

LE MONITEUR des pharmacies

ISSN0026-9689 - Cahier 2 - n° 3359 du 6 mars 2021 - Ne peut être vendu séparément

lemoniteurdespharmacies.fr

La maladie de Parkinson

suçoki - istock

FORMATION

ORDONNANCE

P. 2 PATHOLOGIE

La maladie de Parkinson en quatre questions

Par Maïtena Teknetzian, pharmacienne enseignante en institut de formation en soins infirmiers (IFSI), en collaboration avec le Pr Luc Defebvre, responsable du service de neurologie et pathologie du mouvement, centre expert Parkinson, centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille (Nord)

Physiopathologie et pharmacodynamie

Par Maïtena Teknetzian et Patricia Willemin, pharmaciennes

P. 6 THÉRAPEUTIQUE

Comment traiter la maladie de Parkinson ?

Par Patricia Willemin, pharmacienne, en collaboration avec la D^{re} Anne-Gaëlle Corbillé, praticienne hospitalière contractuelle, clinique neurologique, hôpital Laennec, CHU de Nantes (Loire-Atlantique)

Point de vue

Pr Luc Defebvre, interrogé par Maïtena Teknetzian

P. 12 ANALYSE D'ORDONNANCE

M^{me} V., atteinte de la maladie de Parkinson depuis 13 ans

Par Solange Liozon, en collaboration avec la D^{re} Tatiana Witjas, neurologue, hôpital de la Timone, Marseille (Bouches-du-Rhône)

P. 14 ACCOMPAGNER LE PATIENT

Par Bérangère Balaj-Leroy, pharmacienne, en collaboration avec le D^r Pascal Giuliani, médecin gériatre à Cannes (Alpes-Maritimes)

Coordination : Alexandra Blanc et Maïtena Teknetzian, pharmaciennes.
Rédaction en chef : Laurent Lefort. Secrétariat de rédaction : Anthony Le Breton.
Maquette : Laurence krief

La maladie de Parkinson en quatre questions

Au deuxième rang des maladies neurodégénératives, après la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson a des répercussions fonctionnelles, mais aussi psychiques et sociales.

LES CHIFFRES

- 200 000 parkinsoniens en France et 5 millions dans le monde.
- 25 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année en France.
- Deuxième cause de handicap moteur chez le sujet âgé après les accidents vasculaires cérébraux et deuxième maladie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer.
- Age moyen d'apparition des troubles moteurs : 58 ans.
- La prévalence augmente avec l'âge et est supérieure chez les hommes.
- 36 % des parkinsoniens ne tremblent pas.

1 DE QUOI S'AGIT-IL ?

- La maladie de Parkinson est liée à une dégénérescence des neurones dopaminergiques impliqués dans le contrôle des mouvements. Son étiologie exacte reste méconnue à ce jour.
- Elle aurait une origine multifactorielle combinant des facteurs environnementaux (exposition répétée sur plusieurs années à certains pesticides ou herbicides – expliquant une forte prévalence en milieu rural – ou aux métaux lourds) et génétiques. Des formes héréditaires ont pu être isolées. Si celles-ci ne concernent que 5 % des patients, la notion d'antécédents familiaux de maladie Parkinson est assez fréquente (près de 15 % des cas).

2 QUELS SONT LES SIGNES CLINIQUES ?

Signes avant-coureurs ou prodromes de la maladie

Les premiers signes peuvent être trompeurs et précèdent de plusieurs années les signes moteurs : perte d'odorat (anosmie), cauchemars, syndrome dépressif, syndrome algique, apathie, fatigabilité, difficulté à se concentrer, constipation. Ils devront être recherchés lors de l'anamnèse.

Troubles moteurs

Les symptômes moteurs, amenant à une consultation et au diagnostic, apparaissent lorsque 50 à 70 % des neurones dopaminergiques sont détruits.

Tremblement de repos

Le tremblement n'est présent que chez deux tiers des patients. Chez ceux-ci, c'est souvent le premier symptôme. Lent et irrégulier, il survient au repos. Il disparaît lors des mouvements volontaires et pendant le sommeil, mais est majoré par l'émotion ou l'effort mental. Unilatéral ou asymétrique, il est parfois décrit comme une sensation de tremblement intérieur au début de la maladie. Il débute classiquement aux membres supérieurs et concerne surtout le pouce et l'index, évoquant un geste « d'émiettement du pain » ou « du semeur », mais aussi le poignet, donnant l'impression que le patient « bat le tambour ». Il peut toucher aussi le pied, les lèvres, le menton et épargne classiquement la tête.

Akinésie

Symptôme le plus répandu, l'akinésie est une réduction de la motricité automatique et volontaire, associant lenteur, rareté et diminution de l'amplitude des mouvements. Elle se traduit par une pauvreté de la gestualité spontanée, une **amimie**, une micrographie. Le patient a du mal à effectuer des mouvements alternatifs rapides (comme battre une omelette). La marche se fait « à petits pas » avec une réduction, voire la perte, du ballant du bras.

Hypertonie

C'est une augmentation du tonus musculaire, induisant douleurs et raideur. Elle concerne généralement la colonne vertébrale et la nuque (expliquant la posture crispée, voûtée en avant avec la tête baissée), mais aussi les membres. À l'examen clinique, elle se traduit par le signe de la « roue dentée » : les mouvements sont saccadés, réalisés par à-coups.

Troubles non moteurs

- Ils apparaissent à des degrés variables et certains peuvent être aggravés par les traitements.
- Il s'agit de troubles végétatifs (hypersialorrhée – majorée par la perte du mouvement automatique de déglutition –, hyper-sudation, urgence mictionnelle, constipation, hypotension orthostatique, etc.), de troubles du sommeil (50 % des patients souffrent d'insomnie chronique), de somnolence diurne (induite notamment par les agonistes dopaminergiques), de fatigue, de douleurs, de troubles de l'humeur (anxiété et dépression concernent 50 % des patients) et d'apathie.

3

COMMENT EST ÉTABLI LE DIAGNOSTIC ?

- Le diagnostic est essentiellement clinique et repose sur la présence d'au moins deux des trois signes moteurs caractéristiques : tremblement de repos, akinésie et hypertonie. Le caractère unilatéral et asymétrique des symptômes est caractéristique.
- Le diagnostic différentiel consiste à distinguer une véritable maladie de Parkinson d'un syndrome parkinsonien : syndrome parkinsonien iatrogène (induit par les neuroleptiques), démence à corps de Lewy, syndromes parkinsoniens vasculaires, paralysie supranucléaire progressive (dégénérescence du tronc cérébral et du cervelet avec signes parkinsoniens et ophtalmoplégie), atrophie multisystématisée (maladie neurodégénérative avec symptômes parkinsoniens, cérébelleux et pyramidaux), maladie de Wilson chez les sujets jeunes (maladie autosomique récessive caractérisée par une accumulation de cuivre lésant le système nerveux), etc.
- La réponse favorable aux antiparkinsoniens (notamment à la dopathérapie) pendant au moins 5 ans permet de confirmer le diagnostic et d'exclure les autres syndromes parkinsoniens.
- Les examens d'imagerie peuvent être pratiqués au cas par cas : ils n'apportent pas de renseignements spécifiques d'une maladie de Parkinson, mais permettent d'exclure les syndromes parkinsoniens. Les examens biologiques restent normaux.

4

COMMENT LA MALADIE ÉVOLUE-T-ELLE ?

Après l'apparition des signes moteurs, une fois le diagnostic établi et un traitement entrepris, la maladie évolue en trois phases à une vitesse variable d'un patient à l'autre. L'échelle **MDS-UPDRS** est utilisée pour surveiller son évolution.

ANTONIA, 74 ANS, COUTURIÈRE À LA RETRAITE

« Quand le diagnostic a été posé, cela a été un véritable choc, même si je m'en doutais un peu. En effet, j'étais devenue maladroite dans les gestes précis, j'avais l'impression que mon côté gauche devait tirer le côté droit qui tremblait. J'étais fatiguée, je ressentais le besoin de dormir en journée et je dormais mal la nuit. On a alors anticipé le futur, et on a aménagé une chambre au rez-de-chaussée de notre maison. Au début, les médicaments me donnaient des nausées, mais le neurologue a adapté les doses et depuis ça va mieux. Je n'ai presque plus de tremblement. Depuis 3 ans, je suis des séances de kiné 1 à 2 fois par semaine. C'est épuisant sur le coup, mais j'en ressens un bénéfice. Je souffre aussi de fuites urinaires qui limitent vraiment mes sorties. »

L'ESSENTIEL

- L'étiologie exacte de la maladie de Parkinson est encore méconnue à ce jour.
- Il s'agit d'une maladie neurodégénérative associant des troubles moteurs (tremblement de repos, akinésie, hypertonie) et des troubles non moteurs (troubles végétatifs, du sommeil, cognitifs, douleurs, etc.).
- Le tremblement est absent chez un tiers des patients.

