

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le Lundi 25 Octobre 2021
Par Madame Nada Benjelloun Tassi**

**La prise en charge des troubles dysautonomiques de la maladie de Parkinson
en officine**

Membres du jury :

Président :

Monsieur Nicolas Simon, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier,
*Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille, Centre Hospitalier
Universitaire de Lille*

Directeur de thèse et assesseur :

Madame Elodie Cuvelier, Assistante Hospitalo-Universitaire, *Faculté des sciences
pharmaceutiques et biologiques de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Membres extérieurs :

Madame Eugénie Mutez, Neurologue, *Hôpital Roger Salengro à Lille*

Madame Hélène Brocaïl, Docteur en pharmacie, Titulaire d'officine et maître
de stage, *Pharmacie de la Rhônelle à Marly*



Faculté de Pharmacie de Lille

rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie

M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière



**Faculté de Pharmacie
de Lille**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je souhaite remercier le **Docteur Elodie Cuvelier** pour avoir accepté d'être **ma directrice de thèse**. Je vous remercie de m'avoir guidée et conseillée tout au long de la rédaction de cette dernière. Merci pour vos encouragements et votre disponibilité.

Mes remerciements vont également **aux membres du jury** : au **Professeur Nicolas Simon** qui m'a fait l'honneur de présider cette thèse, au **Docteur Eugénie Mutez** ainsi qu'au **Docteur Hélène Wickaert- Brocaïl** pour avoir accepté d'être membres de mon jury.

Je tiens aussi à remercier l'ensemble des **enseignants et professeurs** que j'ai pu rencontrer tout au long de ma scolarité. Vous avez chacun contribué à l'apprentissage et à la consolidation de mes connaissances actuelles.

A mes chers parents que j'aime tant, merci de m'avoir transmis la plus belle des éducations. Vous avez fait de moi la personne que je suis aujourd'hui, vous pouvez en être fiers. Merci d'avoir cru en moi, de m'avoir soutenue et accompagnée tout au long de ma vie. Vous m'avez tellement apporté et je vous en suis fortement reconnaissante. Je n'oublierai jamais tout ce que vous avez fait pour nous. Merci, merci, merci !

A mes deux grands frères : à toi **Karim** l'aîné de la famille, notre « Krimo », notre Responsable des achats, notre exemple, grand fan du Barça et du Losc. Merci d'avoir été présent tout au long de ma scolarité. N'oublie jamais une chose « ¡ Hala Madrid y Nada Más ! ».

A toi **Loufi**, notre « Totoche », notre Ingénieur industriel, notre comédien. Merci de m'avoir soutenue et encouragée tout au long de ma scolarité. Tu as été une source d'inspiration et un exemple pour moi. Autant dans ton sérieux que dans ta motivation à travailler.

Je vous souhaite le meilleur ainsi que la réussite dans votre vie personnelle et professionnelle.

A mon cher et tendre époux Soulimane, notre Docteur en Pharmacie, merci pour ta présence, ton soutien quotidien et ta bonne humeur. Merci d'avoir cru en moi, de m'avoir encouragée, conseillée dans la rédaction et la soutenance de cette thèse. Tu as été, es et seras un exemple pour moi tout au long de notre vie. J'espère un jour devenir une aussi compétente pharmacienne que toi. Sache que je suis heureuse et fière d'être ton épouse. Le meilleur reste à venir !

Au reste de ma famille : à mes grands-parents, mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, mes nièces et neveux merci d'avoir été présents à mes côtés que ce soit de près ou de loin. Je suis fière de faire partie de notre famille.

A mes chers beaux-parents, mes belles-sœurs, mes beaux-frères, mes nièces et neveux : merci pour votre accueil chaleureux et tous ces moments passés au sein de cette belle et grande famille.

A mes amies et proches qui se reconnaîtront : merci pour ces belles années passées à vos côtés, merci pour votre soutien et vos encouragements.

A la meilleure des binômes de TP : **Yaye**, merci pour tous ces bons moments passés ensemble que je n'oublierai jamais.

Enfin, **à mes maîtres de stage, mes pharmaciens employeurs et collègues** : merci pour votre partage de connaissances ainsi que votre bonne humeur, j'en garde de très bons souvenirs et espère retravailler avec vous ces prochaines années.

SOMMAIRE

1. INTRODUCTION	23
2. LES TROUBLES NON MOTEURS DE LA MALADIE DE PARKINSON	25
2.1. Description générale et chronologie d'apparition de ces troubles	25
2.1.1. Description générale des troubles non moteurs	25
2.1.2. Chronologie d'apparition des troubles non moteurs	27
2.1.3. Les 6 stades d'évolution des troubles non moteurs	28
2.2. Les troubles dysautonomiques et leur prise en charge.....	30
2.2.1. Définitions et étiologie	30
2.2.2. Les troubles cardiovasculaires.....	33
2.2.3. Les troubles respiratoires	35
2.2.4. Les troubles gastrointestinaux	36
2.2.5. Les troubles vésicosphinctériens	37
2.2.6. Les troubles de thermorégulation	38
2.2.7. Les troubles de la vision	40
2.2.8. Les troubles sexuels	41
3. POINTS DE VIGILANCE SUR LES TRAITEMENTS UTILISES.....	43
3.1. Les médicaments traitant les troubles dysautonomiques	43
3.1.1. Troubles cardiovasculaires : l'hypotension orthostatique	43
3.1.2. Troubles gastrointestinaux : les nausées et vomissements	43
3.1.3. Troubles de thermorégulation : l'hyperhidrose	43
3.1.4. Troubles de la vue : sécheresse oculaire.....	44
3.2. Les autres interactions médicamenteuses	44
3.2.1. Le risque des anticholinergiques	45
3.2.2. Le risque des neuroleptiques antipsychotiques et du baclofène	45
3.2.3. Le risque des ISRS, du tramadol et des triptans.....	46
3.2.4. Les risques des antibiotiques et du fer.....	47
3.2.5. Les risques des AVK	48
3.2.6. Les risques de l'automédication.....	48
4. ETUDE DE L'HISTORIQUE ET D'UNE ORDONNANCE DE PATIENTS PARKINSONIENS.....	61
4.1. Troubles moteurs : les classes retrouvées	61
4.2. Troubles non moteurs : les classes retrouvées	62
4.3. Discussion et limites de l'étude	64
4.4. Exemple d'ordonnance pouvant être rencontrée au comptoir.....	64
5. CONCLUSION.....	67
6. OPINION PERSONNELLE SUR LE SUJET	69
7. BIBLIOGRAPHIE	71
8. ANNEXES	75

