

LA MALADIE DE PARKINSON, SES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX ET
PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE

FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNEE 2014

THESE N°

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement

le 28 Mars 2014

par

Alexandre FEAUVEAUX

né le 14/10/1985, à Châteauroux

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Jacques BUXERAUD.....Président
M. le Professeur Alexis DESMOULIEREJuge
Mme le Docteur en pharmacie Marie-Thérèse MAGE-ECHAVARRIA.....Juge
M. le Docteur en pharmacie Florent VERVIN.....Juge

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur BUXERAUD.

De me faire l'honneur de présider ce jury.

Pour les connaissances transmises tout au long de ces années.

Pour m'avoir permis la réalisation de ce travail.

A Monsieur le Professeur DESMOULIERE.

D'avoir accepter de siéger dans ce jury et de juger mon travail.

Merci de m'avoir soutenu pendant mes études.

Pour être pour beaucoup d'entre nous un exemple de droiture.

A Madame MAGE-ECHAVARRIA.

Merci de m'accorder l'honneur de juger ce travail.

Pour m'avoir accueilli dans votre Pharmacie dans le cadre de mon stage de fin d'études. Les connaissances que j'y ai acquises marqueront pour toujours ma façon d'exercer.

A Monsieur VERVIN.

D'avoir accepter de juger mon travail.

D'avoir participé activement à ma formation.

A mes parents.

Pour votre gentillesse et votre soutien indéfectible.

A mes frères.

Pour tout ces bons moments passés et à venir.

A mes amis.

Pour tous ces grands moments de vie passés ensemble.

DOYEN DE LA FACULTÉ : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1^{er} VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2^{ème} VICE-DOYEN : Monsieur le Professeur Serge **BATTU**

Professeurs :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
BENEYTOU Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

Professeurs des universités et Praticiens hospitaliers des disciplines pharmaceutiques :

LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
ROGEZ Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE

Maîtres de conférences :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE		
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE		
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE		
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE		
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE		
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE		
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE		
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE		
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE		
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE		
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE		
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE		
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE		
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE		
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE- IMMUNOLOGIE		
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE		
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE		
SIMON Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE		
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES INFORMATIQUE	ET	
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES INFORMATIQUE	ET	

Maître de conférence des universités et Praticiens hospitaliers :

PICARD Nicolas PHARMACOLOGIE

Professeur lycée professionnel :

ROUMIEUX Gwenhaël ANGLAIS

Attaché temporaire :

MAMMARI Nour MICROBIOLOGIE
VEDRENNE Nicolas CHIMIE ANALYTIQUE

SOMMAIRE

Remerciements.....	2
Listes du corps enseignant de la faculté.....	4
Introduction.....	9
I.Eléments de physiopathologie, étiologie de la maladie de Parkinson.....	10
I.1. Etiologie de la maladie de Parkinson.....	10
I.2. Présentation de la synapse dopaminergique.....	11
I.3. Origine de la symptomatologie motrice.....	13
I.4. Origine des troubles axiaux et de la démence.....	14
II.Aspects cliniques de la maladie de Parkinson.....	15
II.1. Eléments de diagnostic.....	15
II.2. Examen clinique.....	16
II.3.Diagnostic différentiel.....	18
II.3.1. Autres syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative.....	18
II.3.2. La maladie de Wilson.....	18
II.3.3. Les syndromes parkinsoniens vasculaires.....	18
II.3.4. Les tremblements essentiels.....	19
II.3.5. Syndromes parkinsoniens et intoxication.....	20
II.4. Médicaments et syndromes parkinsoniens.....	20
III.Les traitements médicamenteux de la maladie de Parkinson.....	20
III.1. Les différentes classes thérapeutiques.....	20
III.1.1. Les anticholinergiques.....	20
III.1.2. Les traitements dopaminergiques.....	25
III.1.2.1. Les agonistes dopaminergiques.....	25
III.1.2.2. L'amantadine MANTADIX®.....	63

III.1.2.3. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B.....	64
III.1.2.4. Lévodopa associée à un inhibiteur de la dopadécarboxylase.....	83
III.1.2.5. Lévodopa associée à un inhibiteur de la dopadécarboxylase et de la catechol-O-méthyltransférase.....	92
III.2. Résumé des traitements.....	99
IV. Evolution de la maladie de Parkinson.....	103
IV.1. Complications non liées au traitements médicamenteux.....	103
IV.1.1. Les troubles axiaux (troubles moteurs).....	103
IV.1.1.1. Les troubles de la marche.....	103
IV.1.1.2. Les troubles de la posture rachidienne et l'instabilité posturale.....	103
IV.1.1.3. Les troubles de la parole.....	104
IV.1.1.4. Les troubles de la déglutition.....	104
IV.2. Les complications non motrices, parfois liées au traitement.....	105
IV.2.1. La dépression.....	105
IV.2.2. L'anxiété.....	105
IV.2.3. Les troubles psychotiques.....	106
IV.2.4. Les troubles compulsifs et syndromes apparentés.....	106
IV.2.5. La démence.....	107
IV.2.6. Les troubles du sommeil.....	107
IV.3. Les troubles dysautonomiques, parfois liés au traitement dopaminergique.....	108
IV.3.1. L'hypotension orthostatique.....	108
IV.3.2. Les troubles mictionnels.....	108
IV.3.3. Les troubles digestifs.....	109
IV.4. Les douleurs.....	109
V. La stimulation cérébrale profonde.....	110
VI. Rôle du pharmacien dans l'accompagnement du « jeune parkinsonien ».....	111

VII. Commentaire d'ordonnance.....113
Conclusion.....115
Bibliographie.....116

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative caractérisée par la perte des neurones dopaminergiques constituant la voie nigrostriale. Elle est au second rang des maladies neurodégénératives. Cette pathologie touche préférentiellement les sujets âgés, mais il existe des formes précoces. Les symptômes de la maladie s'échelonnent entre formes légères et formes sévères pouvant devenir alors très handicapantes. Pour lutter contre cette maladie, il existe tout un arsenal thérapeutique, tant médical que paramédical qui nécessite une coordination et une coopération entre les professionnels de santé impliqués.

La maladie de Parkinson et ses manifestations sont connues depuis fort longtemps. Elle était déjà décrite dans le système médical indien antique sous le nom de « kampavata ». Elle était alors traitée par une plante reconnue depuis comme source de L-DOPA, la *Mucuna pruriens*. [1]

En 1817, James Parkinson, un médecin Londonien décrit un ensemble de symptômes qu'il réunit sous le nom de « paralysie tremblante » (shaking palsy). Il concentra ses recherches sur le tremblement. En 1872, Jean-Martin Charcot, pionnier de la neurologie, donne à la maladie de Parkinson son nom actuel. Il l'étudia dans sa globalité, ne concentrant pas ses recherches uniquement sur les symptômes moteurs. [2]

La maladie de Parkinson se définit par une symptomatologie initiale qui regroupe la triade : tremblement/akinésie/hypertonie. Le tremblement est un tremblement de repos, il cesse quand le patient initie un mouvement. L'akinésie se traduit par un trouble à l'initiative motrice, associée à une rareté d'exécution des mouvements automatiques et volontaires. L'hypertonie est une tension excessive des muscles qu'on observe aussi au repos. Le patient est crispé, voûté, la tête en avant. [3]

Différentes parties du cerveau sont touchées, la maladie de Parkinson se caractérise par une atteinte localisée au niveau de la substance noire (locus niger), dans le mésencéphale. En plus de ces lésions, d'autres noyaux du tronc

cérébral et sous-corticaux sont touchés : le *locus coeruleus* et le *nucleus basalis de Meynert*.

Il existe un stigmate neuropathologique caractéristique dans cette maladie : le corps de Lewy, retrouvé dans les régions du cerveau affecté par le processus dégénératif. [4]

La maladie de Parkinson est la cause la plus fréquente de syndrome parkinsonien. C'est la seconde maladie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer. C'est aussi la seconde cause de handicap moteur chez le sujet âgé après les accidents vasculaires cérébraux.

En France la maladie toucherait 15 personnes pour cent mille habitants, dans la population générale. La proportion atteint 1,5 pour cent chez le sujet de plus de 65 ans. Les hommes seraient légèrement plus touchés que les femmes.

Cependant, le diagnostic de certitude de la maladie est histologique et ne peut se faire du vivant. Les données recueillies reposent sur le diagnostic clinique, les données épidémiologiques sont donc à interpréter avec prudence. [5]

I. Éléments de physiopathologie, étiologie de la maladie de Parkinson.

I.1. Étiologie de la maladie de Parkinson.

En 2012, la cause exacte de la maladie de Parkinson n'est pas connue. Il s'agirait d'une maladie multifactorielle combinant des facteurs génétiques et environnementaux.

Les formes sporadiques représentent la majorité des cas, elles sont dues à des facteurs de risques génétiques et environnementaux.

Il existe aussi des formes familiales de la maladie de Parkinson (ce sont des formes rares), ce sont :

- des formes autosomiques dominantes (qui mettent en cause les gènes PARK 1, PARK4, PARK5, PARK8, PARK11, PARK13) ;

- et des formes autosomiques récessives (qui mettent cause les gènes PARK2, PARK6, PARK7, PARK9).

Remarque

Autosomique récessif : au moins deux personnes atteintes dans la même fratrie (issue des 2 parents apparemment non atteints).

Autosomique dominant : au moins deux générations atteintes.

Des études menées ces dix dernières années ont montré l'importance de la génétique en plus de celle de l'environnement, dans la survenue de la maladie de Parkinson. Ainsi, il a été démontré l'implication de certains gènes comme facteur de risques dans les formes sporadiques de la maladie (forme la plus rencontrée). [6]

[7]

I.2. Présentation de la synapse dopaminergique.

Les neurones dopaminergiques de la *pars compacta* de la substance noire projettent majoritairement dans la partie supérieure du striatum, constituée du noyau caudé et du putamen. La voie nigrostriée représente 80 % des neurones dopaminergiques centraux. Ce réseau constitue un système modulateur des aires corticales motrices et intervient dans le phénomène de contrôle des fonctions motrices.

Le manque de dopamine entraîne à l'autre bout de la chaîne un excès de production d'acétylcholine, et des tremblements de repos.

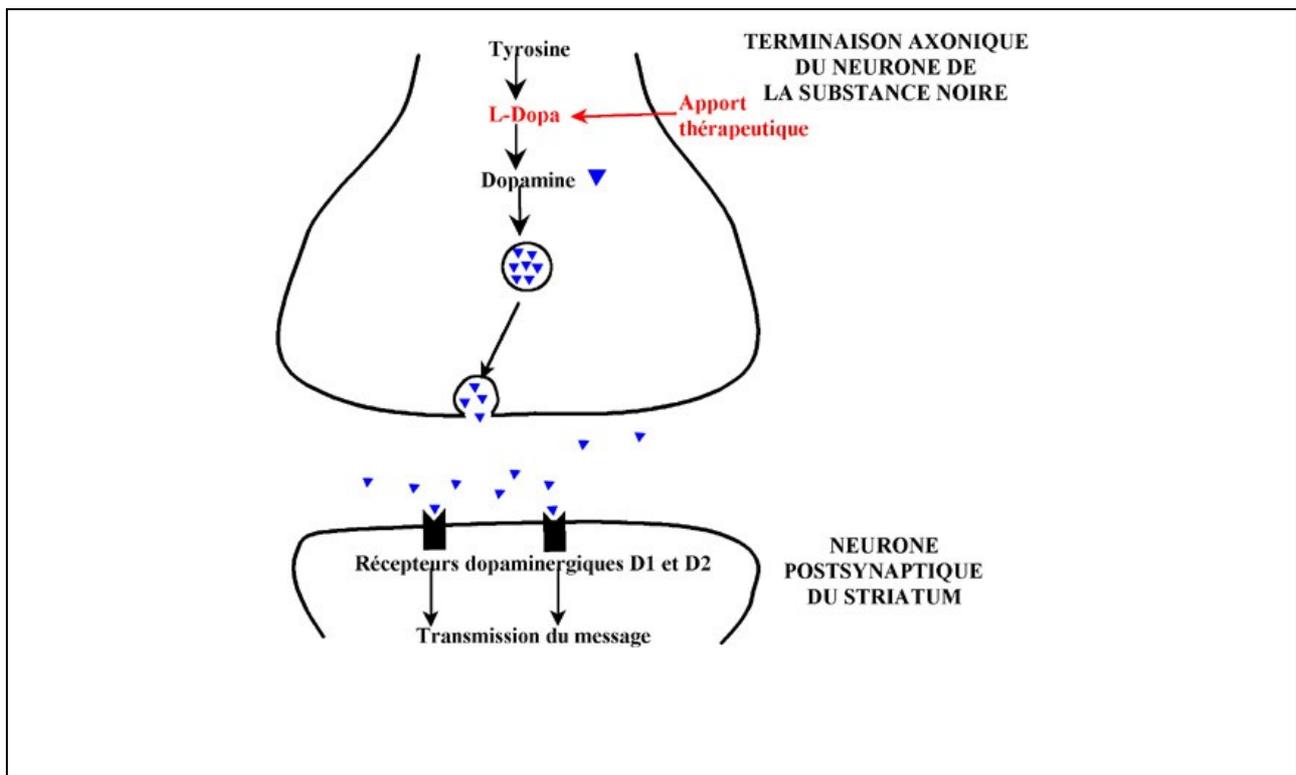


Figure 1 : fonctionnement d'une synapse dopaminergique

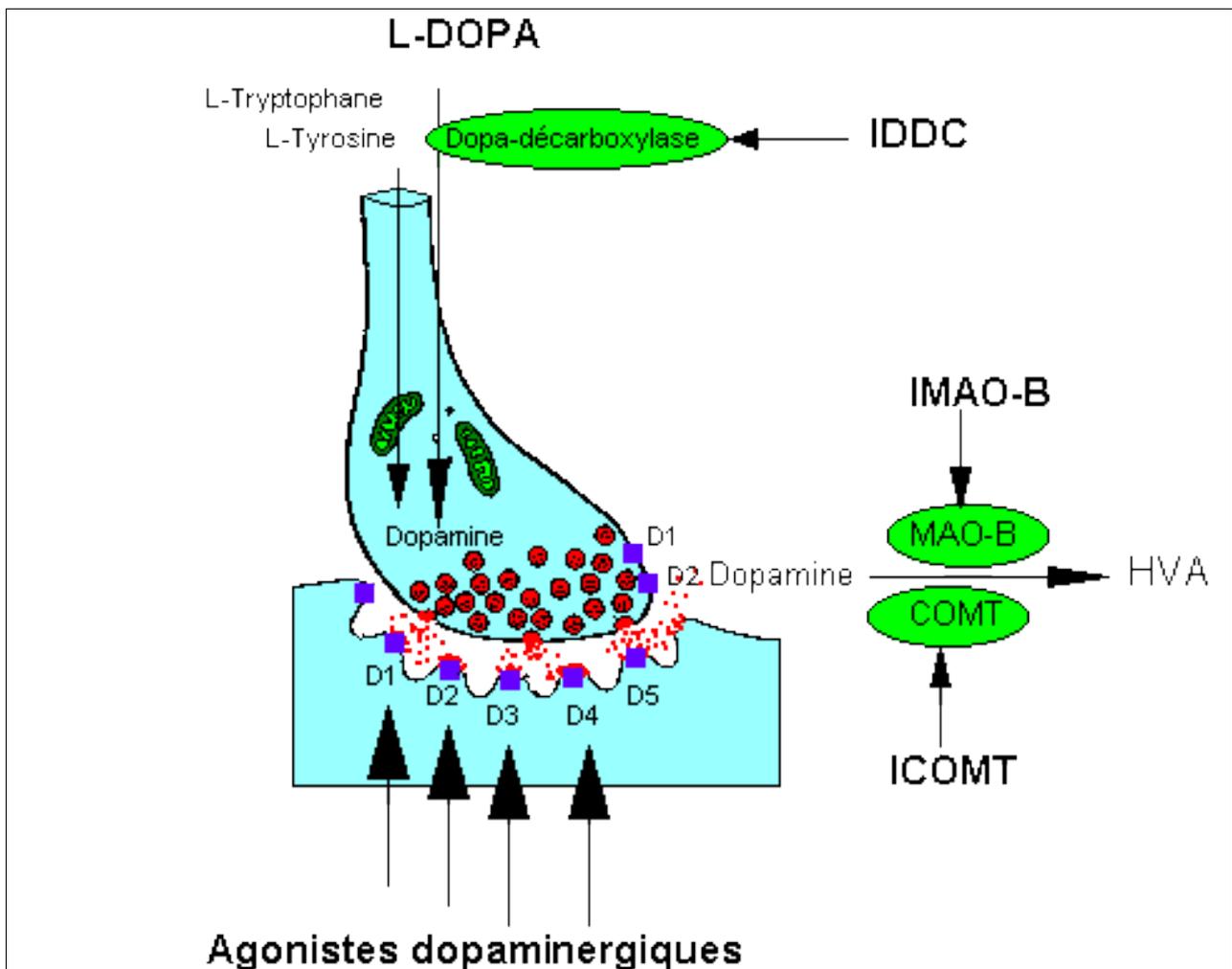


Figure 2 : site d'action des médicaments agonistes dopaminergiques qui agissent au niveau de la synapse dopaminergique dans la maladie de Parkinson.

I.3. Origine de la symptomatologie motrice.

La maladie de Parkinson se caractérise par une atteinte localisée au niveau de la substance noire (*locus niger*) dans le mésencéphale. Les neurones de cette région produisent des catécholamines, principalement de la dopamine, et leur disparition entraîne une chute progressive des taux de dopamine dans le striatum.

On arrive à une interruption progressive de la voie nigro-striée :

- « **nigro** » pour substance noire (au niveau du mésencéphale),
- « **striée** » pour striatum (au niveau du noyau caudé et du putamen).

Macroscopiquement, cette atteinte est mise en évidence par une dépigmentation progressive au niveau du *locus niger* principalement. Cette dépigmentation est due au fait que les neurones producteurs de dopamine

contiennent un pigment, la neuromélanine. Leur disparition entraîne une décoloration car ces pigments confèrent une couleur sombre au neurone qui la contient.

Les neurones dopaminergiques disparaissent par apoptose, ils libèrent alors de petits dépôts extracellulaires de neuromélanine. Les neurones restant sont atrophiques et contiennent des inclusions cytoplasmiques circulaires appelées corps de Lewy.

Les corps de Lewy résultent en grande partie d'agrégations intracellulaires composées de la protéine alpha-synucléine, présente ici dans une configuration insoluble anormale, ils sont aussi constitués de neurofilaments de parkine et d'ubiquitine. Ces corps de Lewy s'accumulent progressivement dans les neurones aboutissant progressivement à leur dégénérescence.[8]

La dégénérescence de ces neurones entraîne un déficit en dopamine. Ce déficit entraîne un dysfonctionnement de la voie nigro-striée et donc des systèmes qui contrôlent le mouvement, par une libération excessive d'acétylcholine au niveau périphérique, perturbant, l'initiation du geste, la modulation de l'attitude...

I.4 Origine des troubles axiaux et de la démence.

En plus des lésions au niveau des neurones dopaminergiques, il existe des lésions dans d'autres noyaux du tronc cérébral et sous-corticaux. On a des lésions au niveau du *locus caeruleus* et du noyau basal de Meynert. Ces lésions ne sont pas dopaminergiques, elles ne répondent donc pas aux traitements dopaminergiques.

Elles sont responsables de la détérioration cognitive du patient : dépression, anxiété, démence.

Ces lésions sont aussi responsables des troubles dysautonomiques (hypotension orthostatique), des troubles axiaux (troubles de la marche, instabilité posturale, troubles de la parole et de la déglutition). [9]

II. Aspects cliniques de la maladie de Parkinson.

II.1.Éléments de diagnostic.

Le diagnostic de la maladie de Parkinson est avant tout clinique, il repose sur l'anamnèse et un examen clinique ciblé sur les troubles moteurs que présente le patient.

Le clinicien examine tout d'abord la présence de symptômes cardinaux de la maladie.

-L'akinésie : il est noté une difficulté d'initiation du mouvement, ou bradykinésie (lenteur du mouvement) ou hypokinésie (pauvreté du mouvement).

Il y a une réduction de l'expression du visage, du balancement des bras ou du clignement des yeux. On note une difficulté dans les mouvements fins comme le boutonnage des vêtements, l'ouverture d'une boîte ou d'un bocal, l'écriture qui devient petite, étroite et plate (micrographie). La marche est lente et hésitante, le patient a des difficultés à se retourner dans son lit, il a également des difficultés à articuler et sa voix est assourdie.

-La rigidité en tuyau de plomb, de type plastique avec le signe de la roue dentée.

-Le tremblement de repos qui, disparaît lors du mouvement volontaire, peut apparaître sur le pouce et l'index, le poignet ou la jambe. Il est absent chez jusqu'à 30 % des personnes au début de la maladie. [3] [5]

Des symptômes non moteurs peuvent accompagner voire précéder les symptômes moteurs :

- apathie, anxiété, dépression,
- douleurs pseudo-rhumatismales (épaule, rachis),
- hyposomnie,
- troubles du sommeil paradoxal (rêves animés avec parfois agitation verbale et ou motrice),
- constipation,
- amaigrissement et asthénie.

Le diagnostic de la maladie de Parkinson est confirmé au bout de plusieurs années, à condition que tout soit réuni pour confirmer le diagnostic. On ne doit pas voir l'apparition de signes atypiques ; l'évolution de la maladie doit être lente et progressive, le patient doit répondre de manière positive au traitement dopaminergique avec une amélioration dans un premier temps de la symptomatologie.

Ce diagnostic doit être reconsidéré régulièrement, tous les 6 à 12 mois, ce qui permet d'observer la sensibilité du patient au traitement et de mesurer le degré de progression de la maladie.

L'examen est essentiellement clinique mais parfois le recours à l'imagerie médicale s'avère nécessaire pour différencier une maladie de Parkinson avec une autre pathologie responsable de syndromes parkinsoniens.

Une imagerie par résonance magnétique (IRM) peut être effectuée afin d'exclure la présence d'hydrocéphalie, de certaines tumeurs, d'un infarctus lacunaire localisé dans les noyaux gris centraux, etc...

Un scanner avec marquage radioactif de la dopamine (DAT-Scan) peut aussi être effectué afin d'offrir un aperçu de la dopamine présente dans le locus niger et le striatum. Cet examen est coûteux mais très performant et permet de déceler un déficit en dopamine dans ces régions caractéristiques de la maladie de Parkinson, et d'établir avec quasi-certitude le diagnostic. [10] [11]

Le diagnostic de la maladie de Parkinson est souvent tardif, du fait de la faible spécificité du diagnostic clinique de la maladie à un stade précoce. Cette faible spécificité de l'examen clinique lors des stades précoces de la maladie ajoute à la difficulté d'une prise en charge en début de maladie, entraîne une incertitude sur le diagnostic en l'absence d'un tableau complet de symptômes.

