

Comparaison de la prégabaline et du pramipexole pour le traitement du syndrome des jambes sans repos

Sabrina Bergeron-Wolff^{1,2}, Pharm.D., M.Sc., Christine Bouffard^{1,3}, Pharm.D., M.Sc.

¹Candidate à la Maîtrise en pharmacothérapie avancée au moment de la rédaction de l'article, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada;

²Pharmacienne, CIUSSS de l'Estrie – Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), Sherbrooke (Québec) Canada;

³Pharmacienne, CISSS-Chaudière-Appalaches, site Hôtel-Dieu-de-Montmagny, Montmagny (Québec) Canada

Reçu le 1^{er} octobre 2014; Accepté après révision par les pairs le 9 mars 2015

Titre : *Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome.* N Engl J Med 2014;370:621-31¹.

Auteurs : Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, Polo O, DuBrava S, Miceli J et coll.

Commanditaires : Cette étude a été financée par Pfizer, qui a participé à la rédaction du protocole et de l'article.

Cadre de l'étude : Le syndrome des jambes sans repos, aussi connu sous le nom de la maladie de Willis-Ekbom, est un désordre neurologique commun. Globalement, il toucherait de 5 à 15 % de la population²⁻⁴. La population québécoise serait encore plus touchée, avec une prévalence possible de 20 %⁴. Le syndrome des jambes sans repos toucherait deux fois plus de femmes que d'hommes^{3,4}. Il se caractérise par un besoin irrésistible de bouger les jambes dans certaines situations d'immobilité, principalement la nuit, qui peut être décrit comme une sensation inconfortable ou déplaisante. L'activité peut habituellement soulager cette sensation. Dans environ 20 % des cas, les symptômes peuvent également atteindre d'autres parties du corps, ce qui est généralement le signe d'une maladie plus sévère. La grande majorité des patients vont se plaindre d'un sommeil de mauvaise qualité, parce que les symptômes les empêchent de s'endormir ou les réveillent. La pathophysiologie du syndrome des jambes sans repos n'est pas bien comprise. Elle comprendrait une plus faible concentration de fer, d'où l'utilisation d'un traitement par suppléments de fer, ou une implication du système dopaminergique, en raison de l'efficacité des agonistes dopaminergiques dans le traitement de ce trouble et de l'aggravation possible des symptômes observée avec l'utilisation de neuroleptiques (antagonistes dopaminergiques)². Les agents dopaminergiques représentent la classe pharmacologique la plus étudiée pour le traitement du syndrome des jambes sans repos. L'American Academy of Sleep Medicine considère les agonistes dopaminergiques, tel que le pramipexole et le ropinirole, comme le standard de traitement pour ce syndrome⁵. Les principales limites à l'utilisation de ces agents sont le syndrome de dysrégulation dopaminergique (comportements compulsifs ou dépendances) ainsi que le phénomène d'augmentation, caractérisé par une augmentation de l'intensité des symptômes, l'apparition des symptômes plus tôt dans la journée et l'atteinte de nouvelles parties du corps^{2,3}. Ce phénomène paradoxal lié au traitement apparaîtrait habituellement après plusieurs mois de traitement⁶. La fréquence de ce phénomène pourrait atteindre 33 % après 30 mois de traitement par des agents tels que le pramipexole⁷. Les gabapentinoïdes, soit la prégabaline et la gabapentine, représentent une nouvelle voie récemment étudiée pour traiter le syndrome des jambes sans repos. Selon une mise à jour des lignes directrices de pratique clinique publiée en 2012 par l'American Academy of Sleep Medicine, la prégabaline est efficace pour traiter les cas modérés à sévères. Cependant, à cette époque, le niveau d'évidence de données probantes était jugé faible⁵. Les données probantes reposent principalement sur les travaux de deux auteurs. Les résultats d'Allen et coll. suggèrent qu'une dose de 123,9 mg par jour procure 90 % de l'efficacité maximale pour la réduction des symptômes⁷. En 2010, Garcia-Borreguero et ses collaborateurs ont démontré que la prégabaline à une dose moyenne de 337 mg par jour était efficace pour réduire la sévérité des symptômes, en plus d'améliorer la qualité du sommeil⁸. L'innocuité à long terme de la prégabaline ainsi que la dose optimale à utiliser restent à déterminer. L'étude présentée dans ce présent article apporte quelques données probantes supplémentaires.