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Image représentant les différents groupes de troubles non moteurs.....	25
Figure 2 : Rôle des différents neurotransmetteurs	26
Figure 3 : Chronologie d'apparition des troubles non moteurs de la maladie de Parkinson	27
Figure 4 : Les diverses fonctions du système nerveux autonome	30
Figure 5 : Image représentant les différents troubles dysautonomiques	33
Figure 6 : Schéma représentant les 7 règles d'or de l'automédication	49
Figure 7 : Graphique représentant les différents traitements des troubles moteurs de la maladie de Parkinson.	61
Figure 8 : Graphique représentant les différents traitements des troubles non moteurs de la maladie de Parkinson.	62
Figure 9 : Graphique représentant la part des classes pharmacologiques des traitements non moteurs de la maladie de Parkinson.	63

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau représentant les différents stades des symptômes non moteurs de la maladie	28
Tableau 2 : Tableau récapitulatif de l'action du système nerveux sympathique et parasympathique sur chaque organe	32
Tableau 3 : Tableau résumant les différents types de troubles dysautonomiques ainsi que leur prise en charge	42
Tableau 4 : Tableau reprenant les principales interactions avec les médicaments de la maladie de Parkinson	55

LISTE DES ABREVIATIONS

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

IMAO : Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs du Recaptage de la Sérotonine

MP : Maladie de Parkinson

OTC : Over The Counter

SNA : Système Nerveux Autonome

1. INTRODUCTION

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative très répandue à l'échelle mondiale. L'âge moyen du diagnostic est de 58 ans [1], la prévalence et l'incidence augmentent avec l'âge jusqu'à 80 ans environ [2].

Elle touche près de 5 millions de personnes, d'autant plus que ce chiffre pourrait doubler d'ici 2030 [3]. En France, 200 000 cas sont recensés et environ 25 000 individus sont nouvellement diagnostiqués chaque année [4].

Cette maladie se caractérise par la destruction de neurones dopaminergiques dans la substance noire du cerveau. La présence de corps de Lewy, qui constituent des amas d'alpha-synucléine et d'ubiquitine, au niveau des neurones peuvent être observés et ainsi permettre le diagnostic de la maladie [5].

D'une part, il est connu du grand public que les parkinsoniens souffrent de troubles moteurs tels qu'une hypertonie musculaire (rigidité), une akinésie (lenteur et difficulté des mouvements) mais aussi de tremblements au repos. Il s'agit de la triade parkinsonienne.

D'autre part, il est important que le personnel soignant prenne en considération l'apparition de troubles non moteurs chez ces patients.

En effet, ceux-ci sont présents tout au long de la maladie et ont un impact considérable sur leur qualité de vie, ce qui peut nécessiter l'administration de plusieurs traitements symptomatiques. Le pharmacien d'officine doit, de ce fait, veiller à l'absence d'interactions médicamenteuses entre les différents traitements pris par le malade, il doit également s'assurer d'une bonne observance de la part des patients et doit divulguer les conseils adaptés au bon usage des différents médicaments.

Ainsi, nous pouvons nous demander quelle est la prise en charge de ces troubles dysautonomiques dans la maladie de Parkinson en officine ?

Dans un premier temps, nous allons définir ces types de troubles non moteurs, puis, nous nous intéresserons à leur prise en charge. Ensuite, nous étudierons le rôle du pharmacien d'officine dans cette dernière. Enfin, nous illustrerons nos propos à travers des historiques de patients et un cas rencontré à l'officine.

2. LES TROUBLES NON MOTEURS DE LA MALADIE DE PARKINSON

2.1. Description générale et chronologie d'apparition de ces troubles

2.1.1. Description générale des troubles non moteurs

Bien que la triade parkinsonienne soit spécifique du diagnostic de la maladie et de sa prise en charge thérapeutique, des signes cliniques non moteurs peuvent apparaître et se développer.

En effet, il existe quatre groupes de troubles non moteurs : les symptômes neuropsychiatriques, les désordres liés au sommeil, les symptômes liés aux fonctions autonomes et la douleur [6].

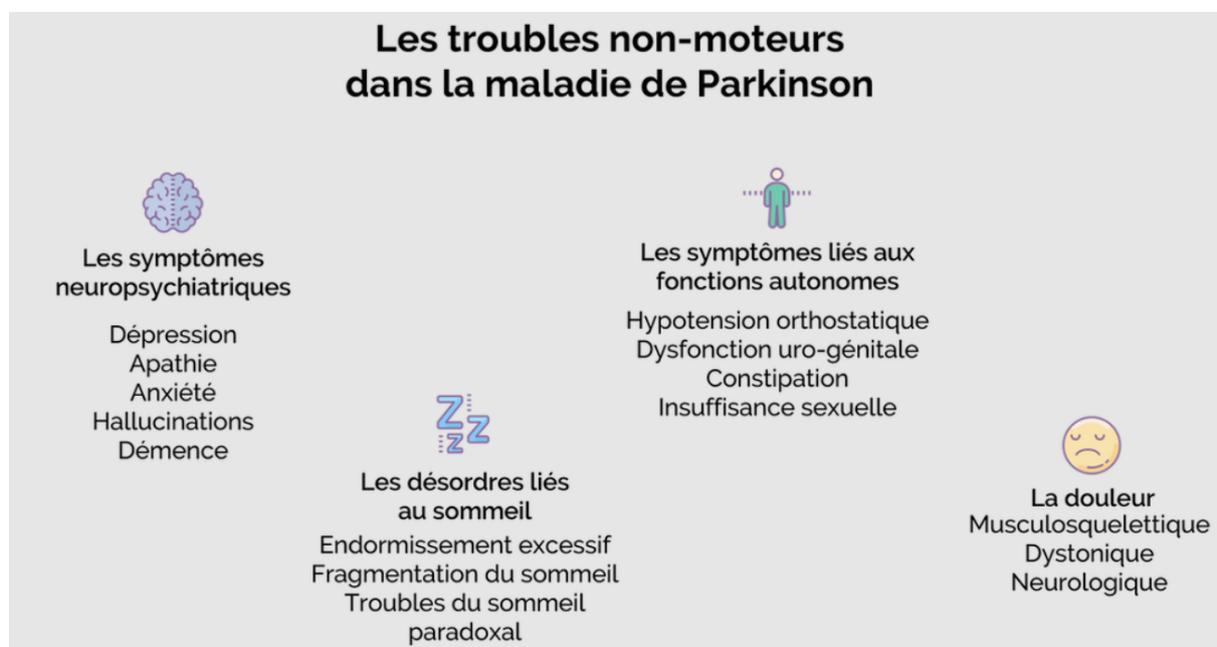


Figure 1 : Image représentant les différents groupes de troubles non moteurs issue de RESILIENT INNOVATION