II.2.Examen clinique.

L'examen clinique a un double objectif :

-identifier le syndrome parkinsonien,

-différencier la maladie de Parkinson et les autres causes de syndromes parkinsoniens.

A l'examen on recherche :

- un tremblement qui peut être accentué par le stress ;
- une rigidité plastique : on effectue la manœuvre de Fromant qui la renforce ou la fait apparaître, elle cède par à-coups, c'est le phénomène de la roue dentée ;
- des signes d'akinésie et de bradykinésie : selon la localisation, ils prennent de multiples expressions.

Au niveau de la face, on retrouve une pauvreté des mouvements spontanés comme le clignement d'œil (amimie).

Au niveau des membres supérieurs on observe un ralentissement lors de la réalisation de gestes alternatifs rapides comme :

- les oppositions pouce-index répétées,
- l'ouverture-fermeture de la main,
- le geste de la marionnette,
- la perte du ballant du bras lors de la marche.

Au niveau des membres inférieurs on note une gêne au mouvement alternatif, comme battre du pied, à la marche avec un aspect pseudo spastique.

Au niveau de la voix : elle est moins bien articulée, monocorde et monotone.

Éléments en faveur du diagnostic de la maladie de Parkinson, bilan de l'examen clinique :

- une asymétrie de la symptomatologie parkinsonienne,
- la normalité du reste de l'examen neurologique,
- une absence de facteurs iatrogéniques explicatifs [12]

Par la suite, ce diagnostic sera confirmé par une évolution lente et progressive de la maladie et par la réponse positive du patient au traitement dopaminergique.

II.3.Diagnostic différentiel.

II.3.1. Autres syndromes parkinsoniens d'origine dégénérative.

Ils se différencient de la maladie de Parkinson par une faible, voire une absence de réaction au traitement dopaminergique. Il est, par ailleurs, souvent noté des signes neurologiques associés.

Il existe quatre pathologies :

- l'atrophie multisystématisée,
- la paralysie supranucléaire progressive,
- la dégénérescence corticobasale,
- la démence à corps de Lewy.

II.3.1.1. L'atrophie multisystématisée.

Elle débute généralement autour de 55-65 ans et représente 15 à 20 % des syndromes parkinsoniens. Le syndrome parkinsonien est souvent associé à :

- un syndrome cérébelleux,
- un syndrome dysautonomique avec des hypotensions orthostatiques, des troubles sphinctériens,
- un syndrome extrapyramidal.

II.3.1.2. La paralysie supranucléaire progressive.

Elle débute généralement après 40 ans et représente 10 à 15 % des syndromes parkinsoniens. Ces syndromes parkinsoniens sont ici symétriques, le faciès du patient est figé, les yeux sont écarquillés, il y a un trouble de l'équilibre postural (avec des chutes en arrière), des troubles oculomoteurs et des paupières. Le patient a des troubles de la déglutition se traduisant par des fausses routes.

Le traitement dopaminergique est peu efficace sur les symptômes.

II.3.1.3. La dégénérescence cortico-basale.

Cette pathologie associée aux syndromes moteurs parkinsoniens des signes sous corticaux tels que : de l'apraxie, des troubles sensitifs, de l'astéréognosie, le syndrome de la main étrangère.

Les tremblements sont asymétriques.

II.3.1.4 la démence à corps de Lewy.

Il s'agit d'une démence à laquelle s'associe un syndrome parkinsonien initial.

II.3.2 La maladie de Wilson.

Il s'agit d'une maladie familiale autosomique récessive, il en résulte une accumulation de cuivre responsable de lésions au niveau du système nerveux central.

Le patient présente des troubles neurologiques comme un syndrome akinéto-rigide, une dystonie, des troubles cérébelleux.

II.3.3. Les syndromes parkinsoniens vasculaires.

Ils sont dus à des lésions vasculaires qui touchent les noyaux gris centraux. L'IRM montre un état lacunaire. Ce syndrome parkinsonien est plutôt symétrique. Cependant, l'attention du clinicien doit être portée sur le fait qu'il existe des formes mixtes avec une maladie de Parkinson associée à des vasculopathies cérébrales. [9]

II.3.4. Les tremblements essentiels.

C'est la cause la plus fréquente de tremblements chez l'adulte, elle apparaît entre 15 et 50 ans. Le tremblement essentiel est habituellement bilatéral et symétrique. Il n'y a pas de tremblement de repos : c'est un tremblement d'action qui implique la tête, le cou, la voix et les membres. Il n'y a pas d'autres signes neurologiques associés, la réponse à l'alcool et aux bêtabloquants est positive. Le stress, la caféine et la privation de sommeil sont des facteurs majorants.

II.3.5. Syndromes parkinsoniens et intoxication.

De nombreux toxiques peuvent à la suite d'une exposition du patient provoquer des syndromes parkinsoniens. Ces toxiques sont souvent rencontrés sur le lieu de travail, le patient y est exposé de manière prolongée.

Ces toxiques sont les pesticides, les solvants organiques, les métaux lourds (mercure, plomb, cadmium).

Si l'origine toxique du syndrome parkinsonien est soupçonnée, il faut arrêter l'exposition au toxique et se mettre en relation avec la médecine du travail.

II.4. Médicaments et syndromes parkinsoniens.

Certains médicaments peuvent induire des syndromes parkinsoniens (liste non exhaustive).

-Les antipsychotiques : fluphénazine, halopéridol, chlorpromazine, flupenthixol, zuclophenthixol, amisulpride, aripiprazole, olanzapine, rispéridone, sertindole.

-Les antiémétiques : métoclopramide, métopimazine, dompéridone.

-Les neuroleptiques cachés : tiapride, buspirone, flunarizine. [14]

III. Les traitements médicamenteux de la maladie de Parkinson.

III.1. Les différentes classes thérapeutiques.

III.1.1. Les anticholinergiques.

C'est en 1867 que Charcot et son élève Ordenstein ont pour la première fois remarqué l'efficacité des alcaloïdes de la belladone dans le traitement de la maladie de Parkinson. Mais, ce n'est qu'en 1945 que la notion d'action anticholinergique centrale apparaît et qu'elle est reliée à l'activité antiparkinsonienne.

Jusqu'au milieu des années soixante, la chimiothérapie de la maladie de Parkinson a été presque exclusivement dépendante de substances anticholinergiques.

Les anticholinergiques sont des antagonistes de l'acétylcholine au niveau des terminaisons nerveuses du cerveau, ils diminuent donc les tremblements de la

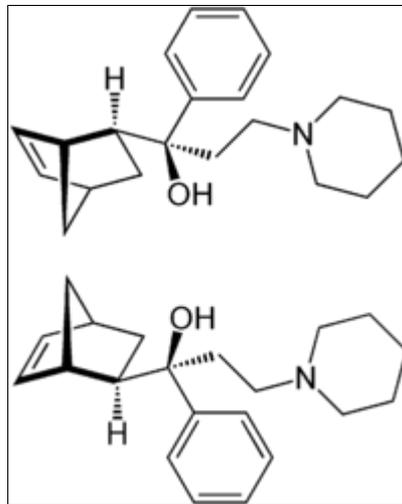
maladie de Parkinson. Leur action anticholinergique est centrale et périphérique.

Ils agissent donc surtout au niveau des tremblements et de la rigidité, ils n'ont pas d'effet sur l'akinésie.

Les contre-indications, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et les précautions d'emploi sont sensiblement les mêmes pour tous les anticholinergiques utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson.

-AKINETON LP® 4 mg

Dénomination commune internationale : bipéridène

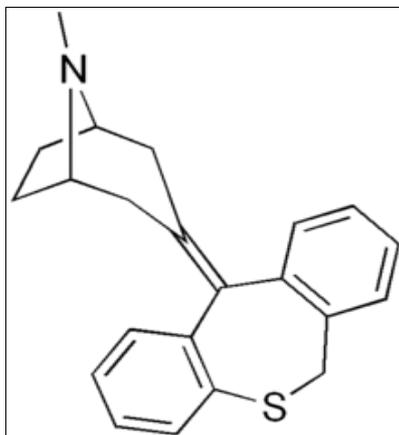


Structure (*exo*) de l'une des quatre paires d'énantiomères possibles du bipéridène

Posologie : un à deux comprimés en prise unique le matin en dehors des repas.

-LEPTICUR PARK® 5 mg

Dénomination commune internationale : tropatépine

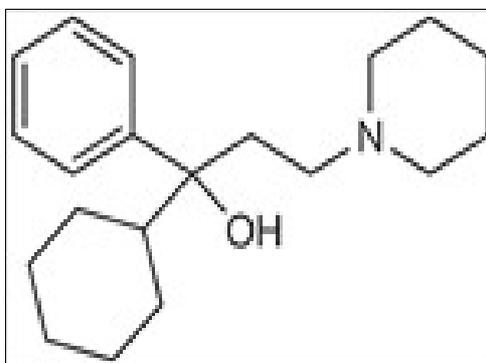


Structure chimique de la tropatépine

Posologie : elle doit être augmentée progressivement jusqu'à la dose utile. Le traitement doit être débuté avec une dose initiale de un comprimé et demi, en augmentant de un demi-comprimé tous les trois à quatre jours. La dose d'entretien se situe généralement entre 10 et 20 mg par jour, soit deux à trois comprimés.

-ARTANE®

Dénomination commune internationale : trihexyphénidyle



Structure chimique du trihexyphénidyle

Formes et présentation : comprimés à 2 et 5 mg.

Posologie : 4 à 10 mg en deux ou trois prises par jour.

-PARKINANE LP®

Dénomination commune internationale : trihexyphénidyle.

Formes et présentations : comprimés de 2 ou 5 mg

POSOLOGIE

Les doses varient selon les sujets, la posologie optimale est obtenue par une augmentation progressive en commençant par une dose de 2 mg. La dose quotidienne peut-être administrée en une seule prise, elle varie de 4 à 15 mg selon les individus, elle ne doit pas dépasser 20 mg par jour. Chez le sujet âgé, la dose quotidienne ne doit pas dépasser 10 mg par jour.

CONTRE-INDICATIONS des médicaments anticholinergiques

Les médicaments anticholinergiques possèdent diverses contre-indications médicales :

- le risque de glaucome par fermeture d'angle,
- le risque de rétention urinaire due à des troubles uréthro-prostatiques,
- une cardiopathie décompensée

EFFETS INDESIRABLES des médicaments anticholinergiques

La liste des effets indésirables est fort longue et doit être bien connue du pharmacien pour mieux conseiller et renseigner son patient lors de la dispensation.

- Sécheresse buccale.
- Diminution des sécrétions lacrymales.
- Troubles de l'accommodation.
- Risque de survenue de glaucome aigu à angle fermé.
- Hypertonie oculaire.
- Troubles mictionnels et rétention urinaire.
- Constipation.
- Hallucinations.
- Confusion mentale ou excitation chez le sujet âgé.

Ces troubles cèdent généralement après une réduction de la posologie.

PRECAUTIONS D'EMPLOI avec les médicaments anticholinergiques

- Le sujet âgé peut être plus sensible aux substances parasympholytiques, la posologie doit être adaptée de façon précise.
- En cas de signe d'intolérance, il faudra diminuer les doses, voire suspendre l'administration.
- Le traitement ne devra surtout pas être arrêté de manière brutale, sous peine de décompensation brutale de la maladie.
- Dans le cas des démences dues à la maladie de Parkinson, il ne faut pas négliger le risque d'une aggravation de la détérioration intellectuelle.
- L'association de deux anticholinergiques est à éviter, du fait de la potentialisation des effets secondaires.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES avec les médicaments anticholinergiques

- L'association d'atropine et d'autres substances atropiniques est à prendre en compte du fait de l'addition des effets secondaires.

Quelques exemples de médicaments à propriétés anticholinergiques :

les antihistaminiques H₁, les antidépresseurs imipraminiques, les antispasmodiques atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, la méquitazine, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques.

CONCLUSION

L'effet des médicaments anticholinergiques porte essentiellement sur le tremblement et la rigidité. Les sujets âgés plus sensibles aux effets secondaires neuropsychiques, doivent éviter ce genre de traitements.

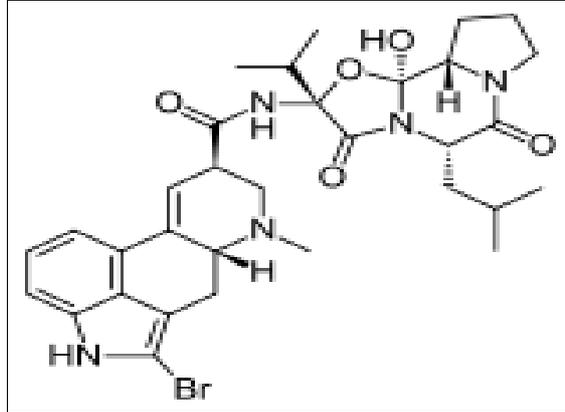
Les anticholinergiques sont parmi les options à envisager chez le patient jeune souffrant d'importants tremblements. [15] [16]

III.1.2. Les traitements dopaminergiques.

III.1.2.1. Les agonistes dopaminergiques.

A] Les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle.

a) La bromocriptine PARLODEL®



Structure chimique de la bromocriptine

FORMES ET PRESENTATIONS

Gélules de 5 ou 10 mg et comprimés de 2,5 mg.

La bromocriptine agit au niveau nigro-strié, par stimulation directe et prolongée des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques, elle pallie la déplétion en dopamine qui caractérise la maladie de Parkinson.

INDICATIONS

Maladie de Parkinson

- Traitement de première intention en monothérapie.
- Traitement de première intention associé à la lévodopa (dans ce deuxième cas, afin de diminuer la dose de chacun des produits actifs et de retarder l'apparition des fluctuations d'efficacité et des mouvements anormaux).
- Association en cours d'évolution de la maladie en cas de :
 - diminution de l'effet de la lévodopa ;
 - fluctuations de l'effet thérapeutique de la dopathérapie et autres

phénomènes apparaissant après plusieurs années de traitement par la lévodopa : dyskinésies, dystonies douloureuses ;

-inefficacité d'emblée de la dopathérapie.

Le passage de la lévodopa à la bromocriptine doit toujours s'effectuer progressivement, avec réduction des doses de lévodopa.

C'est un agoniste des récepteurs D2 et un antagoniste des récepteurs D1 de la dopamine.

POSOLOGIE

L'adaptation de la posologie individuelle sera aussi fonction de la tolérance.

La prescription de dompéridone trois jours avant le début du traitement et pendant la progression posologique permet d'instaurer le traitement avec une bonne acceptabilité.

Pour le début de traitement, on utilisera les comprimés de PARLODEL® dosés à 2,5 mg de bromocriptine.

Le schéma thérapeutique est le suivant :

- un demi-comprimé le premier jour au repas du soir,
- un comprimé le deuxième jour, puis augmentation progressive par paliers de un comprimé tous les deux jours.

A partir de 20 mg par jour, les gélules de PARLODEL® 5 mg puis 10 mg se substituent aux comprimés.

Les posologies efficaces moyennes (à répartir en trois prises quotidiennes) sont :

- En monothérapie : 10 à 30 mg par jour.
- En association précoce à la lévodopa : dix à vingt-cinq milligrammes par jour.

Toutefois, chez certains patients, des doses plus élevées peuvent exceptionnellement être nécessaires.

Chez les patients après 65 ans, la posologie journalière est comprise entre 5 et 15 mg.

En association avec la lévodopa, PARLODEL® permet de réduire de 20 à 60 % les doses quotidiennes de lévodopa.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la bromocriptine ou à d'autres alcaloïdes de l'ergot de seigle.
Dans le traitement au long cours : signe de valvulopathie cardiaque décelé lors d'une échocardiographie réalisée avant le traitement.

Toxémie gravidique, hypertension du post-partum ou puerpérale.

Insuffisance coronaire.

Patients ayant des troubles psychiques sévères (et/ou des antécédents psychiatriques), présentant des facteurs de risque vasculaire ou une artériopathie périphérique.

Neuroleptiques antiémétiques et phénylpropanolamine.

EFFETS INDESIRABLES

-Troubles psychiatriques

Peu fréquent : confusion, agitation psychomotrice, hallucinations.

Rare : troubles psychotiques.

Ces troubles psychiatriques peuvent être observés plus particulièrement aux fortes posologies et essentiellement chez des patients présentant déjà des signes de détérioration mentale. Ces troubles nécessitent la réduction de la posologie, voire l'arrêt du traitement.

Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés depuis la mise sur le marché principalement à des fortes posologies.

-Troubles du système nerveux central

Fréquent : céphalées, sensation vertigineuse, assoupissement.

Peu fréquent : dyskinésies

Rare : somnolence.

Très rare : somnolence diurne excessive, accès de sommeil d'apparition soudaine.

-Troubles cardiaques

Rare : péricardite constrictive.

Très rare : valvulopathie cardiaque (incluant régurgitation) et troubles

associés (péricardite et épanchement péricardique).

-Troubles vasculaires

Peu fréquent : hypotension, hypotension orthostatique (conduisant à titre exceptionnel à un collapsus nécessitant la réduction de la posologie, voire l'arrêt du traitement).

Très rare : pâleur réversible des extrémités, déclenchée par l'exposition au froid, particulièrement chez les patients présentant déjà des antécédents de syndrome de Raynaud.

-Troubles respiratoires

Fréquent : congestion nasale.

Rare : épanchement pleural et fibrose pleuropulmonaire chez des patients parkinsoniens traités à long terme et à fortes doses, pleurésie, dyspnée.

-Troubles gastro-intestinaux

Fréquent : nausées, constipation, vomissements.

Peu fréquent : sécheresse buccale.

Rare : douleur abdominale, fibrose rétropéritonéale.

-Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : perte des cheveux, urticaire, eczéma, éruption maculopapuleuse, éruption érythémateuse.

-Troubles musculaires, du tissu conjonctif et osseux

Peu fréquent : crampes au niveau des jambes.

-Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Rare : œdème périphérique.

Très rare : syndrome ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques en cas d'arrêt brutal du traitement.

En ce qui concerne les effets indésirables soulignés dans la liste ci-dessus, habituellement, ils sont dose-dépendants et peuvent être contrôlés en diminuant la posologie.

MISES EN GARDE, PRECAUTIONS D'EMPLOI

-La plupart des incidents ou accidents cardiovasculaires observés sont survenus chez des patients présentant des facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, tabagisme, obésité), une artériopathie périphérique, ou traités de façon concomitante par des médicaments vasoconstricteurs dont l'association est déconseillée.

Dans ces cas, il est conseillé au prescripteur d'évaluer le rapport entre le bénéfice attendu et les risques encourus par le patient.

-Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par la bromocriptine, particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson.

-Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodrome, a été très rarement rapporté. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou de l'utilisation de machines pendant le traitement par la bromocriptine. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser de machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.

-Chez les patients traités par la bromocriptine, en particulier à long terme et à fortes doses, il a été occasionnellement rapporté des épanchements pleuraux et péricardiques, des fibroses pleuropulmonaires, et des péricardites constrictives. Les patients présentant des symptômes pleuropulmonaires inexplicables devront faire l'objet d'un examen approfondi et l'arrêt du traitement par la bromocriptine devra être envisagé.

-Chez quelques patients sous bromocriptine, en particulier à long terme et à fortes doses, une fibrose rétropéritonéale a été rapportée. Pour assurer un

diagnostic de fibrose rétropéritonéale à un stade précoce, il est recommandé d'en suivre chez ces patients les manifestations (douleurs lombaires, œdèmes des membres inférieurs, trouble de la fonction rénale).

La bromocriptine doit être interrompue si des fibroses rétropéritonéales sont diagnostiquées ou suspectées.

-Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés, chez des patients atteints de la maladie de Parkinson traités par des agonistes dopaminergiques, et notamment par la bromocriptine (PARLODEL®). Ces cas sont principalement survenus chez des patients traités par des posologies élevées et ont été généralement réversibles après diminution des doses ou arrêt du traitement par agoniste dopaminergique.

-Ce médicament contient du lactose : son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose.

-La tolérance au traitement peut être réduite par absorption simultanée d'alcool.

-La pression artérielle sera soigneusement contrôlée, notamment les premiers jours du traitement. La prudence est recommandée chez les patients récemment traités ou traités par des médicaments susceptibles d'élever ou d'abaisser la pression artérielle. La survenue d'une hypertension, de céphalées persistantes ou de tout autre signe neurologique impose l'arrêt du traitement.

-Les patients de plus de 65 ans doivent bénéficier d'une surveillance tensionnelle et psychique et d'une posologie journalière plus faible préconisée

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Contre-indiquées

-Avec les neuroleptiques antiémétiques (alizapride, métoclopramide et métopimazine) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. Il convient d'utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.

-Avec la phénylpropanolamine : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Déconseillées

-Avec les neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) chez les patients parkinsoniens : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

L'agoniste dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez les parkinsoniens traités par agonistes dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (l'arrêt brutal des dopaminergiques expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).

-Avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (ergotamine, dihydroergotamine, méthylergométrine) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

-Avec les macrolides (sauf la spiramycine) : augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de l'activité ou apparition de signes de surdosage.

-Avec les sympathomimétiques indirects (sauf la phénylpropanolamine) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

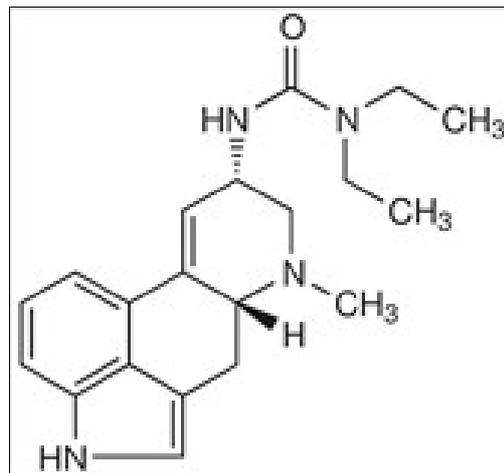
-Avec les sympathomimétiques-alpha (voies orale et/ou nasale) : risque de vasoconstriction et/ou de poussées hypertensives.

Nécessitant des précautions d'emploi

-Avec les antiparkinsoniens anticholinergiques : risque de majoration des troubles neuropsychiques. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d'association.

Remarque : PARLODEL® est une spécialité qui est sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée établie par L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) du fait du risque de complication neurovasculaire et du risque de fibrose pulmonaire et rétropéritonéale.[17]

b) lisuride **DOPERGINE®**



Structure chimique du lisuride

FORMES ET PRESENTATION

Comprimés sécables de 0,2 et 0,5 mg.

INDICATIONS

Traitement de la maladie de Parkinson.