Protocole de recherche : Essai comparatif à double insu et à répartition aléatoire, multicentrique (102 sites aux États-Unis et en Europe), qui s'est déroulé entre décembre 2008 et juin 2011. Il s'agit d'une étude de supériorité de la prégabaline comparative au placebo en ce qui concerne l'objectif primaire et de non-infériorité pour l'objectif secondaire qui consiste à comparer la prégabaline au pramipexole. Si les résultats démontraient une non-infériorité, une analyse de supériorité était réalisée. Le projet a été approuvé par le comité d'éthique de chaque site.

Patients : Pendant deux ans et demi, l'étude a évalué des adultes d'un âge égal ou supérieur à 18 ans qui étaient atteints d'un syndrome des jambes sans repos de stade modéré à sévère. Tous les patients ont donné leur consentement libre et éclairé. L'étude excluait les personnes atteintes d'une forme de syndrome des jambes sans repos attribuable à d'autres troubles (p. ex. insuffisance rénale chronique [IRC], anémie ferriprive) ou atteints de toute autre maladie cliniquement significative

Pour toute correspondance : Sabrina Bergeron-Wolff, Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, 580, rue Bowen Sud, Sherbrooke (Québec) J1G 2E8, CANADA; Téléphone : 819 346-1110 poste 16177; Télécopieur : 819 820-6447; Courriel : sbergeronwolff.chus@ssss.gouv.qc.ca

(p. ex. insuffisance cardiaque, hypothyroïdie). À noter que l'étude excluait également les patients qui répondaient au placebo durant la semaine de *run-in*. De plus, les médicaments pouvant modifier l'architecture du sommeil ou les manifestations nocturnes, tels que les neuroleptiques, les hypnotiques, les sédatifs, les antidépresseurs, les opioïdes et les barbituriques, étaient sevrés avant la répartition aléatoire. Les principaux critères d'inclusion et d'exclusion se retrouvent dans le tableau I.

Interventions : Avant la répartition aléatoire, les patients cessaient de prendre toute médication pour le syndrome des jambes sans repos pendant au moins une semaine ou cinq demi-vies (la période la plus longue des deux). Par la suite, les patients recevaient un placebo pendant une autre semaine en simple insu. Cette période avait pour but d'exclure les patients qui répondaient au placebo. Ensuite, les patients inclus dans l'étude étaient répartis aléatoirement dans l'un des trois bras actifs, pour recevoir soit de la prégabaline à raison de 300 mg par jour (75 mg du jour 1 à 5; 150 mg du jour 6 à 10; puis 300 mg), soit du pramipexole à raison de 0,25 mg par jour (0,125 mg du jour 1 à 5; puis 0,25 mg) soit du pramipexole à raison de 0,5 mg par jour (0,125 mg du jour 1 à 5; 0,25 mg du jour 5 à 10; puis 0,5 mg). Pendant les douze premières semaines, les patients du quatrième bras recevaient un placebo. Après la douzième semaine, les patients du groupe placebo étaient de nouveau répartis aléatoirement dans un des bras thérapeutiques actifs. Cette deuxième phase de l'intervention se déroulait jusqu'à un total de 52 semaines. Les médicaments devaient être pris entre une et trois heures avant le coucher.

Points évalués : Cette étude comportait trois objectifs primaires. Le premier objectif était de comparer la diminution du score mesuré sur l'échelle *International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale* (IRLS) entre l'inclusion du patient à l'étude et la semaine 12 dans le groupe prégabaline comparativement au placebo. L'IRLS est une échelle validée⁵. Le tableau II offre une description de cette échelle.

Le deuxième objectif était de comparer la proportion de patients des groupes prégabaline et placebo qui signalaient une amélioration notable ou très notable de leurs symptômes à la semaine 12, selon le score obtenu sur l'échelle *Clinical Global Impression of Improvement* CGI-I. Cette échelle subjective simple de zéro à sept évalue l'évolution de la maladie comparativement à l'état de référence. Les échelles IRLS et CGI-I sont les mesures d'efficacité les plus utilisées dans les études sur le traitement du syndrome des jambes sans repos. Le troisième objectif était de comparer le nombre de patients présentant une augmentation des symptômes à la semaine 40 ou 52 dans les groupes prégabaline ou pramipexole.

