleptiques, antidépresseurs ISRS ou tricycliques) ou grossesse. **Le traitement par pramipexole est réservé aux formes idiopathiques**

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

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

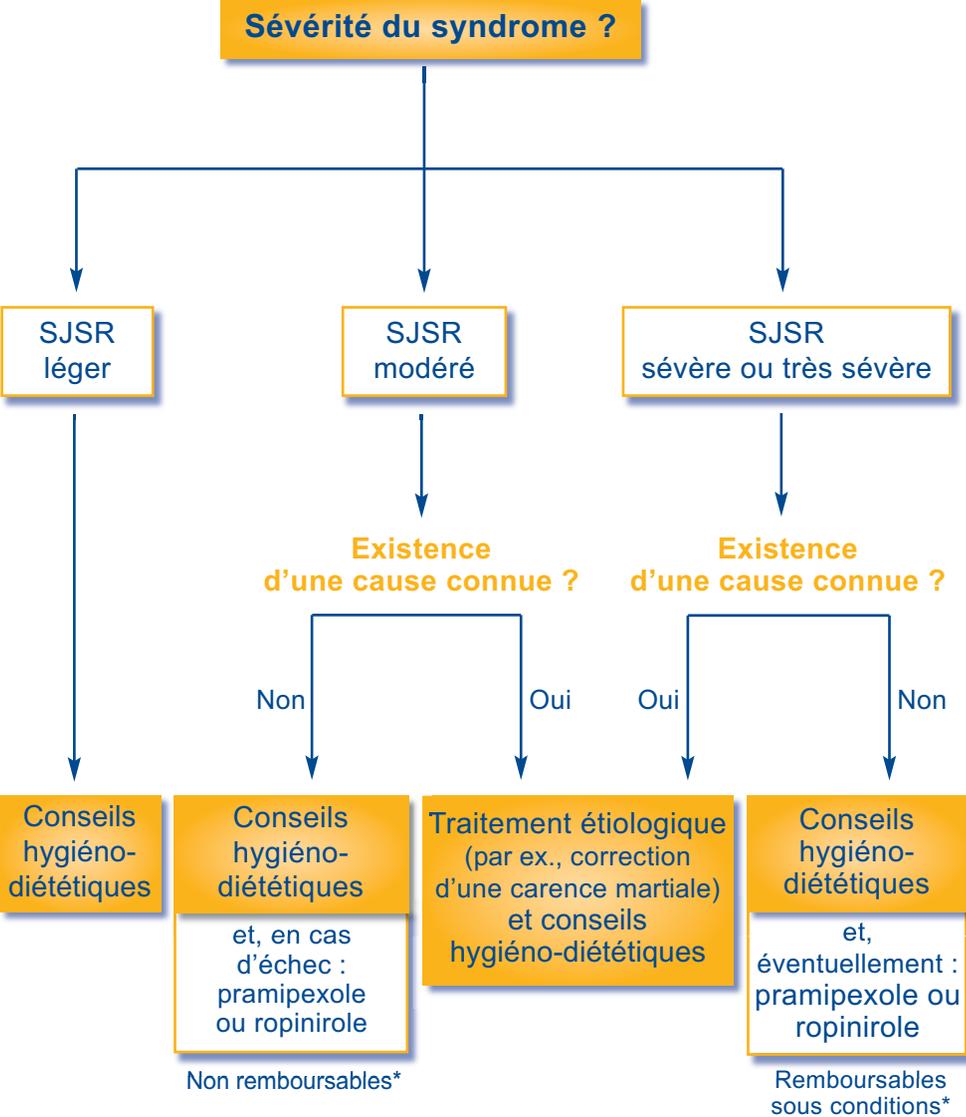
Ce sont les formes très sévères du SJSR idiopathique qui bénéficient le plus du traitement par le pramipexole

- Dans la plupart des formes de SJSR, une approche non pharmacologique peut être bénéfique et suffisante (conseils hygiéno-diététiques : éviter les excitants, activité physique modérée, hygiène du sommeil).
- L'efficacité du pramipexole dans le traitement du syndrome des jambes sans repos modéré à sévère a été démontrée contre placebo en double aveugle dans des études à court terme (12 semaines maximum) sur plus de 1 000 patients ayant un SJSR avec score de gravité > 15. Le bénéfice observé a été modeste, de l'ordre de 4 à 6 points sur l'échelle IRLS (0 à 40). Le pourcentage de répondeurs sur l'échelle CGI-I d'impressions cliniques globales (« bien amélioré » à « très amélioré ») a été de l'ordre de 60 à 70 % sous pramipexole et de 30 à 50 % sous placebo.