La « lune de miel »

Le traitement permet un contrôle satisfaisant des symptômes tout en étant relativement bien toléré. Cette phase d'équilibre dure en moyenne 5 à 8 ans.

La phase de complications motrices

Ces complications sont liées à la pathologie qui s'aggrave, mais aussi au traitement qui devient plus difficile à équilibrer et dont l'efficacité fluctue (on parle de fluctuations motrices d'efficacité). Le traitement peut induire des **dyskinésies** s'observant quand les concentrations plasmatiques de médicaments s'élèvent (au début de dose) ou sont au maximum (aux pics de dose). Les fluctuations motrices sont à l'origine de la réapparition de signes parkinsoniens, parfois imprévisible (**effet on/off**) ou prévisible (akinésie en fin de dose ou matinale).

La phase de déclin

Cette phase avancée de la pathologie est marquée par un déclin moteur et cognitif. Les signes axiaux (perte d'équilibre, chutes, dysarthrie, troubles de déglutition, etc.) sont de plus en plus présents. Les troubles de la marche sont plus importants, avec l'apparition de la **festination** et du **freezing**. Peu à peu, la marche devient impossible. Les troubles de l'articulation entravent la communication. Les troubles végétatifs empirent. Des troubles cognitifs démentiels se développent avec des hallucinations visuelles, auditives ou sensorielles aggravées par les traitements. ■

AMIMIE

Réduction de la mobilité du visage, indépendante de toute paralysie.

MDS-UPDRS

Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Scale. Cette échelle permet de mesurer l'évolution de la maladie en se fondant sur quatre items : la répercussion des troubles non moteurs sur la vie quotidienne, celle des troubles moteurs, un examen moteur et l'évaluation des complications liées au traitement.

DYSKINÉSIES

Mouvements anormaux involontaires et incontrôlés.

EFFET ON/OFF

Passage en quelques secondes d'un état moteur autonome (période *on*) à un état parkinsonien sévère (période *off*).

FESTINATION

Trouble postural consistant en un raccourcissement soudain de la longueur du pas, pouvant déséquilibrer le haut du corps et faire chuter le patient.

FREEZING

Blocage soudain des pieds au sol, avec piétinement sur place et difficulté pour démarrer la marche.

Physiopathologie et pharmacodynamie

La maladie de Parkinson résulte d'une dégénérescence des neurones dopaminergiques nigrostriés. Le traitement repose principalement sur l'utilisation de médicaments visant à augmenter les transmissions dopaminergiques striatales.

PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE PARKINSON

- La maladie de Parkinson résulte d'une dégénérescence prématurée, lente, progressive et définitive des neurones dopaminergiques du *locus niger* (ou substance noire, située au niveau du mésencéphale et devant son nom aux cellules riches en mélanine qui la constituent). Ces neurones agissent sur les noyaux du *striatum* (noyau caudé et *putamen*), qui contrôlent la motricité. Au début de la pathologie, un déséquilibre entre le système dopaminergique déficient et le système cholinergique fonctionnel est observé.
- Avec l'évolution de la maladie et l'extension des lésions à d'autres structures du mésencéphale, d'autres systèmes de neurotransmission vont être touchés : les systèmes

cholinergique (ce qui concourt à l'apparition de troubles cognitifs), noradrénergique (expliquant l'apathie) et sérotoninergique (entraînant les troubles de l'humeur).

- Le mécanisme exact du processus neurodégénératif n'est pas connu, mais dans les régions cérébrales affectées, on retrouve des dépôts insolubles d'une protéine neuronale et gliale, l' α -synucléine. Appelés corps de Lewy, ces dépôts participeraient au processus dégénératif. Ainsi la maladie de Parkinson partage certaines caractéristiques d'autres synucléinopathies (comme la démence à corps de Lewy ou l'atrophie multisystématisée), telles que la dysautonomie (dysfonctionnement du système nerveux végétatif) et la démence.

LES MÉDICAMENTS ANTIPARKINSONIENS

- L'étiologie exacte de la pathologie n'étant pas connue, le traitement de la maladie de Parkinson reste symptomatique et repose principalement sur l'utilisation de médicaments dopaminergiques. Ceux-ci visent à accroître les transmissions dopaminergiques en augmentant les taux de dopamine dans les fentes synaptiques ou en stimulant les récepteurs dopaminergiques.
- Les IMAO-B inhibent sélectivement la monoamine oxydase B (MAO B), enzyme responsable du catabolisme physiologique de la dopamine dans les fentes synaptiques. Les IMAO-B augmentent donc les taux de dopamine.
- La lévodopa (ou L-dopa) est un précurseur de la dopamine. Contrairement à celle-ci, elle est capable de franchir la barrière hématoencéphalique et de parvenir au *locus niger* et au *striatum*, au niveau desquels elle sera transformée en dopamine par la dopadécarboxylase (DDC). La lévodopa est systématiquement associée à un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique qui inhibe la conversion de lévodopa en dopamine avant qu'elle n'ait gagné le cerveau.

- Les inhibiteurs de la dopadécarboxylase, ne franchissant pas eux-même la barrière hématoencéphalique, inhibent la DDC uniquement au niveau périphérique. Ainsi, une plus grande quantité de lévodopa est disponible pour gagner la zone nigrostriée.

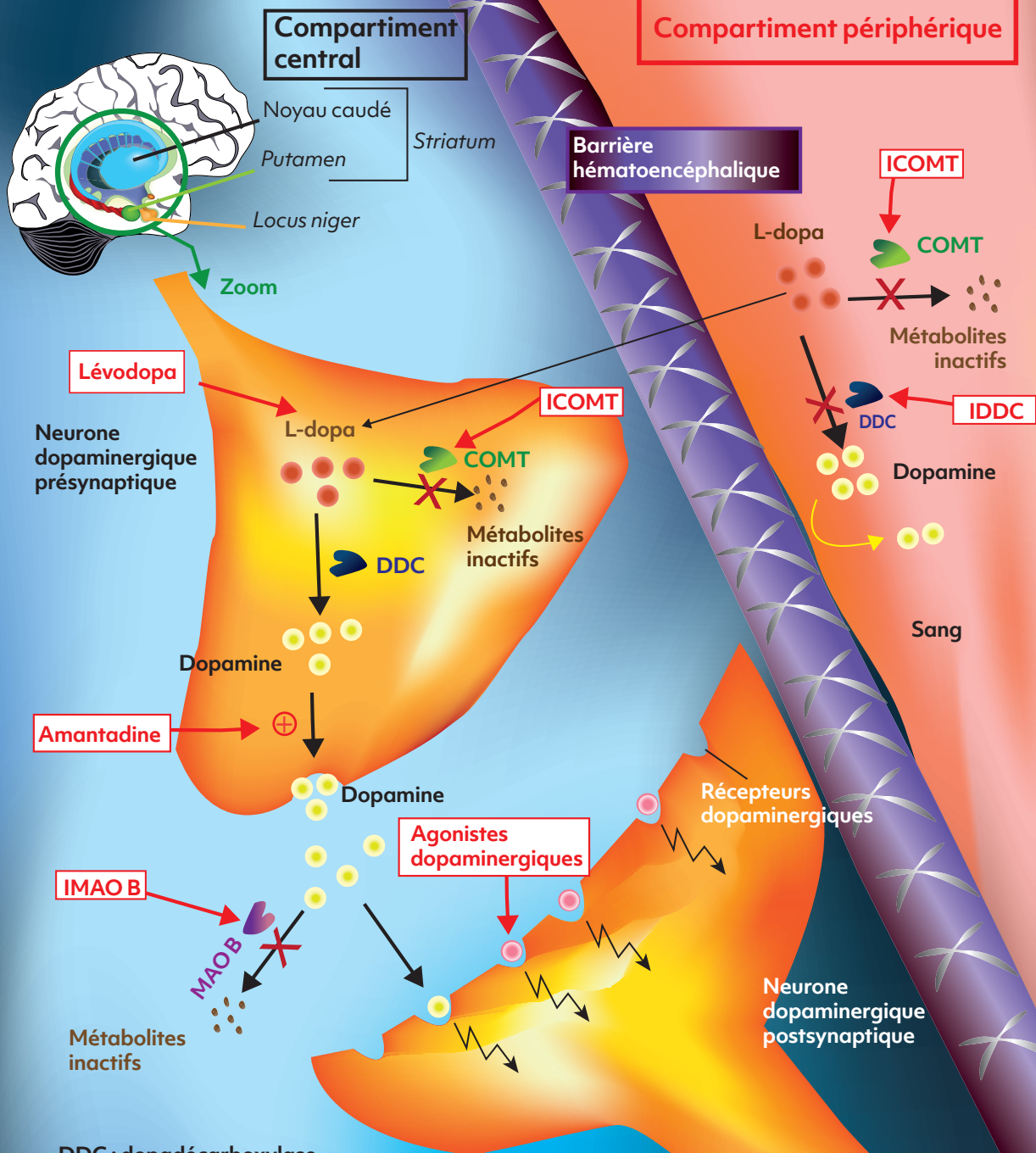
- Les ICOMT inhibent la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), enzyme responsable de la dégradation de la lévodopa en métabolites inactifs. Ils augmentent ainsi sa biodisponibilité et prolongent la réponse clinique à la lévodopa.