La physiopathologie de ces troubles est assez complexe car en plus de la dopamine, d'autres neurotransmetteurs entrent en jeu tels que la sérotonine et la noradrénaline. Ainsi, les différentes variations de concentrations de ces neurotransmetteurs vont témoigner des différents troubles non moteurs observés.

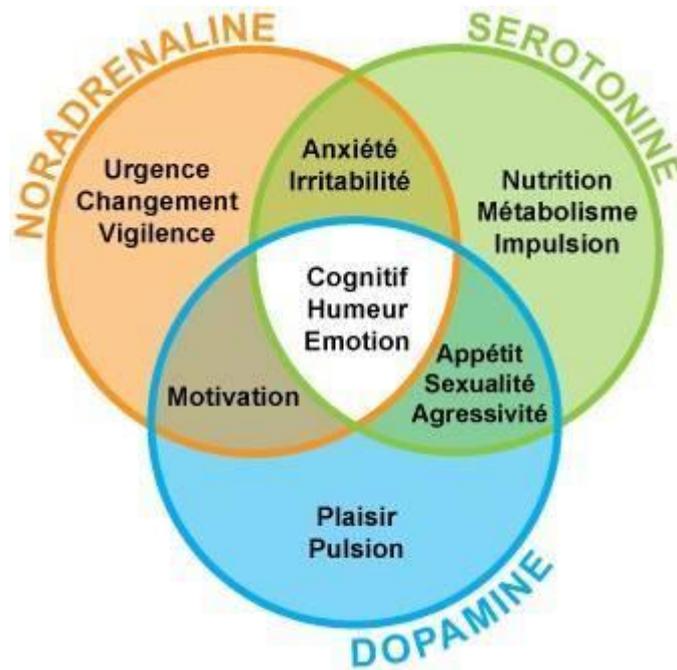


Figure 2 : Rôle des différents neurotransmetteurs [7]

La dopamine joue principalement un rôle dans le plaisir et la pulsion. La sérotonine quant à elle intervient dans la nutrition, le métabolisme et l'impulsion. La noradrénaline est sécrétée en cas d'urgence, de changement et de vigilance.

Certains neurotransmetteurs ont des fonctions communes. En effet, la dopamine et la sérotonine avec l'appétit, la sexualité et l'agressivité. La dopamine et la noradrénaline pour la motivation. Ou encore la noradrénaline et la sérotonine pour l'anxiété et l'irritabilité. Enfin, les trois vont avoir un impact dans les fonctions cognitives, l'humeur et les émotions [7].

Selon la théorie de l'anatomiste allemand H. Braak (2003), la formation des corps de Lewy ne commencerait pas dans la substance noire mais semblerait apparaître avant la voie nigro striée [8]. La voie nigrostriatale est initiée dans la substance blanche et se projette dans le striatum : la zone responsable des troubles moteurs de la maladie [9].

Son hypothèse permet d'expliquer la chronologie de l'apparition des symptômes non moteurs et de justifier leur apparition avant l'arrivée des signes moteurs de plusieurs années.

2.1.2. Chronologie d'apparition des troubles non moteurs

Certains symptômes non moteurs sont précoces et s'accumulent avec l'évolution de la pathologie, impactant ainsi fortement la qualité de vie des sujets atteints [10].

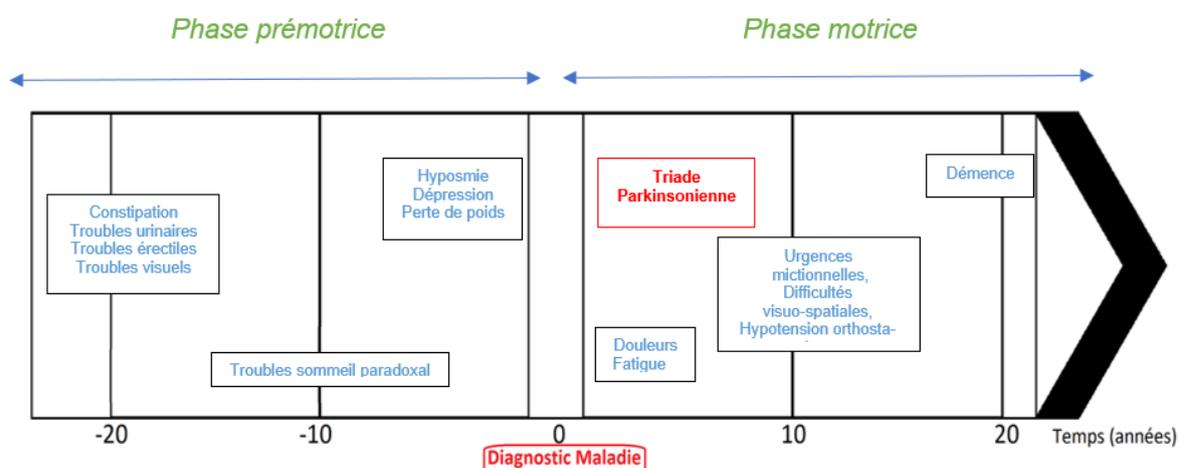


Figure 3 : Chronologie d'apparition des troubles non moteurs de la maladie de Parkinson [11]

En effet, environ 20 ans avant le diagnostic de la maladie, les patients peuvent être atteints d'une constipation, de troubles urinaires, érectiles et visuels (notamment une diminution du contraste). De plus, des troubles du sommeil paradoxal sont constatés une dizaine d'années précédant l'apparition de troubles moteurs.