Les objectifs secondaires de l'étude étaient de comparer l'efficacité (diminution du score IRLS) à court terme (12 semaines) et à long terme (40 ou 52 semaines) de la prégabaline et du pramipexole, ainsi que l'innocuité de chaque traitement. Les objectifs secondaires incluaient notamment trois paramètres rapportés par le patient pendant les douze premières semaines : douleur dans les membres (grâce à une échelle analogique de la douleur), qualité de vie avec le syndrome des jambes sans repos (grâce à un questionnaire validé) et sommeil (grâce à un questionnaire subjectif sur le sommeil). L'examen des effets secondaires rapportés et des épreuves de laboratoires anormales a permis d'évaluer l'innocuité de chaque traitement. De plus, à chaque visite, les patients devaient remplir le *Columbia Suicide Severity Rating Scale* qui permettait de détecter l'apparition d'idéations suicidaires. Selon les calculs de puissance statistique, une taille d'échantillon de 750 patients était nécessaire pour réaliser les tests statistiques prévus pour l'analyse des objectifs primaires et secondaires.

Tableau I. Critères d'admissibilité (liste non exhaustive)⁷

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> • Âge égal ou supérieur à 18 ans. • Syndrome des jambes sans repos modéré à sévère (score égal ou supérieur à 15 sur l'échelle IRLS). • Symptômes principalement nocturnes. • Début des symptômes au moins six mois avant le dépistage pour l'enrôlement dans l'étude. • Symptômes présents au moins 15 nuits pendant le mois précédent le dépistage. 	<ul style="list-style-type: none"> • Toutes formes de syndrome des jambes sans repos secondaires attribuables à d'autres conditions (IRC, anémie ferriprive). • Augmentation en cours due à un traitement du syndrome des jambes sans repos. • Utilisation régulière (plus de deux fois par semaine) de médicaments pour traiter des symptômes diurnes. • Bonne réponse au placebo (définie comme une amélioration de plus de 50 % des symptômes) durant la semaine 1. • Neuropathies symptomatiques. • Maladies dégénératives sévères du SNC (Parkinson, démence). • Utilisation de médicaments pouvant avoir un effet sur l'architecture du sommeil ou les manifestations nocturnes, tels que les neuroleptiques, les hypnotiques, les sédatifs, les antidépresseurs, les opioïdes, les barbituriques, sans sevrage complet avant la répartition aléatoire. • Toutes autres maladies cliniquement significatives (p. ex. insuffisance cardiaque, hypothyroïdie) ou résultats d'épreuves de laboratoire anormaux. • Antécédents d'échec thérapeutique par des agents dopaminergiques, la gabapentine ou la prégabaline. • Taux de ferritine inférieur à 15 µg/l.

Abréviations : IRC : insuffisance rénale chronique; IRLS : *International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale*; SNC : système nerveux central

Résultats : Un total de 1 379 personnes ont été abordées, mais seulement 731 répondaient aux critères d'inclusion et ont été réparties aléatoirement. Parmi celles-ci, 719 ont réellement reçu au moins une dose des traitements à l'étude. Ces 719 personnes étaient incluses dans l'analyse en intention de traiter. Les auteurs estiment que les caractéristiques des groupes au début de l'étude étaient similaires (voir tableau III).

À la fin de la douzième semaine, la réduction du score IRLS était plus importante pour les patients du groupe prégabaline que pour ceux du groupe placebo, avec une différence statistiquement significative de -4,5 points (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : -5,9 à 3,2; $p < 0,001$). La proportion de patients qui ont rapporté une amélioration notable ou très notable des symptômes était plus importante dans le groupe prégabaline que dans le groupe placebo (respectivement 71,4 % et 46,8 %; $p < 0,001$). Le tableau IV présente les résultats des mesures de ces deux paramètres d'efficacité pour les quatre bras thérapeutiques. Pour les patients ayant reçu un des traitements actifs pendant toute la durée de l'étude, soit 52 semaines, le phénomène d'augmentation s'observait davantage pour les patients qui avaient reçu le pramipexole

Tableau II. *International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale*^{9,a}

Dans la dernière semaine (le patient note ses symptômes de 0 à 4, du moins sévère au plus sévère) :