- L'amantadine, dont le mécanisme d'action est mal connu, provoquerait une libération de dopamine dans les fentes synaptiques au niveau du *striatum*.

- Les agonistes dopaminergiques stimulent directement les récepteurs dopaminergiques postsynaptiques.

- La place des anticholinergiques, mal tolérés chez un sujet âgé, est mineure. Les anticholinergiques tendent à corriger le déséquilibre entre les voies dopaminergiques et cholinergiques du *striatum*. Ils agissent essentiellement sur le tremblement. ■

Comment agissent les antiparkinsoniens dopaminergiques ?



DDC : dopadécarboxylase
 COMT : catéchol-O-méthyltransférase
 ICOMT : inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase
 IMAOB : inhibiteurs de la monoamine oxydase B
 IDDC : inhibiteurs de la dopadécarboxylase

Comment traiter la maladie de Parkinson ?

Le traitement antiparkinsonien, uniquement symptomatique, consiste à augmenter les transmissions dopaminergiques. La prise en charge, multidisciplinaire, vise aussi à corriger les troubles non moteurs.

STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

- La prise en charge globale et multidisciplinaire a pour objectif de contrôler le mieux possible les symptômes moteurs et non moteurs du patient pour améliorer la qualité de vie. L'activité physique ou la kinésithérapie, la rééducation orthophonique sont essentielles à la prise en charge.
- Les choix thérapeutiques dépendent à la fois de l'âge du patient, du degré de gêne fonctionnelle et de l'évolution de la maladie.

Pas ou peu de gêne fonctionnelle

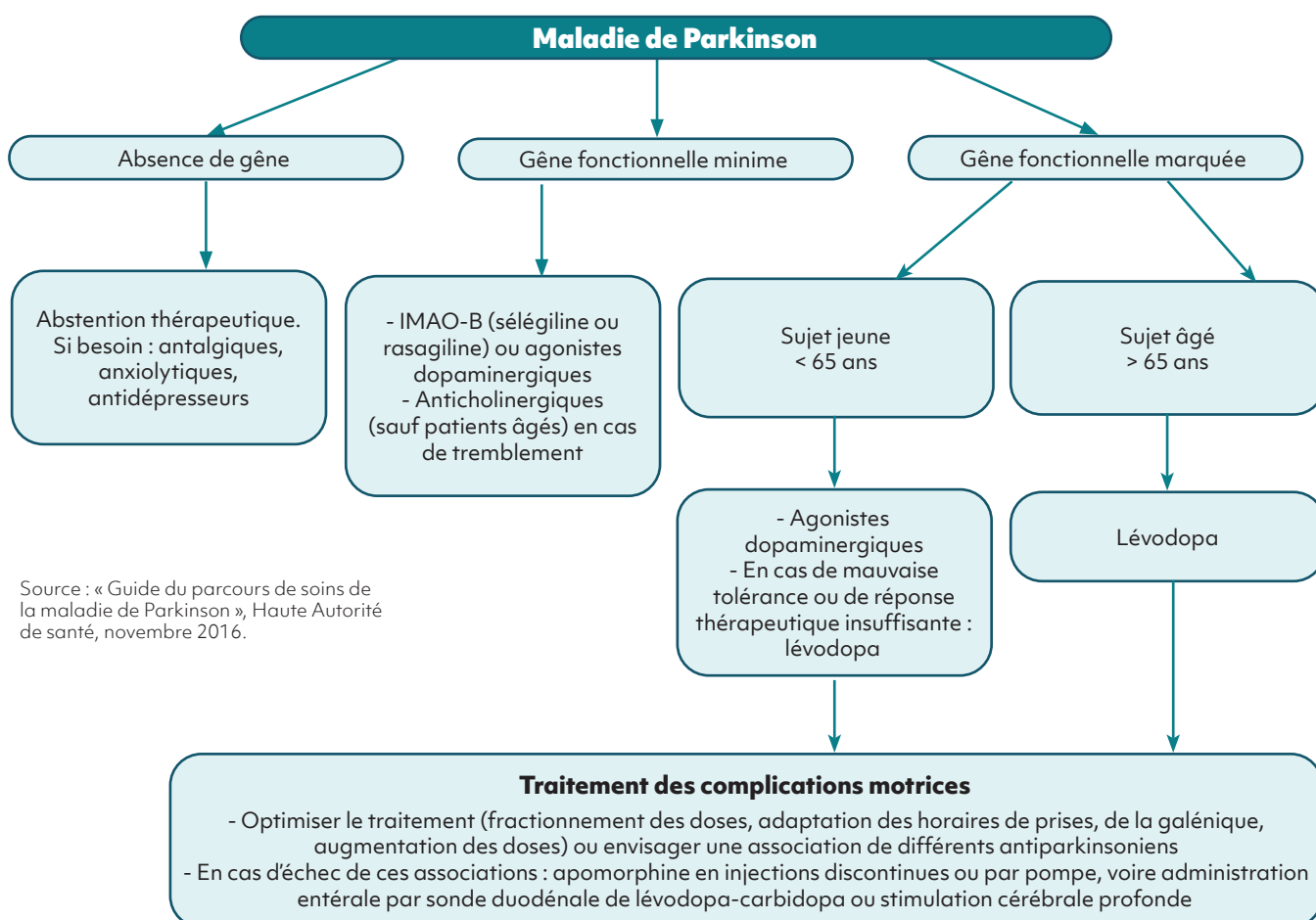
- En l'absence de retentissement moteur, les traitements médicamenteux anti-parkinsoniens ne sont pas indispensables.
- Lorsque la gêne est minime chez un sujet jeune, un inhibiteur de la monoamine-oxydase B (IMAO-B) peut être proposé (la rasagiline aurait en outre une action neuroprotectrice intéressante dans les stades précoces). En cas d'efficacité insuffisante, le traitement peut être remplacé par un agoniste dopaminergique.
- Les anticholinergiques sont actifs uniquement sur le tremblement. Leurs effets

indésirables atropiniques limitent leur utilisation chez les patients âgés.

Gêne fonctionnelle marquée

- L'âge du patient conditionne le traitement à délivrer :
 - Chez le sujet jeune (moins de 65 ans), en l'absence de contre-indication, les agonistes dopaminergiques par voie orale ou transdermique sont privilégiés. Excepté en cas d'intolérance, le recours à la dopathérapie doit être retardé le plus longtemps possible pour éviter l'apparition plus précoce des complications motrices liées au

PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE DE PARKINSON



Source : « Guide du parcours de soins de la maladie de Parkinson », Haute Autorité de santé, novembre 2016.

traitement. Celles-ci s'expliquent par des modifications de la cinétique de la dopamine liée à la dégénérescence inéluctable des neurones dopaminergiques qui libèrent de moins en moins de dopamine endogène et dont les capacités de stockage présynaptiques de dopamine exogène (via la dopathérapie) diminuent. Ces modifications sont à l'origine de fluctuations d'efficacité avec des risques de dyskinésies aux pics de dose ou d'akinésies en fin de dose. Après quelques années d'évolution, en cas de réponse thérapeutique insuffisante, les agonistes seront associés ou remplacés par la lévodopa.

- Chez le sujet âgé (plus de 65 ans), la lévodopa est utilisée en première intention, car elle induit moins de troubles cognitifs ou psychiatriques que les agonistes dopaminergiques. C'est le traitement de référence le plus efficace sur les troubles moteurs.

- Les traitements doivent débuter à doses minimales efficaces et être augmentés progressivement. Ils ne doivent pas être interrompus brutalement au risque de provoquer une akinésie aiguë ou un **pseudosyndrome malin des neuroleptiques**.

