

LE MONITEUR des pharmacies



FORMATION

E-LEARNING
DPC

Cahier 2 - n° 3419 du 28 mai 2022

IATROGÉNIE



Les antiparkinsoniens

Par Maïtena Teknetzian, pharmacienne enseignante en institut de formation en soins infirmiers (Ifsi), avec l'aimable collaboration du Pr Luc Defebvre, responsable du service de neurologie et pathologie du mouvement au Centre expert Parkinson du CHU de Lille (Nord).

P. 2 EFFETS INDÉSIRABLES | P. 6 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | P. 7 PHARMACOLOGIE
P. 13 PROFILS PARTICULIERS | P. 14 CONTRE-INDICATION | P. 16 PRÉVENIR L'IATROGÉNIE

Retrouvez nos formations en ligne lemoniteurdespharmacies.fr



Des mouvements anormaux

François V., 67 ans, est atteint de la maladie de Parkinson traitée depuis quelques années par Requip LP (ropinirole) 8 mg, 1 comprimé le soir, et Modopar 62,5 (lévodopa/bensérazide), 1 gélule à 8 h, 12 h, 16 h et 20 h. Depuis quelque temps, son état moteur s'est aggravé et M. V. se plaignait d'akinésie, notamment au lever. En attendant sa prochaine consultation neurologique prévue seulement dans trois mois, il a décidé de consulter son médecin traitant. Ce dernier a modifié le traitement en remplaçant progressivement les 4 gélules par jour de Modopar 62,5 par 4 gélules de Modopar 125. Aujourd'hui, M^{me} V. arrive visiblement très inquiète à la pharmacie : « François est moins bloqué, mais il fait d'étranges mouvements, comme s'il ne contrôlait plus ses membres ! »

Analyse du cas

- M. V. est traité par ropinirole, un agoniste dopaminergique, et par dopathérapie (Modopar). Modopar 62,5, qui associe 50 mg de lévodopa et 12,5 mg de bensérazide, a longtemps permis de contrôler l'état moteur de M. V. Mais l'évolution de la maladie de Parkinson a entraîné des fluctuations motrices d'efficacité imposant un réajustement de son traitement. A ce stade, la prise en charge de la maladie de Parkinson devient délicate.
- Le médecin a augmenté le dosage de Modopar (100 mg de lévodopa et 25 mg de bensérazide par prise dans Modopar 125), ce qui correspond à un doublement de la dose de L-dopa par jour. Mais cette nouvelle dose est très certainement trop importante et se traduit par des dyskinésies (mouvements anormaux involontaires et incontrôlés) survenant aux pics de concentration plasmatique des médicaments dopaminergiques. On sait que le risque de dyskinésies est lié à la dose de L-dopa administrée mais il est également favorisé par la durée d'évolution de la maladie qui traduit une dénervation plus marquée.

Attitude à adopter

- Il convient d'orienter le patient vers son médecin pour signaler les dyskinésies et adapter le traitement. Une des premières mesures à adopter est la revue des posologies à la baisse et le fractionnement des prises de lévodopa dans la journée. Dans le cas présent, afin de limiter l'intensité du déverrouillage matinal, une modification de la forme galénique par une forme orodispersible peut être judicieuse pour diminuer le délai d'action de la lévodopa et jouer le rôle de « starter du matin ».
- Le lendemain, M. et M^{me} V. reviennent à la pharmacie avec une ordonnance de Modopar orodispersible 125, 1 comprimé à 8 h, et Modopar 62,5, 1 gélule à 12 h, 16 h et 20 h, et poursuite du ropinirole.
- Si ce traitement s'avérait inefficace ou mal toléré (la forme orodispersible pouvant favoriser des dyskinésies), un avis

neurologique serait nécessaire et l'introduction d'un inhibiteur de catéchol-O-méthyltransférase (COMT) pourrait être envisagée pour prolonger l'action de la lévodopa et débloquer les akinésies matinales du patient.

LA PHASE DE COMPLICATIONS MOTRICES DE LA MALADIE DE PARKINSON

- Pendant la première phase de la maladie, dite de « lune de miel », la lévodopa se stocke dans les neurones dopaminergiques dont elle est libérée progressivement, ce qui lui confère une action efficace sur 4 à 6 heures. 3 à 4 administrations quotidiennes permettent d'assurer un contrôle satisfaisant des troubles moteurs.
- La phase de complications motrices est liée 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**). Du fait de la dégénérescence neuronale qui s'est aggravée, il y a de moins en moins de neurones dopaminergiques et la lévodopa est moins bien stockée dans les neurones. Son effet dure moins longtemps que pendant la « lune de miel » et sa marge thérapeutique devient étroite à ce stade de la maladie.
- Le traitement peut ainsi induire des **dyskinésies** qui s'observent lorsque les concentrations plasmatiques de médicaments s'élèvent (au début de dose) ou sont au maximum (aux pics de dose). Les fluctuations motrices sont aussi à l'origine des **akinésies** en fin de dose ou matinales, ou de réapparition imprévisible de signes parkinsoniens comme l'**effet on/off** (passage en quelques secondes d'un état moteur autonome à un état parkinsonien sévère).
- La lévodopa, dont la demi-vie est plus courte que celle des agonistes dopaminergiques à libération prolongée, expose davantage aux fluctuations d'efficacité que ces derniers.

À RETENIR

Un surdosage ou une mauvaise répartition des prises de lévodopa ou d'agonistes dopaminergiques peut provoquer des dyskinésies. Leur survenue impose de réadapter le traitement antiparkinsonien.

Des diarrhées persistantes

Le mois dernier, le neurologue de Jean A., 71 ans, a modifié son traitement par Sinemet 100 mg/10 mg en le remplaçant par Stalevo 100 mg/25 mg/200 mg car Jean se plaignait d'être handicapé par de fréquents épisodes de blocage moteur. Aujourd'hui, M^{me} A. vient chercher conseil pour son mari qui souffre de diarrhées depuis presque 1 semaine : « *Pourtant, je fais attention en ce moment à lui préparer du riz et des carottes cuites. Heureusement, il n'a ni fièvre ni vomissements, c'est déjà ça !* »

Analyse du cas

- La persistance de ces diarrhées malgré un régime adapté doit faire rechercher une origine autre qu'alimentaire. Par ailleurs, l'absence de fièvre et de vomissements n'est pas en faveur d'une intoxication ou d'une gastroentérite infectieuse. Il convient donc de s'interroger sur une probable origine iatrogène.
- En effet, le neurologue a introduit dernièrement un nouveau traitement par Stalevo qui associe de la lévodopa, de la carbidopa et de l'entacapone (un inhibiteur de catéchol-O-méthyltransférase qui permet d'augmenter la

biodisponibilité de la lévodopa) alors que jusque-là M. A. ne bénéficiait que d'une association de lévodopa et de carbidopa (Sinemet). Or, les diarrhées font partie des effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous entacapone (8 % des patients). Elles peuvent nécessiter l'interruption du traitement dans 2,5 % des cas.

Attitude à adopter

- Le pharmacien préconise une consultation rapide chez le neurologue pour signaler ces diarrhées persistantes et réévaluer le traitement.

- En attendant, il conseille de veiller à la bonne hydratation de M. A. et de surveiller son poids. Une perte de poids excessive serait à signaler au neurologue et devrait amener à rechercher une colite due à l'entacapone.

À RETENIR

L'entacapone peut induire des diarrhées, éventuellement prolongées et pouvant imposer l'arrêt du traitement.

La récréation est finie !

Sandrine L., 57 ans, professeur d'anglais, est traitée par rasagiline (Azilect 1 mg), 1 comprimé par jour. La gêne fonctionnelle s'étant aggravée ces derniers temps, son neurologue a ajouté dernièrement du ropinirole (Requip LP 2 mg), 1 comprimé par jour pendant 7 jours, puis 2 comprimés en 1 prise par jour. Cela fait maintenant 10 jours que Sandrine a commencé ce nouveau traitement et, en sortant du collège, elle passe ce soir à la pharmacie acheter de la vitamine C : elle est très fatiguée au point que, cet après-midi, elle s'est brusquement endormie entre deux cours et n'a été réveillée que par la sonnerie qui marquait la fin de la récréation !

