



Fiche de pharmacothérapie Maladie de Parkinson chez la personne âgée

1. Généralités

Définition : Affection **dégénérative** du **SNC** touchant les neurones **dopaminergiques** de la substance noire des noyaux gris centraux. Maladie **progressive, invalidante et incurable**.

Touche 1.6% des > 65 ans et 4% des > 80 ans (augmentation des parkinson secondaires aux âges avancés)

Classification et facteurs de risque : Maladie idiopathique (de cause inconnue, probable combinaison de facteurs génétiques et environnementaux) OU Syndrome parkinsonien secondaire (médicaments, encéphalite, Wilson, intoxication (Co, Mn), Binswanger, Alzheimer)

Médicaments responsables de syndrome extrapyramidal :

Neuroleptiques

Butyrophénones (halopéridol)
Benzamides (sulpiride)
Thioxanthènes (flupentixol)
Phénothiazines (chlorpromazine)
Risperidone

Non neuroleptiques

Anti-émétiques (métoclopramide, cisapride)
Anti-vertigineux (cinnarizine)
Anti-dépresseurs (fluoxétine, sertraline, réserpine)
Cardiologie [rare] (CCB, amiodarone, méthyldopa)
Lithium
Plantes : kava

Médicaments pouvant entraîner un tremblement : Amiodarone, ATC, Anti-histaminique, Agonistes beta adrénergiques, Caféine, Carbamazépine, Ciclosporine, Cimétidine, Cinnarizine, Flunarizine, Fluoxétine, Hydantoïnes, Indométacine, Lithium, Neuroleptiques, Phénobarbital, Valproate ...

2. Prise en charge générale

Objectifs du traitement

Traitement symptomatique, non curatif.

- Corriger les symptômes moteurs et non moteurs, ralentir la progression de la maladie, éviter les complications (prévention des chutes) et limiter au maximum les effets indésirables du traitement
- Améliorer la qualité de vie - atténuer le + longtemps possible les conséquences des symptômes sur la vie personnelle et sociale du patient et des accompagnants proches

Solutions non-pharmacologiques

Education, soutien, **exercices** et thérapie physique, exercices de langage/communication, adaptation de l'environnement, **recommandations alimentaires** (fibres pour éviter constipation, laitages pour prévenir ostéoporose, éviter les repas riches en lipides (ralentit vidange gastrique et diminue absorption médicaments), restriction protéique (seulement chez patients avec maladie avancée et fluctuations motrices chez qui la compétition avec les acides aminés interfère avec l'absorption de L-dopa (le moins possible chez le PA vu la fréquence de la dénutrition et perte de poids)

La chirurgie est réservée aux patients jeunes.

3. Pharmacothérapie

Généralité




Pour le PA : **seul et unique 1er choix = L-DOPA + benzérazide = PROLOPA**

Si l'efficacité de L-DOPA diminue (phénomènes OFF), le L-DOPA pourra être administré plus fréquemment ou bien on **ajoutera un inhibiteur de la COMT**. Ce dernier sera également ajouté si fluctuations motrices sous L-Dopa.

Les autres traitements classiques antiparkinsoniens sont réservés aux patients plus jeunes.

Thérapeutique recommandée chez le PA

<u>Thérapeutique</u>	<u>Recom- mandations</u>	<u>Posologie gériatrique</u>	<u>Effets 2°</u>	<u>Remarques</u>
Précurseur dopamine + inh de dopa- décarboxylase L-dopa + benzerazide	1 ^{er} choix chez le PA Efficace et bien toléré	50mg/12,5mg 2x/jour après le repas. Augmentation de 50mg tous les 5 à 7 jours jusqu'à une dose de 100mg/25mg 3 à 4x/jour. Possible si	Nausées (60%), hypotension orthostatique, cauchemars, hallucinations, syndrome confusionnel, troubles du sommeil (voir + loin : Problèmes associés à la maladie de parkinson et/ou à	- PA moins enclin à développer des complications motrices sur L-Dopa que le patient + jeune. - La dose efficace est celle qui procure au patient une autonomie fonctionnelle adaptée à son mode de vie. La dose est donc répartie au cours de la journée en tenant compte de la période où le patient est actif. - En cas de chirurgie nécessitant une anesthésie générale : Sauf si urgence, interrompre 12 à 48 h avant. Pas de thérapie de substitution disponible.