POSOLOGIE

L'instauration du traitement se fait de manière progressive :

Semaine	1	2	3	4	5	6	7	8
matin	-	1/2	1/2	1/2	1/2	1	1	1
midi	-	-	1/2	1/2	1/2	1/2	1	1

après-midi	-	-	-	1/2	1/2	1/2	1/2	1
soir	1/2	1/2	1/2	1/2	1	1	1	1

Les posologies moyennes efficaces sont généralement de :

- 1 mg par jour (entre 0,8 et 1,2 mg) pour l'association précoce avec la lévodopa,
- 2 mg par jour (entre 1 et 5 mg) pour l'association tardive chez des parkinsoniens présentant un épuisement d'action de la dopathérapie avec fluctuations.

A partir de 2 mg par jour, utiliser les comprimés dosés à 0,5 mg.

Il est préférable de répartir les doses journalières en 3 à 4 prises et même davantage en cas de fluctuations marquées.

Parallèlement à l'augmentation de la dose de lisuride, la dose de lévodopa peut être réduite de l'ordre de 20 %. Une surveillance particulière des doses doit être exercée, en cas d'administration simultanée de lévodopa et de sélégiline (inhibiteur de la monoamine oxydase), qui augmente et prolonge l'activité de la dopamine.

Après chaque augmentation de la dose, il faut observer l'effet thérapeutique obtenu et la tolérance pendant une semaine au moins, avant d'envisager une nouvelle augmentation.

Si le tableau clinique rend souhaitable l'instauration rapide du traitement par lisuride, il est possible d'administrer de la dompéridone, pour diminuer les effets indésirables (nausées, vertiges, céphalées, fatigabilité). Ceci doit cependant constituer l'exception. Ne pas prolonger l'adjonction de dompéridone au-delà de 4 semaines. Si les symptômes persistent, il est souhaitable de réduire les doses de lisuride.

L'arrêt brutal des agonistes dopaminergiques expose à un risque de "syndrome malin des neuroleptiques".

C'est pourquoi l'arrêt du traitement doit se faire progressivement.

CONTRE INDICATIONS

Absolues

- Hypersensibilité à l'un des composants.
- Hypersensibilité aux dérivés de l'ergot de seigle.
- Insuffisance coronarienne.
- Intolérance génétique au galactose.
- Déficit en lactase.
- Malabsorption du glucose et du galactose.

Relatives

- Trouble circulatoire périphérique sévère.
- Psychose.
- Antécédent de maladie psychiatrique.

EFFETS INDESIRABLES

Anorexie (Très fréquent)

Hallucinations (Très fréquent)

Anxiété (Très fréquent)

Oedème périphérique (Très fréquent)

Hypersudation (Très fréquent)

Confusion mentale (Fréquent)

Cauchemar (Fréquent)

Insomnie (Fréquent)

Réaction paranoïde

Désorientation temporo-spatiale

Hypersexualité

Libido (augmentation)

Episode de jeu pathologique

Dyskinésie (Très fréquent)

Somnolence (Très fréquent)
Vertige
Céphalées
Dystonie (Fréquent)
Myoclonie (Fréquent)
Palpitations
Tachycardie (Peu fréquent)
Péricardite
Epanchement péricardique
Hypotension orthostatique
Augmentation de pression artérielle
Refroidissement des extrémités (Très fréquent)
Erythromélgie de Weir Mitchell (Fréquent)
Dyspnée (Fréquent)
Toux
Néphropathie
Valvulopathie
Epanchement pleural
Fibrose pulmonaire
Fibrose pleurale
Nausées
Gêne abdominale (Peu fréquent)
Hyposialie (Très fréquent)
Constipation (Très fréquent)
Vomissement (Fréquent)
Fibrose rétropéritonéale

Dermatose allergique

Prise de poids

MISE EN GARDE, PRECAUTIONS D'EMPLOI

-Risque de somnolence.

-L'utilisation chez les patients souffrant de psychose ou ayant des antécédents de psychose (détérioration intellectuelle, accès confusionnels, hallucinations visuelles) devra être pesée avec prudence en fonction de l'indication. Il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfice/risque.

-Risque d'hallucinations

Des hallucinations peuvent survenir sous traitement par agoniste dopaminergique, plus particulièrement chez les patients âgés et aux fortes posologies. Ces signes devront être surveillés étroitement en début de traitement. En cas de persistance, la dose devra être diminuée et si besoin, le traitement devra être interrompu.

-Risque de cauchemars

-Risque de confusion mentale

-Risque de narcolepsie

-Traitement à arrêter progressivement

L'arrêt brutal des agonistes dopaminergiques expose à un risque de syndrome malin des neuroleptiques.

-Trouble circulatoire périphérique

L'indication devra être posée de façon extrêmement rigoureuse chez les patients atteints de troubles circulatoires artériels au niveau périphérique et cardiaque (insuffisance coronarienne).

-Risque d'hypotension orthostatique.

-En cas d'insuffisance coronarienne, l'indication devra être posée de façon extrêmement rigoureuse chez les patients atteints de troubles circulatoires artériels au niveau périphérique et cardiaque (insuffisance coronarienne).

-Il doit être instauré une surveillance de la pression artérielle en début du traitement surtout chez les patients souffrant d'hypotension orthostatique. Risque accru si on associe le lisuride un traitement dopaminergique.

-Les patients atteints d'insuffisance rénale, en particulier les dialysés, sont particulièrement sensibles aux agonistes dopaminergiques. Le traitement doit donc toujours débiter chez ces patients avec des doses les plus faibles possibles et l'augmentation des doses doit se faire de façon progressive.

-Risque de pleurésie : le lisuride est un dérivé de l'ergot de seigle. Après utilisation prolongée de dérivés de l'ergot de seigle, y compris du lisuride, des atteintes inflammatoires de nature fibrotique ont été signalées, avec des troubles graves de type pleurésie, épanchement pleural, fibrose pleurale, fibrose pulmonaire, péricardite, épanchement péricardique et fibrose rétropéritonéale. Ces événements étant d'installation insidieuse, le patient doit être suivi pendant toute la durée du traitement, en portant une attention particulière à la survenue des signes et symptômes suggérant une atteinte inflammatoire de nature fibrotique ou séreuse. Si une atteinte de type fibrotique est suspectée, le traitement doit être interrompu et le diagnostic confirmé par les tests appropriés tels que la mesure de la vitesse de sédimentation des érythrocytes, de la créatininémie et des examens d'imagerie diagnostique (radiographie thoracique, échocardiographie, par exemple).

-Risque de trouble du contrôle des impulsions

Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés, chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, traités par des agonistes dopaminergiques.

-Avant une intervention chirurgicale (notamment neurochirurgicale), un bilan d'hémostase à la recherche d'une modification de l'agrégation plaquettaire s'impose. En cas de chirurgie programmée, il convient d'arrêter le traitement au moins une semaine avant l'intervention.

-Surveillance clinique pendant le traitement : les atteintes inflammatoires de nature fibrotique dues à un traitement au long cours entraînent une surveillance appropriée pendant toute la durée du traitement.

-Le lisuride est presque entièrement métabolisé dans le foie. En l'absence de données suffisantes sur l'utilisation du lisuride chez des patients présentant une insuffisance hépatique cliniquement significative, il est recommandé de débiter le traitement avec une attention particulière et à faible dose.

-Interaction alimentaire : la tolérance au traitement peut être réduite par l'absorption simultanée d'alcool, il ne faut donc pas absorber de l'alcool pendant la durée du traitement.

-Le traitement doit être administré au cours des repas.

-Les patients traités par lisuride doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation des machines pendant le traitement. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Contre-indiquées

-Avec les neuroleptiques anti-émétiques : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. Utiliser un neuroleptique dénué d'effets extrapyramidaux.

-Avec les neuroleptiques antipsychotiques,sauf clozapine.

-Phénylpropanolamine : risque de vasoconstriction et/ou de crises hypertensives.

Nécessitant des précautions d'emploi

-Antiparkinsoniens anticholinergiques, risque accru d'apparition de confusion mentale.

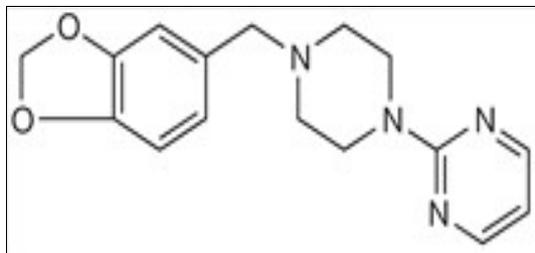
-Erythromycine, augmentation des concentrations plasmatiques du lisuride avec des signes de surdosage : nausées, vomissement, somnolence, asthénie. Il faut instaurer une surveillance clinique et une adaptation posologique du lisuride pendant la durée du traitement.

Remarque

Depuis le 2 mai 2012, la commercialisation du CELANCE® (autre dérivé de

l'ergot de seigle) a été arrêtée. Cette décision de l'ANSM fait suite à des cas de valvulopathies cardiaques rapportées.

B] Piribédil TRIVASTAL®



Structure chimique du piribédil

FORME ET PRESENTATION

Comprimés de 50 mg à libération prolongée.

Comprimés à 20 mg.

INDICATION

-Maladie de Parkinson

Le piribédil peut être utilisé en monothérapie dans le traitement des formes essentiellement tremblantes.

Il peut être associé avec la dopathérapie d'emblée ou secondairement, en particulier dans les formes tremblantes.

POSOLOGIE

-Traitement de la maladie de Parkinson

En monothérapie : 150 à 250 mg, soit trois à cinq comprimés à libération prolongée à 50 mg par jour, ou sept à douze comprimés à 20 mg, à répartir en trois à cinq prises par jour.

-En complément de la dopathérapie : 80 à 140 (environ 20 mg de piribédil pour 100 mg de L-dopa), soit quatre à sept comprimés à 20 mg par jour, à répartir en trois à cinq prises par jour. Compte tenu du fractionnement des doses, le comprimé dosé à 20 mg de piribédil est plus adapté.

Remarque : ces doses doivent être atteintes de façon progressive en

augmentant d'un comprimé tous les trois jours.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au piribédil.

Collapsus cardiovasculaire.

Infarctus du myocarde à la phase aiguë.

Neuroleptiques antiémétiques, neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) en dehors du cas du patient parkinsonien

EFFETS INDESIRABLES

-Des troubles digestifs mineurs (nausées, vomissements, flatulence) qui peuvent disparaître, notamment en ajustant la posologie individuelle.

-Une somnolence a été rapportée lors du traitement par piribédil. Dans de très rares cas, une somnolence diurne excessive et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés.

-Des troubles psychiques tels que confusion ou agitation ont été notés, disparaissant à l'arrêt du traitement.

-Exceptionnellement peuvent survenir des troubles tensionnels (hypotension orthostatique), ou une instabilité tensionnelle.

-Il y a un risque de réaction allergique avec le comprimé à libération prolongée de 50 mg en raison de la présence de rouge cochenille A (E124).

-Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés depuis la mise sur le marché du piribédil.

PRECAUTIONS D'EMPLOI

Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par piribédil, particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson.

Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodrome, a été très rarement rapporté. Les patients doivent être

informés sur la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation de machines pendant le traitement avec piribédil. . Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.

En raison de la présence de lactose, le comprimé à 20 mg est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en lactase.

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, ou de déficit en sucrase-isomaltase.

Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés, chez des patients atteints de la maladie de Parkinson traités par TRIVASTAL®. Ces cas sont principalement survenus chez des patients traités par des posologies élevées et ont été généralement réversibles après diminution des doses ou arrêt du traitement par agoniste dopaminergique.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Contre-indiquées

-Avec les neuroleptiques antipsychotiques (sauf la clozapine), chez les patients non parkinsoniens : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. En cas de syndrome extrapyramidal induit par le neuroleptique, ne pas traiter par agoniste dopaminergique mais utiliser un anticholinergique.

-Avec les neuroleptiques antiémétiques : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.

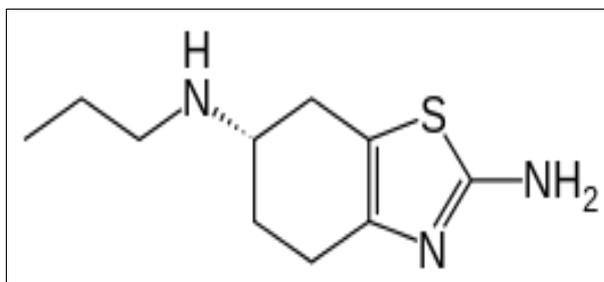
Déconseillées

-Avec les neuroleptiques antipsychotiques (sauf la clozapine), chez le parkinsonien : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. L'agoniste dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques

chez les parkinsoniens traités par agonistes dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (l'arrêt brutal des dopaminergiques expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).

Remarque : la spécialité TRIVASTAL® fait partie de la liste des médicaments sous surveillance renforcée à cause des risques de somnolence et d'attaque de sommeil.[18]

C] Le Pramipexole SIFROL®



Structure chimique du pramipexole

FORMES ET PRESENTATION

Comprimés sécables à 0,7 et 0,18 mg de pramipexole.

Comprimés à 0,26 /0,52 /1,05/2,1 mg, ce sont des formes à libération prolongée.

INDICATIONS

Le sifrol est indiqué chez l'adulte pour le traitement des symptômes et signes de la maladie de Parkinson idiopathique, en monothérapie (sans lévodopa) ou en association à la lévodopa, quand lorsqu'au cours de l'évolution de la maladie, à un stade avancé, l'effet de la lévodopa s'épuise ou devient

inconstant et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effets « on-off »).

POSOLOGIE

Formes à libération classique

Dans le traitement de la maladie de Parkinson, la dose journalière totale sera fractionnée en trois prises égales.

-Traitement initial

Schéma d'adaptation posologique de SIFROL® :

Semaine	Dose	Dose journalière
1	Trois fois un demi comprimé de 0,18 mg	0,264 mg
2	Trois fois un comprimé de 0,18 mg	0,54 mg
3	Trois fois un comprimé de 0,18 mg	1,1 mg

Si une posologie supérieure est nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée de 0,54 mg par semaine, jusqu'à la dose maximale de 3,3 mg par jour.

-Traitement d'entretien

La posologie individuelle de pramipexole doit être comprise entre 0,264 mg et au maximum 3,3 mg par jour. Pendant la phase d'adaptation de dose, il a

été montré que l'efficacité thérapeutique apparaissait à une dose journalière de 1,1 mg.

Les adaptations de doses doivent être réalisées en fonction de la réponse clinique et de la survenue d'effets indésirables.

Au cours des essais cliniques, 5 % des patients environ ont été traités à des doses quotidiennes inférieures à 1,1 mg.

A un stade avancé de la maladie de Parkinson, des doses supérieures à 1,1 mg par jour peuvent être nécessaires chez des patients lorsqu'une réduction de la dose de lévodopa est envisagée. Il est recommandé de réduire la dose de lévodopa pendant la phase d'adaptation de la dose de SIFROL® et pendant la phase d'entretien, selon les réactions individuelles des patients.

-Arrêt du traitement

L'arrêt brutal d'un traitement dopaminergique peut entraîner un syndrome malin des neuroleptiques. L'arrêt du traitement par pramipexole doit être progressif, avec décroissance des doses de 0,54 mg par jour jusqu'à la dose de 0,54 par jour. La dose doit ensuite être diminuée de 0,264 mg par jour.

-Posologie en cas d'insuffisance rénale

L'élimination du pramipexole étant dépendante de la fonction rénale, le schéma des doses recommandées en début de traitement est calculé en fonction de la mesure de la clairance de la créatinine.

-Si la clairance de la créatinine est supérieure à 50 mL/min : aucune diminution de la dose quotidienne ni de la fréquence des doses n'est nécessaire.

-Si la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 mL/min : la dose journalière initiale de SIFROL® doit être de 0,176 mg de forme base et fractionnée en deux prises de 0,088 mg. La dose journalière maximum est de 1,57 mg.

-Si la clairance de la créatinine est inférieure à 20 mL/min : il faut commencer par 0,088 mg en une seule prise quotidienne. La dose quotidienne de 1,1 mg de pramipexole.

-En cas d'altération de la fonction rénale survenant en cours de traitement, la

dose journalière de SIFROL® doit être réduite de façon proportionnelle à la diminution de la clairance de la créatinine : par exemple, si la clairance de la créatinine diminue de 30 %, alors la dose journalière de SIFROL® devra être réduite de 30 %.

Posologie des formes à libération prolongée

SIFROL® comprimés à libération prolongée est une formulation orale de pramipexole qui doit être administrée en une seule prise par jour.

-Traitement initial

La dose quotidienne doit être augmentée progressivement. Le traitement doit commencer à la dose de 0,26 mg par jour .Elle doit être augmentée ensuite tous les 5 à 7 jours. A condition que les patients ne présentent pas d'effets indésirables intolérables.

Semaine	Dose quotidienne (mg)
1	0,26
2	0,52
3	1,05

Si une posologie supérieure est nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée de 0,52 mg par semaine, jusqu'à la dose maximale de 3,15 mg par jour.

Chez les patients déjà traités par SIFROL® comprimés, un relais du traitement au SIFROL® comprimés à libération prolongée peut être effectué du jour au lendemain, à la même dose quotidienne. Après avoir remplacé le SIFROL® comprimés par SIFROL® comprimés à libération prolongée, la dose peut être ajustée en fonction de la réponse thérapeutique du patient.

-Traitement d'entretien

La posologie individuelle doit être comprise entre 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) et au maximum 3,15 mg de la forme base.

L'efficacité thérapeutique du traitement a été démontrée à partir de la dose journalière de 1,05mg. Les adaptations de doses doivent être réalisées en fonction de la réponse clinique et la survenue d'effets indésirables.

Il est recommandé de réduire la dose de lévodopa pendant la phase d'adaptation de la dose de SIFROL® et pendant la phase d'entretien, selon les réactions individuelles des patients.

-Oubli de dose

Si la prise d'une dose est oubliée, cette dose de SIFROL® comprimés à libération prolongée doit être prise dans les 12 heures qui suivent l'heure qui était prévue normalement. Au-delà de 12 heures, la dose oubliée ne doit plus être prise et la dose suivante doit être prise le lendemain à l'heure habituelle.

-Arrêt du traitement

Par palier de 0,52 mg par jour jusqu'à la dose quotidienne de 0,52 mg par jour, puis diminution de 0,26 mg par jour.

-Posologie en cas d'insuffisance rénale

L'élimination du pramipexole étant dépendante de la fonction rénale, le schéma des doses recommandées en début de traitement est calculé en fonction de la mesure de la clairance de la créatinine.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 50 mL/min, aucune diminution de la dose quotidienne ni de la fréquence des doses n'est nécessaire.

Chez les patients dont la clairance à la créatinine est comprise entre 30 et 50 mL/min, le traitement doit être débuté à la dose de 0,26 mg de SIFROL® comprimés à libération prolongée, un jour sur deux. Au bout d'une semaine on réalise un bilan thérapeutique avant de passer à une dose quotidienne. Si une augmentation supplémentaire des doses est nécessaire, les doses doivent être

augmentées de 0,26 mg de pramipexole par palier d'une semaine jusqu'à une dose maximale de 1,57 mg de pramipexole.

-Le traitement par SIFROL® comprimés à libération prolongée n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min,. L'utilisation de SIFROL® comprimés à libération immédiate doit être envisagée.

-Si la fonction rénale diminue au cours du traitement d'entretien, les recommandations précédentes doivent être suivies.

Remarque importante

Les comprimés sont à avaler **entier** avec de l'eau, et ne doivent **pas être mâchés, coupés ou écrasés**.

Les comprimés peuvent être pris pendant ou **en dehors des repas** et doivent être administrés chaque jour vers la **même heure**.

Le Pharmacien doit le rappeler à chaque délivrance.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables suivants peuvent survenir lors d'un traitement par SIFROL® :

- des rêves anormaux, une amnésie, des symptômes comportementaux, des troubles du contrôle des impulsions et des actes compulsifs comme l'augmentation de la prise de nourriture, les achats compulsifs, l'hypersexualité et le jeu pathologique,
- des idées délirantes, des hallucinations, une paranoïa,
- des cas de somnolence, d'accès de sommeil,
- des dyskinésies, des hyperkinésies,
- de très rares cas de pneumonie, rash cutané,
- une insuffisance cardiaque, des hypotensions.

MISE EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Il est recommandé de réduire la dose selon le schéma décrit dans la rubrique « Posologie et Mode d'administration » en cas d'utilisation de SIFROL® chez les patients atteints de la maladie de Parkinson insuffisants rénaux.

Les hallucinations sont un effet indésirable connu du traitement par les agonistes dopaminergiques et la lévodopa. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue d'hallucinations (le plus souvent visuelles).

A un stade avancé de la maladie de Parkinson, en association à la lévodopa, des dyskinésies peuvent apparaître lors de la phase initiale de traitement par SIFROL®. Dans ce cas, la dose de lévodopa doit être réduite.

L'administration de pramipexole a été associée à des cas de somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine, en particulier chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Les patients traités par SIFROL® doivent être informés de ce risque et de la nécessité de prendre des précautions en cas d'utilisation d'un véhicule ou de machines. Les patients qui ont été sujets à une somnolence et/ou à des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines au cours du traitement par pramipexole. De plus, une réduction de la dose ou une interruption du traitement peuvent être envisagées. En raison de possibles effets additifs, il est recommandé d'utiliser le pramipexole avec précaution en cas d'association avec d'autres médicaments sédatifs ou l'alcool.

Des cas de jeux pathologiques, de libido accrue, et d'hypersexualité ont été rapportés chez des patients traités pour la maladie de Parkinson par des agonistes dopaminergiques, dont SIFROL®. Par ailleurs, il y a d'autres symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs comme l'augmentation de la prise de nourriture et les achats compulsifs qui peuvent survenir. Une réduction de dosage voire un arrêt progressif doivent être envisagés.

Les patients présentant des troubles psychotiques ne doivent être traités par des agonistes dopaminergiques que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque encouru. L'association de médicaments antipsychotiques avec le

pramipexole doit être évitée (cf Interactions). Une surveillance ophtalmologique est recommandée à intervalles réguliers ou lorsque des troubles de la vision apparaissent.

En cas de troubles cardiovasculaires sévères, une attention particulière s'impose. Il est recommandé de contrôler la pression artérielle, en particulier au début du traitement, compte tenu du risque d'hypotension orthostatique associé au traitement dopaminergique.

Des symptômes évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés lors de l'arrêt brutal d'autres traitements dopaminergiques.

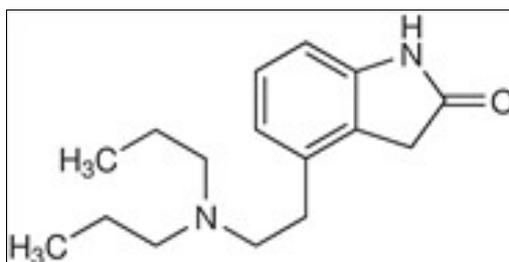
INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

La cimétidine réduit la clairance rénale du pramipexole d'environ 34 %. D'autres produits inhibant cette voie d'élimination rénale, ou éliminés par cette voie, tels que l'amantadine, la mexilétine, la zidovudine, le cisplatine, la quinine et le procaïnamide, peuvent interagir avec le pramipexole et entraîner une réduction de la clairance du pramipexole. En cas d'association avec l'un de ces produits, il est recommandé de réduire la dose de SIFROL®.