Analyse du cas

- Un agoniste dopaminergique, le ropinirole, a récemment été ajouté au traitement habituel par inhibiteur de la monoamine oxydase de type B, la rasagiline. L'apparition d'une somnolence consécutive à l'introduction de l'agoniste dopaminergique, dont la posologie est depuis quelques jours doublée, suggère un effet iatrogène.
- Les agonistes dopaminergiques peuvent très fréquemment induire une somnolence diurne. Celle-ci peut être associée à des accès soudains de sommeil. Il convient d'informer les

patients de la potentielle survenue de cet effet indésirable, et pour ceux présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine de ne pas conduire, ni d'utiliser de machines dangereuses.

Attitude à adopter

La pharmacienne déconseille formellement à M^{me} L. de conduire et l'enjoint de signaler impérativement et rapidement ce problème à son neurologue en vue d'une éventuelle adaptation du traitement, comme le remplacement du ropinirole par un autre agoniste

dopaminergique (la patiente pouvant être moins sensible à une autre molécule mais sans certitude). On peut aussi recommander de décaler la prise le soir au coucher, en une seule prise.

ATTENTION !

Les agonistes dopaminergiques peuvent induire une somnolence excessive et des accès de sommeil soudains, très gênants et dangereux pour la conduite automobile.

Bernard est tombé

Bernard H., 73 ans, est traité par Modopar 125 (carbidopa/bensérazide), Modopar 62,5 et Neupro 8 mg (rotigotine, agoniste dopaminergique). Ce matin, M^{me} H. vient acheter une crème pour les bleus. Elle explique que son mari est tombé en allant ouvrir au facteur : « *Ce n'est pas la première fois qu'il a ce genre de malaise. Ces derniers temps, il a la tête qui tourne dès qu'il se lève un peu vite. J'ai peur qu'il finisse par se casser quelque chose !* » Ces mots retiennent l'attention du pharmacien qui se souvient que la posologie de Modopar 125 a récemment été portée de 2 à 3 gélules par jour.

Analyse du cas

- Le caractère itératif des malaises ressentis lors des changements de position de ce patient et la chute survenue lors d'un lever brusque font suspecter une hypotension orthostatique. Celle-ci est définie par une chute de la pression artérielle systolique de plus de 20 mmHg et/ou une diminution de la pression diastolique de plus de 10 mmHg, dans les 3 minutes suivant le passage de la position allongée (clinostatisme) à la position debout (orthostatisme) et qui est corrigée par le retour en position allongée.
- 20 à 50 % des patients atteints de la maladie de Parkinson sont concernés par l'hypotension orthostatique. Elle résulte d'une atteinte du système nerveux autonome (dysautonomie). Elle peut être majorée par les médicaments antiparkinsoniens. En effet, en se fixant sur les récepteurs dopaminergiques périphériques vasculaires, la dopamine et les agonistes dopaminergiques exercent une action vasodilatatrice, exposant à une hypotension orthostatique iatrogène.
- Chez M. H., le risque d'hypotension orthostatique est majoré par l'âge. Chez l'adulte plus jeune, les barorécepteurs aortiques et carotidiens détectent les variations de pression et induisent une stimulation sympathique qui rééquilibre la pression artérielle. Chez le sujet âgé, ces barorécepteurs sont altérés.

Attitude à adopter

- Le pharmacien préconise une consultation médicale pour confirmer le diagnostic d'hypotension orthostatique. Celui-ci repose sur l'interrogatoire du patient et les manifestations cliniques (sensations de vertiges, troubles oculaires, bourdonnement d'oreilles, impression que les jambes se dérobent, chutes, etc.) et peut être confirmé par la mesure de la pression artérielle en position couchée, puis debout, et par la comparaison de ces deux valeurs. En outre, le médecin pourra envisager une prescription de bas de compression de classe 2 qui, en favorisant le retour veineux cardiaque, sont utiles pour prévenir une hypotension orthostatique, et éventuellement adapter le traitement antiparkinsonien.

ATTENTION !

La maladie de Parkinson est fréquemment responsable d'hypotension orthostatique, potentiellement aggravée par la L-dopa et les agonistes dopaminergiques. Il faut en avertir les patients et donner des conseils adéquats pour prévenir les chutes (lever progressif, hydratation suffisante, port de bas de compression et/ou contention abdominale, inclinaison du lit de 10°).

- Le pharmacien insiste sur l'importance d'une hydratation suffisante (1,5 l d'eau par jour au minimum) et des levers prudents. Il délivre un gel pour les ecchymoses et du paracétamol après s'être assuré que M. H. ne prenait pas d'autres antalgiques.
- Le surlendemain, M. H. présente une ordonnance de midodrine (Gutron), un sympathomimétique alpha indiqué dans l'hypotension orthostatique survenant dans le cadre d'une maladie de Parkinson, ainsi qu'une prescription de bas jarret de classe 2.

TROUBLES NON MOTEURS DE LA MALADIE DE PARKINSON

→ La maladie de Parkinson associe des troubles moteurs (tremblements de repos, akinésie, rigidité) et des troubles non moteurs. Ceux-ci apparaissent à des degrés variables et peuvent être aggravés par les traitements. Il s'agit de **troubles végétatifs** (hypersialorrhée – majorée par la perte du mouvement automatique de déglutition –, hypersudation, urgence mictionnelle, constipation, hypotension orthostatique, etc.), de **troubles du sommeil** (50 % des patients souffrent d'insomnie chronique), de **somnolence diurne**, de **fatigue**, de **douleurs**, de **troubles de l'humeur** (anxiété et dépression concernent 50 % des patients) et d'**apathie**.

→ La maladie de Parkinson résulte d'une dégénérescence des neurones du locus niger contrôlant la motricité. Au début de la pathologie, on observe donc un déséquilibre entre le système dopaminergique déficient et le système cholinergique fonctionnel avec une hypercholinergie relative expliquant les dysautonomies. Avec l'évolution de la maladie et l'extension des lésions à d'autres structures du mésencéphale, d'autres systèmes de transmission 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).

« Mes urines sont teintées »

Josée I., 65 ans, se présente inquiète à la pharmacie : « J'ai l'habitude de voir mes urines colorées en brun, mais en ce moment, elles sont plutôt orangées. J'ai peur d'avoir du sang dans les urines, pourtant je n'ai pas de fièvre ni de brûlures en urinant. Peut-il tout de même s'agir d'une cystite ? », demande-t-elle au pharmacien. Celui-ci se souvient avoir dispensé il y a quelques jours de l'entacapone (Comtan 200 mg) ajoutée au Sinemet LP 200 (lévodopa/carbidopa), traitement habituel de M^{me} I.

Analyse du cas

- La lévodopa peut colorer les urines en brun-noir d'intensité souvent faible mais s'assombrissant à la lumière, car elle est éliminée principalement par voie rénale sous forme de métabolites de couleur noire (précurseurs de mélanine). M^{me} I., qui est depuis plusieurs années sous dopathérapie, était habituée à cette coloration brunâtre. Elle est en revanche inquiète en raison d'une couleur inhabituelle, plus rouge-orangé.
- Devant l'absence de tableau clinique évocateur, une cystite paraît peu probable au pharmacien, d'autant que la

coloration orangée des urines semble coïncider avec l'introduction de l'entacapone, inhibiteur de catéchol-O-méthyltransférase (ICOMT). Les urines peuvent en effet prendre une coloration brun-rouge sous l'effet de l'entacapone. Ce phénomène, très fréquent, est cependant bénin. A noter qu'un autre ICOMT peut être responsable d'une modification de la couleur des urines : la tolcapone (Tasmar) qui, elle, colore les urines en jaune intense.