<p>PROLOPA® 100/25 disper. 200/50 sécable HBS lib.prol.</p>  <p>Duodopa (levodopa/carbidopa) gel intestinal U.H Par sonde</p> 		<p>nécessaire de monter à 600-800 / jour.</p> <p>Si une seule prise, le prolopa HBS est donné au coucher .Si plusieurs prises, la + forte dose au coucher.</p> <p>Le prolopa HBS ne peut pas être broyé ni ouvert.</p>	<p>sa thérapeutique) Pas d'arrêt brutal du Prolopa sinon risque de symptômes évoquant le syndrome malin des neuroleptiques (hyperpyrexie et rigidité musculaire, changements psychologiques possibles et taux élevé de créatine phosphokinase sérique CPK)</p>	<p>Reprise du Prolopa après l'opération ; la posologie sera augmentée graduellement jusqu'à la dose d'avant l'intervention. Remplacer d'abord par la même dose</p> <ul style="list-style-type: none"> - Intérêt du Prolopa HBS en cas de phénomènes « on-off ». Remplacer d'abord par la même dose totale journalière et la même fréquence de prise (2-3 jours) puis augmenter progressivement la dose d'HBS de 50% environ (biodisp. inférieure) - Interactions antagonistes avec métyclopramide, antipsychotiques
<p><u>Inhibiteurs de la COMT</u></p> <p>entacapone = COMTAN® 200mg</p> <p>(tolcapone = TASMAR® 100mg)</p> 	<p>1^{ère} seconde ligne chez le PA dont l'efficacité de la L-dopa diminue. Toujours associé à L-Dopa</p>	<p>Campto : 200mg avec chaque dose de Prolopa. Chez le PA on conseille de l'introduire avec une seule dose de Prolopa puis d'augmenter tous les 3-5 jours selon la réponse. Max : 1600mg/j (8 prises)</p>	<p>Dyskinésies, nausées, vomissements, diarrhées, coloration foncée des urines. Possible hallucination ou confusion. Pas d'élévations significatives des enzymes hépatiques mais la tolcapone elle peut provoquer une hépatotoxicité fatale.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pour diminuer le risque de voir survenir des dyskinésies et nausées, on peut diminuer les doses de L-Dopa lors de l'ajout d'entacapone. - Interaction avec métyldopa

Association

Il existe une association fixe de Levodopa-Carbidopa-Entacapone 200mg = STALEVO 62.5, 150, 187.5, 250

Aspect pratique sonde ou broyage

Prolopa 100/25 dispersible = meilleure forme pour l'administration par sonde ; il faut de préférence stopper la nutrition 1/2h avant et 1/2 -1h (selon vidange gastrique) après administration (risque d'interaction avec la nutrition, compétition L-dopa et acides aminés pour l'absorption)

Prolopa 200/50 : broyable





Prolopa HBS : non broyable, non ouvrable : forme non adaptée à la sonde

Comtan : broyable

Tasmar : broyable

Stalevo : non broyable, prendre les molécules Prolopa et Comtan

ANNEXE 1 : Traitements non recommandés en 1^{ère} intention

<u>Thérapeutique</u>	<u>Recom- mandations</u>	<u>Posologie gériatrique</u>	<u>Effets 2°</u>	<u>Remarques</u>
<p><u>Agonistes dopa- minergiques</u></p> <p>Ropinirole =  REQUIP® Pramipexole  MIRAPEXIN®  SIFROL® : pas remboursé pour le parkinson</p> <p>Rotigotine (NEUPRO, patch) (Non remboursé)</p> <p>(Bromocriptine) </p>	<p><u>NON</u> recommandé chez le patient > 70 ans à cause de leurs effets indésirables important sur le système nerveux (PA sensible aux effets neuro- psychiatriques)</p> <p>Dérivés ergots déconseillés fortement</p>	<p>Ajustement des doses très progressivement de semaine en semaine :</p> <p>Pramipexole (en 3 prises par jour) : 0,375mg, 0,75mg puis 0,75mg en + par jour semaine après semaine ; Max 4.5mg/j</p> <p>Ropinirole (en 3 prises par jour) : 0,75mg, 1,5mg, 2,25mg, 3mg puis 3 mg en + par jour semaine après semaine ; Max 24mg/j</p>	<p>OMI avec pramipexole, nausées vomissements, somnolence, délirium, hallucinations (CI si démence), hypotension orthostatique, dyskinésies, endormissement soudain.</p> <p>Pleurésie, péricardite, fibrose rétropéritonéale et valvulopathies possibles avec les dérivés de l'ergot.</p>	<p>- Lors de l'ajout éventuel d'un agoniste dopaminergique, il faut diminuer les doses de L-Dopa de 20-30%.</p> <p>- Adaptations des posologies à la fonction rénale (si < 60ml/min)</p> <p>- Interactions antagonistes avec antipsychotiques, métoprololamide, Interactions potentialisant effet 2° : pramipexole + cimétidine, pramipexole + triméthoprime ; ropinirole + inhibiteurs du CYP 1A2 (cimétidine, cirpofloxacin, fluvoxamine, théophylline)</p>