- Comment évaluez-vous l'intensité des désagréments associés à votre syndrome des jambes sans repos?
- Comment évaluez-vous votre besoin de bouger à cause de votre syndrome des jambes sans repos?
- Le désagrément dans vos jambes ou dans vos bras s'améliore-t-il lorsque vous bougez?
- Votre sommeil est-il perturbé par votre syndrome des jambes sans repos?
- Votre syndrome des jambes sans repos est-il responsable de fatigue ou de somnolence pendant la journée?
- À quel niveau de sévérité estimez-vous votre syndrome des jambes sans repos?
- À quelle fréquence souffrez-vous de votre syndrome des jambes sans repos? (1 : 1 jour par semaine; 2 : 2 ou 3 jours par semaine; 3 : 4 ou 5 jours par semaine; 4 : 6 ou 7 jours par semaine)
- Combien de temps dure une crise de syndrome des jambes sans repos? (1 : moins d'1 heure; 2 : de 1 à 3 heures; 3 : de 3 à 8 heures; 4 : plus de 8 heures)
- Quelles sont les répercussions de votre syndrome des jambes sans repos sur votre vie sociale, familiale, professionnelle?
- Quel est le retentissement de votre syndrome des jambes sans repos sur votre humeur?

Résultat (somme des points accordés) : léger (score de 1 à 10); modéré (score de 11 à 20); sévère (score de 21 à 30); très sévère (score de 31 à 40)

^a Questionnaire original en anglais; cette version francophone n'a pas été validée

Tableau III. *Caractéristiques des patients au début de l'étude*¹

	Prégabaline 300 mg (n = 182)	Pramipexole 0,25 mg (n = 178)	Pramipexole 0,5 mg (n = 180)	Placebo (n = 179)
Sexe (%)				
Féminin	123 (67,6)	108 (60,7)	99 (55,0)	111 (62,0)
Masculin	59 (32,4)	70 (39,3)	81 (45,0)	68 (38,0)
Âge (années)				
Moyenne	54,3 ± 13,0	56,5 ± 12,8	54,2 ± 13,5	53,5 ± 13,3
Étendue	20 – 79	25 – 82	24 – 80	19 – 79
Indice de masse corporelle (kg/m²)				
Moyenne	28,0 ± 5,0	28,6 ± 5,2	28,2 ± 5,2	28,4 ± 5,3
Étendue	18,8 – 49,5	19,5 – 43,5	18,8 – 49,6	18,5 – 49,2
Temps depuis le début de la maladie (années)				
Moyenne	5,0	4,0	4,9	5,9
Étendue	0,0 – 52,5	0,0 – 35,1	0,0 – 47,9	0,0 – 35,1
Score IRLS	22,3 ± 5,7	22,4 ± 5,4	22,1 ± 5,2	22,4 ± 5,6

Abréviation : IRLS : *International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale*

(respectivement 6,6 % et 9,0 % dans les groupes pramipexole 0,25 mg et 0,5 mg, par rapport à 1,7 % dans le groupe prégabaline). Le phénomène d'augmentation ne s'est avéré statistiquement significatif que pour la comparaison avec le groupe pramipexole 0,5 mg ($p < 0,001$).

En ce qui concerne l'évaluation de la non-infériorité (voir tableau IV), la réduction du score IRLS à 12 semaines était plus importante avec la prégabaline qu'avec le pramipexole, quelle que soit la dose de ce dernier (0,25 mg ou 0,5 mg). Étant donné que les bornes supérieures des intervalles de confiance sont inférieures à zéro, les auteurs concluent à la supériorité de la prégabaline pour cet objectif. À noter que la non-infériorité pour ce même paramètre a également été observée à 52 semaines.

Les scores obtenus sur les échelles de la douleur et de la qualité de vie se sont améliorés à 12 semaines pour les patients des groupes prégabaline et pramipexole 0,5 mg. En comparant les valeurs obtenues au début de l'étude et à 12 semaines dans les groupes de traitements actifs et le groupe placebo, on note une plus grande amélioration de plusieurs mesures du sommeil avec la prégabaline qu'avec le pramipexole. Ces mesures du sommeil comprennent notamment les éveils nocturnes, la qualité du sommeil et le temps total de sommeil. Toujours par rapport au placebo, les observations montrent une réduction plus marquée du temps de latence du sommeil avec le pramipexole qu'avec la prégabaline.