Attitude à adopter

Le pharmacien rassure M^{me} I. en lui

expliquant que le changement de coloration des urines est un effet couramment observé avec l'entacapone. Ce phénomène est sans incidence clinique et ne nécessite pas d'adaptation du traitement.

À RETENIR

La dopathérapie et les ICOMT peuvent être responsables d'une modification de la couleur des urines, sans signification clinique.

Des robots et des chapeaux

Claire E., 69 ans, est traitée par Sinemet 250 mg/25 mg (lévodopa/carbidopa) 3 comprimés par jour, et Sifrol LP 2,1 mg (pramipexole) 1 comprimé le matin. Aujourd'hui, sa fille Sabine est effondrée : elle a découvert que sa mère cumulait les achats de robots ménagers et de chapeaux inutiles. Elle s'inquiète pour la situation financière de sa mère dont les dépenses ne paraissent pas du tout adaptées à sa retraite.

Analyse du cas

- Les traitements dopaminergiques peuvent induire des troubles du contrôle des impulsions (TCI) : jeux pathologiques, achats compulsifs, hypersexualité ou troubles des conduites alimentaires avec hyperphagie et grignotages sucrés. Environ 10 à 20 % des patients parkinsoniens développeraient des TCI. Un patient peut être victime de plusieurs TCI.
- Ceux-ci s'expliquent par une hyperstimulation des récepteurs dopaminergiques mésocorticolimbiques impliqués dans la récompense et la motivation. Les agonistes dopaminergiques non ergotés (ropinirole, pramipexole et rotigotine) semblent les plus incriminés

dans la survenue des TCI en raison de leur affinité particulière pour les récepteurs D₃, impliqués dans les troubles addictifs. La lévodopa peut aussi être responsable de TCI, mais moins fréquemment que les agonistes dopaminergiques.

Attitude à adopter

- Le traitement des TCI repose sur la réduction, voire l'arrêt, de l'agoniste et un rééquilibrage par la lévodopa. Les dépenses excessives liées aux jeux ou aux achats peuvent justifier une mesure de protection financière.
- La pharmacienne conseille à Sabine de contacter rapidement le neurologue pour lui faire part de la situation.

Quelques jours plus tard, Sabine présentera une nouvelle ordonnance pour sa mère : le neurologue a décidé d'arrêter le pramipexole et d'intensifier la dopathérapie. M^{me} E. sera suivie de façon rapprochée.

ATTENTION !

Les agonistes dopaminergiques, non ergotés notamment (ropinirole, pramipexole et rotigotine), peuvent induire des comportements compulsifs aux conséquences potentiellement graves, imposant parfois la réduction ou l'arrêt du traitement.

Compatible ou non ?

Maurice M., 68 ans, est atteint de la maladie de Parkinson depuis 13 ans. Il est traité par rasagiline 1 mg (Azilect) 1 comprimé par jour, lévodopa 100 mg/carbidopa 10 mg (Sinemet) 1 comprimé 4 fois par jour et ropinirole (Requip LP) dont la posologie a été depuis quelques mois portée à 8 mg par jour. Il y a quelque temps, sa femme, très inquiète, était venue à la pharmacie relater le comportement étrange de Maurice qui semble effrayé sans raison, particulièrement le soir. Il a parfois même peur de se coucher au prétexte de ressentir la présence d'un animal dans sa chambre. Le pharmacien avait alors orienté M. M. vers son neurologue hospitalier. Aujourd'hui, le patient présente à Paul, étudiant en 3^e année, une ordonnance du neurologue renouvelant le traitement antiparkinsonien et introduisant un traitement par clozapine (Leponex) 25 mg, 1 demi-comprimé le soir pendant 7 jours. Paul demande au pharmacien si le neuroleptique n'interagit pas avec les médicaments antiparkinsoniens.

Analyse du cas

- Les patients parkinsoniens peuvent être victimes d'hallucinations qui surviennent généralement après plusieurs années d'évolution de la maladie. Elles résultent de facteurs liés au patient et à sa maladie (âge du patient, durée d'évolution de la maladie, présence de troubles visuels, déficit cholinergique cortical) et de la stimulation mésocorticolimbique par les traitements dopaminergiques. De fait, elles apparaissent le plus souvent à la suite d'une augmentation de dose de traitement antiparkinsonien, agoniste dopaminergique notamment.
- Touchant entre un quart et un tiers des patients, il s'agit d'hallucinations visuelles (sensation forte de présence ou impression de passage dans le champ visuel) à prédominance vespérale ou nocturne, et mettant en scène des personnes ou des animaux. A la différence des patients souffrant de psychoses, les hallucinations auditives sont isolées et rarement verbales.
- Les hallucinations du patient parkinsonien sont difficiles à traiter. En effet, l'association de neuroleptiques antipsychotiques (antagonistes dopaminergiques) avec des antiparkinsoniens est déconseillée du fait d'un antagonisme réciproque et d'un risque d'aggravation du tableau parkinsonien par les neuroleptiques. Seule la clozapine possède une autorisation de mise sur le marché dans le traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson. Du fait de sa faible affinité pour les récepteurs dopaminergiques nigrostriés, elle n'interagit pas avec les médicaments antiparkinsoniens.
- En revanche, la clozapine expose au risque d'agranulocytose, qui impose une surveillance particulière. Une numération formule sanguine (NFS) doit être réalisée 10 jours avant la mise sous traitement : seuls les patients ayant un taux de globules blancs au moins égal à $3\ 500/\text{mm}^3$ sont éligibles. Pendant les 18 premières semaines de traitement, la NFS

À RETENIR

L'association de neuroleptiques avec des médicaments antiparkinsoniens est déconseillée du fait d'un antagonisme pharmacologique. Seule la clozapine est indiquée chez les patients parkinsoniens qui souffrent d'hallucinations invalidantes. Elle impose une surveillance particulière de la NFS.

est hebdomadaire et l'ordonnance ne peut être établie que pour 7 jours. Ensuite, la surveillance est mensuelle.

Attitude à adopter

Le pharmacien explique à Paul pourquoi la clozapine peut être délivrée. Il vérifie néanmoins que le médecin a bien mentionné sur l'ordonnance que la NFS a été réalisée et que les valeurs observées sont dans la limite normale. Il s'assure que le carnet de suivi est correctement rempli et y appose son tampon et sa signature. Il vérifie la bonne compréhension du rythme des NFS par M. M. et l'informe que tout signe évocateur d'une infection (fièvre, angine, symptômes pseudogrippaux, etc.) doit immédiatement être signalé au médecin traitant.

SYNDROMES PARKINSONIENS IATROGÈNES

→ Certains médicaments peuvent induire un syndrome parkinsonien ou aggraver les signes cliniques moteurs d'une maladie de Parkinson. C'est particulièrement le cas des neuroleptiques, du fait de leur action antagoniste sur les récepteurs dopaminergiques D2 nigrostriés. Ils exposent à une symptomatologie iatrogène extrapyramidale, réversible à leur arrêt. On estime que chez la personne âgée, 10 % des syndromes parkinsoniens sont iatrogènes.

→ Sont en cause non seulement les neuroleptiques antipsychotiques, mais également antiémétiques (métoclopramide, métopimazine), des neuroleptiques « cachés » comme la buspirone et la flunarizine qui possèdent en plus de leur action principale une activité antagoniste dopaminergique. D'autres médicaments peuvent être impliqués dans la survenue de troubles extrapyramidaux comme le lithium, l'amiodarone ou l'acide valproïque.

La maladie de Parkinson et sa prise en charge

→ Au deuxième rang des maladies neurodégénératives après la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson concerne environ 200 000 patients en France.

→ Elle résulte d'une dégénérescence prématurée, lente, progressive et définitive des neurones dopaminergiques centraux dans le locus niger. Ces neurones agissent sur les noyaux du striatum, qui contrôlent la motricité. Le début de la pathologie est caractérisé par un déséquilibre entre le système dopaminergique déficient et le système cholinergique fonctionnel (qui paraît donc hyperactif, ce qui explique certains troubles comme les urgences ou l'hypersialorhée).