Lorsque SIFROL® est administré en association à la lévodopa, pendant la phase d'augmentation de la dose de pramipexole, il est recommandé de diminuer la dose de lévodopa, sans modifier la posologie des autres antiparkinsoniens.

L'association de médicaments antipsychotiques avec le pramipexole doit être évitée. [19]

D] Ropinirole REQUIP®



structure chimique du ropinirole

FORMES ET PRESENTATION

Comprimés pelliculés de 0,25 / 0,5 / 1 / 2 et 5 mg.

Comprimés pelliculés à libération prolongée de 2 / 4 et 8 mg.

INDICATION

Maladie de Parkinson dans les conditions suivantes.

-Traitement de première intention en monothérapie pour différer la mise en place de la dopathérapie.

-Association à la lévodopa en cours d'évolution de la maladie lorsque l'effet de la dopathérapie s'épuise ou devient inconstant, et qu'apparaissent des fluctuations de l'effet thérapeutique (fluctuations de type « fin de dose » ou effets « on-off »).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Formes à libération classique

La posologie doit être adaptée individuellement, en fonction de l'efficacité et de la tolérance, la dose journalière de ropinirole est répartie en trois prises.

-Initiation du traitement

La posologie doit être adaptée de manière individuelle en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Le médicament doit être administré en 3 prises, de préférence au cours des repas.

La dose initiale est de 0,25 mg de ropinirole, 3 fois par jour. Puis on augmente de 0,25 mg par prise toutes les semaines jusqu'à atteindre la posologie optimale.

semaine	dose	Dose journalière
1	trois fois 0,25 mg	0,75 mg
2	trois fois 0,5 mg	1,5 mg
3	trois fois 0,75 mg	2,25 mg
4	trois fois 1 mg	3 mg

-Poursuite du traitement

Après la phase d'instauration du traitement, la dose de ropinirole peut être augmentée chaque semaine de 0,5 à 1 mg par prise, 3 fois par jour (soit 1,5 à 3 mg/jour).

Une réponse thérapeutique peut être obtenue pour des doses de ropinirole allant de 3 à 9 mg/jour.

Si les symptômes ne sont pas ou plus suffisamment contrôlés après la phase d'instauration décrite ci-dessus, la dose de ropinirole peut être progressivement augmentée jusqu'à 24 mg par jour.

Si le traitement est interrompu pendant un jour ou plus, la reprise du traitement devra se faire selon le même schéma d'instauration de traitement décrit plus haut.

Lorsque REQUIP® est administré en association à la lévodopa, il est possible de réduire progressivement la dose de lévodopa en fonction de la réponse clinique.

Comme pour les autres agonistes dopaminergiques, s'il est nécessaire, l'arrêt du traitement par le ropinirole doit se faire progressivement en réduisant le nombre de prises quotidiennes sur une période d'une semaine.

Formes à libération prolongée

La posologie doit être adaptée individuellement, en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Les comprimés à libération prolongée de REQUIP® LP doivent

être pris une fois par jour et à la même heure chaque jour. Les comprimés à libération prolongée peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Les comprimés à libération prolongée de REQUIP® LP doivent être avalés en entier. Les comprimés ne doivent pas être mâchés, écrasés ou divisés.

-Instauration du traitement

La dose initiale de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée est de 2 mg/jour en une seule prise pendant la première semaine. La dose sera ensuite augmentée à 4 mg une fois par jour à partir de la seconde semaine de traitement. Une réponse thérapeutique peut être observée dès 4 mg/jour de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée.

Lors de l'instauration de traitement par une dose de 2 mg/jour de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée, si les patients éprouvent des effets indésirables qu'ils ne peuvent pas tolérer, leur traitement pourra être substitué par du ropinirole comprimé à libération immédiate avec une dose quotidienne plus faible divisée en trois prises par jour.

-Poursuite du traitement

Les patients devront être maintenus à la dose la plus faible de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée permettant d'obtenir un contrôle des symptômes.

Si ce contrôle n'est pas suffisant ou maintenu à 4 mg une fois par jour, la dose journalière de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée peut être augmentée par paliers de 2 mg par semaine (ou sur une durée plus longue), jusqu'à atteindre une dose quotidienne de 8 mg en une seule prise par jour de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée.

Si le contrôle des symptômes n'est toujours pas suffisant ou maintenu à 8 mg une fois par jour de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée, la dose journalière peut être augmentée par paliers de 2 mg ou 4 mg toutes les deux semaines ou plus. La dose maximale quotidienne de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée est de 24 mg/jour.

Si le traitement est interrompu pendant un jour ou plus de un jour, il devra être envisagé de réinstaurer le traitement selon le schéma d'Initiation du traitement.

Lorsque REQUIP® LP comprimé à libération prolongée est administré en association à la lévodopa, la dose de lévodopa peut être progressivement réduite en fonction de la réponse clinique. Dans les essais cliniques, la dose de lévodopa a été progressivement réduite d'environ 30 % chez les patients recevant simultanément des comprimés à libération prolongée de REQUIP LP.

Comme pour les autres agonistes dopaminergiques, il est nécessaire d'arrêter progressivement le traitement par le ropinirole en réduisant la dose quotidienne sur une période d'une semaine.

-Substitution de REQUIP® comprimé à libération immédiate par REQUIP LP comprimé à libération prolongée

REQUIP® comprimé à libération immédiate peut être remplacé du jour au lendemain par REQUIP® LP comprimé à libération prolongée selon le tableau d'équivalence de doses suivant .

Dose quotidienne totale (mg) de REQUIP® comprimés à libération immédiate	Dose quotidienne totale (mg) de REQUIP LP comprimés à libération prolongée
0,75-2,25	2
3-4,5	4
6	6
7,5-9	8
12	12
15-18	16
21	20
24	24

Après substitution par REQUIP® LP la dose peut être ajustée en fonction de la réponse thérapeutique.

EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables ci-dessous ont été rapportés lors des essais cliniques en cas de monothérapie ou en association à la lévodopa.

Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. (de très fréquent=1/10 à très rare=1/10000 en passant par fréquent=1/100).

-Troubles du système immunitaire

Fréquence non précisée : réactions d'hypersensibilité (incluant urticaire, angio-œdème, éruption cutanée, prurit).

-Troubles psychiatriques

Fréquent : hallucinations.

Peu fréquent : réactions psychotiques (autres que des hallucinations) incluant délires, illusions, paranoïa.

Des troubles du contrôle des impulsions (incluant jeu pathologique et l'hypersexualité) et une augmentation de la libido ont été rapportés après mise sur le marché (Mises en garde et Précautions d'emploi).

Remarque, l'utilisation en association à la lévodopa, troubles psychiatriques :

Fréquents : confusion.

-Troubles du système nerveux

Très fréquents : somnolence.

Fréquent : sensations vertigineuses et vertiges.

Peu fréquent : accès de sommeil d'apparition soudaine, somnolence diurne excessive. Somnolence pouvant être associée peu fréquemment avec une somnolence diurne excessive et des accès de sommeil d'apparition soudaine.

Très fréquent : syncope.

Remarque l'utilisation en association à la lévodopa, troubles du système

nerveux

Très fréquent : dyskinésie, à un stade avancé de la maladie de Parkinson, des dyskinésies peuvent apparaître lors de la phase d'instauration de traitement par le ropinirole. Les essais cliniques ont montré qu'une réduction de la dose de lévodopa peut améliorer les dyskinésies.

-Troubles vasculaires

Peu fréquent : hypotension orthostatique, hypotension, rarement sévères.

-Troubles gastro-intestinaux

Très fréquent : nausées.

Fréquent : pyrosis.

Fréquent : vomissements, douleurs abdominales.

-Troubles hépatobiliaires

Fréquence inconnue : réactions hépatiques, principalement une élévation des enzymes hépatiques.

-Troubles généraux

Fréquent : œdème des membres inférieurs.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par ropinirole, plus particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson.

Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes a été rapporté dans quelques cas peu fréquents. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation de machines pendant le

traitement avec ropinirole. . Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.

Les patients présentant des troubles psychiatriques ou psychotiques majeurs ou ayant des antécédents ne doivent être traités par des agonistes dopaminergiques que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus.

Des troubles du contrôle des impulsions incluant le jeu pathologique et l'hypersexualité, et une augmentation de la libido, ont été décrits chez des patients traités par agonistes dopaminergiques, y compris le ropinirole, principalement chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Ces troubles ont été rapportés spécialement à doses élevées et étaient généralement réversibles lors de la diminution de la dose ou de l'arrêt du traitement.

En raison du risque d'hypotension, une surveillance de la pression artérielle est recommandée, en particulier lors de l'instauration du traitement, chez les patients présentant une affection cardiovasculaire sévère (en particulier insuffisance coronarienne).

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les neuroleptiques et autres antagonistes dopaminergiques à action centrale, comme le sulpiride ou le métoclopramide, peuvent diminuer l'efficacité du ropinirole. Par conséquent, l'association du ropinirole à ces médicaments doit être évitée.

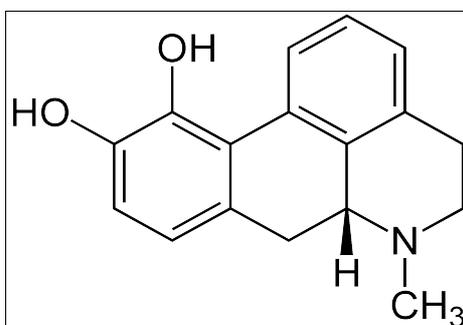
Chez les patientes recevant une hormonothérapie substitutive (exemple : œstrogènes), le traitement par le ropinirole peut être commencé de façon habituelle. Toutefois, une adaptation de la posologie du ropinirole pourra être nécessaire, au regard de la clinique, en cas de début ou d'arrêt de l'hormonothérapie substitutive.

Le ropinirole est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP1A2 du cytochrome P450. Dans une étude pharmacocinétique (menée chez des

patients atteints de maladie de Parkinson avec du ropinirole à une posologie de 2 mg, trois fois par jour), la ciprofloxacine a augmenté la concentration maximale et l'aire sous la courbe du ropinirole, respectivement de 60 % et 84 %, avec un risque potentiel d'effets indésirables. La fluvoxamine et l'énofloxacine sont aussi inhibiteurs du CYP1A2 du cytochrome P450, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie à l'arrêt ou à l'instauration du traitement.

Fumer provoque une induction du métabolisme de l'isoenzyme CYP1A2. Ainsi, lorsqu'un patient arrête ou commence à fumer pendant un traitement par ropinirole, une adaptation de la posologie peut être nécessaire. [20]

E] L'apomorphine APOKINON®



Structure chimique de l'apomorphine

FORMES ET PRESENTATION

En solution injectable en sous cutané à la concentration de 10 mg/mL.

En solution injectable en stylo prérempli à la concentration de 30 mg/3 mL.

En solution injectable en sous cutané à la concentration de 5 mg/mL.

INDICATIONS

Traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité de la dopathérapie au cours de la maladie de Parkinson (phénomène « on-off »).

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Avec le stylo injecteur

En voie sous-cutanée, en administration discontinue : débiter par une injection sous-cutanée de 1 mg (ou 20 µg/kg) ; augmenter par paliers de 1 mg en cas d'inefficacité jusqu'à obtention d'un effet de déblocage.

La posologie est variable d'un patient à l'autre. Pour un même patient, la posologie efficace reste en général identique d'une injection à l'autre.

En Ampoule

En perfusion sous-cutanée continue. Débit initial de 1 mg/h, adaptable en fonction des résultats cliniques.

CONTRE-INDICATIONS

Absolues

- Hypersensibilité à l'apomorphine.
- Insuffisance hépatique.
- Déficience intellectuelle.
- Confusion mentale.
- Manifestations psychotiques.
- Association aux neuroleptiques antiémétiques.

EFFETS INDESIRABLES

- Somnolence.
- Nausées, vomissements.
- Hypotension orthostatique.
- Fatigue, pâleur, salivation, transpiration.

-Troubles psychiques demandant une réduction de la posologie voire un arrêt du traitement.

-Prurit aux points d'injection.

-Des nodules sous-cutanés inflammatoires peuvent se former.

-En raison de la présence de sulfite de sodium (stylo injecteur) ou de métabisulfite de sodium (ampoule), risque de réactions allergiques, y compris réactions anaphylactiques et bronchospasmes.

-Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés depuis la mise sur le marché.

La liste des effets indésirables est longue, le patient doit être prévenu des principaux pour pouvoir renseigner au plus vite ses soignants en cas de besoin

MISE EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Stylo injecteur et ampoule

-Possibilité de somnolence avec des cas d'accès de sommeil d'apparition soudaine lors de traitement par agonistes dopaminergiques, particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation de machines pendant le traitement avec l'apomorphine. Si ces effets indésirables se sont manifestés, le patient ne doit pas conduire de véhicules ou utiliser de machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.

-L'apomorphine doit être utilisée avec prudence en cas d'antécédents de troubles psychiques après administration d'antiparkinsoniens, d'affections cardiovasculaires récentes et sévères.

-Les troubles digestifs et l'hypotension orthostatique seront prévenus par l'administration de dompéridone par voie orale : débiter le dompéridone quatre jours avant le début du traitement par l'apomorphine, à la dose de 20 mg trois fois par jour ; arrêter progressivement le dompéridone à partir de la troisième semaine, à raison d'une réduction de 10 mg tous les trois jours sauf en cas d'apparition d'effets indésirables.

-Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés, chez des patients atteints de la maladie de Parkinson traités par des agonistes dopaminergiques dont l'apomorphine. Ces cas sont principalement survenus chez des sujets traités par des posologies élevées. Une diminution des doses ou arrêt du traitement par agoniste dopaminergique entraînent un retour à la normal.

-APOKINON® 5 mg/mL et APOKINON® 10 mg/mL contiennent du métabisulfite de sodium, APOKINON® 30 mg/3mL du sulfite de sodium. Il y a donc un risque d'allergie sévère, de bronchospasme chez les personnes sensibles.

Stylo injecteur

-L'administration discontinuée de l'apomorphine n'impose pas une réduction de la posologie des autres médicaments dopaminergiques.

-Le stylo doit être entretenu avec soin : éviter l'exposition du stylo à la poussière et aux températures extrêmes. Entre deux utilisations, veiller à ce que le capuchon du stylo soit mis.

-Il est important qu'une personne de l'entourage du patient ait également appris à utiliser le stylo, au cas où le patient n'aurait pas la possibilité de réaliser lui-même l'injection.

Ampoule

-L'apomorphine à des doses élevées, peut causer une prolongation de l'intervalle QT, une attention particulière est nécessaire chez les patients traités ayant un risque de présenter des « torsades de pointes ».

-En perfusion sous-cutanée continue, une réduction de la posologie des autres

médicaments dopaminergiques doit être prévue.

-En raison de la possibilité de nodules sous-cutanés inflammatoires chez les patients en perfusion continue, le site de perfusion doit être changé chaque jour.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Contre-indiquées

-Avec les neuroleptiques antiémétiques : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.

Déconseillées

Ampoule

-Il est recommandé d'éviter l'association d'apomorphine avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT.

Stylo injecteur et ampoule

-Avec les neuroleptiques antipsychotiques (sauf la clozapine). L'agoniste dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez les parkinsoniens traités par agonistes dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (l'arrêt brutal des dopaminergiques expose à un risque de syndrome malin des neuroleptiques).[21]

F] Remarques sur les agonistes dopaminergiques

Une attention particulière doit être portée aux jeunes hommes traités par agonistes dopaminergiques surtout s'il existe des antécédents d'addiction, ils constituent la population à risque de développer des complications cognitivo-psychiatriques avec troubles du contrôle de l'impulsivité (jeux, achat, sexe...)

Les agonistes dopaminergiques sont sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée établie par l'ANSM en raison du risque de troubles compulsifs.

En cours de traitement, le remplacement d'un agoniste par un autre, et son choix, seront guidés par ses effets secondaires essentiellement. L'agoniste en cours sera remplacé en présence d'œdème des membres inférieurs par la bromocriptine, et en cas d'attaque de sommeil dans la journée, de troubles du sommeil, ou d'effets de fin de dose du matin par les formes LP de pramipexole.

D'une façon générale, les effets secondaires sont des effets de classe, chacun plus ou moins marqué selon le type de produit utilisé. Il convient toujours d'essayer de le remplacer par un autre en cas de mauvaise tolérance générale.

Il est possible de remplacer un agoniste par un autre du jour au lendemain en respectant les équivalences de posologie suivantes

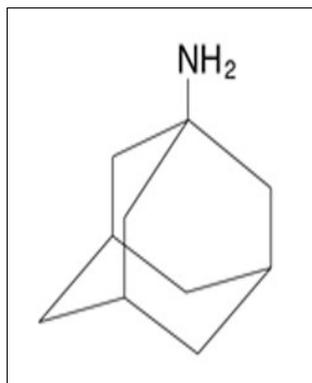
- Bromocriptine en piribédil : 1=6 ;
- Pergolide en ropirinol : 1=6 ;
- Bromocriptine en pergolide : 10=6 ;
- Bromocriptine en pramipexole : 10=1 à 10=1,5
- Ropirinole en pramipexole : 8=1

L'arrêt d'un agoniste ne doit jamais être brutal, sous peine d'entraîner un syndrome confusionnel.

Les agonistes dopaminergiques n'ont pas trop leur place dans les maladie de Parkinson évoluées ou à début tardif en raison de la précipitation des effets cognitifs, de l'induction d'hallucinations et de la mauvaise tolérance périphérique du fait de l'aggravation de la dysautonomie. Cependant, l'absence d'un contrôle moteur suffisant avec la dopa et le dépassement de la limite d'âge pour la stimulation profonde peuvent conduire à essayer dans ces situations l'APOKINON® sous-cutané par pompe.

En l'absence d'effets secondaires, il n'est pas nécessaire de faire une rotation ni d'associer deux agonistes dopaminergiques.[22]

III.1.2.2 Amantadine MANTADIX®



Structure chimique de l'amantadine

FORMES ET PRESENTATIONS

Ce sont des capsules de 100 mg

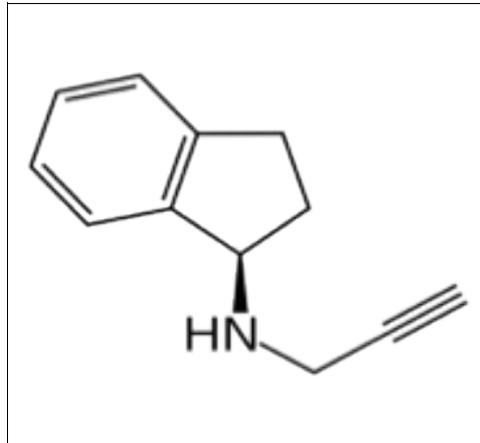
INDICATIONS

L'amantadine a été utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson, cependant des études tendent à prouver que chez le parkinsonien à un stade précoce de la maladie, son efficacité n'a pas été démontrée. Une synthèse a recensé six essais randomisés amantadine *versus* placebo ou lévodopa dans la maladie de Parkinson à un stade précoce de la maladie. D'après cette synthèse, l'amantadine n'a pas d'effet démontré. Cette molécule n'est plus vraiment utilisée à l'heure actuelle, seulement, dans le traitement des syndromes parkinsoniens induits par des neuroleptiques ou en prophylaxie de la grippe et des infections respiratoires dues exclusivement au virus influenzae A. Ou dans des cas d'apparition de foyers grippaux supposés ou prouvés à *Myxovirus influenzae A*. Tout cela dans le cas des collectivités et établissements de long séjour chez les patients adultes à haut risque (insuffisants respiratoires ou cardiaques) ou chez les enfants à risques insuffisants cardiaques, immunodéprimés ou atteints d'asthme sévère ou de mucoviscidose. Le tout en complément de la vaccination.

Cette molécule ne sera donc pas plus développée ici dans le cadre de traitement de la maladie de Parkinson. [23]

III.1.2.3 Les Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase B, IMAO B

A] Rasagiline AZILECT®



Structure chimique de la rasagiline

FORMES ET PRESENTATIONS

Ce sont des comprimés dosés à 1 mg.

INDICATIONS

Traitement de la maladie de Parkinson en monothérapie ou en association, avec la lévodopa, chez les patients présentant des fluctuations motrices de fin de dose.

POSOLOGIE

La rasagiline est administrée par voie orale, à la dose de 1 mg par jour en une prise, avec ou sans lévodopa. Le médicament peut être pris indifféremment pendant ou en dehors des repas.

Chez le sujet âgé, ou chez le patient insuffisant rénal il n'y a pas d'adaptation posologique particulière.

Le médicament est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère et doit être évité en cas d'insuffisance hépatique modérée. Le même traitement devra être surveillé de près en cas d'insuffisance hépatique légère et même

suspendu chez les patients dont l'insuffisance hépatique évolue d'un stade léger vers un stade modéré .

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Patients présentant une insuffisance hépatique sévère.
- Autres inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), y compris IMAO-A sélectifs dont linézolide et bleu de méthylène, le millepertuis, la péthidine. Un intervalle libre d'au moins 14 jours doit être respecté entre l'interruption de la rasagiline et le début d'un traitement par les inhibiteurs de la MAO ou la péthidine.
- Les neuroleptiques antiémétiques, le bupropion, et les triptans métabolisés par la MAO.

EFFETS INDESIRABLES

Résultats issus d'étude rasagiline versus placebo, ne seront développés que les effets indésirables

Très fréquents (1/10) et fréquents (1/100)

AZILECT® utilisé en monothérapie

-Infections et infestations

Fréquent : syndrome grippal

-Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)

Fréquent : carcinome cutané

-Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : leucopénie

-Affections du système immunitaire

Fréquent : réaction allergique.

-Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : dépression, hallucinations.

-Affections du système nerveux

Très fréquent : céphalées.

Fréquent : conjonctivite.

-Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquent : vertiges.

-Affections cardiaques :

Fréquent : angine de poitrine.

-Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent : rhinite.

-Affections gastro-intestinales

Fréquent : flatulences.

-Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : dermatite.

Fréquent : douleurs musculo-squelettiques, douleur de la nuque, arthrite.

-Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent : miction impérieuse.

-Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent : fièvre, malaise.

AZILECT® utilisé en association à la lévodopa

-Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent : diminution de l'appétit.

-Affections psychiatriques

Fréquent : hallucinations, rêves anormaux.

-Affections du système nerveux

Très fréquent : dyskinésie.

Fréquent : dystonie, syndrome du canal carpien, troubles de l'équilibre.

Fréquent : hypotension orthostatique.