Le taux d'arrêt du traitement pour cause d'effets secondaires était plus bas dans les groupes pramipexole que dans le groupe prégabaline (18,5 % pour la dose de 0,25 mg et 23,9 % pour la dose de 0,5 mg, par rapport à 27,5 % pour la prégabaline). Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés avec la prégabaline étaient les étourdissements (21,4 %), la somnolence (17,6 %), la fatigue (12,6 %) et les céphalées (12,1 %), tandis que ceux les plus fréquemment associés au pramipexole 0,5 mg étaient les céphalées (19,4 %), les nausées (14,4 %) et la fatigue (12,2 %). La majorité (94 %) des effets secondaires rapportés était d'intensité légère à modérée. Onze cas d'idées suicidaires ont été observés, six dans le groupe prégabaline et cinq dans les groupes pramipexole.

Tableau IV. Résultats par rapport aux objectifs primaires et secondaires

	Prégabaline 300 mg (n = 182)	Pramipexole 0,25 mg (n = 178)	Pramipexole 0,5 mg (n = 180)	Placebo (n = 179)
Score IRLS				
Patients évalués (n)	177	169	178	172
À 12 semaines	10,9 ± 7,3	14,6 ± 7,3	12,0 ± 7,5	15,5 ± 7,1
Changement par rapport au placebo (IC 95 %);	-4,5 (-5,9 à -3,2);	-0,6 (-2,0 à 0,7);	-3,2 (-4,5 à -1,9);	s.o.
p^a	< 0,001	0,36	< 0,001	s.o.
Score IRLS (non-infériorité)				
	PGB par rapport au PMX 0,25 mg		PGB par rapport au PMX 0,5 mg	
Différence des moindres carrés		-4,0		-1,7
Limite supérieure de l'IC 95 %		-2,8		-0,5
Échelle CGI-I				
Réponse positive (%) ^b	125/175 (71,4)	86/168 (51,2)	111/177 (62,7)	81/173 (46,8)
p^a	< 0,001	0,439	0,002	s.o.
Phénomène d'augmentation (%)				
Prise pour 40 semaines	2/59 (3,4)	1/58 (1,7)	2/57 (3,5)	s.o.
Prise pour 52 semaines	3/176 (1,7)	11/167 (6,6)	16/178 (9,0)	s.o.
Total	5/235 (2,1)	12/225 (5,3)	18/235 (7,7)	s.o.

Abréviations : CGI-I : Clinical Global Impression of Improvement; IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %; IRLS : International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale; PGB : prégabaline; PMX : pramipexole; s.o. : sans objet

^aLes valeurs de p sont pour la comparaison de la prégabaline au placebo. Les valeurs de p pour la comparaison du pramipexole au placebo ne sont fournies qu'à titre indicatif.

^bPatients ayant signalé une amélioration notable ou très notable de leurs symptômes.