→ La cause de cette dégénérescence n'étant pas connue, il n'y a à ce jour pas de traitement curatif mais uniquement des médicaments symptomatiques qui visent à corriger les troubles.

→ Le traitement a pour objectif :

- soit de diminuer l'hyperactivité cholinergique en bloquant les récepteurs postsynaptiques cholinergiques avec des anticholinergiques. Particulièrement mal tolérés par les sujets âgés, ils sont peu utilisés dans les véritables maladies de Parkinson, mais plutôt chez les sujets jeunes pour corriger des syndromes parkinsoniens induits par les neuroleptiques antipsychotiques ;

- soit d'augmenter les transmissions dopaminergiques striatales en comblant le déficit en dopamine dans les fentes synaptiques (inhibiteurs de la monoamine oxydase B, amantadine, dopathérapie) ou en stimulant les récepteurs postsynaptiques dopaminergiques (agonistes dopaminergiques).

Les antiparkinsoniens

Les anticholinergiques

• Le bipéridène (Akineton), le trihexyphénydyle (Artane, Parkinane) et la tropatépine (Lepticur) possèdent un effet antiparkinsonien modéré. Ils agissent essentiellement sur les tremblements.

• **Effets indésirables** : atropiniques (sécheresse buccale, rétention urinaire, constipation, troubles visuels avec troubles de l'accommodation, sécheresse oculaire, mydriase avec un risque de glaucome par fermeture de l'angle, confusion et troubles mnésiques), risque d'aggravation d'une démence parkinsonienne.

• **Contre-indications** : risque de rétention urinaire liée à des troubles rétroprostatiques ou de glaucome par fermeture de l'angle.

• **Interactions** : l'association avec d'autres anticholinergiques (anti-H₁ sédatifs, antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques phénothiaziniques, etc.) doit prendre en compte le risque d'addition d'effets atropiniques.

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B)

• La rasagiline et la sélégiline peuvent être utilisées en monothérapie en cas de gêne fonctionnelle minime ou associées à d'autres antiparkinsoniens. Le safinamide est indiqué uniquement en association avec une dose stable de lévodopa.

• **Effets indésirables** : risque de troubles du rythme cardiaque, d'élévation des transaminases, de troubles du comportement.

• **Contre-indications** : antécédents de maladie de la rétine ou d'uvéite (safinamide), insuffisance hépatique sévère (safinamide, rasagiline), ulcère gastroduodéal (sélégiline).

• **Interactions** : l'association avec d'autres IMAO, avec des

triptans métabolisés par la MAO (almotriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan) est contre-indiquée du fait d'un risque de poussées hypertensives. Pour la même raison, l'association avec les autres triptans et les dérivés de l'éphédrine est déconseillée. Celle avec le bupropion, la fluoxétine, la fluvoxamine ou le tramadol est à proscrire en raison d'un risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique.

L'amantadine

• L'amantadine (Mantadix) est indiquée notamment pour le contrôle des dyskinésies.

• **Effets indésirables** : vertiges, insomnie, nervosité et, plus rarement, hallucinations, œdèmes des membres inférieurs et *livedo reticularis* (érythème d'origine vasculaire caractérisé par des marbrures en réseau de mailles bleutées ou violacées).

• **Interactions** : l'association avec les neuroleptiques antiémétiques est contre-indiquée, celle avec les neuroleptiques antipsychotiques (sauf la clozapine) est déconseillée.

Les agonistes dopaminergiques

• Ils sont à privilégier en cas de gêne fonctionnelle marquée chez le sujet de moins de 65 ans. Le piribédil (Trivastal), du fait d'une efficacité inférieure, est moins utilisé. La bromocriptine (Parlodel) se différencie des autres agonistes dopaminergiques par son noyau ergoté. Elle exerce une action agoniste partielle sur les récepteurs α -adrénergiques et les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2B}, particulièrement exprimés au niveau des valvules cardiaques. Cela l'implique dans des effets indésirables et des interactions qui lui sont propres et justifie le fait qu'elle soit désormais peu prescrite. >>>

Les principaux médicaments de la maladie de Parkinson

DCI	Spécialités/Présentations	Posologie moyenne	A retenir
Lévodopa			
Lévodopa + bensérazide	Modopar - gélule S à 62,5 (50 mg/12,5 mg), 125 (100 mg/25 mg) et 250 (200 mg/50 mg) - gélule LP à 125 (100 mg/25 mg) - cp sécable dispersible à 125 (100 mg/25 mg)	Posologie d'installation progressive en commençant par le dosage 62,5 mg 3 à 4 fois par jour	- Prise au moins 30 minutes avant ou 1 heure après le repas - Ne pas ouvrir les gélules - Dissoudre le comprimé dispersible dans un demi-verre d'eau
Lévodopa + carbidopa	Sinemet S - cp à 100 mg/10 mg - cp sécable à 250 mg/25 mg - cp LP 100 mg/25 mg et à 200 mg/50 mg	Posologie d'installation progressive jusqu'à 3 à 6 comprimés dosés à 250 mg/25 mg par jour, sans dépasser 8 comprimés par jour	- Prise des comprimés à la fin du repas et des comprimés LP au début des repas - Ne pas mâcher ni écraser les comprimés LP
Lévodopa + carbidopa + entacapone	Stalevo S cp pelliculé à 50/12,5/200 mg, à 75/18,75/200 mg, à 100/25/200 mg, à 125/31,25/200 mg, à 150/37,5/200 mg, à 175/43,75/200 mg et à 200/50/200 mg	8 comprimés par jour, au maximum 175/43,75/200 mg ou 7 comprimés par jour de 200/50/200 mg	- Ne prendre qu'un seul comprimé par prise, quel que soit le dosage - Prise pendant ou en dehors des repas
Agonistes dopaminergiques			
Pramipexole	Sifrol S - cp à 0,18 mg et 0,7 mg - cp LP à 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg et 2,1 mg	Cp : ½ comprimé à 0,18 mg 3 fois par jour pendant 1 semaine augmentée progressivement par paliers hebdomadaires jusqu'à ½ comprimé à 0,7 mg 3 fois par jour (au maximum 1,5 comprimé à 0,7 mg 3 fois par jour) Cp LP : 1 comprimé à 0,26 mg par jour pendant 1 semaine augmentée progressivement par paliers hebdomadaires jusqu'à 1 comprimé à 2,1 mg + 1 comprimé à 1,05 mg par jour	- 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 pelliculé à 0,25 mg, 0,50 mg, 1 mg, 2 mg et 5 mg - cp LP à 2 mg, 4 mg et 8 mg	0,25 mg 3 fois par jour ou 2 mg LP par jour augmentée progressivement par paliers de 7 à 14 jours jusqu'à 3 à 9 mg par jour (4 à 10 mg par jour en LP), voire 24 mg par jour en 3 prises ou en 1 prise pour les comprimés LP	- Prise des comprimés de préférence au cours des repas pour améliorer la tolérance gastrointestinale - 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 à 2 mg, 4 mg, 6 mg et 8 mg/24 h	- 2 mg/24 h augmentée progressivement par paliers hebdomadaires pour atteindre la dose efficace (dose maximale : 16 mg/24 h) - Appliquer 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	Apokinon - solution injectable en stylo prérempli à 30 mg/3ml - solution pour perfusion SC à 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 jusqu'à 12 injections par jour - Ne pas dépasser une dose totale de 100 mg par jour Solution pour perfusion SC : 1 mg par heure augmentée progressivement sans dépasser 100 mg par jour	Stylo : - A conserver 1 mois à moins de + 25 °C après ouverture - Ne pas utiliser si la solution est verte

Apomorphine (suite)	Dopaceptin - solution injectable en cartouche à 10 mg/ml - solution pour perfusion SC à 5 mg/ml	Cartouche : - Injection SC 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 Solution pour perfusion SC : - 1 à 4 mg par heure sans dépasser 100 mg par jour - Modifier le site de perfusion toutes les 12 heures	Ne pas utiliser si la solution est trouble ou verte Cartouche : - S'utilise uniquement avec le stylo D-mine - A conserver à moins de + 25 °C - Utiliser la cartouche dans les 15 jours après ouverture ou la solution pour perfusion dans les 7 jours après transfert dans les seringues
Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (ICOMT)			
Entacapone	Comtan S cp pelliculé à 200 mg	200 mg à chaque prise de dopathérapie et au maximum 2 g par jour	Prise avec ou sans nourriture
Tolcapone	Tasmar cp pelliculé à 100 mg	100 mg ou 200 mg 3 fois par jour en association avec la dopathérapie	Prise avec ou sans nourriture
Inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B)			
Rasagiline	Azilect S cp à 1 mg	1 mg par jour	Prise pendant ou en dehors des repas
Sélégiline	Déprenyl cp sécable à 5 mg	1 à 2 comprimés par jour le matin ou en 2 prises matin et midi	Prise au moment des repas
Safinamide	Xadago cp pelliculé à 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

Source : base de données publique des médicaments. LP : à libération prolongée - NR : non remboursable - SC : sous-cutané - **S** : substituable.
Liste non exhaustive.