<u>Thérapeutique</u>	<u>Recom- mandations</u>	<u>Posologie gériatrique</u>	<u>Effets 2°</u>	<u>Remarques</u>
<u>Anti-Cholinergiques</u> Procyclidine (KEMADRIN®) Trihexyphénidyle (ARTANE®) Bipéridène (AKINETON®) b ○	Usage peu approprié chez les > 75 ans (troubles cholinergiques et déficits cognitifs) et chez les déments/confus	Augmentation des doses chaque semaine jusqu'à amélioration des symptômes. <u>Kemadrin</u> : Initial : 2.5mg 1 à 2x/j ; Max : 5mg 3x/jour <u>Artane</u> : Initial : 1mg 1x/j ; Max : 6-10 mg en 3-4 prises <u>Akineton</u> : Initial : 2mg 1à2x/j Max : 2mg 3-4x/j	Sécheresse buccale, constipation, rétention urinaire, parfois arythmies mais aussi syndrome confusionnel avec agitation, anxiété, confusion, hallucinations visuelles	- Stop si effets nocifs. - En cas d'arrêt, si possible, diminution de 25% par semaine sur 3-4 semaines, plus rapidement si urgent
<u>IMAO B Sélégénine (ELDEPRYL®)</u> <u>Rasagiline (AZILECT®)</u> # ○	Médicament <u>NON</u> recommandé actuellement en gériatrie	<u>Eldepryl</u> : Initial : 5mg le matin ; Max 10mg/j en 1-2 prises Rasagiline : 1mg /j en 1 prise	Dyskinésie, céphalées, nausées, hypotension, dépression, hallucinations, constipation, perte de poids	- Par ailleurs éviter l'utilisation avec les antidépresseurs à action sérotoninergique (par ex. ISRS, venlafaxine, trazodone, clomipramine) étant donné le danger de voir apparaître un syndrome sérotoninergique

ANNEXE 2 : Problèmes associés à la maladie de parkinson et/ou à sa thérapeutique

L-Dopa

Akinésie nocturne : préparation de L-Dopa à libération prolongée

Difficulté d'endormissement : diminuer la prise vespérale du médicament, techniques d'hygiène du sommeil, éventuellement clonazepam..

Dyskinésies induites par la L-Dopa : Conduite à tenir : ajouter un ICOMT (ou un ago dopaminergique ou un IMAO) – diminuer la dose de L-Dopa – utiliser une combinaison de formes à action immédiate et retardée.

Efficacité de l'amantadine (pas en Belgique)

Effets CV (activation des récepteurs beta adrénérgiques par L-Dopa) : fractionner les prises (éventuellement propranolol). Ces effets s'atténuent en quelques semaines.

Fluctuations des effets de la LDopa : Conduite à tenir : raccourcissement de l'intervalle entre les prises de L-Dopa, fractionnement des prises ou association de L-Dopa à un autre médicament anti-parkinsoniens.

Phases de mouvement oculaire rapide : ajuster les doses de L-Dopa, éventuellement clonazepam.

L-Dopa ou Agonistes dopaminergiques

Nausées (80% des pts, en début de Tx – cfr stimulation du centre du vomissement par la dopamine) : dompéridone, augmentation progressive de la dose, fractionner les prises (aussi formes retards), prise pendant les repas. Atténuation des effets en quelques semaines.

Réveils fréquents (douleurs, troubles urinaires, rêve intense) : prise en charge des troubles urinaires, instauration d'un Tx dopaminergique nocturne (L-Do sous forme retard ou dispersible ou ago dopaminergiques la nuit)

Somnolence diurne: Précautions pour la conduite d'un véhicule. Favoriser le maintien d'activités régulières notamment physiques. (NICE : modafinil)

Troubles compulsifs et addictifs (ago dopaminergiques) diminuer les doses ou choisir une molécule à demi-vie plus longue pour obtenir une moindre pulsativité (si échec : **quetiapine**)

Parkinson et son traitement en général

Blépharite : compresses d'eau tiède, larmes artificielles

Chirurgie : précautions : La dernière dose de lévodopa peut être administrée la veille de l'intervention vu la courte demi-vie et reprise aussi tôt que possible, dès la reprise de l'alimentation ou via la sonde d'alimentation.

Constipation : fibres, hydratation, exercices physiques, arrêt des anticholinergiques si possible, laxatifs type macrogol (Movicol®) au besoin.

Démence (30% des patients) : supprimer les médicaments potentiellement aggravants (anticholinergiques), introduire la rivastigmine (Exelon).