-Affections gastro-intestinales

Fréquent : douleur abdominale, constipation, nausées et vomissements, sécheresse de la bouche.

-Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : éruption cutanée.

-Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquent : arthralgie, douleur de la nuque.

-autre

Fréquent : chutes.

Fréquent : perte de poids.

MISES EN GARDE ET PRECAUTION D'EMPLOI

L'association de rasagiline et de fluoxétine ou de fluvoxamine doit être évitée. Un intervalle libre d'au moins cinq semaines doit être respecté entre l'interruption de la fluoxétine et le début d'un traitement par la rasagiline. Un intervalle libre d'au moins 14 jours doit être respecté entre l'interruption de la rasagiline et le début d'un traitement par la fluoxétine ou la fluvoxamine.

L'association de rasagiline et de dextrométhorphanes ou de sympathomimétiques, tels ceux présents dans certains décongestionnants administrés par voie nasale et orale ou les traitements contre le rhume contenant de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine, n'est pas recommandée.

Lors du développement clinique, la survenue de cas de mélanome a conduit à la recherche d'une éventuelle relation avec la rasagiline. Les données recueillies suggèrent que la maladie de Parkinson est associée à un risque plus élevé de cancer de la peau (pas uniquement de mélanome) sans relation avec un médicament en particulier. Toute lésion cutanée suspecte doit faire l'objet d'une évaluation par un spécialiste.

INTERACTIONS

Contre-indiquées

-Autres inhibiteurs de la monoamine oxydase : la rasagiline ne doit pas être administrée en association avec d'autres inhibiteurs de la monoamine oxydase (y compris les produits médicamenteux et ceux à base de substances naturelles délivrés sans prescription, comme le millepertuis) dans la mesure où il existe un risque d'inhibition non sélective de la monoamine oxydase susceptible de provoquer des crises hypertensives.

-Péthidine : des effets indésirables graves (manifestations d'excitation centrale évoquant un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma) ont été rapportés lors de l'administration concomitante de péthidine et d'inhibiteurs de la monoamine oxydase, dont un autre inhibiteur sélectif de la monoamine oxydase B. L'association de rasagiline

et de péthidine est par conséquent contre-indiquée.

-Neuroleptiques antiémétiques : antagonisme réciproque entre le dopaminergique et le neuroleptique. Utiliser un neuroleptique dénué d'effets extrapyramidaux.

-Bupropion : risque de crises hypertensives.

-IMAO-A sélectifs, y compris linézolide et bleu de méthylène : risque de poussée hypertensive, par perte de la sélectivité sur la monoamine-oxydase, notamment en cas d'alimentation riche en tyramine (fromage, bière...).

-Triptans métabolisés par la MAO : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.

Déconseillées

-Sympathomimétiques : des cas d'interactions médicamenteuses ont été notifiées lors de l'administration simultanée de sympathomimétiques avec des inhibiteurs de la MAO. Par conséquent, compte tenu de l'activité inhibitrice de la MAO de la rasagiline, l'administration concomitante de rasagiline et de sympathomimétiques, tels ceux présents dans certains décongestionnants administrés par voie nasale ou orale ou les traitements contre le rhume contenant de l'éphédrine ou de la pseudoéphédrine, n'est pas recommandée.

-Dextrométhorphan : des cas d'interactions médicamenteuses ont été rapportés lors de l'administration simultanée de dextrométhorphan et d'inhibiteurs non sélectifs de la MAO. Par conséquent, compte tenu de l'activité inhibitrice de la MAO de la rasagiline, l'administration concomitante de rasagiline et de dextrométhorphan n'est pas recommandée.

-Fluoxétine et fluvoxamine : l'administration concomitante de rasagiline et de fluoxétine ou de fluvoxamine doit être évitée.

-Neuroleptiques antipsychotiques (sauf clozapine) : antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques. Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par

neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergique, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »).

-Tétrabénazine : antagonisme réciproque entre le dopaminergique et la tétrabénazine.

-Triptans non métabolisés par la MAO : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.

-Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Nécessitant des précautions d'emploi

-Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA), antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques et inhibiteurs de la MAO : des effets indésirables graves ont été rapportés lors de l'administration concomitante d'ISRS, d'IRSNA, d'antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques et d'inhibiteurs de la MAO. Par conséquent, compte tenu de l'activité inhibitrice de la MAO de la rasagiline, les antidépresseurs doivent être administrés avec précaution.

A prendre en compte

-Tramadol : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

-Autres médicaments sédatifs : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Remarque

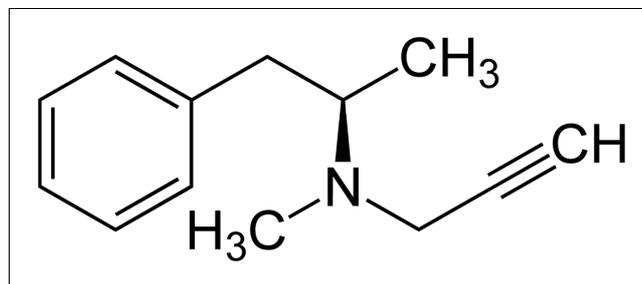
Lors de l'administration chez des patients atteints de la maladie de Parkinson recevant un traitement au long cours par la lévodopa, aucun effet cliniquement

significatif de la lévodopa sur la clairance de la rasagiline n'a été observé.

Les études *in vitro* sur le métabolisme ont montré que le cytochrome P450 1A2 est la principale enzyme responsable du métabolisme de la rasagiline. L'administration concomitante de rasagiline et de ciprofloxacine (un inhibiteur de l'isoenzyme CYP1A2) a augmenté l'aire sous la courbe de la rasagiline de 83 %. L'administration concomitante de rasagiline et de théophylline (un substrat de l'isoenzyme CYP1A2) n'a modifié la pharmacocinétique d'aucun des deux produits. Par conséquent, les inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP1A2 sont susceptibles d'altérer les concentrations plasmatiques de rasagiline et doivent être administrés avec précaution.

En raison de l'induction enzymatique du cytochrome CYP1A2 chez les patients fumeurs, les taux plasmatiques de rasagiline peuvent être réduits. L'administration concomitante de rasagiline et d'entacapone a augmenté la clairance orale de la rasagiline de 28 %.[24]

B]Sélégiline DEPRENYL®



Structure chimique de la sélégiline

FORMES ET PRESENTATIONS :

La sélégiline est sous forme de comprimés sécables de 5 mg.

INDICATIONS

C'est un médicament utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson.

-En monothérapie en début de maladie cela permet de différer le recours à la dopathérapie.

-En association avec la lévodopa et associé à un inhibiteur de la dopadécarboxylase (réduisant la posologie de ce dernier). La sélégiline au stade des fluctuations de fin de doses prolonge l'efficacité de la dopathérapie.

POSOLOGIE

La dose usuelle est de 5 à 10 mg par jour.

-En monothérapie, on doit débiter le traitement à 10 mg par jour, en une seule prise le matin ou avec une prise de 5 mg au petit déjeuner et une autre de 5 mg au déjeuner.

-En association avec la lévodopa, le traitement doit être débuté à une dose quotidienne de 5 mg. En parallèle, la lévodopa doit être diminuée progressivement par palier de 10 % tous les trois ou quatre jours.

CONTRE-INDICATIONS

Une hypersensibilité connue à la sélégiline ou à l'un des constituants du produit, péthidine, tramadol, triptans (almotriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan).

Lorsque la sélégiline est prescrite en association à la lévodopa, les contre-indications de la lévodopa doivent être prises en compte.

-Hypersensibilité à la lévodopa, à l'inhibiteur de la dopadécarboxylase, ou à l'un des constituants du produit.

-Psychoses graves, confusion mentale.

-Accidents cardiaques avec angor et troubles du rythme récents.

- Glaucome à angle fermé.
- Traitement à base de réserpine ou apparentés.
- Association aux neuroleptiques antiémétiques.

EFFETS INDESIRABLES

La sélégiline peut provoquer troubles du rythme cardiaque : bradycardie, bloc auriculoventriculaire, troubles du rythme supraventriculaire.

Mais aussi : sécheresse de la bouche, étourdissements et insomnie.

Lors de traitements prolongés, des augmentations modérées des aminotransférases (ASAT, ALAT) ont été rapportées ; elles sont rares et régressent après l'arrêt du traitement.

Lorsque la sélégiline est associée à la lévodopa et dans la mesure où ce produit renforce et prolonge les taux de dopa, on a signalé des effets qui sont en fait ceux de la dopathérapie : céphalées, dyskinésies, hypotonie, nausées, vomissements, constipation, sécheresse de la bouche, anorexie, œdème, étourdissements, vertiges, fatigue, hypertension artérielle, anxiété, agitation, épisodes psychotiques avec hallucinations et confusion, troubles du sommeil, hypotension orthostatique, troubles du rythme cardiaque, bradycardie, angine de poitrine, troubles de la miction, réactions cutanées, dyspnée, spasticité, leucopénie et thrombocytopénie. Ces effets indésirables s'améliorent généralement après diminution de la dose de lévodopa.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

L'introduction de la sélégiline dans le traitement d'un parkinsonien nécessite une surveillance renforcée en début de traitement, en particulier chez les sujets à risque : patients souffrant d'hypotension orthostatique, d'hypertension artérielle, de troubles du rythme cardiaque et/ou ayant des troubles confusionnels, des hallucinations ou une altération des fonctions cognitives.

L'administration de sélégiline nécessite une adaptation posologique chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.

La sélégiline doit être utilisée avec précaution chez les patients souffrant d'ulcère gastrique et duodéal, il est conseillé de différer le début du traitement jusqu'à cicatrisation de l'ulcère.

L'association de sélégiline à la lévodopa peut ne pas être bénéfique chez les patients qui présentent des fluctuations de la réponse non dose-dépendante.

La sélégiline potentialise les effets de la lévodopa ; les effets indésirables de la lévodopa peuvent être augmentés, particulièrement chez les patients recevant une dose très importante de lévodopa. L'association de la sélégiline à la dose de 10 mg à une dose maximale de lévodopa peut induire l'apparition de mouvements anormaux et/ou agitation. Ces effets indésirables disparaissent quand les doses de lévodopa sont diminuées.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Contre-indiquées

-Péthidine, tramadol : manifestations d'excitation centrale évoquant un syndrome sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion, voire coma.

-Triptans (almotriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan) : risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.

Déconseillées

-Triptans (naratriptan, frovatriptan) : il y a un risque d'hypertension artérielle, de vasoconstriction artérielle coronaire.

A prendre en compte

-Antidépresseurs sérotoninergiques purs (citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) : risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.

-Lévodopa : augmentation du risque d'hypotension orthostatique.

En cas d'association à la lévodopa, prendre aussi en compte les interactions liées à ce médicament.[25]

C] Sélégiline en lyophilisat oral OSTRASEL®

FORMES ET PRESENTATIONS

Lyophilisat oral à 1,5 mg de sélégiline.

INDICATIONS

Les indications sont les mêmes que le DEPRENYL®

POSOLOGIE

Lorsqu'elle est prescrite en monothérapie, pour la première fois dans les stades précoces de la maladie de Parkinson ou en association à la lévodopa, la dose d'OSTRASEL® est de un lyophilisat oral à 1,25 mg par jour.

Si l'OSTRASEL® est prescrit en association, une diminution de la dose de lévodopa est habituellement nécessaire. La diminution de la dose de lévodopa devra être progressive, à savoir par paliers de 10 % tous les trois à quatre jours.

Populations particulières

En cas d'insuffisance hépatique, Il n'existe pas de données concernant une adaptation posologique chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.

En cas d'insuffisance rénale, Il n'existe pas de données concernant une adaptation posologique chez les patients présentant une insuffisance rénale légère.

Mode d'administration

Le lyophilisat oral est placé pour se dissoudre sur la langue, le matin 5 minutes au moins avant le petit déjeuner. Le lyophilisat se dissoudra rapidement (en moins de 10 secondes) dans la bouche. Le patient ne doit pas manger, boire, se rincer ou se laver la bouche pendant 5 minutes après avoir pris son médicament pour que la sélégiline puisse être absorbée au niveau prégastrique.

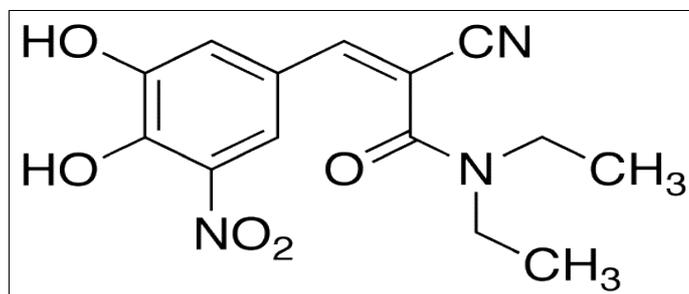
Comme avec tous les lyophilisats, il ne faut pas pousser le comprimé d'OSTRASEL® à travers le blister aluminium. Il faut soulever l'aluminium et retirer le comprimé avec soin.

Les comprimés non utilisés doivent être éliminés trois mois après l'ouverture du sachet.

Remarque : entre le DEPRENYL® et l'OSTRASEL® seule la forme change, les deux médicaments contiennent de la sélégiline. A part le mode d'administration et le dosage ils partagent les mêmes effets indésirables, contre-indications, précautions d'emploi et interactions.[26]

L'avantage du comprimé lyophilisé est sa rapidité d'action comparé au comprimé de DEPRENYL®. Cependant la prise du médicament lyophilisé est déjà fastidieuse chez le sujet âgé, cela doit l'être encore plus avec une personne atteinte de la maladie de Parkinson.

D] Entacapone COMTAN®



Structure chimique de l'entacapone

FORMES ET PRESENTATIONS

Ce sont des comprimés pelliculés de 200 mg.

INDICATIONS

Ce médicament est utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson en association avec de la lévodopa et un inhibiteur de la dopa décarboxylase, dans le but de réduire les fluctuations de fin de doses.

POSOLOGIES

Prendre un comprimé à 200 mg avec chaque dose de lévodopa/inhibiteur de la dopadécarboxylase. La dose maximale recommandée est de 200 mg dix fois par jour, soit 2 000 mg d'entacapone. En fonction de l'état clinique du patient, la dose quotidienne de lévodopa pourra être réduite d'environ 10 à 30 % en augmentant l'intervalle entre les prises et/ou en réduisant la quantité de lévodopa par prise.

Si le traitement par l'entacapone est arrêté, il est nécessaire d'ajuster la posologie des autres traitements antiparkinsoniens, particulièrement la lévodopa, afin d'obtenir un contrôle suffisant des symptômes parkinsoniens.

Une insuffisance rénale n'a pas l'air d'avoir d'influence sur la pharmacocinétique de l'entacapone, Cependant, il sera nécessaire d'augmenter l'intervalle entre deux prises chez les patients dialysés. L'entacapone est contre-indiquée chez le sujet insuffisant hépatique.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Insuffisance hépatique.

Phéochromocytome.

Utilisation concomitante de l'entacapone et des inhibiteurs non sélectifs des monoamines oxydases (IMAO-A et IMAO-B) comme par exemple la phénelzine et la tranylcypromine.

Utilisation concomitante de l'entacapone et d'une association d'IMAO-A sélectif et d'IMAO-B sélectif (cf Interactions).

Antécédents de syndrome malin des neuroleptiques et/ou de rhabdomyolyse non traumatique.

EFFETS INDESIRABLES

Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés avec l'entacapone sont liés à l'augmentation de l'activité dopaminergique et se produisent le plus souvent en début de traitement. La réduction de la posologie de la lévodopa permet de diminuer la sévérité et la fréquence de ces effets.

Les effets indésirables les plus fréquents de l'entacapone sont des symptômes gastro-intestinaux, incluant des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, de la constipation et de la diarrhée. Les urines peuvent prendre une coloration brun-rouge sous l'effet de l'entacapone, mais c'est un phénomène bénin. Ces effets indésirables sont généralement d'intensité légère à modéré.

PRECAUTIONS D'EMPLOI

L'instauration du traitement et l'arrêt doivent se faire progressivement. Lors des phases d'adaptation posologique, il faut être attentif au fait que les effets indésirables induits par la lévodopa peuvent apparaître, à l'instauration du traitement à l'entacapone il faudra diminuer les doses de lévodopa (au mois les premiers jours du traitement).

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Aucune interaction entre l'entacapone et la carbidopa n'a été observée dans la fourchette posologique recommandée. L'interaction pharmacocinétique avec le bensérazide n'a pas été étudiée.

L'expérience clinique est limitée pour l'utilisation de l'entacapone en association avec certains médicaments, comme les inhibiteurs de la MAO-A, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline (comme la désipramine, la maprotiline et la venlafaxine) et les médicaments qui sont métabolisés par la COMT (exemple : substances contenant un groupement catéchol : isoprénaline, adrénaline, noradrénaline, dobutamine, alpha-méthyl dopa, apomorphine et paroxétine). Une association de ces médicaments à l'entacapone doit être réalisée avec prudence.

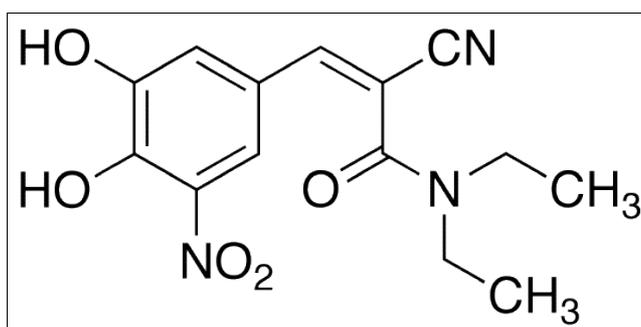
L'entacapone peut être utilisé avec la sélégiline (un inhibiteur sélectif de la MAO-B), mais les doses quotidiennes de sélégiline ne doivent pas dépasser 10 mg.

L'entacapone peut former des chélates avec le fer au niveau du tractus gastro-intestinal, les préparations à base de fer devront donc être administrées à au moins deux à trois heures d'intervalle.

L'entacapone se lie au site II de liaison de l'albumine humaine, sur lequel se lie également un certain nombre d'autres médicaments, dont le diazépam et l'ibuprofène. Aucune étude d'interaction clinique avec le diazépam et les anti-inflammatoires non stéroïdiens n'a été conduite. Selon les études in vitro, aucun déplacement significatif n'est attendu aux concentrations thérapeutiques de ces médicaments.

Cependant, un contrôle de l'INR est recommandé quand un traitement par l'entacapone est instauré chez les patients sous warfarine. [27]

E] Tolcapone (TASMAR®)



Structure chimique du tolcapone

FORMES ET PRESENTATIONS

Ce sont des comprimés pelliculés dosés à 100mg.

INDICATIONS

TASMAR® est indiqué en association à la lévodopa/bensérazide ou à la lévodopa/carbidopa dans le traitement de la maladie de Parkinson idiopathique avec des fluctuations motrices répondant à la lévodopa, et qui n'ont pas répondu ou ont été intolérants à d'autres inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT). En raison du risque d'insuffisance hépatique aiguë, potentiellement mortelle, le TASMAR® ne doit pas être considéré comme un traitement d'appoint de la lévodopa/bensérazide ou de la lévodopa/carbidopa de première intention.

POSOLOGIE

La première prise de TASMAR® de la journée doit être associée à la première prise quotidienne de la lévodopa. Les prises suivantes doivent être administrées environ six et douze heures après. TASMAR® peut être pris pendant ou en dehors des repas.

La dose recommandée de TASMAR® est de 100 mg trois fois par jour, toujours en association à la thérapie par la lévodopa/bensérazide ou par la lévodopa/carbidopa.

Dans des cas exceptionnels seulement, quand un bénéfice clinique supplémentaire escompté justifie le risque accru de réactions hépatiques, la dose peut être augmentée à 200 mg trois fois par jour. En l'absence d'une amélioration clinique nette dans les trois semaines suivant le début du traitement, le TASMAR® doit être arrêté. La dose thérapeutique maximale de 200 mg trois fois par jour ne doit pas être dépassée, car une efficacité supplémentaire n'a pas été démontrée à des doses plus élevées.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la tolcapone ou à l'un des constituants du produit.

Signes d'atteinte hépatique ou élévation des enzymes hépatiques.

Dyskinésies sévères.

Antécédents de symptômes de syndrome malin des neuroleptiques et/ou de rhabdomyolyse non traumatique ou d'hyperthermie.

Phéochromocytome.

Traitement par des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine oxydase (MAO).

EFFETS-INDESIRABLES

TASMAR® en tant qu'inhibiteur de la catéchol-O-méthyltransférase, est connu pour accroître la biodisponibilité de la lévodopa administrée en association.

L'augmentation de la stimulation dopaminergique résultante peut conduire à des effets indésirables dopaminergiques observés après l'instauration du traitement par des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase. Les plus fréquents de ces effets indésirables sont :

- augmentation des dyskinésies,
- nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation,
- syncope, apparition de symptômes en position orthostatique,
- troubles du sommeil, somnolence,
- hallucinations.

Lors des essais cliniques, la seule réaction indésirable entraînant fréquemment un arrêt du traitement par TASMAR® a été la diarrhée .

PRECAUTIONS D'EMPLOI

Le traitement par TASMAR® ne doit être instauré que par un médecin expérimenté dans le traitement de la maladie de Parkinson avancée, afin de permettre une évaluation appropriée du rapport bénéfices/risque. TASMAR®

ne doit être prescrit qu'après une information complète du patient sur les risques encourus.

Atteinte hépatique

En raison du risque d'atteinte hépatique aiguë, rare, mais potentiellement mortelle, TASMAR® n'est indiqué que chez les patients ayant une maladie de Parkinson idiopathique avec des fluctuations motrices répondant à la lévodopa qui n'ont pas répondu ou ont été intolérants à d'autres inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase.

La fonction hépatique doit être contrôlée toutes les deux semaines pendant la première année de traitement, toutes les quatre semaines pendant les six mois suivants et toutes les huit semaines ensuite .

Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)

Chez les patients parkinsoniens, le SMN a tendance à survenir quand on interrompt ou arrête les médicaments renforçant les effets dopaminergiques. Par conséquent, si des signes apparaissent après la diminution ou l'arrêt de TASMAR® le médecin doit envisager d'augmenter la dose de lévodopa du patient.

Avant l'instauration du traitement, pour réduire le risque de syndrome malin des neuroleptiques, TASMAR® ne doit pas être prescrit chez des patients présentant des dyskinésies sévères ou ayant des antécédents de syndrome malin des neuroleptiques, avec rhabdomyolyse ou hyperthermie.

Diarrhées

Lors des essais cliniques, 16 % et 18 % des patients recevant respectivement TASMAR® 100 mg et 200 mg trois fois par jour ont souffert de diarrhées, comparativement à 8 % des patients recevant le placebo. Les diarrhées associées à TASMAR® sont généralement apparues deux à quatre mois après l'instauration du traitement. Les diarrhées ont conduit à l'arrêt du traitement chez 5 % et 6 % des patients.