- >>> • **Effets indésirables** : nausées, vomissements, troubles psychiques (sommolence, accès brutaux de sommeil, confusion, hallucinations visuelles, troubles du contrôle des impulsions – jeux d'argent, hypersexualité, dépenses compulsives, troubles alimentaires), troubles moteurs (dyskinésie aux pics de dose ou akinésie en fin de dose), troubles cardiovasculaires (hypotension orthostatique, œdèmes des membres inférieurs et, dans le cas de la bromocriptine, risque de vasoconstriction, de fibrose pulmonaire ou rétro-péritonéale ou de valvulopathie cardiaque), troubles oculaires avec le pramipexole, possible allongement de l'espace QT avec l'apomorphine, risque de pseudosyndrome malin des neuroleptiques (hyperthermie, rigidité, troubles de la conscience) en cas d'arrêt brutal du traitement.
- **Contre-indications** : l'apomorphine est contre-indiquée en cas de démence, de psychose ou de dépression respiratoire, et la bromocriptine en cas de valvulopathies ou d'antécédents de fibrose pulmonaire ou d'insuffisance coronarienne ; le piribédil est contre-indiqué à la phase aiguë d'infarctus du myocarde, et le ropinirole chez l'insuffisant rénal sévère sans hémodialyse régulière.
- **Interactions** : du fait d'un antagonisme réciproque, l'association avec les neuroleptiques antiémétiques est contre-indiquée, celle avec les neuroleptiques antipsychotiques (sauf la clozapine) est déconseillée. L'association de bromocriptine

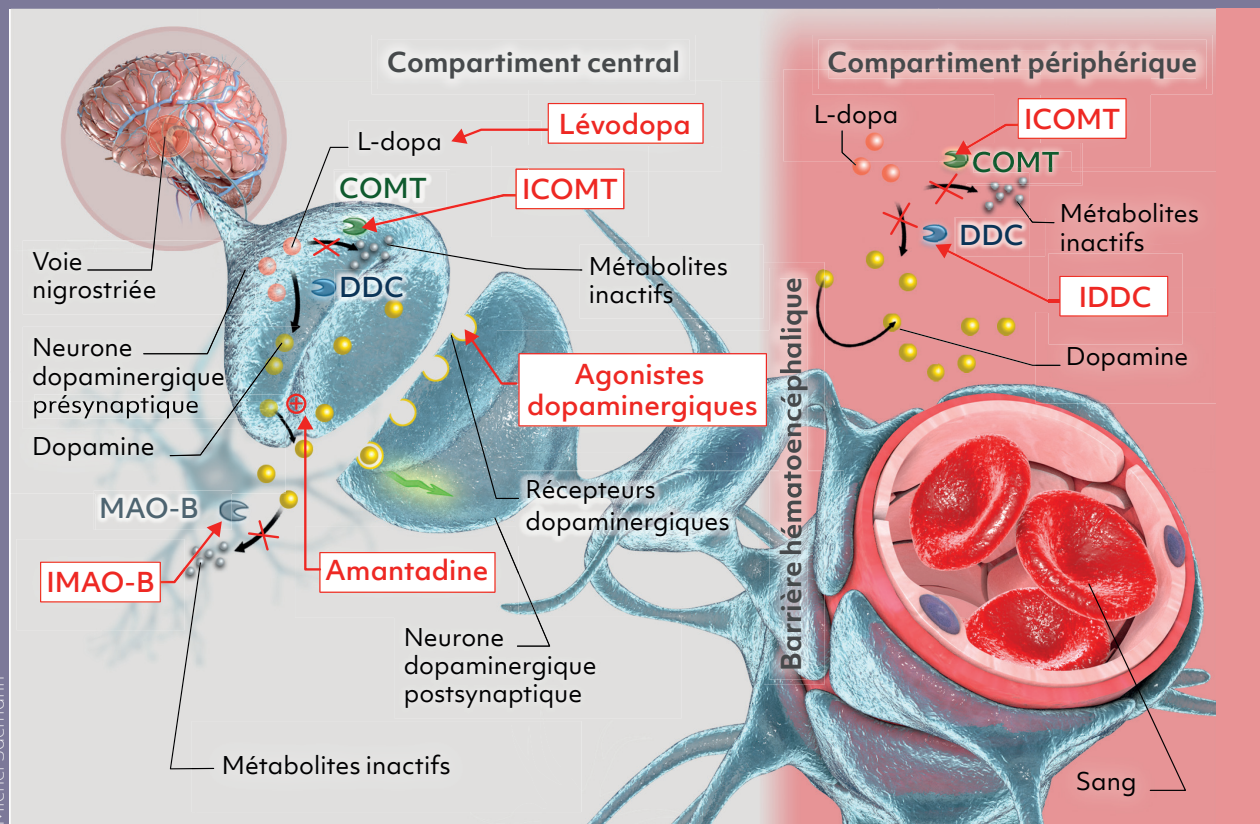
avec d'autres dérivés ergotés, avec les sympathomimétiques ou les macrolides (sauf la spiramycine) est déconseillée (risque de vasoconstriction et de poussée hypertensive).

La dopathérapie

- La dopathérapie (lévodopa systématiquement associée à un inhibiteur périphérique de dopadécarboxylase) est recommandée chez les sujets de plus de 65 ans en cas de gêne fonctionnelle marquée, mais aussi chez des sujets plus jeunes handicapés malgré un traitement par des agonistes dopaminergiques ou si ces derniers sont mal tolérés.
- **Effets indésirables** : la dopathérapie expose aux mêmes types d'effets indésirables que les agonistes dopaminergiques avec, en plus, un risque de coloration brune des urines. Cependant, la dopathérapie induit moins de troubles psychiques que les agonistes dopaminergiques, mais elle expose davantage au risque de fluctuations d'efficacité et de dyskinésie car sa demi-vie est plus courte.
- **Contre-indications** : la lévodopa est contre-indiquée en cas de psychoses graves, de confusion mentale, d'accidents cardiaques avec angor et troubles du rythme cardiaque récents, et de glaucome à angle fermé.
- **Interactions** : l'association avec les neuroleptiques antiémétiques est contre-indiquée, celle avec les neuroleptiques antipsychotiques (sauf la clozapine) est déconseillée.

>>>

COMMENT AGISSENT LES ANTIPARKINSONIENS DOPAMINERGIQUES ?



- Les IMAO-B inhibent la dégradation physiologique de la dopamine par la monoamine oxydase de type B (MAO-B) et augmentent les concentrations en dopamine dans les fentes synaptiques.
- L'amantadine, au mode d'action mal connu, stimulerait la libération de dopamine dans les fentes synaptiques.
- Les agonistes dopaminergiques stimulent les récepteurs postsynaptiques de la dopamine.
- La lévodopa (ou L-dopa) est un précurseur de la dopamine qui franchit la barrière hématoencéphalique (BHE) et parvient au locus niger au niveau duquel elle est transformée en dopamine par la dopadécarboxylase. Mais cette enzyme étant également présente en périphérie, pour éviter les transformations périphériques de lévodopa en dopamine (incapable de franchir la BHE et toxique sur le plan cardiaque et digestif), on associe systématiquement à la lévodopa un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique ou IDDC (le bensérazide ou la carbidopa), ne passant pas lui-même la BHE et ne bloquant pas les conversions centrales en dopamine.
- Les ICOMT inhibent la catéchol-O-méthyltransférase (COMT), enzyme dégradant la lévodopa en métabolites inactifs. Ils permettent donc d'augmenter les taux de lévodopa.