La dépression, les troubles de l'odorat (hyposmie) ainsi que la perte de poids peuvent apparaître quelques années avant la triade parkinsonienne.

Cependant, d'autres signes cliniques prennent place après le diagnostic de la maladie tels que des douleurs, de la fatigue, des urgences mictionnelles (notamment des fuites urinaires), des difficultés visuo-spatiales, de l'hypotension orthostatique. Enfin, plus tardivement une démence est constatée chez les sujets atteints.

Ainsi, 98.6% des parkinsoniens présentent en moyenne sept symptômes non moteurs au bout de 5 à 10 ans après l'apparition de signes moteurs [12].

2.1.3. Les 6 stades d'évolution des troubles non moteurs

De nos jours, l'hypothèse de H. Braak est mise au rang de théorie comportant 6 stades d'évolution de troubles non moteurs.

Tableau 1 : Tableau représentant les différents stades des symptômes non moteurs de la maladie [8]

Stades	Régions touchées	Signes et symptômes
1 et 2	Bulbe olfactif Région bulbopontine	Hyposmie Problèmes du SNA Constipation
3 et 4	Substance noire Régions amygdalolimbiques	Troubles du sommeil Troubles de l'humeur Troubles moteurs
5 et 6	Diffusion à l'ensemble du néocortex	Atteintes cognitives

2.1.1.1. Stade 1 et 2

Stade 1 :

Dans un premier temps, une affection du bulbe olfactif est retrouvée et explique la perte partielle ou totale de l'odorat.

Le noyau dorsal du nerf vague est également atteint. Ce dernier est à la fois un nerf moteur, sensitif, sensoriel et végétatif qui régule de manière autonome un grand nombre de nos régulations vitales et viscérales.

Notre dixième paire de nerfs crâniens régule la respiration, la pression artérielle, le rythme cardiaque, les reins et les surrénales sécrétant l'adrénaline. Mais aussi la thyroïde, les intestins et le pancréas. De ce fait, cette atteinte est à l'origine de nombreux signes non moteurs tels que : l'hypotension, un trouble du rythme cardiaque, une fatigue chronique, une constipation, des problèmes de déglutition et de la voix.

Stade 2 :

Dans le deuxième stade, une extension de l'atteinte du nerf vague est présente, une affection du *Locus Coeruleus* (tache bleue), mais aussi des noyaux du raphé intérieur et d'une partie de la formation magnocellulaire.

Le *Locus coeruleus* est un noyau sous cortical du cerveau dont la neurotransmission s'effectue par la noradrénaline. Ce dernier contribue aux fonctions cognitives, au maintien du comportement et de l'attention, de l'éveil, des circuits de mémorisation et d'une fonction majeure : l'adaptabilité au stress.

Lors du dysfonctionnement de ce dernier, ont lieu des troubles psychopathologiques, des troubles de la mémoire, de l'attention, des troubles du sommeil, de l'état de veille, de l'affectivité mais aussi du stress.

Les autres parties atteintes ont un rôle important dans la régulation des signaux sensitifs provenant de nos viscères. Ceux-ci permettent ainsi d'adapter notre organisme aux différentes situations et notamment au stress.

2.1.1.2. Stade 3 et 4

Stade 3 :

Lors de ce stade, une destruction de l'amygdale est observée, de plusieurs ganglions magnocellulaires cholinergiques dont le ganglion de Meynert et aussi de la pars compacta du *Locus Niger*.

Le noyau situé au centre de l'amygdale participe à l'éveil émotionnel et à la régulation comportementale (manifestations de la peur).

Le ganglion de Meynert est un groupe cellulaire qui fournit la majeure innervation cholinergique pour le cortex cérébrale et l'amygdale. Ce dernier joue un rôle dans les émotions.

La *pars compacta* du *Locus Niger* contient des neurones dopaminergiques qui sont atteints et détruits dans la maladie de Parkinson. Cette partie est responsable des troubles moteurs.

C'est entre le stade 3 et 4 que les symptômes de la MP sont moteurs, plus spécifiques et permettent le diagnostic de la maladie

Stade 4 :

A ce stade, il y a une atteinte du cortex temporal médian. Celui-ci permet l'analyse précise des informations sensorielles provenant de la peau, des oreilles et des yeux.

2.1.1.3. Stade 5 et 6

Stade 5 et 6 :

A ces stades, la substance noire est devenue pâle, dépourvue de neuramélanine. En effet, les neurones dopaminergiques sont constitués de neuramélanine, la MP étant caractérisée par une perte de neurones dopaminergiques, cela expliquerait donc l'aspect pâle de cette substance noire.

Une atteinte du système nerveux autonome, limbique et somatomoteur majeure est retrouvée.

2.2. Les troubles dysautonomiques et leur prise en charge

Depuis une dizaine d'années, les troubles non moteurs font l'objet de nombreuses études. Cependant, elles ne sont pas encore suffisantes pour obtenir des résultats précis. De ce fait, leur prise en charge est basée sur des études de sujets non atteints par la maladie tout en prenant en compte les caractéristiques du patient parkinsonien.

2.2.1. Définitions et étiologie

La dysautonomie correspond à un dysfonctionnement du système nerveux autonome (SNA) aussi appelé système nerveux végétatif. Elle correspond donc à l'un des quatre types de troubles non moteurs vus précédemment.

Le SNA permet le maintien de l'homéostasie de l'organisme et est indépendant de la volonté. Il assure l'innervation du cœur, des viscères et de certains éléments de la peau [13]. De plus, il contrôle l'ensemble des actions involontaires de notre corps.

Il est composé de trois parties : le système nerveux entérique, le système nerveux sympathique et le système nerveux parasympathique.