Grille d'évaluation critique

LES RÉSULTATS SONT-ILS VALABLES?
Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire aux groupes de traitement? OUI. Au début de l'étude, les patients ont été répartis selon un ratio 1:1:1:1 pour recevoir de la prégabaline 300 mg, du pramipexole 0,25 mg, du pramipexole 0,5 mg ou un placebo. À la semaine 12, les patients du groupe placebo étaient répartis de façon aléatoire dans un des trois bras de traitement actif pour le restant de l'étude (jusqu'à 52 semaines).
Les conclusions de l'étude tiennent-elles compte de tous les patients ayant participé à l'étude? OUI. Tous les patients ayant reçu au moins une dose des traitements ont été inclus dans les analyses.
Le suivi des patients a-t-il été mené à terme? OUI. Le suivi s'est déroulé jusqu'à la fin de l'étude (52 semaines). À 52 semaines, un total de 695 patients sur les 719 patients initiaux ont pu être évalués pour l'augmentation des symptômes, ce qui représente une perte minimale au suivi de 3 %. Il est également important de se rappeler que tous les patients ont subi une évaluation initiale d'une semaine qui avait pour but d'exclure les patients qui répondaient bien au placebo. L'étude ne mentionne pas le nombre de patients exclus pour cette raison.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe dans lequel ils avaient été répartis de façon aléatoire (intention de traiter)? OUI. L'analyse en intention de traiter est adéquate pour évaluer la supériorité d'un traitement.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concerné? OUI. Pendant toute la durée de l'étude le traitement s'est fait à l'insu des patients, des cliniciens évaluateurs et des expérimentateurs à l'aide d'une méthode triple placebo. L'apparence de tous les traitements était similaire.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude? OUI. Les caractéristiques des patients au début de l'étude, notamment la sévérité des symptômes, étaient similaires dans tous les groupes. Cependant, l'étude n'analyse pas la répartition des traitements antérieurs du syndrome des jambes sans repos des participants, ce qui pourrait avoir une répercussion sur l'incidence du phénomène d'augmentation, car un patient qui a déjà reçu un traitement par pramipexole pourrait courir le risque de voir ses symptômes augmenter s'il reçoit de nouveau un traitement par pramipexole.
Les groupes ont-ils été traités de manière égale à l'extérieur du cadre de recherche? Les informations fournies par les auteurs ne nous permettent pas de répondre à cette question.
QUELS SONT LES RÉSULTATS?
Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement? Premièrement, par rapport au placebo, la prégabaline a permis une plus grande diminution du score IRLS (différence de 4,5 points). Deuxièmement, une plus grande proportion de patients du groupe prégabaline ont rapporté une amélioration notable ou très notable des symptômes par rapport aux patients du groupe placebo (respectivement 71,4 % et 46,8 %; $p < 0,001$). Troisièmement, après 52 semaines de traitement, le phénomène d'augmentation s'est avéré moins fréquent dans le groupe prégabaline (1,7 %) que dans les groupes pramipexole (respectivement 6,6 % et 9,0 % dans les groupes pramipexole 0,25 mg et 0,5 mg). La différence observée entre le groupe prégabaline et le groupe pramipexole 0,5 mg était statistiquement significative.
Quelle est la précision de l'effet évalué? Bonne. Les intervalles de confiance sont étroits.
LES RÉSULTATS VONT-ILS M'ÊTRE UTILES DANS LE CADRE DE MES SOINS PHARMACEUTIQUES?
Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients? OUI et NON. La population de l'étude était relativement jeune, présentait une bonne fonction rénale et peu de comorbidités majeures (critères d'exclusion stricts). Dans la pratique, les patients rencontrés ne répondent pas tous à ces critères. De plus, la dose de prégabaline est élevée pour une population âgée. L'étude montre d'ailleurs qu'une dose de 300 mg n'est pas toujours bien tolérée, avec un taux d'abandon du traitement de 27,5 % dans le groupe prégabaline.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération? OUI. En plus d'avoir évalué le score de l'IRLS quantifiant la sévérité des symptômes, l'étude a également évalué comment les patients percevaient leur maladie à l'aide de l'échelle CGI-I. Par contre, l'étude n'a pas recherché les effets secondaires de façon systématique, mais attendait plutôt qu'ils soient rapportés par les patients. Par conséquent, la fréquence réelle des effets secondaires pourrait être sous-estimée. L'étude a également surveillé l'apparition d'idées suicidaires, un effet secondaire très rare de la prégabaline. Cependant, il aurait été intéressant d'étudier l'efficacité et l'innocuité du traitement selon l'âge des patients. L'évaluation de l'objectif primaire d'efficacité avait lieu à 12 semaines, ce qui peut sembler trop tôt pour juger de l'efficacité à long terme. Toutefois, l'augmentation des symptômes a été évaluée à 52 semaines, ce qui représente une durée d'évaluation adéquate. De plus, un objectif secondaire examinait également l'efficacité à 52 semaines, ce qui pourrait constituer une indication de l'efficacité probable à long terme du traitement.
Est-ce que les avantages obtenus sont cliniquement significatifs? OUI. Premièrement, la réduction observée de 4,5 points du score IRLS dans le groupe prégabaline semble cliniquement significative. En effet, selon la documentation scientifique, un changement de score doit être supérieur ou égal à 3,16 pour être considéré comme cliniquement significatif ⁹ . Deuxièmement, un nombre plus élevé de patients du groupe prégabaline ont vu leurs symptômes s'améliorer de façon cliniquement significative à la douzième semaine, par rapport aux autres groupes. Troisièmement, moins de 2 % des patients du groupe prégabaline traité pour 52 semaines ont souffert du phénomène d'augmentation au cours de l'étude, comparativement à 9 % des patients du groupe pramipexole 0,5 mg. Cet avantage est très pertinent d'un point de vue clinique, car le phénomène d'augmentation représente une importante limite actuelle du traitement du syndrome des jambes sans repos.