>>> Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (ICOMT)

• Les ICOMT permettent de prolonger la durée d'action de la lévodopa. Ils sont indiqués en association avec la dopathérapie chez des patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose.

• **Effets indésirables :** diarrhées avec risque de perte de poids, coloration des urines (en rouge orangé avec l'entacapone, jaune intense avec la tolcapone), risque rare d'atteinte

hépatique avec la tolcapone imposant un contrôle régulier des transaminases.

• **Contre-indications :** les ICOMT sont contre-indiqués en cas d'antécédents de symptômes de syndrome malin de neuroleptiques ; la tolcapone est en outre contre-indiquée en cas de signes d'atteinte hépatique ou d'élévation des transaminases et de dyskinésies sévères.

• **Interactions :** les ICOMT sont contre-indiqués avec les IMAO sélectifs A ou non sélectifs.

M^{me} C. a perdu sa sœur

Nicole C., 70 ans, vivait, depuis le diagnostic de sa maladie de Parkinson, avec sa sœur de huit ans son aînée, malheureusement décédée le mois dernier. M^{me} C. est traitée depuis quelques années par Stalevo 150/3,5/200 (lévodopa/carbidopa/entacapone). Il y a 2 mois, son neurologue a intensifié son traitement avec l'ajout de rasagiline (Azilect, 1 mg par jour). Aujourd'hui, elle présente une ordonnance de son généraliste avec de la fluoxétine (Prozac 20 mg, 1 gélule le matin).

Analyse du cas

La rasagiline est un inhibiteur de la monoamine oxydase B (IMAO-B). Son utilisation concomitante avec la fluoxétine ou la fluvoxamine, antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (IRS), doit être évitée en raison d'un risque de survenue de syndrome sérotoninergique. En effet, l'IMAO et l'IRS augmentent tous les deux les taux de sérotonine. Ce syndrome grave associe des troubles comportementaux (agitation, confusion), moteurs (myoclonies, tremblements, hypertonie) et végétatifs (diarrhées, fièvre, sueurs, frissons, tachycardie).

Attitude à adopter

• La pharmacienne prend contact avec

le médecin généraliste. Celui-ci n'était pas au courant de l'ajout récent par le neurologue de la rasagiline au traitement antiparkinsonien de M^{me} C. Le choix d'un traitement antidépresseur alternatif est délicat. En effet, un antidépresseur de type IMAO est contre-indiqué avec les IMAO-B et les inhibiteurs de la catéchol-o-méthyltransférase (ICOMT) (entacapone ou tolcapone) en raison de potentialisation d'effets vasopresseurs et de crises d'hypertension.

• L'utilisation des antidépresseurs tricycliques est limitée par le risque d'effets indésirables (hypotension orthostatique, confusion, hallucinations) en particulier chez les sujets âgés. Le médecin décide donc de

remplacer la fluoxétine par l'agomélatine (Valdoxan), un antidépresseur mélatoninergique et antagoniste sérotoninergique augmentant la libération de dopamine et de noradrénaline au niveau cortical, mais sans effet sur les taux de sérotonine. Il rédige également une ordonnance pour contrôler les transaminases (risque d'hépatotoxicité lié à l'agomélatine).

À RETENIR

Un traitement par IMAO-B rend délicate la prescription d'antidépresseurs chez le parkinsonien du fait des nombreux risques d'interactions.

Gonarthrose et Parkinson

Ahmed Z. est suivi par un rhumatologue pour une gonarthrose traitée lors de poussées douloureuses par tramadol/paracétamol (Ixpriam, 2 à 6 comprimés par jour) et naproxène 550 mg (Antalnox, 1 comprimé par jour) auquel est associé de l'oméprazole 20 mg. Ce patient est également suivi dans le cadre d'une maladie de Parkinson par un neurologue qui ajoute aujourd'hui au traitement par ropinirole 5 mg (Requip, 1 comprimé 3 fois par jour) de la rasagiline 1 mg (Azilect, 1 comprimé le matin). Quand Julie, la préparatrice, enregistre sa dispensation, le logiciel informatique détecte une interaction avec le traitement du rhumatologue. Elle va trouver le pharmacien.

Analyse du cas

• La rasagiline est un inhibiteur de la monoamine oxydase de type B qui est impliqué dans de nombreuses interactions médicamenteuses, notamment avec les autres médicaments sérotoninergiques comme le tramadol.

• En effet, outre son effet agoniste μ , le tramadol inhibe la recapture neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline. Cette action monoaminergique contribue à l'effet analgésique mais l'implique dans de potentielles interactions médicamenteuses. Le pharmacien et Julie consultent le résumé des caractéristiques d'Ixpriam,

qui indique une contre-indication avec les IMAO, qu'ils soient sélectifs ou non, en raison d'un risque majoré de syndrome sérotoninergique. En revanche, selon le Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), l'association du tramadol avec les IMAO sélectifs est contre-indiquée, mais celle avec les IMAO-B n'est classée qu'en interaction devant prendre en compte le risque de syndrome sérotoninergique.

Attitude à adopter

Le pharmacien informe M. Z. que son

nouveau médicament antiparkinsonien n'est pas compatible avec l'antalgique Ixpriam. M. Z. n'a pas de poussée douloureuse en ce moment, mais s'il est amené à soulager une poussée de gonarthrose, il devra se limiter au naproxène et au paracétamol seul. Il faudra qu'il signale son nouveau traitement au rhumatologue lors de sa prochaine consultation afin que la prescription soit réévaluée.

À RETENIR

Le tramadol n'est pas indiqué chez les patients parkinsoniens traités par IMAO-B.

Bernard a des nausées

En ce début d'après-midi, Colette P. téléphone à la pharmacie. Elle explique que son mari, Bernard, est incommodé par des nausées depuis que le neurologue a ajouté Modopar à son traitement antiparkinsonien habituel. « Hier, il a même vomi et cela a recommencé ce matin. J'ai une boîte de Primpéran à la maison. Bernard peut-il en prendre ? », demande M^{me} P. La pharmacienne se souvient en effet avoir dispensé en début de semaine Requip 5 mg (ropinirole) et Modopar 62,5 (lévodopa/bensérazide) à Bernard P., 74 ans.