Avec la warfarine

Compte tenu que l'information clinique sur l'association de la warfarine et de la tolcapone est limitée, les paramètres de la coagulation doivent être surveillés en cas de coadministration.

Avec les populations particulières

La prudence est de rigueur chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min). On ne dispose d'aucune donnée sur la tolérance de la tolcapone chez ces patients.

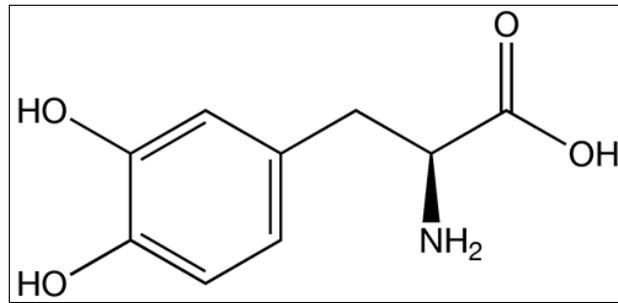
INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

TASMAR® augmente la biodisponibilité de la lévodopa.

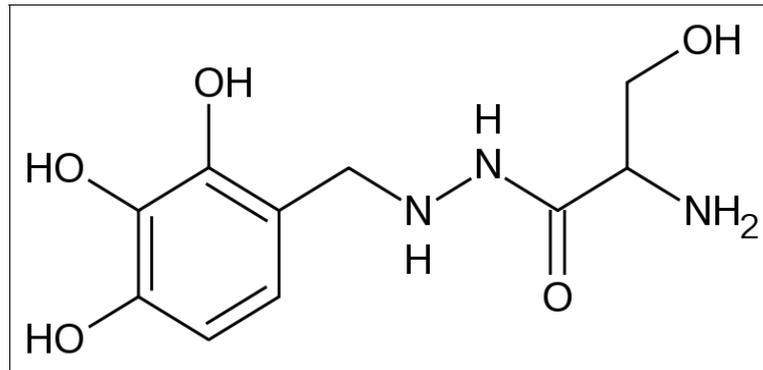
Avec les médicaments métabolisés par la catéchol-O-méthyltransférase, les effets de la tolcapone sur la pharmacocinétique d'autres médicaments métabolisés par la catéchol-O-méthyltransférase, tels que l'alphaméthildopa, la dobutamine, l'apomorphine, l'adrénaline et l'isoprénaline, n'ont pas été évalués. Le prescripteur doit être vigilant quant aux réactions indésirables causées par une éventuelle augmentation des taux plasmatiques de ces médicaments quand ils sont associés au TASMAR®.[28]

III.1.2.4. Association de la lévodopa et d'un inhibiteur de la dopadécarboxylase.

A] Association lévodopa-bensérazide. (MODOPAR®)



Structure chimique de la levodopa



Structure chimique de la benserazide

FORMES ET PRESENTATIONS

Il existe cinq formes différentes :

- MODOPAR® 125 (100 mg de lévodopa/25 mg benserazide) gélules,
- MODOPAR® 125 dispersible (de lévodopa /25 mg benserazide) comprimés sécables pour solutions buvables,
- MODOPAR® 250 (200 mg de lévodopa/50 mg de de benserazide) gélules,
- MODOPAR® 62,5 (50 mg de lévodopa/12,5 mg de benserazide) gélules,
- MODOPAR®LP 125 (100 mg de lévodopa/25 mg de benserazide) gélules LP.

INDICATIONS

Ce médicament est indiqué dans la maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens d'origine neurodégénérative.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement par MODOPAR® doit être débuté progressivement, la dose d'entretien sera atteinte par paliers.

La dose d'entretien sera la dose minimale efficace. La posologie quotidienne optimale est individuelle.

-Traitement initial

Il est conseillé de débiter le traitement par la dose la plus faible possible. Au début de la maladie, il est recommandé de commencer le traitement par une gélule de MODOPAR® 62,5, trois à quatre fois par jour. Dès qu'il est établi que le patient tolère bien ce premier dosage, il peut être augmenté lentement et très progressivement, par paliers, en fonction de la réponse clinique du patient.

On atteint généralement un effet optimal après plusieurs semaines de traitement, les doses sont généralement réparties en trois ou quatre prises quotidiennes.

Une réponse clinique insuffisante ou inexistante doit faire remettre en question le diagnostic et suspecter une autre étiologie qu'une maladie de Parkinson idiopathique.

-Traitement d'entretien

La dose optimale est strictement individuelle. Il ne faut pas augmenter la dose quotidienne si des mouvements anormaux apparaissent, ce qui est synonyme de surdosage, on doit la diminuer légèrement s'ils persistent.

Quand ces effets auront disparu ou seront atténués, on pourra à nouveau augmenter les doses si les signes parkinsoniens réapparaissent.

Lorsque la posologie efficace est atteinte et que le malade est bien équilibré, il est possible de remplacer MODOPAR® 62,5 par MODOPAR® 125, ou MODOPAR® 125 par MODOPAR® 250 en se basant sur l'équivalence de : un comprimé dispersible de MODOPAR® 125 ou une gélule de MODOPAR® 125 pour deux gélules de MODOPAR® 62,5, ou une gélule de MODOPAR® 250 pour deux comprimés dispersibles de MODOPAR® 125 ou deux gélules de MODOPAR® 125.

S'il s'avère nécessaire d'augmenter de nouveau les doses journalières, cette augmentation se feront mois par mois.

Chez les patients présentant des fluctuations d'efficacité de type fin de dose, ou des mouvements anormaux, il est justifié de fractionner les prises de MODOPAR® au cours de la journée, d'utiliser les différentes formes galéniques (libération prolongée, dispersible, comprimé sécable) ou d'adjoindre un autres antiparkinsoniens.

Le nombre de prises et leur répartition au cours de la journée doivent être ajustés individuellement pour obtenir un effet optimal.

-Observations

Chez les sujets âgés, le traitement doit être adapté avec attention. Les patients traités par d'autres antiparkinsoniens peuvent recevoir le MODOPAR® dans ce cas, pendant l'installation du traitement par il peut être nécessaire de réduire la posologie des autres médicaments voir de les supprimer progressivement.

A l'inverse, l'introduction d'un autre antiparkinsonien (de type : inhibiteurs de la monoamine oxydase B, inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase, agoniste dopaminergique), augmentant l'effet de la lévodopa on doit diminuer la dose quotidienne de MODOPAR®.

Le MODOPAR® 125 dispersible, sous forme buvable, est utile chez les patients ayant des difficultés pour avaler ou chez les patients qui nécessitent une prise de lévodopa avec un court délai d'action comme lors de l'akinésie matinale, de l'akinésie de l'après-midi, de l'akinésie de fin de dose.

MODOPAR® LP 125 est destiné aux patients présentant des fluctuations motrices mal contrôlées par la forme à libération conventionnelle et aux patients présentant des fluctuations en rapport avec des variations des taux plasmatiques (par exemple les dyskinésies liées au pic). La substitution de MODOPAR® standard par MODOPAR® LP 125 peut se faire du jour au lendemain, à la même dose. Après deux ou trois jours, il peut être nécessaire d'augmenter la dose quotidienne de lévodopa. Il est possible d'associer à MODOPAR® LP, MODOPAR® standard ou MODOPAR® dispersible, en particulier lors de la première prise du matin (exemple : à 8 h = MODOPAR®

LP 125 + MODOPAR® 62,5). Chez les patients qui prennent des prises rapprochées (toutes les 2 heures), ou qui présentent des dyskinésies, il peut être nécessaire d'espacer les prises de MODOPAR® LP pour éviter une accumulation de la lévodopa plasmatique avec risque de surdosage (mouvements anormaux) dans la deuxième partie de la journée.

L'adaptation des doses de MODOPAR®LP doit être lente et prudente avec des intervalles de plusieurs jours entre chaque modification de posologie.

En cas d'akinésie nocturne, MODOPAR® LP peut être prescrit au moment du coucher.

Après une intervention chirurgicale sous anesthésie générale, le traitement sera repris à la dose antérieure, sauf si le malade a été dans l'impossibilité d'absorber les comprimés pendant plus de quatre ou cinq jours, auquel cas le traitement sera repris en augmentant lentement la posologie jusqu'à la dose antérieurement prescrite.

-Mode d'administration

Il est recommandé, autant que possible, de prendre MODOPAR® au moins une demi-heure avant ou une heure après le repas.

Le comprimé dispersible doit être dissous dans un quart ou un demi verre d'eau, il donne une suspension blanc laiteuse, sans goût. Il faut la remuer avant de la boire, dans la demi-heure qui suit la préparation (celle-ci peut noircir par oxydation).

Les gélules simples et gélules à libération prolongée doivent impérativement être avalées entières, sans la croquer ou l'ouvrir.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité à la lévodopa ou au bensérazide.

Psychoses graves, confusion mentale.

Accidents cardiaques avec angor et troubles du rythme récents.

Glaucome à angle fermé.

Traitement à base de réserpine.

Neuroleptiques antiémétiques.

Occlusion intestinale, en raison de la présence d'huile de ricin.

EFFETS INDESIRABLES

Des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, dysgueusie) peuvent survenir surtout pendant la période d'ajustement de la posologie, généralement maîtrisés par la prise de nourriture avec le traitement et une progression lente des doses. Des cas de constipation et de bouche sèche ont été décrits.

Une somnolence a été rapportée lors du traitement par lévodopa.

Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés.

Au cours de l'évolution de la maladie peuvent apparaître des crampes musculaires douloureuses, avec rigidité locale (dystonie de fin de dose), des dyskinésies, témoins d'une variation de sensibilité des récepteurs dopaminergiques. Une des premières mesures thérapeutiques est le fractionnement des prises de lévodopa au cours de la journée. La résurgence des symptômes parkinsoniens, dont l'akinésie, témoigne de la progression de la maladie.

Des troubles psychiques (délire, agitation, anxiété, hallucinations, confusion mentale, épisodes psychotiques, troubles du sommeil : insomnies et cauchemars) peuvent survenir, en particulier chez les sujets âgés et les sujets présentant des antécédents de tels troubles. Il est possible de les limiter en commençant le traitement avec des doses faibles que l'on augmente progressivement.

Des troubles du rythme cardiaque, une hypotension artérielle orthostatique, peuvent apparaître.

Élévation des phosphatases alcalines et, de façon transitoire, des transaminases.

Coloration des urines, de la sueur et de la salive, généralement en brun-rouge, s'assombrissant à la lumière.

Possibilité de vomissements noirâtres (métabolites de la dopamine de couleur noire).

MODOPAR® LP 125 : en raison de la présence d'huile de ricin, troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales).

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Il doit y avoir une surveillance médicale attentive, y compris hospitalisation éventuelle en début de traitement, chez les malades ayant des antécédents ou des manifestations de ces signes.

-Troubles psychiques, en cas de détérioration intellectuelle importante, le traitement par la lévodopa doit être maintenu à la dose minimale efficace,

-Affections cardiaques (insuffisance coronaire, troubles du rythme, insuffisance cardiaque),

-Hypotension artérielle orthostatique.

L'étiologie doit être recherchée avant l'instauration du traitement. Des mesures simples doivent être conseillées : augmentation de l'apport hydrosodique, port de bas de contention. Le traitement médicamenteux est indiqué en cas d'hypotension artérielle orthostatique symptomatique.

-Ulcères gastroduodénaux, différer le début du traitement en cas d'ulcère en évolution.

-Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par lévodopa. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis de se montrer prudents lors de la conduite automobile pendant le traitement avec la lévodopa. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser de machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.

-De glaucome à angle ouvert. Une surveillance régulière de la pression intra-oculaire est conseillée, la lévodopa pouvant théoriquement entraîner une augmentation de la pression intra-oculaire.

-En début de traitement, éviter l'interruption brutale des médicaments antiparkinsoniens anticholinergiques en cours.

-Le traitement par MODOPAR® ne doit pas être interrompu brutalement. Une telle interruption du traitement peut entraîner l'équivalent d'un « syndrome malin des neuroleptiques » (hyperthermie, rigidité musculaire, troubles psychiques, augmentation de la créatinine-phosphokinase sérique) qui peut menacer le pronostic vital. Après évaluation, le traitement par MODOPAR® peut éventuellement être repris.

Des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été rapportés, chez des patients atteints de la maladie de Parkinson traités par des médicaments dopaminergiques, dont le MODOPAR®. Ces cas sont principalement survenus chez des patients traités par des posologies élevées et ont été généralement réversibles après diminution des doses ou arrêt du médicament dopaminergique.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Contre-indiquées

-Avec les neuroleptiques antiémétiques : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Utiliser un antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux.

-Avec la réserpine (alcaloïdes totaux du rauwolfia) : inhibition des effets de la lévodopa.

Déconseillées

-Avec les neuroleptiques antipsychotiques (sauf la clozapine) : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.

Nécessitant des précautions d'emploi

-Avec le fer : diminution de l'absorption digestive de la lévodopa.

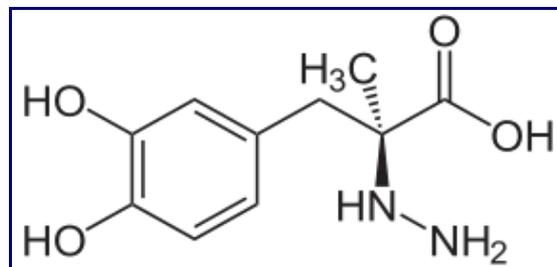
-Avec la méthyldopa : augmentation de l'activité de la lévodopa, mais également de ses effets indésirables. Il y a une majoration de l'effet antihypertenseur de la méthyldopa. Il faut mettre en place une surveillance clinique et éventuellement diminuer les doses de lévodopa.

A prendre en compte

-Avec la sélégiline : augmentation du risque d'hypotension orthostatique.

-Avec les IMAO non sélectifs : potentialisation des effets pharmacologiques, et notamment tensionnels, par inhibition du métabolisme des catécholamines formées dans le secteur extracérébral. [29]

B] Association lévodopa et du carbidopa SINEMET®



Structure chimique de la carbidopa

FORMES ET PRESENTATIONS

SINEMET® 100/25 mg comprimés

SINEMET® 250/25 mg comprimés

SINEMET®LP 100/25 mg LP comprimés

SINEMET®LP 200/50 mg LP comprimés

Le principe d'action est le même qu'avec la spécialité MODOPAR®. Ici la molécule utilisée comme inhibiteur de la décarboxylase est la carbidopa, elle permet de la même façon de diminuer les doses de lévodopa pour une efficacité majorée tout en diminuant les effets secondaires indésirables périphériques (nausées, hypotension orthostatique).

L'indication est la même que pour le MODOPAR®, aux mêmes stades de la maladie. La posologie, par analogie avec le MODOPAR® devra être le plus faible possible et répartie en trois ou quatre prises MODOPAR® la journée aux mêmes moments, la posologie est individuelle. Les contre-indications, effets indésirables, mise en garde et précautions emploi et interactions médicamenteuses sont les mêmes qu'avec le MODOPAR®, la molécule responsable étant la lévodopa.

II.1.2.5. Association de la lévodopa et d'un inhibiteur de la dopa décarboxylase et de la Catechol-O-méthyltransférase.

Le STALEVO® est l'association de trois molécules différentes : la lévodopa, la carbidopa, et l'entacapone.

FORMES ET PRESENTATIONS

Il existe de nombreux dosages.

Comprimé à 50 mg/12,5 mg/200 mg :	Par comprimé
Lévodopa	50 mg
Carbidopa	12,5 mg
Entacapone	200 mg
Comprimé à 75 mg/18,75 mg/200 mg :	Par comprimé
Lévodopa	75 mg
Carbidopa	18,75 mg
Entacapone	200mg
Comprimé à 100 mg/25 mg/200 mg :	Par comprimé
Lévodopa	100mg
Carbidopa	25mg

Entacapone	200mg
------------	-------

Comprimé à 150 mg/37,5 mg/200 mg :	<i>Par comprimé</i>
------------------------------------	---------------------

Lévodopa	150 mg
----------	--------

Carbidopa	37,5 mg
-----------	---------

Entacapone	200 mg
------------	--------

Comprimé à 200 mg/50 mg/200 mg :	<i>Par comprimé</i>
----------------------------------	---------------------

Lévodopa	200mg
----------	-------

Carbidopa	50mg
-----------	------

Entacapone	200mg
------------	-------

INDICATION

STALEVO® est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de la maladie de Parkinson et de fluctuations motrices de fin de dose qui ne peuvent être stabilisées avec l'association lévodopa/inhibiteur de la dopa décarboxylase.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La dose quotidienne optimale doit être déterminée par ajustement prudent de la lévodopa chez chaque patient.

La dose quotidienne maximale recommandée d'entacapone est de 2 000 mg et, par conséquent, la dose maximale de STALEVO® est de 10 comprimés par jour, pour les comprimés à :

-50 mg/12,5 mg/200 mg,

-75 mg/18,75 mg/200 mg,

-100 mg/25 mg/200 mg,

-125 mg/31,25 mg/200 mg

-et 150 mg/37,5 mg/200 mg.

Pour le comprimé à 200mg/50mg/200mg, la dose maximale est de 7 comprimés par jour.

Comment passer à STALEVO® les patients prenant des associations de lévodopa/inhibiteur de la dopa décarboxylase (carbidopa ou bensérazide) et des comprimés d'entacapone

Les patients prenant de l'entacapone et une forme à libération immédiate de lévodopa/carbidopa à des doses équivalentes aux dosages de STALEVO® peuvent être passés directement aux comprimés de STALEVO® correspondants.

Pour l'instauration du traitement par STALEVO® chez des patients prenant de l'entacapone et de la lévodopa/carbidopa à des doses différentes des concentrations des comprimés de STALEVO®, la posologie de ce dernier doit être ajustée prudemment de façon à optimiser la réponse clinique.

Pour l'instauration du traitement par STALEVO® chez des patients prenant de l'entacapone et une formulation à libération immédiate de lévodopa/bensérazide, il convient d'arrêter l'administration de la lévodopa/bensérazide la nuit précédente et commencer STALEVO® le lendemain matin. La dose de départ de STALEVO® doit apporter la même quantité de lévodopa ou un peu plus (5-10 %).

Chez les patients traités uniquement par lévodopa/inhibiteur de la dopa décarboxylase, il est préférable d'introduire séparément l'entacapone avant de passer au STALEVO®.

La prudence est recommandée lors de l'administration de STALEVO® aux patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Une diminution de la dose peut être nécessaire. En cas d'insuffisance hépatique sévère, il y a contre-indication.

Une altération de la fonction rénale ne modifie pas la pharmacocinétique de l'entacapone. Aucune étude particulière n'a été réalisée sur la pharmacocinétique de la lévodopa et de la carbidopa chez des insuffisants rénaux et la prudence est donc nécessaire en cas d'administration à des patients atteints d'insuffisance rénale sévère, y compris ceux soumis à une dialyse.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients.

Insuffisance hépatique sévère.

Glaucome à angle fermé.

Phéochromocytome.

Association aux inhibiteurs non-sélectifs de la monoamine oxydase (MAO-A et MAO-B), par exemple, phénelzine, tranylcypromine.

Association à un inhibiteur sélectif de la MAO-A et à un inhibiteur sélectif de la MAO-B.

Antécédents de syndrome malin des neuroleptiques et/ou de rhabdomyolyse non traumatique.

EFFETES INDESIRABLES

Les réactions indésirables le plus fréquemment rapportées lors de traitements par STALEVO® sont décrites ici.

-Des dyskinésies, chez environ 19 % des patients

-Des symptômes digestifs, notamment nausées et diarrhées, chez respectivement près de 15 % et 12 % des patients

Des douleurs musculaires, musculo-squelettiques et du tissu conjonctif, chez environ 12 % des patients

-Une coloration brun-rougeâtre des urines non cliniquement significative (chromaturie) chez environ 10 % des patients.

-Des événements graves, tels qu'hémorragie digestive (peu fréquente) et angio-œdème (rare), sont survenus lors des essais cliniques avec STALEVO® ou l'entacapone associée à la lévodopa/inhibiteur de la dopadécarboxylase. Des hépatites graves, essentiellement de type cholestatique, une rhabdomyolyse et un syndrome malin des neuroleptiques peuvent apparaître sous STALEVO®, bien qu'aucun cas n'ait été identifié parmi les données des essais cliniques.

MISES EN GARDE, PRECAUTIONS D'EMPLOI

STALEVO® n'est pas recommandé pour le traitement des syndromes extrapyramidaux d'origine médicamenteuse.

STALEVO® doit être administré avec prudence aux patients atteints de cardiopathie ischémique, de troubles cardiovasculaires ou pulmonaires sévères,

d'asthme, d'affections rénales ou endocriniennes ou ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal ou de convulsions.

Chez les patients avec des antécédents d'infarctus du myocarde présentant des troubles séquellaires du rythme auriculaire, nodal ou ventriculaire, la fonction cardiaque doit être étroitement surveillée pendant la période des premiers ajustements posologiques.

Tous les patients traités par STALEVO® doivent être étroitement surveillés à la recherche de modifications de leur état mental, d'une dépression avec idées suicidaires et d'autres comportements asociaux. Les patients avec des antécédents de psychoses ou d'épisode psychotique actuel doivent être traités avec précautions.

L'administration concomitante d'antipsychotiques bloquant les récepteurs de la dopamine, en particulier les antagonistes D2, demande de la prudence, et le patient doit être étroitement surveillé à la recherche d'une disparition de l'effet antiparkinsonien ou d'une aggravation des symptômes parkinsoniens.

Les patients atteints de glaucome chronique à angle ouvert peuvent être traités par STALEVO® avec prudence, si la pression intraoculaire (PIO) est bien contrôlée, et une surveillance régulière à la recherche de variations de la pression intraoculaire doit être réalisée.

STALEVO® peut provoquer une hypotension orthostatique. Il doit donc être administré avec prudence aux patients prenant d'autres médicaments susceptibles d'entraîner une hypotension orthostatique et en particulier les vasodilatateurs.

En association avec la lévodopa, l'entacapone a été associée à une somnolence et à des épisodes d'endormissement brutal chez des patients atteints de la maladie de Parkinson : la prudence s'impose donc en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines.

Dans les études cliniques, les réactions dopaminergiques indésirables, les dyskinésies par exemple, ont été plus fréquents chez les patients recevant de l'entacapone associé à des agonistes dopaminergiques (comme la bromocriptine), à la sélégiline ou à l'amantadine que chez ceux recevant une association avec un placebo. Il peut être nécessaire d'ajuster les doses des

autres agents antiparkinsoniens lors du passage au STALEVO® chez un patient non traité par entacapone.

De rares cas de rhabdomyolyse secondaire à des dyskinésies sévères ou à un syndrome malin des neuroleptiques ont été observés chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Par conséquent, toute diminution soudaine de la posologie ou arrêt brutal de la lévodopa doit être surveillé étroitement, en particulier chez les patients recevant également des neuroleptiques.