Discussion

Le traitement du syndrome des jambes sans repos repose aussi bien sur des mesures non pharmacologiques que sur la pharmacothérapie. Par contre, l'usage de médicaments semble plus répandu que la mise en route de thérapies physiques ou comportementales⁵. La prégabaline représente ainsi une solution de rechange intéressante à l'arsenal thérapeutique limité du syndrome des jambes sans repos. Globalement, cette

étude d'Allen et coll. présente une bonne validité interne, mais sa validité externe est discutable.

L'étude possède une méthodologie solide et un nombre considérable de patients y a participé, quoique la taille d'échantillon obtenue fût légèrement inférieure à celle calculée pour la puissance statistique. De plus, le choix des mesures d'efficacité était adéquat. En effet, le IRLS et le CGI-I sont les deux outils de mesure les plus utilisés

dans les études sur le traitement du syndrome des jambes sans repos. Le choix du comparateur actif est également adéquat, sachant que le pramipexole semble plus efficace que le ropinirole¹⁰. Cette étude démontre que la prégabaline est supérieure au placebo pour l'amélioration du score IRLS à 12 semaines et qu'elle est associée à une plus faible augmentation des symptômes que le pramipexole 0,5 mg après 52 semaines.

Les résultats de l'étude laissent entendre que le phénomène d'augmentation des symptômes serait iatrogénique et lié à l'usage des médicaments dopaminergiques, puisqu'il s'observait plus fréquemment dans le groupe pramipexole que dans le groupe prégabaline. Ainsi, ce phénomène ne serait pas uniquement dû à l'évolution naturelle de la maladie. Le phénomène d'augmentation serait également proportionnel à la dose de l'agent dopaminergique ainsi qu'à la durée du traitement.

Le seuil de non-infériorité était établi à trois points sur l'échelle IRLS. Une méta-analyse de 2008 rapportait que la différence de score IRLS entre les agonistes dopaminergiques et le placebo devait être égale ou supérieure à 3,16 pour percevoir un changement clinique^{10,11}. La différence de -4,5 points observée sur l'échelle IRLS entre la prégabaline et le placebo semble donc représenter un gain cliniquement significatif.

Cette étude présente certaines limites. Pour commencer, les raisons des exclusions ne sont pas fournies. Il est donc difficile de juger s'il y a eu une influence quelconque des expérimentateurs ou des cliniciens sur le recrutement. De plus, l'étude n'a pas évalué certains facteurs confondants, comme l'exercice physique dont l'efficacité est pourtant reconnue⁶. De surcroît, l'étude n'a pas rapporté l'observance du traitement médicamenteux. L'augmentation des doses de prégabaline était également très rapide, avec une dose de départ de 75 mg et l'atteinte de la dose cible de 300 mg à 10 jours. Cela peut expliquer en partie la fréquence des effets secondaires rapportés et le taux élevé d'abandon thérapeutique. En effet, les taux d'arrêt du traitement médicamenteux observés dans cette étude étaient supérieurs à ceux obtenus dans les études de mise en marché, mais les types d'effets secondaires étaient ceux attendus^{12,13}. En outre, l'exclusion des patients qui avaient bien répondu au placebo dans la semaine précédant la répartition aléatoire est discutable, puisque l'effet placebo est très important dans le traitement de cette affection. Une méta-analyse publiée en 2008 montre en effet que le placebo serait associé à un taux de réponse de 40 % et à une diminution du score IRLS de 1,48 points¹⁴. Toutefois, cette variable aurait affecté tous les bras de traitement dans le même sens, en supposant que la répartition aléatoire ait bien fonctionné. Malgré tout, l'inclusion d'un bras placebo dans l'étude a permis de considérer la portée de l'effet placebo. Pour terminer, Pfizer,

fabricant de la prégabaline, finançait l'étude et a participé à la rédaction du protocole et de l'article.