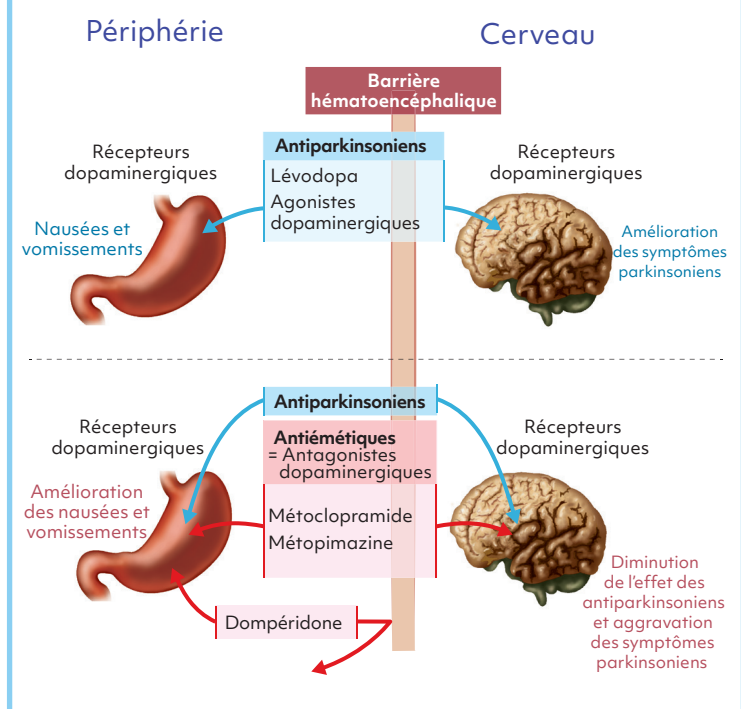
Analyse du cas

- Une dopathérapie a été récemment introduite chez M. P. en complément de son traitement agoniste dopaminergique (ropinirole). La dopathérapie et les agonistes dopaminergiques peuvent, entre autres effets indésirables, provoquer des nausées et des vomissements par stimulation des récepteurs dopaminergiques périphériques, mais aussi situés dans l'*area postrema* (zone du cerveau qui se trouve en dehors de la barrière hématoencéphalique).
- Le métoclopramide (Primpéran) est un antagoniste dopaminergique qui bloque les récepteurs dopaminergiques périphériques et cérébraux. En effet, il est capable de franchir la barrière hématoencéphalique et est donc considéré comme un neuroleptique caché. Le métoclopramide peut ainsi exercer une action antagoniste sur les récepteurs

dopaminergiques du locus niger et est susceptible d'induire des troubles extrapyramidaux, des dyskinésies tardives et d'exacerber les symptômes de la maladie de Parkinson. Son association avec les agonistes dopaminergiques et la dopathérapie est contre-indiquée du fait d'un antagonisme réciproque entre le neuroleptique et les antiparkinsoniens. Chez un patient parkinsonien, il faut utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.

- La métopimazine a également une action antagoniste dopaminergique. L'association avec les dopaminergiques est donc contre-indiquée du fait d'un antagonisme réciproque.
- Bien qu'étant aussi un antagoniste dopaminergique, la dompéridone passe très difficilement la barrière hématoencéphalique. Des études menées chez l'animal ont en effet montré une faible distribution dans le cerveau. Ainsi, les effets extrapyramidaux sont exceptionnels chez les adultes. La dompéridone est donc compatible avec le traitement antiparkinsonien mais sa prescription doit prendre en compte le risque d'allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme (ECG) et de troubles du rythme cardiaque.
- Le diméthhydrinate est dénué d'action antagoniste dopaminergique et n'interagit pas avec les médicaments dopaminergiques, mais il peut induire une somnolence, des troubles végétatifs et des effets atropiniques dont le risque de survenue est à prendre en compte chez M. P., compte tenu de son âge.

MALADIE DE PARKINSON ET ANTIÉMÉTIQUES



Attitude à adopter

La pharmacienne déconseille formellement l'utilisation de métoclopramide. Elle préfère orienter M. P. vers son médecin traitant en vue de la prescription d'un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux, le choix de la molécule la plus appropriée pour ce patient relevant d'un avis médical.

ATTENTION !

Le métoclopramide est un antiémétique antagoniste dopaminergique passant la barrière hématoencéphalique. C'est un neuroleptique caché dont l'association avec les antiparkinsoniens dopaminergiques et/ou avec la dopathérapie est contre-indiquée.

Pas de confiture rose pour André !

Veuf, André T., 78 ans, est parkinsonien depuis 12 ans. Kelly, son auxiliaire de vie, vient chercher son renouvellement de lévodopa/bensérazide (Modopar comprimé orodispersible 125 mg : 1 comprimé à 8 h, 13 h, 19 h et 22 h). Evoquant les problèmes de constipation de M. T., qui lui a confié ne pas être allé à la selle depuis 3 jours, Kelly voudrait aussi « un pot de confiture rose pour aller aux toilettes ». La pharmacienne comprend qu'elle souhaite du Lansoÿl.

Analyse du cas

- Six patients parkinsoniens sur 10 souffrent de constipation. Mais Lansoÿl, laxatif lubrifiant à base d'huile de paraffine, n'est pas le mieux adapté pour ce patient parkinsonien depuis de nombreuses années, donc susceptible de présenter des troubles de la déglutition exposant à des fausses routes.
- En effet, l'huile de paraffine doit être utilisée avec la plus grande prudence chez les sujets ayant des difficultés de déglutition, car ces dernières exposent à un risque d'inhalation bronchique d'huile de paraffine et, donc, de pneumopathie lipoïde.

Attitude à adopter

- La pharmacienne explique à Kelly qu'en

cas de fausse route, M. T. peut inhaler l'huile contenue dans Lansoÿl, ce qui serait très nocif. Elle prodigue les conseils hygiéno-diététiques de base en cas de constipation : faire consommer à M. T. davantage de fruits et de légumes, et insister sur l'importance d'une hydratation suffisante (au moins 1 l d'eau par jour). Si nécessaire, pour pallier les troubles de la déglutition, les liquides peuvent être épaissis avec des gélifiants et de l'eau pétillante peut être proposée. La pharmacienne recommande également à Kelly d'inciter M. T. à pencher la tête en avant (le menton vers le sternum) au moment de la déglutition pour éviter les fausses routes. Pour remédier temporairement au problème de transit du patient, elle

préconise un laxatif osmotique de type lactulose.

- Cependant, le défaut de contraction colique et/ou l'hypertonie du sphincter anal, liés à la maladie de Parkinson, peuvent être à l'origine de la constipation. Celle-ci est en outre aggravée par la dopathérapie de M. T. Si le problème persiste, il faudra donc que M. T. le signale à son neurologue.

ATTENTION !

Les troubles de déglutition observés chez le patient parkinsonien constituent une précaution d'emploi à l'usage des laxatifs lubrifiants du fait d'un risque de pneumopathie lipoïde d'inhalation en cas de fausses routes.

Un changement de dosage

Carlos G., 68 ans, est habituellement traité par Stalevo 50 mg (1 comprimé 4 fois par jour). Il présente aujourd'hui une ordonnance manuscrite mentionnant : « Poursuivre Stalevo 50 mg 1 comprimé à 8 h, 12 h, 16 h, et le soir, remplacer Stalevo 50 par Stalevo 100 mg 1 comprimé à 20 h. » M. G. demande à la pharmacienne s'il ne pourrait pas prendre 2 comprimés de Stalevo 50 le soir à la place d'1 à 100 mg pour éviter d'avoir des boîtes de dosages différents qui risquent de l'embrouiller.

Analyse du cas

- Depuis janvier 2015, les ordonnances doivent être rédigées en DCI. Cependant, certaines prescriptions sont toujours rédigées en nom de marque, notamment quand les spécialités contiennent plusieurs principes actifs. Dans ce cas, tous les dosages ne sont pas toujours mentionnés et souvent, ne figure sur l'ordonnance que le dosage du premier principe actif rentrant dans la composition du médicament.
- Stalevo est composé de trois principes actifs : la lévodopa, la carbidopa

(inhibiteur de la dopadécarboxylase) et l'entacapone (inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase). Stalevo 50 contient 50 mg de lévodopa, 12,5 mg de carbidopa et 200 mg d'entacapone. Stalevo 100 contient 100 mg de lévodopa, 25 mg de carbidopa et 200 mg d'entacapone.

- A noter que toutes les spécialités Stalevo renferment 200 mg d'entacapone, quelles que soient les doses de lévodopa et de carbidopa. En effet, la dose unitaire d'entacapone ne doit pas dépasser 200 mg par prise.

Attitude à adopter

La pharmacienne explique à M. G. qu'il ne faut en aucun cas remplacer Stalevo 100 mg par 2 comprimés de Stalevo 50, car cela doublerait la dose unitaire d'entacapone. Elle lui rappelle de ne toujours prendre qu'un seul comprimé de Stalevo par prise, quel que soit le dosage.

À RETENIR

La dose d'entacapone est de 200 mg dans toutes les présentations de Stalevo. Il ne faut donc prendre qu'un seul comprimé de Stalevo par prise.