Au stade des complications motrices

- Avant toute intensification thérapeutique, il est nécessaire d'optimiser la dopathérapie : fractionnement de la dose quotidienne en augmentant la fréquence des prises, adaptation des horaires de prise (à distance des repas), modification de la forme galénique (prescription d'une forme dispersible ayant un délai d'action plus court ou, en cas d'akinésie nocturne, d'une forme à libération prolongée le soir).
- En cas d'efficacité insuffisante, l'ajout à la dopathérapie d'un agoniste dopaminergique (permet de raccourcir la durée des phases *off*) ou d'un ICOMT (augmentation de la durée des épisodes *on*) ou d'IMAO (amélioration du *freezing*) est envisagé. Ces associations permettent souvent de réduire les doses de lévodopa. L'amantadine peut être efficace sur les dyskinésies.
- Lors de blocages sévères, l'apomorphine (agoniste dopaminergique administré en injection sous cutanée ou par pompe) permet une correction rapide des symptômes *off*.
- En cas d'échec, des traitements invasifs peuvent être envisagés : stimulation cérébrale profonde, administration entérale de

VIGILANCE !

Les principales contre-indications des traitements sont :

Lévodopa : psychose grave, confusion mentale, glaucome à angle fermé ou accidents cardiaques avec angor et troubles du rythme récents.

Piribédil : infarctus du myocarde à la phase aiguë.

Bromocriptine : antécédent de fibrose pulmonaire, valvulopathies cardiaques.

Ropinirole : insuffisance hépatique, insuffisance rénale sévère sans hémodialyse régulière.

Apomorphine : troubles psychiques, confusion, insuffisance respiratoire.

Inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase (ICOMT) : insuffisance hépatique ou élévation des transaminases (tolcapone), antécédents de syndrome malin des neuroleptiques ou de rhabdomyolyse non traumatique, dyskinésies sévères (tolcapone).

Inhibiteur de la monoamine-oxydase B (IMAO-B) : antécédents de maladie de rétinopathie ou d'uvéïte (safinamide), insuffisance hépatique sévère (safinamide, rasagiline), ulcère duodénal ou gastrique (sélégiline).

Duodopa (lévodopa-carbidopa) par sonde duodénale permanente.

- Les signes axiaux peuvent compliquer l'évolution de la maladie et ne pas être améliorés par la dopathérapie. Le traitement est alors essentiellement rééducatif : kinésithérapie et orthophonie.

Troubles non moteurs

Le traitement des troubles non moteurs liés à la maladie ou aux traitements fait partie intégrante de la prise en charge.

- Nausées et vomissements : seul un traitement préventif par dompéridone (antagoniste dopaminergique ne passant pas la barrière hématoencéphalique) peut être instauré en l'absence de contre-indications cardiaques.

- Hypotension orthostatique : elle est prévenue par un lever progressif, des apports hydriques suffisants, le port de bas de compression de classe II ou de ceinture abdominale et, si nécessaire, par un traitement symptomatique (midodrine Gutron).

- Troubles psychotiques : les hallucinations sont difficiles à traiter, les neuroleptiques étant proscrits (risque d'aggravation du tableau parkinsonien) à l'exception de la clozapine qui seule possède une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication du fait de sa faible affinité pour les récepteurs dopaminergiques nigrostriés. Sa prescription nécessite une surveillance de la numération et formule sanguines (NFS) hebdomadaire pendant 18 semaines, puis 1 fois par mois en raison du risque d'agranulocytose.

- Dépression : soutien psychologique, inhibiteurs sélectifs des récepteurs de la sérotonine, ainsi que ceux de la sérotonine et de

la noradrénaline (ISRS et IRSNA), sauf sous IMAO-B en raison du risque de **syndrome sérotoninergique**. L'utilisation des antidépresseurs tricycliques est limitée par le risque d'effets indésirables (hypotension orthostatique, confusion, hallucinations). Un traitement par IMAO-B rend délicate la prescription d'antidépresseurs du fait du risque d'interactions médicamenteuses.

- Troubles cognitifs : la rivastigmine (anticholinestérasique) possède une AMM dans le traitement symptomatique des démences légères à modérées chez les patients parkinsoniens, mais n'est plus remboursée depuis août 2018.

- Troubles mictionnels : en cas d'hyperactivité vésicale, des anticholinergiques urinaires peuvent être prescrits. D'autre part, le mirabégron (Betmiga), agoniste des récepteurs β_3 -adrénergiques, dénué d'effets anticholinergiques constitue une alternative (en l'absence d'hypertension sévère).

- Douleurs : le traitement des douleurs fait appel à la kinésithérapie et à la pratique d'exercices physiques doux mais réguliers. Le recours aux antalgiques peut être nécessaire (prudence toutefois avec les opiacés qui peuvent majorer la constipation ou la somnolence et attention au tramadol qui interagit avec les IMAO-B).

PSEUDOSYNDROME MALIN DES NEUROLEPTIQUES

Associant altération de la conscience, rigidité musculaire généralisée, hyperthermie et dysautonomie, il est à suspecter devant une aggravation des symptômes chez le patient parkinsonien fébrile.

SYNDROME SÉROTONINERGIQUE

Lié à l'association de deux médicaments ayant chacun des propriétés sérotoninergiques, il peut entraîner confusion, agitation, sudations, frissons, myoclonies, hyperthermie, diarrhée, tremblement.

... TRAITEMENTS

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase B (IMAO-B)

- La rasagiline (Azilect) et la sélégiline (Déprényl) sont indiquées seules en monothérapie en début de maladie en cas de gêne fonctionnelle minime ou associées à la lévodopa au stade des fluctuations motrices.
- En revanche, le safinamide (Xadago) doit toujours être employé en association à une dose stable de lévodopa et éventuellement à d'autres médicaments antiparkinsoniens.
- **Effets indésirables** : céphalées, syndrome confusionnel, troubles digestifs, hypotension, troubles du rythme cardiaque, élévation des transaminases (sélégiline), troubles du comportement favorisés par l'association de plusieurs dopaminergiques.
- **Interactions** : voir tableau ci-dessous.

L'association au millepertuis et au tramadol peut majorer le risque de syndrome sérotoninergique.

Agonistes dopaminergiques

- En raison de leur demi-vie plus longue que celle de la lévodopa, les agonistes dopaminergiques engendrent moins de complications motrices.
- La bromocriptine, dérivée de l'ergot de seigle, est moins utilisée car elle expose à un risque d'ischémie distale, de fibrose rétropéritonéale et pulmonaire et de valvulopathies cardiaques.
- Le piribédil, d'efficacité limitée, est également peu employé.
- La rotigotine administrée par voie transdermique permet une stimulation dopaminergique continue. Elle est très utile en cas de troubles de la déglutition.
- L'apomorphine, rapidement métabolisée par le foie et dont la biodisponibilité per os est quasi nulle, doit être administrée

en injection sous-cutanée. Son action rapide (en 2 à 10 minutes) mais courte (45 à 90 minutes) permet une correction très rapide des blocages imprévisibles.

- **Effets indésirables** : nausées, vomissements (par stimulation dopaminergique de l'*area postrema*), hypotension orthostatique et œdèmes de membres inférieurs (dus à une vasodilatation par stimulation de récepteurs périphériques vasculaires), troubles psychiques à type de somnolence, accès brutaux de sommeil, confusion, hallucinations visuelles, comportements compulsifs, addiction aux jeux, hyperphagie, achats compulsifs, hypersexualité (dus à une stimulation mésocorticolimbique et plus marquée qu'avec la lévodopa), troubles moteurs (dyskinésies aux pics de dose) ou akinésies (en fin de doses) plus faibles qu'avec la lévodopa. Troubles oculaires sous pramipexole (vision floue, diminution de l'acuité visuelle). Possible allongement de l'espace QT avec l'apomorphine.

PRINCIPALES INTERACTIONS

ASSOCIATION CONTRE-INDIQUÉE/ASSOCIATION DÉCONSEILLÉE

| Molécules | Médicaments associés | Risque |
|-----------------------------------|---|---|
| Tous les antiparkinsoniens | Neuroleptiques antiémétiques (métoclopramide, alizapride) | Antagonisme réciproque |
| | Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine), tétrabénazine | |
| Lévodopa | Antihypertenseurs à base de réserpine | Inhibition des effets de la lévodopa |
| Bromocriptine | Sympathomimétiques (pseudoéphédrine, éphédrine) | Hypertension artérielle |
| | Alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle vasoconstricteurs | Risque de vasoconstriction et de poussées hypertensives |
| | Macrolides (sauf spiramycine) | Augmentation des concentrations en bromocriptine |
| Entacapone, tolcapone | IMAO non sélectifs (iproniazide) IMAO-A (moclobémide) | Potentialisation des effets vasopresseurs |
| | Autres IMAO | Crise d'hypertension |
| IMAO-B | Triptans métabolisés par la MAO (almotriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan) | Vasoconstriction coronaire et HTA |
| | Bupropion | Syndrome sérotoninergique |
| | Fluoxétine, Fluvoxamine (rasagiline, safinamide) | |
| | Ephédrine et apparentés, Dextrométhorphan (rasagiline) | Hypertension artérielle Syndrome sérotoninergique |
| | Triptans non métabolisés par la MAO (naratriptan, frovatriptan) | Vasoconstriction coronaire et HTA |

Sources : base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr ; « Thésaurus des interactions médicamenteuses » de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), octobre 2020.
IMAO : inhibiteurs de la monoamine-oxydase ; HTA : hypertension artérielle.