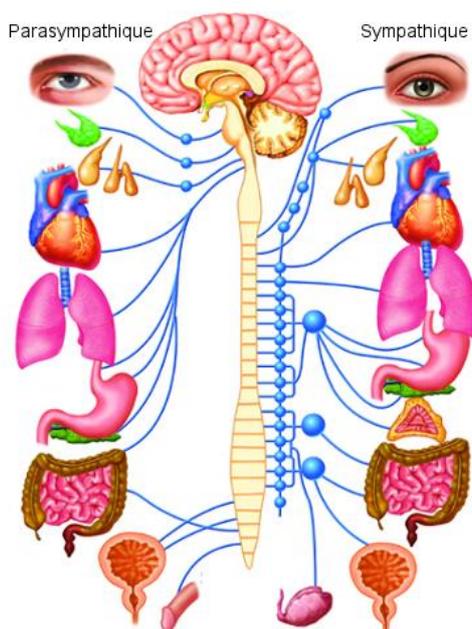


Figure 4 : Les diverses fonctions du système nerveux autonome [14]

Le système nerveux entérique est situé au niveau de l'intestin et contrôle le système digestif à travers ses activités motrices, ses différentes sécrétions et sa vascularisation. Il est appelé plus communément le « deuxième cerveau » et influencerait le fonctionnement cérébral.

Le système nerveux sympathique est celui qui est très actif en période de crise et stimule donc les hormones de stress. Il peut accélérer le métabolisme mais aussi favoriser la libération du glucose.

Le système parasympathique a un effet antagoniste sur le système nerveux sympathique. En effet, il est associé au repos, à la digestion et est actif dans les situations neutres.

Ainsi, un dysfonctionnement de ce système nerveux autonome peut être à l'origine de troubles dysautonomiques tels que des troubles cardiovasculaires, respiratoires, gastro-intestinaux, vésicosphinctériens, pupillaires, sexuels et de la thermorégulation.

Tableau 2 : Tableau récapitulatif de l'action du système nerveux sympathique et parasympathique sur chaque organe [14]

SNS = Système Nerveux Sympathique

SNPS = Système Nerveux Parasympathique

ORGANES	ACTION DU SNS	ACTION DU SNPS
Œil	Mydriase (Dilatation de la pupille)	Myosis (Contraction de la pupille)
Glandes salivaires	Formation de salive riche en mucus	Formation de salive riche en eau
Cœur	Tachycardie (Augmentation de la fréquence cardiaque)	Bradycardie (Diminution de la fréquence cardiaque)
Poumons	Bronchodilatation (Dilatation des bronches)	Bronchoconstriction (Constriction des bronches)
Estomac	Inhibition de la digestion	Stimulation de la digestion
Intestin	Inhibition du péristaltisme et des sécrétions	Augmentation du péristaltisme et des sécrétions
Pancréas	Inhibition de la sécrétion de bile	Stimulation de la sécrétion de bile
Foie et Vésicule	Stimulation de la production de glucose	(Aucune action)
Glandes surrénales	Stimulation d'adrénaline et noradrénaline	(Aucune action)
Vessie	Relaxation de la vessie	Stimulation de la contraction de la vessie
Organes reproducteurs	Stimulation de l'orgasme	Stimulation de l'activité sexuelle

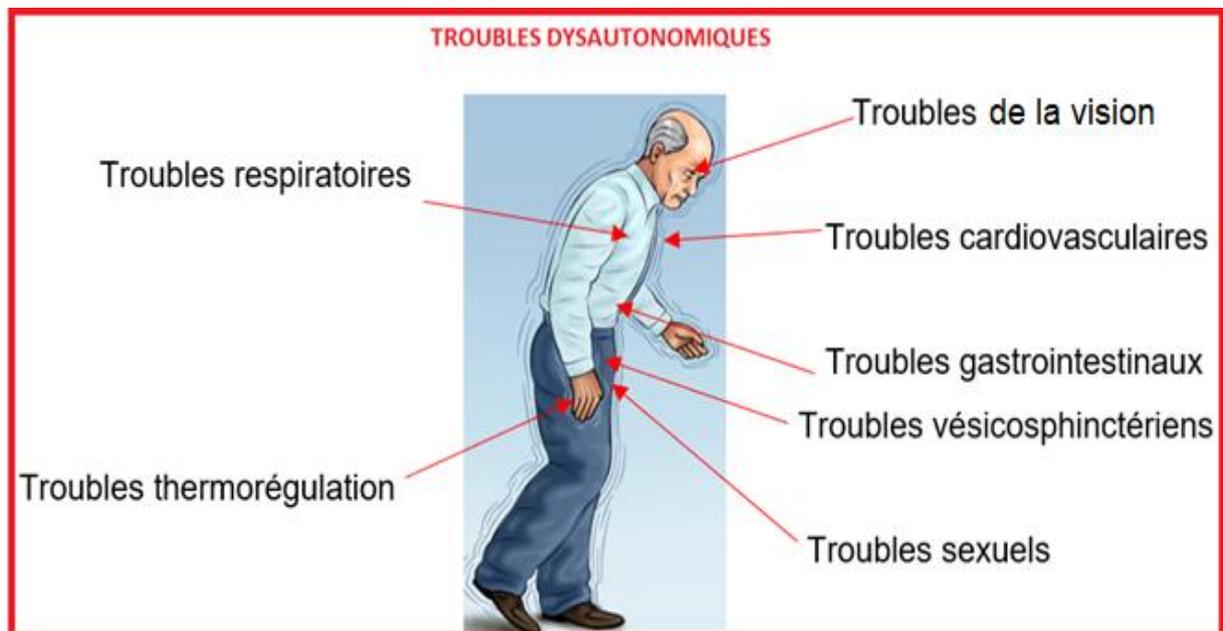


Figure 5 : Image représentant les différents troubles dysautonomiques inspirée de Neuroguru [15]

2.2.2. Les troubles cardiovasculaires

2.2.2.1. Les signes cliniques

Les troubles cardiovasculaires sont des exemples de troubles dysautonomiques fréquents que peuvent ressentir les personnes atteintes de la MP. En effet, une hypotension orthostatique est retrouvée chez près de 60 % des parkinsoniens, entraînant ainsi une sensation vertigineuse lors d'un lever brutal [16]. Peuvent donc être observées de ce fait, une baisse de la tension artérielle systolique supérieure à 20 mmHg ou de la tension artérielle diastolique supérieure à 10 mmHg dans les 3 minutes après la levée du patient. Cela augmente le risque de chutes et ou de fractures pouvant ainsi limiter les mouvements moteurs et donc aggraver la pathologie indirectement. Il est courant d'entendre de leur part, de ressentir une sensation de « coup de vent » lorsqu'ils se lèvent ou alors d'avoir « un voile noir devant les yeux ».

Ces troubles cardiovasculaires sont présents dès le stade précoce de la maladie [17].