Dépression (40% des patients) : optimiser la thérapie antiparkinsonienne, ISRS (**sertraline et (es)citalopram** 1^{er} choix) ou venlafaxine (>< ATC ↑ hypo ortho, effets anticholinergiques et toxicité cardiaque qui augmente le risque de mortalité en cas de surdosage)

Douleurs : Adapter le traitement antiparkinsonien et/ou donner des relaxants musculaires.

Dysphagie : adapter la consistance et la nature de l'alimentation, équilibrer au mieux le Tx anti parkinsonien, dompéridone

Hypersialorrhée : adaptation du Tx antiparkinsonien (éventuellement : anticholinergique local en spray, atropine 0.5% collyre en sublingual !, injection de toxine botulique dans les glandes salivaires).

Hypotension orthostatique : Eliminer les facteurs prédisposants (soulever tête du lit, passage lent de la position couchée à debout, mobilisation des jambes, point d'appui, vêtements élastiques, bas de contention, hydratation éviter l'alcool, les repas copieux, la T° chaude, Apport de sel et d'eau, café,

Médicaments : **Fludrocortisone** : 0,05 mg 2x/j (matin avant le lever si possible et midi ; augmenté de 0,1mg/sem jusqu'à max 0,5mg/j en 2 prises (attention à hypokaliémie et oedèmes ; CI si Insuf. Cardia ou HTA non contrôlée.) + Retirer les médicaments pouvant aggraver l'hypotension.

Midodrine n'existe pas en Belgique (importation → plus difficile à se procurer) 2,5mg avant le lever, vers 10h et l'après-midi, dose augmentée progressivement tous les 3-4 jours, dose maximum de 30mg en 3 prises (attention à HTA en position couchée, CI en cas d'HTA non contrôlée (controverse sur l'efficacité du traitement)

Problèmes sexuels : absence d'érection : sildenafil, tadalafil, alprostadil (attention CI avec les nitrés)

hypersexualité : modifier le traitement par agonistes dopaminergiques.

Séborrhée : shampoing à base de goudron ou sélénium 2x/sem, crème à base d'hydrocortisone 0,05% sur le visage

Syndromes des jambes sans repos : ropinirole ou pramipexole (1^{er} choix)

Symptômes psychotiques (hallucinations, confusion aigue...) : traitement des éventuelles causes sous-jacente (infection, déshydratation,...) ; réduction/suppression (! progressive) de la posologie des antiparkinsoniens ; simplification du Tx (Levodopa seule à dose minimale efficace) ; retraits des médicaments à propriétés anticholinergiques ; et si nécessaire: **quetiapine** (Seroquel®) (un des neuroleptiques avec le moins d'effets extrapyramidaux) : 25mg au coucher pour débiter puis + 25mg toutes les 2-3 semaines jusqu'à 150mg/j max. NB : la clozapine (Leponex®) est un 2^o choix (efficace, peu d'effet extrapyramidaux mais mais risque agranulocytose encore + élevé chez PA donc

surveillance de la numération des GB chaque semaine pendant 18 semaines puis 1x/mois). Dose initiale de 12.5mg puis augmentation par 6.25mg par semaine jusqu'à max 50mg. Avec tous les neuroleptiques, allongement possible de l'intervalle QT. Eventuellement, BZD à durée d'action intermédiaire (lorazepam, oxazepam). BMJ 2007 : les inhibiteurs de cholinestérase ont été utilisés avec succès chez certains patients parkinsoniens atteints de psychoses mais des investigations supplémentaires sont nécessaires. plus longue pour obtenir une moindre pulsatilité (si échec : **quetiapine**).

Transpiration excessive : ajuster le traitement antiparkinsonien, propranolol, crèmes topiques à base d'aluminium.

Troubles urinaires (pollakiurie nocturne, urgences mictionnelles) : éliminer et traiter les pathologies associées, contrôler les médicaments, éviter le café et de beaucoup boire avant d'aller dormir, donner des anticholinergiques urinaires, desmopressine pour la nycturie .

REFERENCES

Sur base de la Fiche Parkinson 2008 Evelyne Delmée

+

J Lees et al. Parkinson's disease, Lancet 2009, vol 373, 2055-66.

P.A Lewitt Levodopa for the Treatment of Parkinson disease, NEJM 2008, vol 359, 2468-76

Manuel des soins pharmaceutiques en gériatrie, Louise Mallet, Les presses de l'Université Laval (2003)

Formulaire MRS 2009

Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease.

Tarsy D et al, Pharmacologic treatment of Parkinson disease, sept 2009 Up to date

Geriatric Dosage Handbook 13th Edition

Références pertinentes pour notre pratique :

Formulaire MRS, Manuel de soins pharmaceutiques en gériatrie de L. Mallet et Geriatric Dosage Handbook.