Lévodopa

• Traitement de référence de la maladie de Parkinson, la lévodopa est une pro-drogue de la dopamine (laquelle ne peut pas franchir la barrière hématoencéphalique). La lévodopa doit être systématiquement associée à un inhibiteur périphérique de la dopadécarboxylase (carbidopa ou benserazide) qui évite sa conversion en dopamine avant qu'elle ne traverse la barrière hématoencéphalique. Celui-ci ne pénétrant pas dans le cerveau, il n'inhibe pas la dopadécarboxylase cérébrale.

• **Effets indésirables** : troubles digestifs, tels que nausées et vomissements (surtout à l'instauration du traitement ou lors des périodes d'ajustement des doses), anorexie, constipation, coloration des urines en noir, hypotension orthostatique, somnolence diurne excessive et accès de sommeil d'apparition soudaine (prudence au volant), troubles du comportement cependant moins fréquents qu'avec les agonistes dopaminergiques. Après quelques années les complications motrices apparaissent.

• **Interactions** : voir tableau ci-contre. Le fer diminuant l'absorption digestive de la lévodopa, il doit être pris à distance de la lévodopa (plus de 2 heures). La compétition digestive entre la lévodopa et les protéines alimentaires peut diminuer l'efficacité du traitement. Il est alors préférable de prendre la lévodopa 30 minutes à 1 heure avant ou 2 heures après le repas. Dans certains cas un régime protéique décalé (avec prise de protéines le soir) est envisagé sous surveillance médicale.

Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (ICOMT)

• Léntacapone et la tolcapone sont indiquées en association à la lévodopa essentiellement chez les patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose. Les ICOMT augmentent la biodisponibilité de la lévodopa. En raison du risque rare mais parfois mortel d'insuffisance hépatique aiguë, l'indication de la tolcapone est restreinte aux patients non répondeurs ou intolérants à l'éntacapone et sa prescription, réservée aux neurologues, nécessite une surveillance étroite de la fonction hépatique.

• **Effets indésirables** : douleurs abdominales et troubles du transit (diarrhées),



PR LUC DEFEBVRE, responsable du service de neurologie et pathologie du mouvement, centre expert Parkinson, centre hospitalier universitaire de Lille (Nord)

« La chirurgie stimulatrice est d'autant plus efficace qu'elle est pratiquée tôt dans l'évolution de la maladie »

En quoi consiste la stimulation électrique cérébrale profonde ? A quel type de patients parkinsoniens s'adresse-t-elle ?

La stimulation électrique cérébrale profonde consiste à implanter deux électrodes au niveau des noyaux subthalamiques. Elles sont reliées à une pile placée en position sous-costale par des « câbles » sous la peau. Le neurologue peut varier l'intensité et la fréquence des stimulations. Les électrodes restent en place à vie, et la pile est rechargeable par le patient lui-même. Quelque 25 centres en France pratiquent ces opérations et entre 400 et 500 patients sont opérés chaque année.

Cette chirurgie stimulatrice est indiquée chez les patients gênés par des fluctuations motrices et des dyskinésies, âgés de moins de 70 ans, sans déclin cognitif ni troubles psychiatriques. Il y a quelques années, on opérait les patients après 15 ans d'évolution de la maladie, mais aujourd'hui, on a tendance à le faire plus tôt, au bout de 10 ans, voire parfois moins car plus l'opération est précoce, plus la technique est efficace, permettant un meilleur contrôle des symptômes. La chirurgie stimulatrice permet de réduire d'au moins 50 % le traitement médicamenteux.

L'ESSENTIEL

- Il n'existe pas de traitement curatif de la maladie de Parkinson. Le traitement est uniquement symptomatique.
- Les patients parkinsoniens requièrent une prise en charge globale et multidisciplinaire.
- Le choix du traitement dépend de l'âge et de la gêne fonctionnelle du patient et doit être adapté au fur et à mesure de la maladie.

perte de poids, coloration brun rouge des urines pour l'éntacapone et jaune intense pour la tolcapone.

• **Interactions** : voir tableau ci-contre. Les sels de fer doivent être pris à 2 heures d'intervalle de l'éntacapone.

Autres antiparkinsoniens

Amantadine

• Elle est indiquée en monothérapie dans les formes débutantes en cas de gêne fonctionnelle minimale ou associée à la lévodopa pour son effet antidyskinétique.

• Elle doit être utilisée avec prudence en cas d'insuffisance rénale, d'antécédents psychiatriques ou de détérioration cognitive.

• **Effets indésirables** : vertiges, insomnies, nervosité, dépression, hallucinations, confusion, œdèmes périphériques, lésion cornéenne.

• **Interactions** : son association aux neuroleptiques antiémétiques est contre-indiquée, celle aux antipsychotiques (sauf clozapine) est déconseillée.

Anticholinergiques

• Le bipéridène (Akineton LP), le trihexyphénydyle (Parkinane, Artane) et la trospatépine (Lepticur) possèdent un effet antiparkinsonien modéré, prédominant sur le tremblement.

• Ils sont peu employés en raison de leurs effets indésirables : constipation, sécheresse buccale, rétention urinaire, troubles cognitifs, confusion en particulier chez les patients âgés.

• Ils sont davantage utilisés chez des sujets jeunes en correction de syndrome parkinsonien iatrogène induit par neuroleptiques.

• **Contre-indications** : adénome prostatique, glaucome par fermeture de l'angle, troubles cognitifs.

• **Interactions** : l'association à d'autres médicaments à effets atropiniques (antihistaminiques H1 sédatifs, antidépresseurs imipraminiques, scopolamine, etc.) doit prendre en compte le risque d'addition d'effets indésirables. ■

LES PRINCIPAUX MÉDICAMENTS DE LA MALADIE DE PARKINSON

| DCI | Spécialités/présentations | Posologie moyenne | A retenir |
|---|---|---|--|
| Lévodopa | | | |
| Lévodopa + bensérazide | Modopar - gélule S 62,5 (50/12,5 mg), 125 (100/25 mg) et 250 (200/50 mg) - gélules LP 125 (100/25 mg) - cp sécable dispersible 125 (100/25 mg) | - Posologie d'installation progressive en commençant par le dosage 62,5 mg - 3 à 4 fois par jour | - Prise au moins une demi-heure avant ou 1 heure après le repas - Ne pas ouvrir les gélules - Dissoudre le cp dispersible dans un demi-verre d'eau |
| Lévodopa + carbidopa | Sinemet S - cp 100/10 mg - cp sécable 250/25 mg - cp LP 100/25 mg et 200/50 mg | Posologie d'installation progressive jusqu'à 3 à 6 cp dosés à 250/25 mg par jour sans dépasser 8 cp par jour | - Prise des cp à la fin du repas et des cp LP au début des repas - Ne pas mâcher ni écraser les cp LP |
| Lévodopa + carbidopa + entacapone | Stalevo S cp 50/12,5/200 mg, 75/18,75/200 mg, 100/25/200 mg, 125/31,25/200 mg, 150/37,5/200 mg, 175/43,75/200 mg et 200/50/200 mg | 8 cp par jour au maximum de 175/43,75/200 mg ou 7 cp par jour de 200/50/200 mg | - Ne prendre qu'un seul cp par prise quel que soit le dosage - Prise pendant ou en dehors des repas |
| Agonistes dopaminergiques | | | |
| Pramipexole | Sifrol S - cp 0,18 mg et 0,7 mg - jour en 3 prises ou en une seule prise pour les cp LP | 0,264 mg par jour augmentée tous les 5 à 7 jours jusqu'à 3,3 mg par jour en 3 prises ou en une seule prise pour les cp LP | - Prise pendant ou en dehors des repas - Ne pas mâcher ni écraser les formes LP et les administrer chaque jour à la même heure |
| Ropinirole | Requip S - cp 0,25 mg, 0,50 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg - cp LP 2 mg, 4 mg, 8 mg | 3 à 9 mg par jour voire 24 mg par jour en 3 prises ou en 1 prise pour les cp LP | - Prise de préférence des cp au cours des repas pour améliorer la tolérance gastro-intestinale - Ne pas mâcher ni écraser les formes LP et les administrer chaque jour à la même heure avec ou sans nourriture |
| Rotigotine | Neupro dispositif transdermique 2 mg, 4 mg, 6 mg et 8 mg toutes les 24 heures | 2 à 16 mg toutes les 24 heures sur une peau propre, sèche et saine (abdomen, cuisse, hanche, flanc, épaule ou bras) | - Changer le dispositif chaque jour à la même heure - Varier les sites d'application - Retirer le patch en cas d'IRM (présence d'aluminium) |
| Apomorphine | Apokinson - stylo prérempli 30 mg/3 ml - Sol. pour perf. SC 5 mg/ml S | - Stylo : injection de 1 mg dans l'abdomen ou la cuisse - Augmentation par paliers de 1 mg avec un intervalle de 40 minutes entre 2 injections successives - De 1 à 12 injections par jour - Ne pas dépasser une dose totale de 100 mg par jour - Sol. pour perf. SC : 1 mg par heure augmentée progressivement éventuellement jusqu'à 7 mg par heure sans dépasser 100 mg par jour | - Ne pas utiliser si la sol. est verte - Stylo : à conserver 1 mois à moins de 25 °C après ouverture - Sol. pour perf. SC : à conserver à l'abri de la lumière |
| | Dopaceptin - Sol. injectable en cartouche 10 mg/ml - Sol. pour perf. SC 5 mg/ml | - Cartouche : entre 1 et 10 injections SC par jour (sans dépasser 10 mg par heure) dans l'abdomen ou la cuisse - Sol. pour perf. SC : 1 à 4 mg par heure sans dépasser 100 mg par jour. Modifier le site de perf. toutes les 12 heures | - Ne pas utiliser si la sol. est trouble ou verte - A conserver à moins de 25 °C et utiliser la cartouche dans les 15 jours après ouverture ou la sol. pour perf. dans les 7 jours après transfert dans les seringues |
| Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (ICOMT) | | | |
| Entacapone | Comtan S cp 200 mg | 200 mg à chaque prise de dopathérapie et au maximum 2 g par jour | Prise avec ou sans nourriture |
| Tolcapone | Tasmar cp 100 mg | 100 mg ou 200 mg 3 fois par jour en association à la dopathérapie | Prise avec ou sans nourriture |
| Inhibiteurs de la monoamine-oxydase B (IMAO-B) | | | |
| Rasagiline | Azilect S cp 1 mg | 1 mg par jour | Prise pendant ou en dehors des repas |
| Sélégiline | Déprenyl cp sécable 5 mg | 1 à 2 cp par jour le matin ou en 2 prises matin et midi | Prise au moment des repas |
| Safinamide | Xadago cp 50 mg et 100 mg (NR) | 50 mg par jour jusqu'à 100 mg par jour au maximum | Prise pendant ou en dehors des repas |