Le syndrome malin des neuroleptiques, avec rhabdomyolyse et hyperthermie, se caractérise par des symptômes moteurs (rigidité, myoclonies, tremblements), des troubles psychiques (par exemple, agitation, confusion mentale, coma), une hyperthermie, des troubles végétatifs (tachycardie, variation de la pression artérielle) et une élévation de la créatine phosphokinase sérique.

Selon les cas, seuls certains de ces symptômes et/ou anomalies biologiques peuvent apparaître. Le diagnostic précoce est essentiel pour le traitement approprié du syndrome malin des neuroleptiques. Un syndrome ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques, avec raideur musculaire, hyperthermie, troubles mentaux et élévation de la créatine phosphokinase sérique, a été rapporté en association avec l'arrêt brutal des agents antiparkinsoniens. Aucun cas de SMN ou de rhabdomyolyse lié au traitement par l'entacapone n'a été rapporté dans des essais contrôlés lors de l'arrêt brutal d'entacapone. Depuis l'introduction de l'entacapone sur le marché, des cas isolés de SMN ont été rapportés, tout particulièrement après une diminution soudaine de la posologie ou un arrêt brutal de l'entacapone et d'autres médicaments dopaminergiques. En cas de besoin, le remplacement de STALEVO® par la lévodopa/inhibiteur de la dopadécarboxylase sans entacapone, ou par un autre traitement dopaminergique, doit être effectué progressivement et une augmentation de la dose de lévodopa peut être nécessaire.

Si une anesthésie générale doit être pratiquée, le médicament peut être poursuivi aussi longtemps que le patient est autorisé à prendre des liquides et des médicaments par voie orale. Si le traitement doit être interrompu temporairement, STALEVO® peut être recommencé à la posologie antérieure dès que le traitement oral peut être repris.

Il est recommandé de contrôler régulièrement les fonctions hépatique, hématopoïétique, cardiovasculaire et rénale au cours du traitement prolongé par STALEVO®.

Pour les patients présentant une diarrhée, un suivi du poids est recommandé afin d'éviter une perte de poids potentielle excessive. Une diarrhée prolongée ou persistante survenant lors de la prise d'entacapone peut être un signe de colite. En cas de diarrhée prolongée ou persistante, le médicament doit être arrêté et un traitement médical approprié ainsi que des investigations doivent être envisagés.

Un comportement de jeu pathologique, une augmentation de la libido et une hypersexualité ont été observés chez des patients atteints d'une maladie de Parkinson et traités par des agonistes de la dopamine et d'autres dopaminergiques tels que STALEVO®.

Chez les patients présentant une anorexie progressive, une asthénie et une perte de poids sur une durée relativement courte, un examen médical général, incluant une évaluation de la fonction hépatique, doit être envisagé.

La lévodopa/carbidopa peut donner des faux positifs à la recherche de corps cétoniques par bandelette urinaire et cette réaction n'est pas modifiée par l'ébullition de l'échantillon d'urine. L'utilisation de méthodes basées sur la glucose-oxydase peut donner des faux négatifs pour la glycosurie.

STALEVO® contient du saccharose : c'est pourquoi les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose ou d'un déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

En association avec STALEVO®, la dose quotidienne de sélégiline ne doit pas dépasser 10 mg.

La prudence est de mise en cas d'association des principes actifs suivants et de lévodopa

-Les antihypertenseurs : une hypotension orthostatique symptomatique peut se produire en cas d'addition de lévodopa au traitement de patients prenant déjà des antihypertenseurs. Un ajustement de la posologie de l'agent antihypertenseur peut être nécessaire.

-Les antidépresseurs : quelques rares cas de réaction comportant une hypertension artérielle et des dyskinésies ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'antidépresseurs tricycliques.

-Les antagonistes dopaminergiques (par exemple, certains antipsychotiques et antiémétiques), la phénytoïne et la papavérine peuvent atténuer l'effet thérapeutique de la lévodopa. Les patients prenant ces médicaments et STALEVO® doivent être surveillés étroitement à la recherche d'une disparition de la réponse thérapeutique.

-Un contrôle de l'INR est recommandé en cas d'introduction de STALEVO® chez des patients recevant de la warfarine

Autres formes d'interactions

-Comme la lévodopa entre en compétition avec certains acides aminés, l'absorption de STALEVO® peut être altérée chez certains patients soumis à un régime hyperprotidique.

-La lévodopa et l'entacapone peuvent former des chélates avec le fer dans les voies digestives. STALEVO® et les préparations martiales doivent donc être pris à deux ou trois heures d'intervalle au moins. [30]

III.2 Résumé sur les traitements de la maladie de Parkinson [31]

Les organigrammes qui suivent décrivent les différentes solutions que le prescripteur a en fonction du stade de la maladie, de son évolution et de la tolérance du patient vis à vis de son traitement.

Légende : tableau numéro 1

1:information du patient

- 2:age du patient
- 3:traitement dopaminergique
- 4:traitement par IMAOB
- 5:optimisation de la posologie
- 6:intolérance aux agonistes dopaminergiques
- 7:hallucinations ou syndrome confusionnel
- 8:intolérance au second agoniste dopaminergique

Légende : tableau 2 et 3

- 1:fluctuation d'efficacité
- 2:fluctuation d'efficacité sous L-DOPA
- 3:fractionnement des doses
- 4:inhibiteurs de la COMT ou MAOB
- 5:utilisation d'un agoniste dopaminergique
- 6:L-DOPA à libération prolongé
- 7:optimisation de la posologies
- 8:résultats globalement insuffisants
- 9:intolérance au traitement

le tableau suivant est le numéro 1 :

Maladie de Parkinson : initiation du traitement

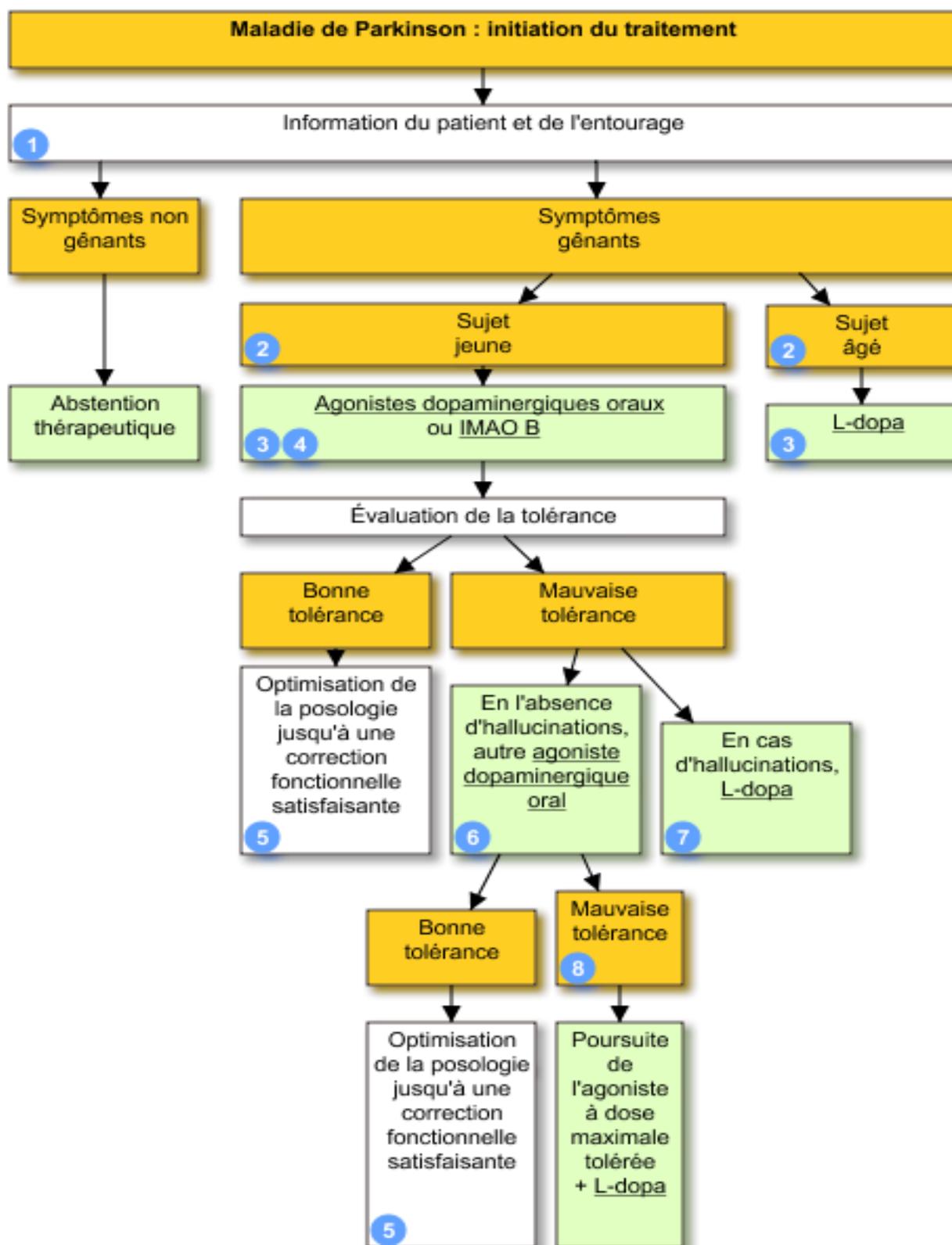


Tableau 1

Maladie de Parkinson : fluctuations sous agoniste

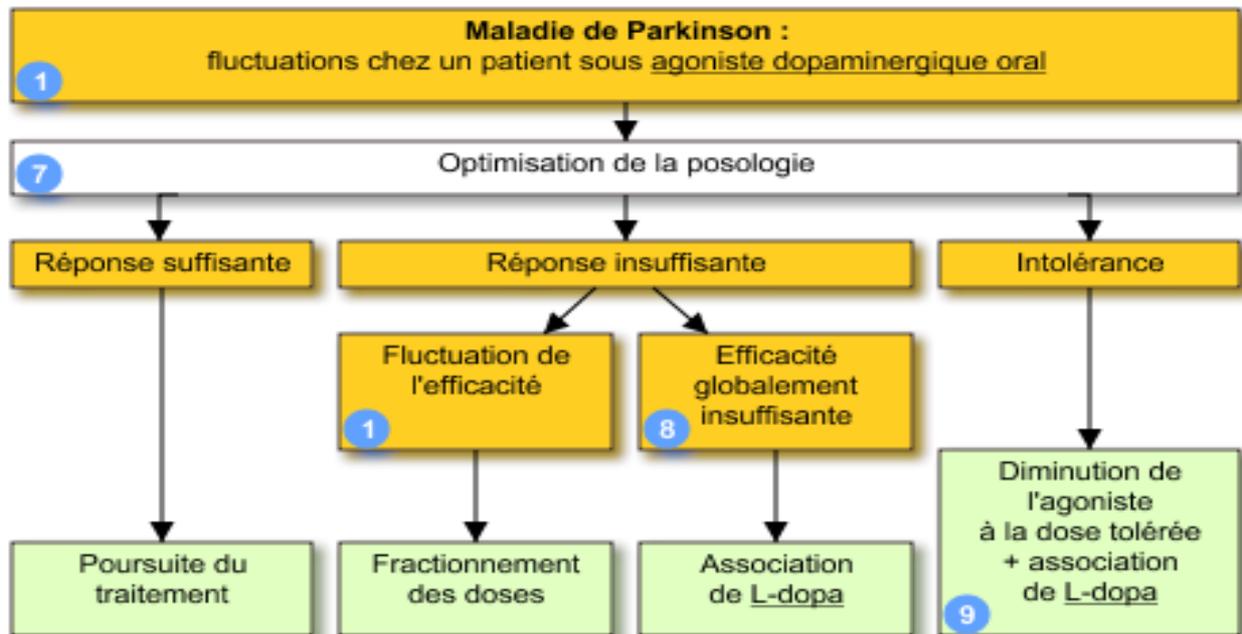


Tableau 2

Maladie de Parkinson : fluctuations sous L-dopa

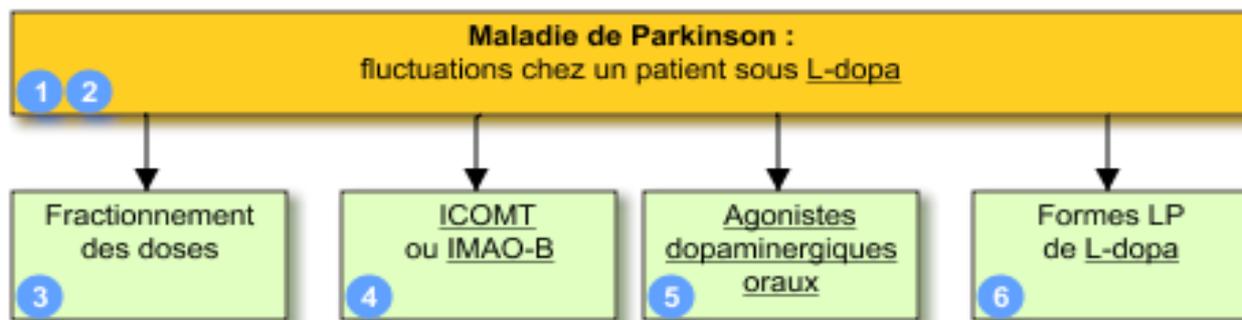


Tableau 3

IV. Evolution de la maladie de Parkinson.

Elle se fait de façon lente mais inexorablement progressive vers l'aggravation.

Ce n'est que très tardivement que le pronostic vital est mis en jeu du fait des complications: infections respiratoire, urinaire, escarres ; lorsque les malades sont devenus grabataires.

C'est sur le plan fonctionnel que la maladie est redoutable, conduisant tôt ou tard à renoncer à son activité professionnelle et réduisant progressivement le champ de toutes ses activités

L'évolution de la maladie de Parkinson se fait sur deux tableaux, on distingue les complications non liées aux traitements de celles liées au traitement. Ces dernières correspondent aux nombreux effets secondaires indésirables des traitements médicamenteux.

IV.1. Complications non liées aux traitements médicamenteux.

IV.1.1. Les troubles axiaux (troubles moteurs).

IV.1.1.1. Les troubles de la marche.

Ils sont caractérisés par deux phénomènes

-Le « freezing » (enrayage cinétique) : il arrive lors de l'initiation de la marche ou au cours de la marche les pieds restent collés au sol. Ce phénomène est accentué lors de l'exécution du demi-tour et du franchissement de porte. Le patient fait des petits pas sur place.

La festination : c'est une brusque augmentation de fréquence et diminution de l'amplitude de la marche.

Ces troubles de la marche nécessitent une kinésithérapie avec rééducation.

IV.1.1.2. Les troubles de la posture rachidienne et l'instabilité posturale.

L'attitude générale du patient atteint de la maladie de Parkinson au fil du temps est en flexion, dos courbé, la tête penchée en avant, les hanches et les genoux légèrement fléchis. Au niveau des membres supérieurs, les bras sont

collés le long du corps. Chez certains patients l'asymétrie des symptômes provoquent en plus une inclinaison latérale du tronc.

Les troubles de la posture sont responsables de fréquentes chutes vers l'arrière.

Ces troubles ne sont que partiellement dopa-sensibles et au fil du temps deviennent dopa-résistants. Ils ne surviennent cependant seulement lorsque la maladie est déjà évoluée.

Le traitement par kinésithérapie avec une rééducation posturale et musculaire axiale est le seul efficace avec le port de minerves et de corsets en cas de déformation du rachis. L'état du patient justifie l'utilisation d'un déambulateur puis d'un fauteuil roulant. A terme le patient ne peut plus se déplacer on a alors recours au lit médicalisé avec matelas anti-escarres.

IV.1.1.3. Les troubles de la parole.

Ils apparaissent à un stade précoce de la maladie, ils progressent lentement et de manière insidieuse. Ils sont souvent négligés jusqu'à ce qu'ils deviennent sévères.

Les signes précoces sont une baisse progressive de l'intensité, une monotonie de la parole, une altération de la qualité vocale : voie soufflée, éraillée, voilée.

Les signes plus tardifs sont une diminution de l'articulation, des troubles dans le rythme (lenteur suivie d'une accélération), des palilalies (répétition de syllabes, de mots ou de morceaux de phrases), un blocage (difficultés d'initiation de la parole).

Ces troubles de la parole entraînent une perte de l'intelligibilité, un retrait social, un repli sur soi. Il faut une prise en charge précoce en orthophonie, cela permet de maintenir la parole de la façon la plus optimale possible, le plus longtemps possible. Ces troubles peuvent s'aggraver jusqu'à la perte totale de l'intelligibilité.

IV.1.1.4. Les troubles de la déglutition.

Ils sont fréquents, souvent précoces et concernent toutes les étapes de la déglutition.

La symptomatologie est la suivante : bavages, stase salivaire buccale, cela est dû à la perte de l'automatisme du geste de déglutition. On constate un déficit de contrôle du bolus pour les liquides et des difficultés de mastication pour les aliments solides.

Ces troubles sont à l'origine de nombreuses fausses routes qui peuvent entraîner des complications respiratoires (pneumopathies d'inhalation).

La difficulté de la prise alimentaire entraîne une perte de poids. Autre problème important, la prise de médicaments *per os* devient difficile. [3]

IV.2. Les complications non motrices, parfois liées au traitement.

IV.2.1.La dépression.

Elle touche 40 à 50 pour cent des malades atteints de la maladie de Parkinson.

Elle peut être difficile à détecter car certains symptômes de la dépression sont communs avec la maladie de Parkinson : ralentissement psychomoteur, réduction des expressions faciales, des émotions...C'est souvent l'entourage qui alerte les soignants.

Il convient de mettre en place un soutien psychologique ; une psychothérapie doit être envisagée. La mise en place d'un traitement antidépresseur peut être décidé. Il faut veiller à ce que le traitement antidépresseur soit optimisé au maximum entraînant une diminution des symptômes.

IV.2.2.L'anxiété.

Elle peut se manifester par des attaques de panique, des troubles obsessionnels compulsifs ou de l'anxiété généralisée. Il convient alors d'entamer un travail de soutien psychologique (psychothérapie, travail en groupe de parole), associé à un traitement anxiolytique.

Les benzodiazépines sont indiquées du fait de leurs effets anxiolytiques significatifs et rapides. Cependant, comme toujours avec ce genre de traitement, il faudra en plus de la dépendance physique et psychique surveiller les nombreux effets indésirables de ces traitements : amnésie antérograde,

perte de vigilance avec des chutes, confusion mentale, en particulier chez les sujets âgés.

IV.2.3. Les troubles psychotiques

Ils touchent environ 40 % des patients sous traitement dopaminergique, ils peuvent aussi être provoqués par la démence.

Les manifestations des troubles psychotiques les plus courants sont les hallucinations visuelles, auditives et olfactives.

Les épisodes délirants sont moins fréquents (10 à 15 pour cent des patients atteints de la maladie de Parkinson), ils peuvent prendre la forme de délire de persécution.

Dans un premier temps, le thérapeute doit réduire progressivement, voire arrêter, le médicament antiparkinsonien pourvoyeur d'hallucinations (anticholinergique, amantadine, agonistes dopaminergiques IMAO B et ICOMT).

Lorsque les symptômes psychotiques sont gênants malgré la tentative d'adaptation du traitement antiparkinsonien, l'instauration d'un traitement par les neuroleptiques est nécessaire. La clozapine possède une autorisation de mise sur le marché pour ce genre de situation.

La clozapine expose à un risque d'atteinte hématologique grave (neutropénie, agranulocytose, myocardiopathie, syndrome malin des neuroleptiques).

La délivrance du médicament peut se faire uniquement si la mention « **Numération formule sanguine compatible** » est inscrite et que la prescription est accompagnée du carnet de suivi de la numération formule sanguine.

IV.2.4. Les troubles compulsifs et syndromes apparentés.

Ils sont liés au traitement dopaminergique. Ils ne sont pas tous néfastes, comme une augmentation de la libido et une libération des talents créatifs, considérés alors comme de « simple » troubles.

Ils semblent plus fréquents avec les agonistes dopaminergiques qu'avec la lévodopa, ils affectent autour de 14 pour cent des personnes atteintes de la

maladie de Parkinson au cours de leur maladie. Leur existence est souvent rapportée par les proches du malade ou les accompagnants.

Les troubles cognitifs comprennent : une boulimie, une hyperactivité diurne et nocturne, une hypersexualité, le jeu pathologique, des achats compulsifs.

Ils sont à différencier des troubles obsessionnels compulsifs (provoqués par l'anxiété) [32]

IV.2.5. La démence.

Au fil de l'évolution de leur maladie, 40 pour cent des malades répondront favorablement aux critères de diagnostic de démence.

La démence de la maladie de Parkinson est progressive et de survenue tardive. Elle se caractérise par une altération des capacités visuo-spatiales, des difficultés de concentration, une somnolence diurne, des hallucinations visuelles, des épisodes délirants. Le tout en plus du déclin cognitif.

Avant d'envisager un traitement, il faut écarter toutes conditions qui peuvent causer ou aggraver des troubles cognitifs (dépression, infection aiguë urinaire). Certains médicaments peuvent causer ou aggraver des troubles cognitifs : les antidépresseurs tricycliques, la ranitidine, les benzodiazépines, l'amantadine, les agonistes dopaminergiques.

On veille dans un premier temps à optimiser le traitement antiparkinsonien puis on utilise un inhibiteur de la cholestérase (exemple : la rivastigmine, EXELON®). Cependant même avec ce traitement, l'amélioration reste modeste. [33]

IV.2.5. Les troubles du sommeil.

On note une réduction du sommeil secondaire et une hyperactivité motrice induite par les traitements dopaminergiques.

Le sommeil du malade est fragmenté.

Les plaintes les plus fréquentes du patient sont des difficultés de mobilisation dans le lit, un syndrome des jambes sans repos, des crampes, des

troubles urinaires. Le traitement se résume à un traitement dopaminergique nocturne, lévodopa ou agonistes dopaminergiques, en milieux de nuit.

Lorsque le patient a des difficultés à l'endormissement, il faut éviter la sélégiline, métabolisée en amphétamine. Si besoin il faut une prescription d'hypnotiques à demi-vie courte. Dans ce dernier cas, il faudra bien préciser au patient de prendre cet hypnotique au coucher, afin d'éviter d'augmenter le risque de chute du patient parkinsonien. [32]

IV.3. Les troubles dysautonomiques, parfois liés au traitement dopaminergique.

IV.3.1. L'hypotension orthostatique.

Elle est présente chez 50 pour cent des patients, elle est donc à rechercher systématiquement d'autant plus qu'elle peut être asymptomatique, on peut avoir une fatigue, une lipothymie, des syncopes.

Elle peut contribuer aux chutes.