M^{me} S. va passer une IRM

Syrata S., 58 ans, présente une ordonnance de lomeron 300 (iode). Se plaignant de façon récurrente de douleurs dorsales, elle a été adressée par son médecin traitant à un rhumatologue qui lui a prescrit un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) du rachis dorsolombaire pour rechercher une éventuelle hernie discale. Le pharmacien qui délivre régulièrement des patchs de rotigotine (Neupro 4 mg) à M^{me} S. décide d'aller vérifier la liste de ses excipients.

Analyse du cas

• Neupro (rotigotine, agoniste dopaminergique administré sous forme de patch transdermique) est ici indiqué en monothérapie pour le traitement des symptômes du stade précoce de la maladie de Parkinson. Le patch doit être appliqué sur une peau propre, sèche, non lésée et glabre, approximativement chaque jour à la même heure. Il doit être laissé en place 24 heures et remplacé par un nouveau patch en variant les sites d'application (abdomen, cuisse, flanc, épaule ou bras). Si le dispositif

se décolle, le patient doit appliquer un nouveau patch pour le reste de la journée.

• La couche de support de ce dispositif transdermique est constituée d'un film polyester siliconé aluminisé. En raison de la présence d'aluminium dans le patch, celui-ci doit être retiré si le patient doit passer une IRM afin d'éviter toute brûlure cutanée.

Attitude à adopter

L'IRM du rachis cervical dure environ 20 minutes. M^{me} S. devra retirer le patch

avant l'examen dans la cabine de déshabillage, puis en appliquer un nouveau pour le reste de la journée lorsqu'elle se rhabillera en cabine après l'examen.

À RETENIR

Les patchs de rotigotine (Neupro) contiennent de l'aluminium et doivent donc être retirés lors d'une IRM pour éviter toute brûlure cutanée.

CONTRE-INDICATION

Ne manque-t-il pas un médicament ?

Françoise D., 69 ans, vit seule et sort très peu de chez elle. Cela fait près de deux ans qu'elle n'a pas vu son neurologue. Depuis plusieurs semaines, Sophie est inquiète par l'air absent de sa mère, ses troubles de la mémoire et les blancs dans sa conversation. Elle l'a emmenée consulter un neurologue qui a pratiqué différents tests et initie aujourd'hui un traitement par rivastigmine (Exelon) et renouvelle les traitements antiparkinsoniens : lévodopa/bensérazide (Modopar) et pramipexole (Sifrol). Sophie s'étonne car auparavant, sa mère avait trois antiparkinsoniens : Modopar, Sifrol et Akineton.

Analyse du cas

• Le bipéridène (Akineton) est un antiparkinsonien anticholinergique. Il tend à corriger le déséquilibre entre les voies dopaminergiques et cholinergiques du striatum. L'effet antiparkinsonien est modéré mais il est intéressant sur les tremblements. Les anticholinergiques sont peu utilisés chez le sujet parkinsonien en raison de leurs effets indésirables atropiniques particulièrement mal tolérés par les patients âgés (risque accru d'hallucinations). De même, ils

sont à proscrire au stade de la maladie de Parkinson avec troubles cognitifs en raison d'un risque majeur d'aggravation du syndrome confusionnel.

• En outre, l'association du bipéridène avec la rivastigmine, anticholinestérasique bénéficiant d'une indication spécifique dans les formes légères à modérées de démence chez les parkinsoniens, est illogique car antagoniste.

Attitude à adopter

Le pharmacien explique à Sophie que

le bipéridène (Akineton) est expressément arrêté car il expose à un risque d'aggravation des troubles cognitifs de sa mère. Pour éviter toute source d'erreur, il conseille à Sophie de rapporter les boîtes restantes à la pharmacie.

À RETENIR

Les antiparkinsoniens anticholinergiques sont à proscrire en cas de démence parkinsonienne.

LES ANTIPARKINSONIENS

QUESTIONS À SE POSER LORS DE LA DISPENSATION

QUELS PEUVENT ÊTRE LES PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES ET COMMENT LES GÉRER ?

- Un surdosage ou une mauvaise répartition des prises de lévodopa ou d'agonistes dopaminergiques peut provoquer des dyskinésies (mouvements anormaux involontaires et incontrôlés). Elles s'observent principalement lorsque les concentrations plasmatiques de médicaments s'élèvent ou sont maximales. La survenue de dyskinésies impose de réadapter le traitement antiparkinsonien.
- La dopathérapie et les agonistes dopaminergiques sont susceptibles de provoquer des nausées et des vomissements dont la prise en charge relève d'un avis médical.
- La dopamine et les agonistes dopaminergiques exercent une action vasodilatatrice, exposant à une hypotension orthostatique iatrogène. Conseiller une hydratation suffisante, des levers prudents une inclinaison du lit de 10°. La prise en charge peut inclure la prescription de bas de compression et/ou d'une contention abdominale.
- En outre, les agonistes dopaminergiques peuvent entraîner une somnolence diurne et des accès de sommeil soudains. Pour en limiter la gêne, le traitement peut être adapté, notamment en décalant la prise de la dose le soir au coucher.
- La survenue de troubles du contrôle des impulsions (jeux pathologiques, achats compulsifs, etc.) induits par les agonistes dopaminergiques (notamment ropinirole, pramipexole et rotigotine) doit être surveillée. Ils peuvent imposer l'arrêt du traitement.
- La lévodopa et les ICOMT (entacapone et tolcapone) peuvent être à l'origine d'une modification de la couleur des urines, sans incidence clinique.
- L'entacapone peut induire des diarrhées, éventuellement prolongées. Dans ce cas, il faut veiller à maintenir une bonne hydratation et surveiller la perte de poids. En fonction de la sévérité des diarrhées, le traitement sera réévalué ou arrêté.

Y A-T-IL DES INTERACTIONS ?

- Les antiémétiques agonistes dopaminergiques, métoclopramide et métopimazine, sont contre-indiqués avec les antiparkinsoniens dopaminergiques et avec la dopathérapie. Parmi ces antiémétiques, seule la dompéridone, ne passant pas la barrière hémato-encéphalique, est autorisée.
- L'association de neuroleptiques aux médicaments antiparkinsoniens est déconseillée du fait d'un antagonisme pharmacologique. Il n'y a que la clozapine qui est indiquée chez les parkinsoniens souffrant d'hallucinations invalidantes. Elle impose une surveillance particulière de la NFS.
- Les traitements inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO-B) sont impliqués dans de nombreuses interactions médicamenteuses, notamment avec les autres médicaments sérotoninergiques comme les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et le tramadol.

LE PATIENT A-T-IL DES TROUBLES DE LA DÉGLUTITION ?

Chez les patients souffrant de troubles de la déglutition, les laxatifs lubrifiants exposent à un risque de pneumopathie lipoïde d'inhalation en cas de fausse route.

LE PATIENT DOIT-IL PASSER UN EXAMEN D'IRM ?

Le patch de rotigotine (Neupro) contient de l'aluminium et doit être retiré lors d'un examen d'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour éviter toute brûlure cutanée.

LE PATIENT PRÉSENTE-T-IL DES SIGNES DE DÉMENCE ?

Les antiparkinsoniens anticholinergiques (bipéridène, trihexyphénidyle, tropatépine) sont à proscrire en cas de démence parkinsonienne, car ils majoraient le risque d'aggravation du syndrome confusionnel.

LE MONITEUR des pharmacies

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

La charte éditoriale :

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

Coordination : Alexandra Blanc, pharmacienne
Rédaction en chef : Laurent Lefort
Secrétariat de rédaction : Anthony Le Breton, Elise Callet
Maquette : Laurence Krief

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 ; Caroline Wehrlé, pharmacienne d'officine et professeure associée (Strasbourg) ; Patrick Wierre, docteur en pharmacie, expert à la Commission de la transparence ; Tony Zhao, pharmacien d'officine.

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 : 0126 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 lemoniteurdesharmacies.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 lemoniteurdesharmacies.fr
Abonnement étudiants sur justificatif : 149 € TTC TVA 2,1 %