Après 26 semaines de traitement chez 150 patients ayant un syndrome sévère, le délai médian de rechute a été de 7 jours dans le groupe placebo et de plus de 84 jours dans le groupe pramipexole.

- C'est chez les patients atteints des formes très sévères du syndrome des jambes sans repos que le traitement par pramipexole a le meilleur rapport bénéfice-risque. Le diagnostic de ces formes, l'évaluation de leur sévérité et l'élimination des diagnostics différentiels nécessitent une expérience clinique particulière et doivent se faire dans le cadre d'une consultation spécialisée (neurologue ou médecin de centre du sommeil). La prescription initiale de Sifrol® doit elle aussi être effectuée dans ce cadre pour ouvrir droit à remboursement.
- D'autres médicaments que le pramipexole ont été proposés dans le SJSR, mais un seul, le ropinirole (autre agoniste dopaminergique), possède l'AMM dans cette indication.
Le pramipexole n'a pas été comparé directement au ropinirole. Seule une méta-analyse portant sur deux études avec le pramipexole et trois avec le ropinirole a montré la non-infériorité du pramipexole par rapport au ropinirole.
- Dans tous les cas, un suivi du patient est nécessaire pour évaluer la réponse au traitement. En effet, comme pour le ropinirole, il n'y a pas de données d'efficacité pour des durées de traitement supérieures à 12 semaines. Le maintien de l'efficacité du pramipexole comme du ropinirole reste donc à évaluer et la poursuite du traitement doit être reconsidérée à 3 mois.

Prise en charge d'un syndrome des jambes sans repos (SJSR)



* Si le pramipexole et le ropinirole 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, sous condition de diagnostic et de première prescription par un spécialiste.

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

Source : échelle IRLS, AS Walters *et al.* *Sleep Medicine*, 2003.

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)

TOTAL : appréciation de la sévérité des troubles

- 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

AUTRES CARACTÉRISTIQUES À RETENIR

■ Posologie

Voie orale. La dose initiale recommandée de pramipexole est de 0,088 mg de la forme base (1/2 cp à 0,18), 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) (voir résumé des caractéristiques produit, RCP).

■ Effets indésirables

Les effets indésirables observés sont ceux d'un agoniste dopaminergique (voir RCP). Nausées, céphalées, asthénie et somnolence sont les plus fréquemment rapportés. Des accès soudains de sommeil peuvent se voir, mais sont très rares à cette posologie.

⚠ Tout nouveau médicament invite à une vigilance accrue sur les effets indésirables. Pour déclarer un effet indésirable, utilisez la fiche de signalement de pharmacovigilance disponible sur <http://afssaps.sante.fr>. Le résumé des caractéristiques produit (RCP) est également disponible sur le site de l'Afssaps.

■ Précautions d'emploi

Les précautions d'emploi (concernant notamment la conduite automobile) restent similaires à celles du pramipexole utilisé à plus fortes doses dans le traitement de la maladie de Parkinson.

Comme pour le ropinirole, la réponse du patient doit être évaluée après 3 mois et la nécessité de la poursuite de ce traitement doit alors être reconsidérée.

Le traitement par pramipexole peut être arrêté sans diminution progressive des doses, tant que la posologie n'excède pas 0,54 mg/j (forme base). Un phénomène de rebond (exacerbation du SJSR) n'est cependant pas à exclure. Si le traitement est interrompu plus de quelques jours, il doit être réinstauré en respectant une période d'adaptation de la dose (voir plus haut).

■ Contre-indications

Hypersensibilité au pramipexole ou à l'un de ses excipients.

■ Interactions

Voir RCP.

■ Prix et comparaison

Taux de remboursement : 65 %, dans les seuls cas ouvrant droit à remboursement : syndrome très sévère et prescription initiale dans le cadre d'une consultation de spécialiste.

Dosage (cp par boîte)	Prix
Sifrol® 0,18 mg (30)	13,87 €
Sifrol® 0,18 mg (100)	43,09 €
Sifrol® 0,7 mg (30)	50,62 €
Sifrol® 0,7 mg (100)	156,32 €
Adartrel® 0,25 mg (12)	3,24 €
Adartrel® 0,50 mg (28)	10,44 €
Adartrel® 2 mg (28)	25,54 €

HAS

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

Juin 2007