D'autre part, les patients peuvent être atteints de lipothymies (malaises sans perte de connaissance), de troubles visuels, d'asthénie, de vertiges, d'une certaine instabilité posturale.

2.2.2.2. Les mécanismes physiopathologiques

La régulation de la tension artérielle est une fonction essentielle du SNA. Elle assure un apport en oxygène au cerveau. Chez les parkinsoniens, un ralentissement de ces mécanismes de compensations peut être à l'origine de chutes [18].

L'hypotension orthostatique est souvent d'origine iatrogène, notamment à cause des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa (dopathérapie). Ces derniers stimulent les récepteurs dopaminergiques vasculaires (périphériques) et rénaux provoquant ainsi une vasodilatation. De plus, les parkinsoniens sont très sensibles aux antihypertenseurs.

La déshydratation peut être une autre cause puisque les patients ont une sensation de soif moins importante [19]. Ceci est expliqué par le fait qu'un déficit en eau est à l'origine d'une diminution du volume sanguin circulant, faisant ainsi baisser leur pression artérielle.

2.2.2.3. La prise en charge non médicamenteuse

Avant d'initier un traitement, il est important de faire un point sur les agents hypotenseurs pouvant être responsables de ces troubles.

Le pharmacien pourra à travers des questions rappeler les règles hygiéno-diététiques. Par exemple, il peut demander au patient si cela survient après un repas et lui conseiller d'éviter les repas lourds ainsi que l'alcool. Ou encore, de boire en quantités suffisantes : au moins 1.5 L à 2 L d'eau par jour. Parfois, un régime riche en sel peut s'avérer utile afin d'augmenter sa tension artérielle [20]. Puis, il ne faut pas se lever brusquement et ne pas rester debout sans bouger. De plus, le port de bas de contention doit être encouragé du fait de leur efficacité et de l'absence d'effet indésirable [21].

2.2.2.4. La prise en charge médicamenteuse

Concernant la prise en charge médicamenteuse, une réduction de la posologie des agonistes dopaminergiques peut être envisagée ou alors un changement de traitement (ex : un traitement à base de L-DOPA) peut être effectué.

La dompéridone (Motilium[®]), qui est un antagoniste dopaminergique périphérique utilisé également comme anti-nauséeux, va permettre de lutter contre l'hypotension causée par les agents dopaminergiques. La midodrine (Gutron[®]) qui est un vasopresseur anti hypotensif peut également être prescrite.

Ou encore, la fludrocortisone (Flucortac®) qui est un corticoïde utilisé dans traitement de l'hypotension orthostatique neurogène en complément des mesures non médicamenteuses et en cas d'échec de ces dernières.

2.2.3. Les troubles respiratoires

2.2.3.1. *Les signes cliniques*

Les troubles respiratoires sont peu connus, mais sont fréquents dans la MP.

Ils sont l'une des premières causes de mortalité. Les patients ressentent des difficultés à respirer que ce soit au repos ou à l'effort.

Les dyspnées d'effort apparaissent au stade précoce de la MP. Les difficultés respiratoires sont quant à elles visibles après 10 à 15 ans d'évolution de la maladie.

Les parkinsoniens peuvent être atteints de dyspnées, d'un serrement de la gorge ou encore d'une oppression thoracique. Durant la nuit, des apnées peuvent être causées par des fausses routes salivaires ou encore par un reflux gastro-œsophagien [22]. D'autre part, un syndrome restrictif peut être retrouvé, qui correspond à une diminution de la capacité pulmonaire totale. Les patients présentent donc une fréquence ventilatoire accélérée par manque d'inspiration. Ce syndrome est favorisé par des troubles posturaux (courbure en avant) qui ne permettent pas un étirement et une amplitude normale de la cage thoracique.

Une polypnée, qui est une augmentation de la fréquence respiratoire, peut être également rapportée.

De plus, les parkinsoniens peuvent avoir des difficultés à respirer lorsqu'ils parlent. Ceci est dû à une contraction et un raidissement de leur pharynx de ces derniers.

Les troubles de la déglutition ou un ralentissement du tractus peuvent être à l'origine de complications respiratoires graves et parfois mortelles comme par exemple la pneumopathie d'inhalation [22].

2.2.3.2. *Les mécanismes physiopathologiques*

Ces types de troubles peuvent être causés par une anxiété, des contractions du diaphragme ainsi qu'une faiblesse des muscles respiratoires que les patients ressentent. Le déficit en dopamine est à l'origine de ces derniers.

2.2.3.3. La prise en charge non médicamenteuse

Une prise en charge rééducative est conseillée (ex : travail de posture, un renforcement des muscles respiratoires).

En effet, des séances de kinésithérapie vont permettre de vaincre le syndrome restrictif. Afin de retrouver son amplitude respiratoire, un étirement et un assouplissement du thorax est nécessaire [23].

Un ergothérapeute aidera le patient à retrouver une posture correcte.

L'orthophoniste quant à lui permettra grâce à sa méthode de rééducation appelée *Lee Silverman Voice Treatment (LSVT)* de travailler sa respiration et la régulation du débit et la déglutition [23].

2.2.3.4. La prise en charge médicamenteuse

Concernant la prise en charge médicamenteuse, une optimisation de la dopathérapie (ex : une augmentation des doses de traitements dopaminergiques) peut permettre de soulager les patients.

2.2.4. Les troubles gastrointestinaux

2.2.4.1. Les signes cliniques

Parmi les troubles gastro-intestinaux, la constipation est observée chez 60 à 80% des parkinsoniens [24]. La constipation est définie comme une production de selles dures et peu fréquentes (moins de trois fois par semaine) [24].

Elle peut se manifester au stade précoce de la maladie, comme vu précédemment, soit 20 ans avant l'apparition des signes moteurs.

D'autres troubles peuvent être observés tels que des ballonnements, des douleurs intestinales ainsi que des nausées et vomissements. De ce fait, les patients ont une sensation de « malaise ».