Malgré les résultats positifs de cette étude, la dose de prégabaline employée est difficilement généralisable à la population souffrant du syndrome des jambes sans repos. En effet, le syndrome des jambes sans repos est souvent associé à une insuffisance rénale ou à une forte urémie, et il affecterait entre 25 et 40 % des patients sous dialyse^{4,15}. Étant donné qu'en pratique, la dose maximale prescrite aux personnes âgées est généralement inférieure à la dose adulte afin de minimiser les effets néfastes de la prégabaline sur le système nerveux central, l'éventail de doses diminue considérablement en cas d'insuffisance rénale associée à un âge avancé^{16,17}. Il est important de noter que cette étude excluait les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique et que la population de l'étude avait un âge moyen d'environ 54 ans. Il aurait été intéressant d'inclure dans l'étude la dose de 150 mg de prégabaline, qui avait également fait preuve d'une bonne efficacité dans une étude du même auteur en 2010⁷.

Pour conclure, cette étude a démontré une efficacité statistiquement supérieure et cliniquement significative de la prégabaline par rapport au placebo. Elle a également fait preuve d'une supériorité de la prégabaline face au pramipexole 0,25 mg, mais pas face au pramipexole 0,5 mg. De plus, la prégabaline a été associée à une incidence plus faible du phénomène d'augmentation comparativement au pramipexole. Toutefois, la prégabaline a présenté un plus lourd profil d'effets secondaires, qui n'est pas sans risques. Cette étude met donc en évidence une nouvelle option dans l'arsenal thérapeutique du syndrome des jambes sans repos pour des patients nécessitant une individualisation de la thérapie.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts actuel ou potentiel en relation avec le présent article.

Remerciements

Cet article a été réalisé dans le cadre du cours *Communication scientifique* de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal. Les auteurs en remercient les responsables et les collaborateurs. Une autorisation écrite a été obtenue de ces personnes.

Références

1. Allen RP, Chen C, Garcia-Borreguero D, Polo O, DuBrava S, Miceli J et coll. Comparison of pregabalin with pramipexole for restless legs syndrome. *N Engl J Med* 2014;370:621-31.
2. Ferini-Strambi L, Marelli S. Pharmacotherapy for restless legs syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:1127-38.
3. Rios Romenets S, Postuma RB. Treatment of restless legs syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2013;15:396-409.
4. Allen RP, Earley CJ. Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features. *J Clin Neurophysiol* 2001;18:128-47.
5. Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, Rowley JA, Zak RS, Casey KR et coll. Update to the AASM Clinical Practice Guideline: 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* 2012;35:1037-62.
6. Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohnen R, O'Keeffe S, Trenkwalder C, Hogl B et coll. 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.
7. Allen R, Chen C, Soaita A, Wohlberg C, Knapp L, Peterson BT et coll. A randomized, double-blind, 6-week, dose-ranging study of pregabalin in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med* 2010;11:512-9.
8. Garcia-Borreguero D, Larrosa O, Williams AM, Albares J, Pascual M, Palacios JC et coll. Treatment of restless legs syndrome with pregabalin: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 2010;74:1897-904.
9. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP et coll. International Restless Legs Syndrome Study Group. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121-32.
10. Quilici S, Abrams KR, Nicolas A, Martin M, Petit C, Llieu PL et coll. Meta-analysis of the efficacy and tolerability of pramipexole versus ropinirole in the treatment of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2008;9:715-26.
11. Allen RP. Minimal clinically significant change for the International Restless Legs Syndrome Study Group Rating Scale in clinical trials is a score of 3. *Sleep Med* 2013;14:1229.
12. Pfizer. Monographie de la prégabaline (Lyrica). Kirkland, Québec. Octobre 2014.
13. Boehringer Ingelheim. Monographie du pramipexole (Mirapex). Burlington, Ontario. Novembre 2012.
14. Fulda S, Wetter TC. Where dopamine meets opioids: a meta-analysis of the placebo effect in restless legs syndrome treatment studies. *Brain* 2008;131:902-17.
15. Fondation canadienne du rein. Quelques faits au sujet du syndrome des jambes sans repos (SJSR). [en ligne] <http://www.kidney.ca/document.doc?id=724> (site visité le 18 juin 2014).
16. Merle L, Laroche ML, Dantoine T, Charnes JP. Predicting and preventing adverse drug reactions in the very old. *Drugs Aging* 2005;22:375-92.
17. Bressler R, Bahl JJ. Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1564-77.