Certains médicaments peuvent l'aggraver comme les antihypertenseurs, les diurétiques, les dérivés nitrés, les alfabloquants, les antidépresseurs tricycliques. Certains médicaments antiparkinsoniens aussi : la lévodopa, les agonistes dopaminergiques, les IMAO.

Le traitement se fait par étapes, il faut d'abord réduire voire arrêter les médicaments antihypertenseurs, il faut ensuite réduire les doses ou changer les traitements antiparkinsoniens. Il faut aussi conseiller au patient d'augmenter si possible ses apports alimentaires en sel et en eau et de prendre de petits repas fréquents à faible teneur en glucides et d'éviter l'alcool. La station prolongée debout est à éviter.

Il faut que le patient porte des bas de contention. La sortie du lit doit se faire de façon progressive.

Un traitement au GUTRON® peut être instauré.

IV.3.2. Les troubles mictionnels.

Ils atteignent 75 pour cent des patients parkinsoniens, le problème le plus souvent rencontré par les patients est la nycturie, il est aussi le plus précoce.

Un brusque changement dans le modèle de miction est un indice en faveur de l'apparition de troubles mictionnels.

Les urgences mictionnelles, la pollakiurie et l'incontinence sont fréquentes.

Il faut orienter le patient vers un urologue pour qu'il évalue la situation et juge la balance bénéfique/risque pour l'instauration d'un traitement anticholinergique, en relation avec le neurologue étant donné le risque d'induction d'un état confusionnel.

IV.3.3. Les troubles digestifs.

Les nausées sont des effets indésirables communs à tous les traitements antiparkinsoniens. Le plus souvent elles surviennent à l'instauration du traitement ou à l'augmentation des doses d'un médicament dopaminergique.

Les nausées cèdent le plus souvent au fil du temps. Cependant si elles persistent, il faut vivement conseiller au patient de prendre ses médicaments en même temps qu'une petite quantité de nourriture.

En cas de nausées non liées à des médicaments, il faut une prescription de dompéridone et proscrire le métoclopramide.

La maladie de Parkinson entraîne une dysmobilité du côlon qui a pour conséquence des perturbations coliques. Il faut dans ce cas adapter le régime alimentaire et encourager la marche quand elle est encore possible.

IV.4. Les douleurs.

Elles sont présentes chez 60 pour cent des patients parkinsonniens.

Les douleurs les plus fréquentes sont celles liées à la rigidité et à l'hypokinésie.

A celles-ci s'ajoutent les douleurs neuropathiques. Il convient alors d'essayer d'augmenter l'efficacité du traitement antiparkinsonien, ensuite des antalgiques de paliers 1 et des séances de kinésithérapie sont à envisager.

[5]

V.La stimulation cérébrale profonde.

La stimulation cérébrale profonde est un traitement de la maladie de Parkinson utilisé depuis 1987 et autorisée en Europe depuis 1988. On comptabilise plus de 100 000 patients implantés.

Cette technique se résume à une implantation le plus souvent bilatérale d'électrodes dans les structures cérébrales profondes, préférentiellement dans les noyaux sous-thalamiques, le noyau ventral intermédiaire du thalamus, le globus pallidus interne.

Les électrodes sont connectées à un stimulateur délivrant un courant de hautes fréquences implanté dans la région sous claviculaire.

Le coût d'une telle opération est d'environ 33 000 euros, dont la moitié représentée par le matériel implantable, le seul changement du stimulateur représente à lui seul autour des 12 000 euros.

Les critères d'éligibilité pour une telle opération sont stricts :

- présence de fluctuations « on/off »,
- bonne réponse au traitement à la dopamine,
- dyskinésies sévères diminuant la qualité de vie,
- tremblements résistants aux médicaments,
- fonctions cognitives conservées.

L'âge et l'environnement du patient sont aussi pris en compte.

Ces critères font que seul un nombre faible de patient est éligible, des études cliniques sont actuellement en cours afin d'évaluer les résultats avec un panel de patient élargi.

Cette technique est relativement récente et nécessite un suivi très régulier.

L'utilisation de hautes technologies pose aussi la question de la résistance dans le temps et de l'efficacité d'un tel matériel dans le temps. Cette technique met en avant la matériovigilance.

Les résultats de cette opération sont spectaculaires, on note une diminution de la prise de médicament (mais PAS UN ARRET) de 40 pour cent environ.

Selon des barèmes d'évaluation de la qualité de vie on note une amélioration aux alentours de 20 pour cent.

Cependant, le patient implanté est loin d'être sur la voie de la guérison puis la maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative qui continue à progresser, cette technique offre une nette amélioration de la qualité de vie aux patients mais celle est temporaire. À cela il faut ajouter que dans 1 à 3 pour cent des opérations on note des complications neurologiques graves et les risques infectieux imputables à toutes opérations. [35]

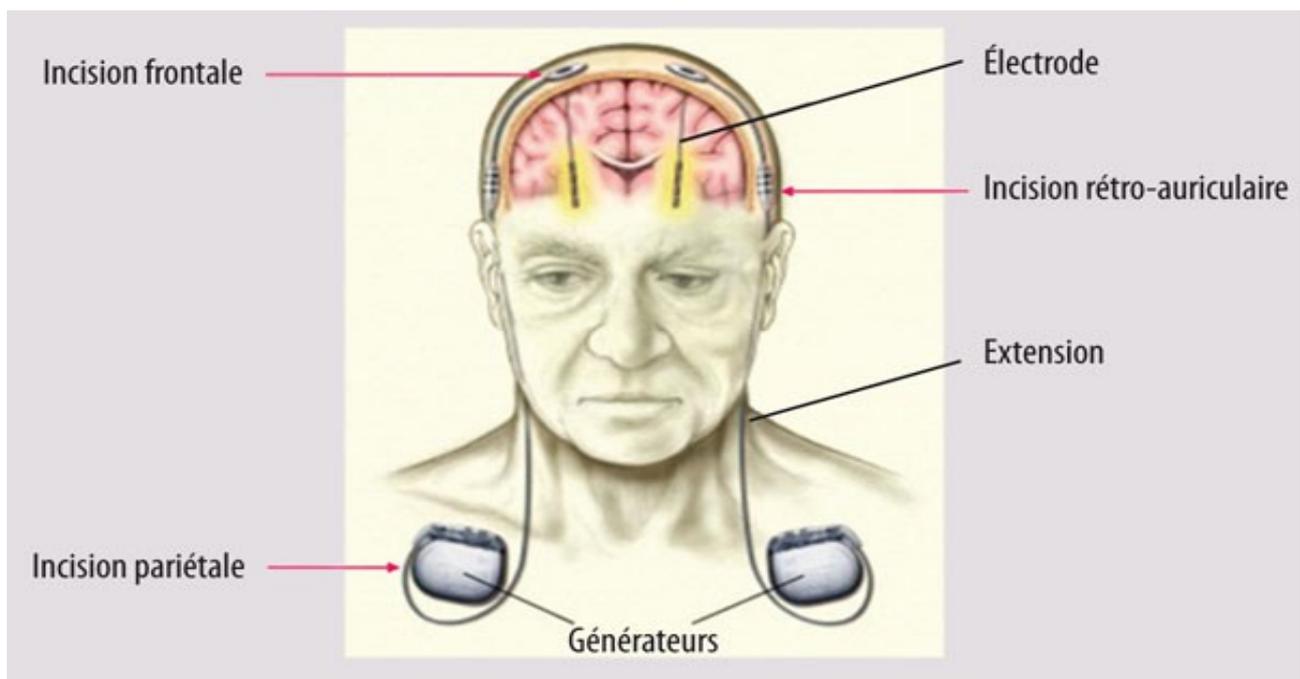


Figure 3 : illustration de la stimulation cérébrale profonde

VI. Rôle du pharmacien dans l'accompagnement du « jeune parkinsonien ».

En France, près de 50 pour cent des personnes atteintes de la maladie de Parkinson ont été diagnostiquées entre 30 et 60 ans ! Cette atteinte précoce bouleverse les projets de vie individuels, professionnels et de couple qui semblent anéantis d'emblée.

Cela est dû au fait que dans la représentation collective, cette maladie est fortement connotée de représentations négatives, l'image du patient grabataire surgit immédiatement. Il faut combattre cette image, c'est une maladie

neurodégénérative qui évolue lentement. La maladie de Parkinson reste à ce jour une maladie incurable mais les traitements médicamenteux dans un premier temps voire les dernières technologies (stimulation cérébrale profonde), permettent de maintenir un niveau de qualité de vie correct pendant de nombreuses années.

Il ne faut pas masquer la vérité au patient, mais lui offrir tout de même des perspectives de vie moins sombres que ce qu'il perçoit, au moins à court terme. On peut vivre quasiment normalement des années avec la maladie de Parkinson, d'autres pathologies n'offrent pas la même qualité de vie, ni même de traitements.

Même aux patients réticents, il faut insister sur l'importance d'une prise en charge en psychothérapie, la maladie de Parkinson est une maladie anxiogène du fait de sa lente évolution, le patient a des interrogations : « comment aura évolué ma maladie dans cinq ou dix ans ? ».

L'entourage du patient ne doit pas être oublié, le soutien psychologique est important pour eux aussi.

Il faut impérativement que le patient adhère à son traitement, il faut lui faire comprendre qu'il est le garant d'une qualité de vie correcte. Une mauvaise observance du traitement accentue les difficultés du quotidien, il faut bien insister sur le fait que sans ses médicaments il ne peut pas faire face, ce sont des alliés de choix dans le combat au quotidien que mènent les patients.

Lors des premières délivrances, il convient de préciser le rôle respectif de chacun des médicaments, d'expliquer le cas échéant, les symptômes liés à des effets indésirables des médicaments, de faire la différence entre d'éventuels symptômes liés à des effets indésirables et à ceux de la maladie.

Il faut demander au patient s'il a des questions à poser ou lui dire que le cas échéant, il n'hésite pas à venir dans une officine, il y trouvera sans rendez-vous aux heures d'ouverture un pharmacien qui répondra au mieux à sa question dans les limites de ses compétences, pouvant le rediriger vers son médecin traitant le cas échéant ou rassurer le patient. Il faut insister sur l'importance des heures de prises de médicaments souvent précises qui conditionnent l'efficacité du traitement, et informer le patient sur la conduite à tenir en cas d'oubli, de surdosage, expliquer les signes d'un surdosage.[35]

VII. Commentaire d'ordonnance.

On considère une ordonnance avec les médicaments suivants :

SINEMET® 100/10 mg	1 1 1 1
SINEMET® LP 100/25 mg	1 1 1 1
MODOPAR® 10/25 mg dispersible	1 1 1 1

SINEMET® 100/25 mg

Composition : lévodopa et carbidopa

Boîte de 100 comprimés

Liste 1

Indication : maladie de Parkinson

Posologie : ne pas dépasser 1,5 g de lévodopa/150 mg de carbidopa sur la journée, à répartir en plusieurs prises.

Effets indésirables : troubles du rythme, dyskinésie, somnolence, vertiges, trouble de la marche, céphalées, troubles digestifs (surtout en début de traitement ou en période d'ajustement de posologie), rétention ou incontinence urinaire, crampes, anorexie, HTO, hypertension, fluctuation des effets, fatigue, douleurs thoraciques, rares anémies.

Contre-indications : hypersensibilité, psychose grave, accident cardiaque, angor et troubles du rythme récents, glaucome à angle fermé, antécédents de troubles psychiatriques graves.

Interactions médicamenteuses : avec les neuroleptiques antiémétiques tels que le métoclopramide (antagonisme réciproque avec la lévodopa), avec la réserpine (inhibition des effets de la réserpine), avec la tétrabénazine (antagonisme réciproque avec la lévodopa).

Précautions d'emploi : diminution de l'absorption de la lévodopa avec les sels de fer et de magnésium, qui sont à prendre à distance des traitements, ce qui n'est pas évident avec le fractionnement des doses sur la journée. On note aussi une augmentation des effets indésirables de la méthylidopa.

SINEMET® LP100/25 mg : présentation indication posologie contre indication interaction médicamenteuses précaution. Idem SINEMET® 100/25 mg.

MODOPAR® 100/25 mg dispersible

Composition : lévodopa et bensérazide

Liste 1

Indication : maladie de parkinson

Posologie : posologie quotidienne optimale individuelle à adapter (ne pas dépasser 1 500 mg par jour sur la journée), il faut augmenter les doses par paliers.

Effets indésirables : nausées, diarrhées, vomissements, anorexie, dysgueusie, constipation, sècheresse buccale, douleurs musculaires, crampes, dyskinésie, troubles psychiatriques, troubles du rythme cardiaque, hypotension orthostatique, coloration des urines, possibilité de vomissements noirâtres, rares anémie, allergies.

Contre-indications : hypersensibilité, psychoses graves, accidents cardiaques, angor, troubles du rythme récents, glaucome par fermeture de l'angle, prise simultanée de réserpine.

Interaction médicamenteuses : neuroleptiques antiémétiques, réserpine.

Précautions d'emploi : sel de fer et de magnésium...

On constate immédiatement à la lecture de l'ordonnance que les doses sont fractionnées, et les formes galéniques varient afin de limiter les effets indésirables et les dyskinésies de fin de doses.

Mais, il manque les heures de prise. Il faut en effet que les horaires soient respectés de manière précise, c'est une des conditions de l'optimisation du traitement. Il faut donc appeler le prescripteur pour faire préciser ces points.

La maladie du patient est à un stade évolué, si un proche vient chercher ses médicaments à l'officine, il faut en profiter pour lui demander comment il va. Très souvent dans ce type de pathologie, il faut aussi prendre en compte le « mal être » de l'entourage proche.

Il faut demander des nouvelles du patient, savoir reconnaître les possibles effets d'un surdosage, d'un dosage plus adapté à la situation.

Si l'ordonnance est valable pour 6 mois, des ajustements peuvent être nécessaires au cours de ces 6 mois.

CONCLUSION GENERALE

La maladie de Parkinson est une pathologie étudiée de manière scientifique depuis plus d'un siècle. Il en résulte un arsenal thérapeutique important, avec de nombreuses classes de médicaments disponibles pour traiter la maladie de Parkinson. Les progrès technologiques ont permis d'aller encore plus loin dans le traitement de la maladie avec la stimulation cérébrale profonde.

Cependant, à l'heure actuelle, et certainement encore pour longtemps la maladie de Parkinson reste une pathologie neurodégénérative incurable. On ne guérit pas la maladie quelles que soient les techniques utilisées, on ne fait que traiter au mieux les symptômes gênants de la maladie.

Les médicaments utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson permettent de prolonger la vie des patients dans les meilleures conditions possibles ; mais au prix de nombreux effets indésirables.

L'évolution de la recherche médicale en particulier dans le domaine de la thérapie génique ouvre une fenêtre sur de nouvelles possibilités thérapeutiques.

Avec le vieillissement de la population, il y a fort à parier que le nombre de personnes atteintes de la maladie de Parkinson ne fera qu'augmenter.

BIBLIOGRAPHIE

[1] « 09_r_parkinson.pdf (Objet application/pdf) ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : <http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module4/immersion/archives/2008_2009/travaux/09_r_parkinson.pdf > (consulté le 22 novembre 2012)

[2]« Histoire de la recherche - France Parkinson ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.franceparkinson.fr/docs/historique.php?p=85> > (consulté le 5 novembre 2012)

[3]« Neurologie: Sous la direction de N.LAPIDUS, S.AYADI, B.BAJER: 9782356400161 S éditions, Le livre de l'externe Livre ». Consulté le 2 mars 2014.
http://www.unitheque.com/Livre/s_editions/Le_livre_de_l_externe/Neurologie-19903.html?

[4] « 09_r_parkinson.pdf (Objet application/pdf) ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module4/immersion/archives/2008_2009/travaux/09_r_parkinson.pdf > (consulté le 22 novembre 2012)

[5]HAUTE AUTORITE DE SANTE. « Haute Autorité de Santé « Guide du parcours de soins : MALADIE DE PARKINSON ».2012. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_parkinson.pdf >

[6]« Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies ». *The Lancet* [En ligne]. février 2011. Vol. 377, n°9766, p. 641-649. Disponible sur : < [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62345-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62345-8) > (consulté le 4 novembre 2012)

[7]Defebvre L. Maladie de Parkinson : rôle des facteurs génétiques et environnementaux.

Implication en pratique clinique quotidienne. *Rev Neurol* 2010;166(10):764-9

[8]« 09_r_parkinson.pdf (Objet application/pdf) ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : <http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module4/immersion/archives/2008_2009/travaux/09_r_parkinson.pdf > (consulté le 22 novembre 2012)

[9]« Neurologie - MASSON - Cahiers des ECN - 2294056361 ». Consulté le 2 mars 2014. http://www.remede.org/librairie-medicale/livre_1487_24.html.

[10]« 09_r_parkinson.pdf (Objet application/pdf) ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : <http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module4/immersion/archives/2008_2009/travaux/09_r_parkinson.pdf > (consulté le 22 novembre 2012)

[11]« Les symptômes - France Parkinson ». [s.l.] : [s.n.], [s.d.]. Disponible sur : < <http://www.franceparkinson.fr/docs/les-symptomes.php?p=78&id=156> > (consulté le 7 novembre 2012)

[12]« Collège des enseignants en Neurologie - Maladie de Parkinson ». Consulté le 2 mars 2014. <http://www.cen-neurologie.fr/2eme-cycle/Maladies%20et%20grands%20syndromes/Maladie%20de%20Parkinson/index.phtml>.

[13]« Neurologie 13ème édition | Livre | ISBN: 9782294714511 | Elsevier

Masson ». Consulté le 2 mars 2014. <http://www.elsevier-masson.fr/neurologie/neurologie-livre/471451/>.

[14] Synthèse élaborée collectivement par la rédaction, Interactions médicamenteuses patients parkinsoniens, La Revue Prescrire, 2011, tome 3, numéro 338, p.271-280.

[15] « FMPMC-PS - Pharmacologie - DCEM1 ». Consulté le 16 novembre 2013. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.15.2.html>.

[16] VIDAL. Vidal 2012 : Le Dictionnaire. 88e édition.[s.l.] : Vidal, 2012. p70-71 ; 175 ; 1225;1261.

[17] VIDAL. Vidal 2012 : Le Dictionnaire. 88e édition.[s.l.] : Vidal, 2012. p1725-1728

[18] VIDAL. Vidal 2012 : Le Dictionnaire. 88e édition.[s.l.] : Vidal, 2012.p2338-2339

[19] VIDAL. Vidal 2012 : Le Dictionnaire. 88e édition.[s.l.] : Vidal, 2012.p2064-2068

[20] VIDAL. Vidal 2012 : Le Dictionnaire. 88e édition.[s.l.] : Vidal, 2012.p1927-1929

[21] VIDAL. Vidal 2012 : Le Dictionnaire. 88e édition.[s.l.] : Vidal, 2012.p139-140.

[22] Dr sylvie Trefouret, agonistes dopaminergiques:un choix guidé par les signes cliniques associés et par les effets secondaires, La Revue Prescrire, 2011, tome 133, numéro 10, p820.

- [23] Crosby NJ et coll. « Amantadine in Parkinson's disease ».In : « The Cochrane Library » John Willey and Sons, Chichester 2009, Issue I:23 pages.
- [24] VIDAL. Vidal 2012 : Le Dictionnaire. 88e édition.[s.l.] : Vidal, 2012.p237-239
- [25] VIDAL. Vidal 2012 : Le Dictionnaire. 88e édition.[s.l.] : Vidal, 2012.p611
- [26] VIDAL. Vidal 2012 : Le Dictionnaire. 88e édition.[s.l.] : Vidal, 2012.p1674-1675
- [27] VIDAL. Vidal 2012 : Le Dictionnaire. 88e édition.[s.l.] : Vidal, 2012.p495-496
- [28] VIDAL. Vidal 2012 : Le Dictionnaire. 88e édition.[s.l.] : Vidal, 2012.p2160-2162
- [29] VIDAL. Vidal 2012 : Le Dictionnaire. 88e édition.[s.l.] : Vidal, 2012.p1418-1419
- [30] VIDAL. Vidal 2012 : Le Dictionnaire. 88e édition.[s.l.] : Vidal, 2012.p2093-2095
- [31]« eVIDAL ». Consulté le 3 mars 2014.
<http://www.evidal.fr.ezproxy.unilim.fr/showReco.html?recoId=1533>.
- [32]*England Journal of Medicine* 368, n^o 7 (2013): 610-622.
doi:10.1056/NEJMoa1205158.
« Les symptômes non moteurs, la face cachée de la maladie de Parkinson. - Moteurline ». Consulté le 3 mars 2014.
<http://www.moteurline.apf.asso.fr/spip.php?article2155>.

[33] « Synthèse élaborée collectivement par la rédaction, Traitements de la maladie de Parkinson, La Revue Prescrire, 2011, tome 31, numéro 332, p441-444 »

[34] Schuepbach, W.M.M., J. Rau, K. Knudsen, J. Volkmann, P. Krack, L. Timmermann, T.D. Hälbig, et al. « Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications ». *New*

[35] « Accompagner l'entrée dans la maladie du jeune parkinsonien, la Revue Prescrire, 2012, tome 134, numéro 4, p310-313

Figure 1 : « LES MALADIES DU SYSTEME NERVEUX ». Consulté le 3 mars 2014. <http://schwann.free.fr/neuropathologie.html>.

Figure 2 : « traitements de la maladie de parkinson et recherche — Acces ». Consulté le 3 mars 2014. <http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/neurosciences/maladies-et-traitements/parkinson/les-traitements>.

Figure 3 : « Edimark Santé – Imagerie médicale - 30e RICAI : actualités en microbiologie ». Consulté le 20 mars 2014. http://www.edimark.fr/phototheque/galerie_detail.php?id_galerie=810.

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la Santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

La maladie de Parkinson, ces traitements médicamenteux et prise en charge à l'officine.

Résumé :

La maladie de Parkinson est une pathologie neurodégénérative étudiée de manière scientifique depuis 1872. Il en résulte une bonne connaissance et un large choix de thérapeutiques.

Les traitements de la maladie de Parkinson sont aussi variés qu'adaptés à chacun des stades de la maladie.

Il convient de bien connaître les nombreux effets indésirables et contre-indications de ces thérapeutiques dans le cadre de l'exercice de la pharmacie d'officine.

Il est important de bien conseiller ces patients souvent démunis face à la maladie et d'être capable de les renseigner, afin d'optimiser au mieux leur traitement.

Malgré l'arrivée de nouvelles thérapeutiques comme la stimulation cérébrale profonde, et l'évolution des thérapeutiques médicamenteuses, la maladie de Parkinson reste une maladie neurodégénérative incurable, qui évolue lentement et nécessite un accompagnement du patient de la part de tous les professionnels de santé à tous les stades de la maladie.

Mots clés : Parkinson, dopamine, traitements dopaminergiques, troubles axiaux, troubles dysautonomiques, maladie neurodégénérative.