2.2.4.2. Les mécanismes physiopathologiques

D'une part, le déficit en dopamine provoque une diminution des contractions des muscles intestinaux responsable de la constipation. Les selles de ce fait, progressent lentement et deviennent dures. De plus, les anticholinergiques prescrits dans la MP

contre les tremblements ont une action sur le péristaltisme intestinal. Ensuite, les antidépresseurs centraux (ex : miansérine, mirtazapine) peuvent parfois aggraver la constipation car ils agissent aussi sur les récepteurs dopaminergiques périphériques. D'autre part, les antiparkinsoniens, notamment en début de traitement ont tendance à provoquer des nausées. En effet, ces médicaments agissent sur les récepteurs dopaminergiques périphériques de l'estomac et de la zone responsable des vomissements (*aera postrema*).

2.2.4.3. La prise en charge non médicamenteuse

Le pharmacien peut conseiller aux patients de prendre plusieurs petits repas par jour et à heure régulière sans sauter de repas. Mais aussi de suivre un régime alimentaire équilibré et riche en fibres : (légumes, fruits, fruits secs, produits céréaliers...). Il est également essentiel de bien s'hydrater : 1,5 à 2 L chaque jour.

Afin de lutter contre les nausées, il sera conseillé d'utiliser des aliments faciles à digérer et de faire appel à un diététicien si besoin.

2.2.4.4. La prise en charge médicamenteuse

L'utilisation de laxatifs (PEG) permet de ramollir les selles, cependant, ils ne sont pas efficaces contre la constipation distale. En cas d'inefficacité de ces derniers, des lavements gastriques peuvent être prescrits.

Afin de lutter contre les nausées et vomissements. Il est conseillé de prendre un antiémétique tel que la dompéridone (Motilium®), 15 min avant les repas. Mais aussi, que la prise des antiparkinsoniens soit faite au milieu des repas et qu'une adaptation de la posologie soit réalisée si nécessaire du fait de la compétition : protéines alimentaires et L-DOPA.

2.2.5. Les troubles vésicosphinctériens

2.2.5.1. Les signes cliniques

Les troubles vésicosphinctériens sont très fréquents dans la MP puisqu'ils concernent plus de 50 % des malades [25]. Ils correspondent à une hyperactivité vésicale et à une incontinence. Ceux-ci sont très handicapants dans la vie des patients [25].

Ces troubles apparaissent environ 6 ans après le diagnostic de la maladie.

Les parkinsoniens souffrent de ce fait de pollakiurie (besoins fréquents d'uriner), souffrent d'urgences mictionnelles, de nycturie (levers nocturnes) mais aussi de pertes

post-mictionnelles et même de rétention urinaire pouvant conduire à l'incontinence [26].

2.2.5.2. Les mécanismes physiopathologiques

Les neurones dopaminergiques interviennent dans le contrôle de l'envie d'uriner. Ainsi, du fait du déficit en dopamine ces patients seront victimes de troubles urinaires.

2.2.5.3. La prise en charge non médicamenteuse

Il est primordial, dans un premier temps, d'effectuer un bilan uro-génital afin d'écartier la présence d'obstacles prostatiques mais aussi de faire tenir un calendrier mictionnel afin de lutter contre les troubles nocturnes, le pharmacien conseillera au patient de supprimer les boissons après le dîner. Un étui pénien peut être également conseillé.

2.2.4.4. La prise en charge médicamenteuse

Les examens relèveront une hyperactivité du détrusor. De ce fait, des anticholinergiques seront utilisés pour lutter contre cette hyperactivité, comme par exemple : le toltérodine (Detrusitol[®]) ou le chlorure de trospium (Céris[®]). Et puisque ces derniers ne franchissent pas ou très peu la barrière hémato-encéphalique (BHE), ils ne comportent donc pas de risque pour les patients parkinsoniens.

2.2.6. Les troubles de thermorégulation

2.2.6.1. Les signes cliniques

Les parkinsoniens peuvent être atteints également de troubles de la thermorégulation. En effet, ils vont avoir des troubles de sudations (tête, cou, tronc, mains) particulièrement la nuit. L'hypersudation est retrouvée dans 30 à 50% des patients parkinsoniens [27].

Ils peuvent de ce fait avoir des sensations de froid et de chaud. Notamment une froideur des extrémités qui est associée à des œdèmes des membres.

Parfois, les patients peuvent faire des crises sudorales avec hyperthermie et tachycardie avec confusion.

2.2.6.2. Les mécanismes physiopathologiques

Ces symptômes sont causés par un déficit en dopamine et notamment par une dénervation du SNA innervant la peau. En effet, dans la MP, une perturbation des glandes sébacées et sudoripares est constatée. Ainsi, un excès de sébum va se former, rendant la peau plus grasse et provoquant une transpiration accrue. D'autre part, l'hyperhidrose peut être d'origine iatrogène, elle est un effet secondaire de la Lévodopa. De plus, un manque d'activité physique et une position assise prolongée vont aggraver ces troubles.

2.2.6.3. La prise en charge non médicamenteuse

Le pharmacien conseillera au patient de suivre des règles hygiéno-diététiques avant de démarrer un traitement.

Par exemple : boire en grande quantité afin de compenser les pertes, effectuer une activité physique adaptée, aérer son domicile régulièrement, discuter de ces troubles avec son neurologue afin d'identifier l'origine (ex : thyroïdienne). Mais aussi, de changer de vêtements chaque jour, de prendre régulièrement des douches tièdes, d'utiliser un déodorant de manière quotidienne, d'éviter les efforts en cas de chaleur [27]...

2.2.6.4. La prise en charge non médicamenteuse

Si ces dernières ne fonctionnent pas, le pharmacien pourra diriger le patient vers un dermatologue qui initiera un traitement adapté. Les traitements médicamenteux vont dépendre de l'ampleur du trouble.

Dans les cas les moins graves, un antisudorifique puissant peut être envisagé. Dans les cas les plus graves : l'ionophorèse peut être réalisée. Il s'agit d'envoyer un courant électrique au niveau des mains ou des pieds placés dans de l'eau permettant de diminuer la sécrétion de sueur. D'autre part, la dopathérapie va permettre de réduire ces symptômes.

2.2.7. Les troubles de la vision

2.2.7.1. Les signes cliniques

Les parkinsoniens peuvent avoir des troubles pupillaires, qui correspondent à des troubles de la vision. Ils apparaissent au stade précoce de la maladie.