S : substituable ; NR : non remboursable. Sources : médicaments.gouv.fr. Liste non exhaustive.

M^{me} V., atteinte de la maladie de Parkinson depuis 13 ans

M^{me} V. est âgée de 72 ans. Il y a 13 ans, un diagnostic de maladie de Parkinson a été établi chez cette patiente, qui a bénéficié dans un premier temps d'un traitement par rotigotine (Neupro). Au bout de quelques années, il a été nécessaire d'initier une dopathérapie (Modopar 250 mg, 3 gélules/j) pour diminuer ses fluctuations motrices, et de l'escitalopram pour soulager son terrain dépressif. Très investie dans diverses associations, M^{me} V. ne peut imaginer de voir son champ d'activité réduit. Elle a un tempérament anxieux et doit être rassurée en ce qui concerne sa maladie et son traitement de plus en plus lourd. Aujourd'hui, elle se présente à la pharmacie avec une nouvelle ordonnance de son neurologue.

Dr Pierre M.
Neurologue

Le 6/03/2021
Josette V., 72 ans, 1,52 m, 63 kg

Neupro 8 mg/24 h : 1 patch le matin à renouveler tous les jours

Stalevo 125 : 1 comprimé à 8 h, à 12 h, à 16 h et à 20 h

Modopar dispersible 125 : 1 comprimé à 8 h et à 14 h

Seroplex 10 mg : 1 comprimé le matin

Gutron 2,5 mg : 1 comprimé le matin, 1 à midi

Qsp 1 mois à renouveler

QUEL EST LE CONTEXTE DE L'ORDONNANCE ?

- Depuis quelque temps, M^{me} V. recommence à avoir des difficultés à la marche et, très souvent, au lever le matin ou après sa sieste, elle ressent des vertiges.
- Le neurologue réévalue le traitement, il ajoute Stalevo 125. Il modifie aussi la forme galénique de Modopar (car la déglutition commence à poser un problème à M^{me} V.), et adapte son dosage et sa posologie (il remplace le Modopar 250, trois gélules par jour, par Modopar 125, deux comprimés dispersibles par jour).
- Après mesure de sa pression artérielle en position couchée, assise et debout, le neurologue a expliqué à M^{me} V. que ses vertiges étaient dus à une hypotension orthostatique. Le rajout de Stalevo pouvant l'aggraver, il prescrit en plus Gutron.
- Le neurologue reverra M^{me} V. dans 1 mois.

LA PRESCRIPTION EST-ELLE COHÉRENTE ?

Que comporte la prescription ?

- Neupro (rotigotine) est un agoniste dopaminergique.
- Modopar est une association de lévodopa et de bensérazide (inhibiteur de dopadécarboxylase, évitant les conversions périphériques de lévodopa en dopamine).
- Stalevo (lévodopa, carbidopa et entacapone) est indiqué en cas de fluctuations motrices de fin de dose. La carbidopa, inhibiteur de dopadécarboxylase, et l'entacapone, ICOMT, augmentent la quantité disponible de lévodopa dans le cerveau.
- Seroplex (escitalopram) est un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine.
- Gutron (midodrine) est un sympathomimétique α -adrénergique qui, par ses propriétés vasoconstrictrices, augmente la pression artérielle et prévient les troubles orthostatiques.

Est-elle conforme à la stratégie thérapeutique ?

- Oui, en cas de gêne fonctionnelle marquée, le traitement par agoniste dopaminergique peut être associé à la dopathérapie.
- La midodrine est indiquée dans le traitement de l'hypotension orthostatique sévère survenant notamment dans le cadre d'une maladie de Parkinson.

Y a-t-il des contre-indications ?

Non, M^{me} V. n'a pas de problèmes cardiaques qui pourraient contre-indiquer l'escitalopram, Modopar ou la midodrine. Elle ne souffre pas de glaucome à angle fermé (contre-indication au Modopar, à Stalevo et à la midodrine), ni de maladie de Raynaud (contre-indication à la midodrine). Elle n'est pas atteinte d'une insuffisance hépatique (contre-indication à Stalevo) ou rénale sévères (contre-indication à la midodrine).

Les posologies sont-elles cohérentes ?

- Oui.

Y a-t-il des interactions ?

L'ordonnance peut être délivrée. Néanmoins, l'association des différents traitements antiparkinsoniens majore le risque d'hypotension orthostatique et de nausées.

Le traitement nécessite-t-il une surveillance particulière ?

- La pression artérielle de M^{me} V. doit être régulièrement contrôlée. En accord avec son médecin, le pharmacien peut proposer à M^{me} V. d'effectuer ses contrôles tensionnels à l'officine.
- En cas d'apparition de nausées et de vomissements, de dyskinésies, la dose de lévodopa sera à réévaluer par le médecin.

QUELS CONSEILS DE PRISE DONNER ?

Concernant Neupro et Seroplex

Observance

M^{me} V. possède un pilulier car les prises à différentes heures de la journée étaient compliquées pour elle. Vérifier que le patch de Neupro est appliqué à la même heure tous les jours et que le site d'application est changé chaque jour. Rappeler à M^{me} V. qu'elle devra le retirer en cas d'IRM (présence d'aluminium).

Tolérance

M^{me} V. se plaint de troubles orthostatiques qui devraient être soulagés par la midodrine. Il convient de vérifier qu'elle tolère toujours bien l'antidépresseur.

Concernant Stalevo, Modopar dispersible et Gutron

Utilisation des médicaments

- Le comprimé dispersible de Modopar doit être dissous dans un quart ou un demi-verre d'eau. Certains neurologues recommandent l'eau gazeuse pour améliorer la rapidité d'action. La suspension (blanc laiteux) doit être bue dans la demi-heure qui suit pour éviter une oxydation qui noircit le mélange.
- Stalevo peut être pris avant ou pendant le repas.
- La première prise de Gutron devra se faire avant le lever, la dernière devant s'effectuer au plus tard 4 heures avant le coucher.

Que faire en cas d'oubli ?

- En cas d'oubli de Modopar ou de Stalevo de moins de 1 heure, M^{me} V. pourra rattraper leur prise. Au-delà, elle devra attendre l'heure de la prise suivante.
- Prendre la dose oubliée de midodrine dès que possible.

La patiente pourra-t-elle juger de l'efficacité du traitement ?

Oui, M^{me} V. pourra juger rapidement de l'efficacité de son traitement par une amélioration de sa qualité de vie. La

QU'EN PENSEZ-VOUS ?

Si elle rencontre des problèmes de déglutition, que conseiller à M^{me} V. pour la prise des comprimés de Stalevo ?

- 1) Ecraser le comprimé et le dissoudre dans un demi-verre d'eau.
- 2) Le prendre avec un aliment semi-solide (banane, tofu, purée, compote, œufs en petits morceaux).

Réponse : Le comprimé de Stalevo ne peut être ni dissous ni écrasé, seule la deuxième possibilité doit être conseillée au patient pour faciliter la prise de Stalevo.

PLAN DE PRISE

| | 8 h | 12 h | 14 h | 16 h | 20 h |
|--------------------------------|--------------------------|------|------|------|------|
| Neupro | 1 patch | | | | |
| Modopar 125 dispersible | 1 cp dispersible | | 1 | | |
| Stalevo | 1 cp | 1 cp | | 1 cp | 1 cp |
| Escitalopram | 1 cp | | | | |
| Gutron | 1 cp (avant de se lever) | 1 cp | | | |

forme dispersible de Modopar va jouer un rôle de starter, qui, associé à Stalevo, diminuera les akinésies et les troubles ressentis au lever devraient s'améliorer.

Quels sont les principaux effets indésirables ?

La perte d'appétit et les troubles digestifs sont des effets indésirables communs aux antiparkinsoniens, ainsi qu'à l'escitalopram et à Gutron. Informer M^{me} V. que Stalevo colore en brun rouge les urines, mais que cela est sans incidence.

Quels sont ceux gérables à l'officine ?

- Concernant la perte d'appétit, conseiller à M^{me} V. de fractionner ses repas en ajoutant une collation à 10 h et à 16 h.
- Les nausées ou vomissements doivent être signalés au prescripteur, mais ne doivent en aucun cas faire l'objet d'une correction par automédication.

- Pour prévenir les troubles orthostatiques, conseiller un lever en deux temps, éviter un régime trop pauvre en sel, maintenir un apport d'eau de 1,5 à 2 litres par jour. Le port de bas de compression peut aussi être envisagé avec le médecin.

Quels signes nécessiteraient d'appeler le médecin ?

- Certains troubles psychiatriques (hallucinations, cauchemars, délires, achats compulsifs, comportement de jeu pathologique) seraient à rapporter impérativement.
- Signaler les dyskinésies au prescripteur car elles peuvent justifier une diminution de la posologie de lévodopa. ■

Accompagner le patient

Pour soutenir le patient et lui apporter des conseils adaptés, il est nécessaire de connaître l'impact de la maladie et des traitements sur sa vie quotidienne. Certains conseils permettent de prévenir ou de limiter les effets indésirables.

LA MALADIE DE PARKINSON VUE PAR LES PATIENTS

Impact psychologique

- Le patient a dans un premier temps tendance à résumer la maladie aux difficultés motrices, qui font surgir des interrogations et des angoisses relatives à son évolution. Une autre inquiétude est liée au caractère héréditaire de la maladie.
- Spontanément, le patient va avoir tendance à diminuer le sport ou l'activité physique à cause des douleurs. Fatigue, apathie et dépression sont souvent présentes.

Impact sur le quotidien

- Le sommeil est perturbé. Cela peut être dû à la pathologie en elle-même, mais le stress et l'anxiété sont en cause également. A l'inverse, le patient peut être somnolent en journée, ce qui est handicapant socialement, professionnellement et au volant.
- Les symptômes moteurs compliquent la préparation des repas. La dysphagie (à l'origine de fausse-route) et les nausées et vomissements liés au traitement entravent la prise alimentaire.
- L'urgenterie voire une incontinence impactent la vie professionnelle et sociale. Si les patients sont amenés à utiliser des dispositifs de protection, il est important d'en changer régulièrement pour prévenir les escarres.
- Les médicaments ne sont pas toujours bien supportés par le patient et le nombre de prises quotidiennes peut être difficile à gérer au quotidien.

Impact familial

- Le conjoint endosse souvent le rôle de l'aidant avec parfois

une surprotection excessive. Sa propre angoisse est souvent non verbalisée.

- La sexualité peut être perturbée par la pathologie, tandis que certains médicaments peuvent induire une hypersexualité déroutante pour le conjoint ou la conjointe.
- Les modifications du comportement du patient liées aux traitements (achats, jeux compulsifs, etc.) sont également déstabilisantes pour l'entourage et peuvent avoir un réel impact financier.
- En cas de démence, la maladie devient très lourde à porter pour l'aidant et une grande souffrance pour le patient.

À DIRE AUX PATIENTS

A propos de la maladie

Nécessité d'une prise en charge pluridisciplinaire

- Il est préconisé au patient de consulter son médecin traitant au moins tous les 3 mois et son neurologue au moins tous les 6 mois.
- En plus du suivi médical, rappeler l'importance de la kinésithérapie pour conserver ou améliorer l'équilibre et la capacité musculaire, de l'ergothérapie pour adapter l'environnement et de l'orthophonie pour améliorer la déglutition et la parole.
- Les programmes d'éducation thérapeutique abordés par une équipe pluridisciplinaire et par des patients experts, permettent de suivre des ateliers consacrés à la compréhension de la maladie, des traitements, et à l'organisation de vie.
- Adhérer à des associations de patients comme France Parkinson (franceparkinson.fr) permet de trouver des informations sur la maladie et d'échanger sur les problèmes quotidiens.

Activité physique

Conserver une activité physique contribue au maintien et à l'amélioration de la mobilité, du confort articulaire et de l'équilibre et prévient les chutes. La marche, la natation, le vélo et le travail sur tapis sont à privilégier. La pratique d'une activité collective entretient le lien social et les capacités cognitives.

Alimentation

- Pour limiter les nausées, les repas seront fractionnés. Ils doivent être pris dans le calme.
- On peut conseiller d'épaissir les liquides pour éviter les fausses routes. Surveiller les difficultés d'hydratation qui peuvent justifier une perfusion sous-cutanée.

QUESTION DE PATIENT

« J'ai commencé mon traitement par Sinemet il y a quelques jours. Mes urines ont une drôle de couleur... Est-ce grave ? »



« C'est un effet couramment observé avec ce médicament. Il se peut que vous remarquiez aussi une coloration de votre salive ou de la sueur. Ces signes sont normaux et ne nécessitent pas d'adaptation du traitement. »

QUESTION DE PATIENT

« Je suis vraiment constipé en ce moment. Ma femme me suggère de prendre un peu d'huile de paraffine. Qu'en pensez-vous ? »



Il est préférable de commencer par consommer plus de fibres et d'eau, et si possible de marcher davantage. Si besoin, je vous conseille un laxatif osmotique (type lactulose) qui augmente l'hydratation des selles. Mais l'huile de paraffine n'est pas adaptée : si vous avez des difficultés à déglutir, en cas de fausse route, il existe un risque d'inhalation d'huile et de pneumopathie. »

L'ESSENTIEL

- Le respect des horaires de prise des médicaments est primordial pour assurer une efficacité du traitement.
- Ne pas interrompre brutalement un traitement dopaminergique.
- Proscrire l'automédication.
- Alerter sur la possible survenue d'hypotension orthostatique qui augmente le risque de chute.

- Il existe des couverts adaptés avec un gros manche et coudés pour pallier le tremblement et les limitations de mouvements.
- Une compétition digestive entre les protéines alimentaires et la lévodopa est connue. Il est donc tentant pour le patient de diminuer son apport en protéines. Mais cela majore le risque de dénutrition. Suggérer plutôt au patient d'adapter l'horaire de prise du médicament par rapport aux repas : 30 minutes à 1 heure avant ou 2 heures après. Si nécessaire, des compléments nutritionnels oraux pourront être prescrits en complément des repas.

Sommeil

- Pour limiter l'impact des douleurs et des mouvements anormaux, rappeler au patient de porter des vêtements amples et confortables.
- Des traitements sont envisageables pour améliorer le sommeil mais nécessitent l'avis du neurologue qui s'appuiera sur une description précise du ressenti du patient.

Prévenir les chutes

- Laménagement de la maison (sécuriser notamment les sanitaires et l'environnement du lit) devient, dans certains cas, indispensable pour éviter les chutes. Éviter les vêtements trop longs dans lesquels on peut s'empêtrer. Choisir des chaussures adaptées (éviter les modèles à lacets) avec une semelle antidérapante.
- Une hypotension orthostatique liée aux traitements accentue le risque de chutes. La station debout prolongée est à éviter. Le lever en deux temps et le port de bas de compression aident à la prévention de l'hypotension orthostatique.

A propos des traitements

Observance et modalités de prises

- Expliquer au patient que, du fait de l'évolution de la maladie, son traitement est amené à être réévalué. Le respect des horaires de prise est primordial pour éviter un effet *on/off*. Un carnet peut être utilisé pour noter les observations du patient entre deux rendez-vous médicaux.

- Le patient ne doit en aucun cas modifier ou arrêter de lui-même son traitement. Un arrêt brutal d'un agoniste dopaminergique expose à un pseudosyndrome malin des neuroleptiques.

Gestion des effets indésirables

- Rassurer les patients quant aux troubles digestifs. Nausées, vomissements, perte d'appétit et constipation ont tendance à diminuer ou à disparaître au bout de 6 à 8 semaines. Si les nausées et vomissements doivent être traités, cela relève d'un avis médical. La dompéridone (en l'absence de contre-indication cardiaque) est compatible avec le traitement antiparkinsonien.
- La survenue de troubles compulsifs ou d'hallucinations doit être impérativement signalée au médecin.

Automédication

L'automédication est à proscrire : cela peut parfois conduire à une addition des effets secondaires (addition d'effets atropiniques en cas d'association d'antiparkinsoniens anticholinergiques avec des antihistaminiques, par exemple) ou à une opposition des effets thérapeutiques (antiémétiques neuroleptiques et antiparkinsoniens dopaminergiques). De nombreux médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques peuvent également déséquilibrer le traitement. ■

EN SAVOIR PLUS

Le site cespharm.fr propose de télécharger ou de commander gratuitement des brochures sur la prise en charge du patient atteint de la maladie de Parkinson.

Il est ainsi possible pour les pharmacies de commander la carte médicale Parkinson à remettre lors des délivrances médicamenteuses. Il est important que le patient l'ait toujours sur lui. En cas de situation d'urgence et si le patient a des difficultés à communiquer, la carte explique le contexte aux personnes présentes.

Délivreriez-vous ces ordonnances ?

D^r Guy P.

Médecin généraliste

5/03/2021

André M., 72 ans

Fluoxétine (Prozac) 20 mg : 1 gélule le matin, QSP 1 mois

Prozac est en initiation de traitement. André M. vient également chercher son renouvellement de rasagiline (Azilect) et de ropinirole (Requip), prescrits depuis plusieurs mois par son neurologue.

• **NON**, l'association rasagiline (IMAO-B) et fluoxétine (inhibiteur de la recapture de la sérotonine) est contre-indiquée en raison d'un risque de syndrome sérotoninergique. Il faut contacter le médecin. L'agomélatine (Valdoxan), un agoniste mélatoninergique, pourrait être une alternative à la fluoxétine.

D^r Henri R.

Médecin généraliste

6/03/2021

Simone G., 68 ans

Métoclopramide (Primpéran) 10 mg : 3 cp par jour QSP 5 jours

Lopéramide (Imodium) 2 mg : 2 gélules à prendre le plus tôt possible, puis 1 gélule après chaque selle non moulée (maxi 8 gélules par jour)

M^{me} G., souffrant de gastroentérite, a fait venir SOS médecins. Son époux présente l'ordonnance à la pharmacie de garde. En consultant son dossier pharmaceutique, la pharmacienne s'aperçoit que M^{me} G. est traitée par ropinirole (Requip) et dopathérapie (Sinemet).

• **NON**, le métoclopramide ne peut être délivré. C'est un neuroleptique antagoniste de la dopamine qui est contre-indiqué dans la maladie de Parkinson. Par ailleurs, il ne peut pas être associé au ropinirole (Requip) ni à la L-dopa (Sinemet), car il y a un risque d'antagonisme réciproque. Le pharmacien doit contacter le prescripteur. La dompéridone peut être prescrite en association avec un traitement antiparkinsonien, en l'absence de pathologie cardiaque. La métopimazine (Vogalène), phénothiazine ayant une activité antidopaminergique, semble peu passer la barrière hématoencéphalique, mais son utilisation n'est pas couramment admise chez les patients parkinsoniens.

D^r Florent G.

Neurologue libéral

6/03/2021

Philippe R., 67 ans

Stalevo (lévodopa, carbidopa, entacapone) 150 mg : à 8 h, à 12 h, à 16 h et à 20 h

Leponex (clozapine) 25 mg : 2 cp le soir, QSP 1 mois

Il s'agit d'une ordonnance prescrite par un neurologue libéral, en renouvellement d'une prescription établie par un neurologue hospitalier le 10 octobre 2020.

• **OUI**, Il n'y a pas d'interactions médicamenteuses et la clozapine (Leponex) est un neuroleptique spécifiquement indiqué dans les psychoses au cours de la maladie de Parkinson.

Toutefois, il est nécessaire avant la délivrance de vérifier un certain nombre d'éléments. Leponex est un médicament à prescription initiale hospitalière d'une durée de 1 an, qui peut ensuite être renouvelé par un médecin de ville spécialiste en gériatrie, en neurologie ou en psychiatrie. Il faut s'assurer que le patient présente son ordonnance hospitalière initiale avec l'ordonnance de renouvellement.

D'autre part, la clozapine peut provoquer une baisse importante des globules blancs : 10 jours avant la mise en place du traitement, il est nécessaire d'effectuer une numération de la formule leucocytaire ; seuls les patients ayant un nombre normal de globules blancs ($\geq 3\ 500/\text{mm}^3$) peuvent prétendre au traitement avec Leponex. Pendant les 18 premières semaines de traitement, la NFS doit être vérifiée tous les 7 jours et l'ordonnance ne peut être établie que pour 7 jours. Au-delà des 18 premières semaines, la NFS doit être vérifiée tous les mois et l'ordonnance peut être établie pour 1 mois.

Le pharmacien vérifie, avant de délivrer le médicament, si le médecin a bien mentionné sur l'ordonnance que la NFS a été réalisée et que les valeurs observées sont dans la limite des valeurs usuelles. Lors de la dispensation, le pharmacien inscrit la date et la quantité dispensée sur l'ordonnance ou dans un carnet de suivi fourni initialement par le pharmacien hospitalier et y appose sa signature. Un taux de globules blancs inférieur ou égal à $3\ 000/\text{mm}^3$ imposerait l'arrêt immédiat du traitement.

LE MONITEUR des pharmacies

11-15, quai de Dion-Bouton
92 800 Puteaux
lemoniteurdespharmacies.fr

La charte éditoriale :

lemoniteurdespharmacies.fr/Charte
Les déclarations publiques d'intérêt (DPI) :
lemoniteurdespharmacies.fr/DPI
Les bibliographies complètes :
lemoniteurdespharmacies.fr/Bibliographies

Chaque « Cahier Formation » est relu par un membre du comité scientifique avant parution.

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Françoise Amouroux, pharmacienne d'officine et professeure associée (Bordeaux) ;

Grégory Arpino, pharmacien d'officine ;
Mireille Becchio, médecin généraliste ;
Noëlle Davoust, pharmacienne d'officine et professeure associée (Rennes) ;
Florence Deguine-Riaux, pharmacienne d'officine ;
Eric Douriez, pharmacien d'officine ;
Alessandra Dragoni, pharmacienne d'officine ;
Jeanne Elie, pharmacienne d'officine ;
Pierre Garcia-Santos, pharmacien d'officine ;
Arnaud Lecerf, pharmacien responsable BPDO et pharmacien d'officine ; Nicolas Mattern, pharmacien d'officine ; Denis Richard, pharmacien hospitalier et enseignant universitaire (Poitiers) ;
Vivien Veyrat, pharmacien d'officine et professeur associé (Paris-Sud) ; Caroline Wehrlé, pharmacienne d'officine et professeure associée (Strasbourg) ;
Patrick Wierre, docteur en pharmacie, expert à la Commission de la transparence.

Photos : Istock

Editeur : 1healthmedia-health initiative, SAS au capital de 2 000 € - RCS Paris 838 045 987

• Président, directeur de la publication : Julien Kouchner
• Imprimeur : Senefelder Misset, Pays-Bas
• N° de la commission paritaire : 0121 T 81808
• ISSN : 0026-9689
• Dépôt légal : à parution
• Prix du numéro : 8 €

ABONNEMENT : 48 numéros incluant les cahiers spéciaux (formation et thématique) + l'accès à l'intégralité du site lemoniteurdespharmacies.fr. Numéros servis sur une durée de 47 à 52 semaines.

Accès aux archives réservé pour les revues auxquelles vous êtes abonné.
Tarif : 329 € TTC TVA 2,1 %
- DROM-Com et autres pays : consulter le site internet lemoniteurdespharmacies.fr
Abonnement étudiants sur justificatif : 149 € TTC TVA 2,1 %