Ces patients ont ainsi une diminution de la sensibilité aux contrastes, une sécheresse oculaire ainsi qu'une diplopie gênante. Une anomalie de clignement des yeux est également remarquée. De ce fait, ils ont des difficultés pour lire, selon eux : « les lignes deviennent floues et certaines lettres s'effacent » [28].

2.2.7.2. Les mécanismes physiopathologiques

Ces troubles sont expliqués par la perte de neurones dopaminergiques au sein de la rétine de l'œil. D'autre part, ces troubles peuvent être d'origine iatrogène : les médicaments dopaminergiques peuvent provoquer des hallucinations visuelles. Certains anticholinergiques peuvent provoquer une dilatation des pupilles [28].

2.2.7.3. La prise en charge non médicamenteuse

Le pharmacien rappellera aux parkinsoniens la nécessité de devoir cligner des yeux plus fréquemment afin de lutter contre cette sécheresse. Il conseillera de consulter un ophtalmologiste afin de réaliser un contrôle. Il pourra si cela est nécessaire le rediriger vers un opticien et ou un orthoptiste afin de permettre une rééducation oculaire et le port de lunettes pour corriger sa vue [28].

2.2.7.4. La prise en charge médicamenteuse

Afin de lutter contre la sécheresse oculaire, des substituts lacrymaux peuvent être prescrits tels que Fluidabak[®], Lacrifluid[®], Gel-larmes[®] etc.

Le Théalose[®], qui est un dispositif médical peut également être prescrit. Ce dernier a une action mécanique en complément du film naturel des larmes, ce qui justifie ainsi son statut.

2.2.8. Les troubles sexuels

2.2.8.1. *Les signes cliniques*

Des troubles sexuels peuvent apparaître au stade précoce de la MP : ils sont définis chez l'homme sous forme d'un dysfonctionnement érectile et chez la femme par un vaginisme [29].

De ce fait, l'installation d'une impuissance, d'un trouble de l'éjaculation ou encore d'une sensation orgasmique diminuée peuvent survenir chez l'homme. Concernant la femme, il y a une perte de lubrification, une dyspareunie ainsi qu'une anorgasmie. Chez les deux sexes, une diminution de la libido ainsi qu'une hypersexualité dans certains cas sont constatées [29].

2.2.8.2. *Les mécanismes physiopathologiques*

Ces troubles peuvent dans un premier temps être liés à l'âge des patients, mais aussi causés par une iatrogénie notamment avec certains antiparkinsoniens. Les causes peuvent également être psychologiques, comme la dépression qui a un effet nuisible sur la libido [29].

2.2.8.3. *La prise en charge non médicamenteuse*

Ces troubles sont à l'origine de souffrance et de conflits au sein des couples. Le pharmacien peut rediriger les patients vers un sexologue ou un psychologue qui pourra les conseiller afin d'améliorer leur relation. Une thérapie de couple permettra quant à elle de veiller à un certain équilibre conjugal qui est essentiel [29].

Concernant l'hypersexualité causée par certains antiparkinsoniens, le pharmacien conseillera de reconsulter son neurologue afin de trouver le traitement adapté et un psychologue afin d'en discuter. Il sera également important et nécessaire de prévenir le conjoint de ces divers troubles.

2.2.8.4. *La prise en charge médicamenteuse*

D'autre part, pour les hommes ayant des dysfonctionnements érectiles ainsi qu'une baisse de la libido, du sildénafil (Viagra®) ou des injections d'apomorphine (agoniste compétitif de la dopamine) peuvent être prescrits. Pour les femmes, un traitement hormonal non remboursé peut être instauré afin de contrer les difficultés de lubrification [29].

Tableau 3 : Tableau résumant les différents types de troubles dysautonomiques ainsi que leur prise en charge

TYPE DE TROUBLES	DESCRIPTION	APPARITION	SIGNES CLINIQUES ASSOCIES	CAUSES	PRISE EN CHARGE	
					NON MEDICAMENTEUSE	MEDICAMENTEUSE
Troubles cardiovasculaires	Hypotension orthostatique	Stade précoce	<ul style="list-style-type: none"> -Lipothymies -Troubles visuels -Asthénie -Vertiges -Instabilité posturale -Chutes 	<ul style="list-style-type: none"> - latrogénie (dopathérapie) -Sensibilité aux anti-hypertenseurs -Déshydratation 	<ul style="list-style-type: none"> - Règles hygiéno-diététiques -Boire en quantité suffisante (1,5 à 2 L) -Régime riche en sel -Bas de contention 	<ul style="list-style-type: none"> - dompéridone - midodrine - fludrocortisone -Réduire posologie de la dopathérapie
Troubles respiratoires	Troubles ventilatoires	<ul style="list-style-type: none"> -Stade précoce (dyspnée d'effort) -Stade avancé (difficultés respiratoires) 	<ul style="list-style-type: none"> -Dyspnée - Serrement gorge -Oppression thoracique - Apnées nocturnes -Syndrome restrictif -Polypnée 	<ul style="list-style-type: none"> -Déficit dopamine -Anxiété -Faiblesse muscles respiratoires -Contraction diaphragme 	<ul style="list-style-type: none"> -Kinésithérapie -Ergothérapie -Orthophoniste 	Optimisation de la dopathérapie
Troubles gastrointestinaux	Constipation	Stade précoce	<ul style="list-style-type: none"> - Ballonnements - Douleurs intestinales - Nausées / vomissements 	<ul style="list-style-type: none"> -Déficit en dopamine -latrogénie (dopathérapie / anticholinergiques/ antidépresseurs centraux) 	<ul style="list-style-type: none"> -Fractionner les repas à heures fixes - Hydratation (1,5 à 2 L) - Alimentation riche en fibres -Consommer aliments faciles à digérer - Consulter un diététicien (si besoin) 	<ul style="list-style-type: none"> -Laxatifs (PEG) -Lavements gastriques (si besoin) -Antiémétiques (dompéridone) -Prendre les antiparkinsoniens au milieu des repas
Troubles vésicosphinctériens	Hyperactivité vésicale	Stade avancé	<ul style="list-style-type: none"> -Pollakiurie -Urgences mictionnelles - nycturie - Pertes post-mictionnelles - Rétention urinaire 	<ul style="list-style-type: none"> -Déficit en dopamine -Hyperactivité détusor 	<ul style="list-style-type: none"> -Bilan uro-génital - Calendrier mictionnel - Supprimer boissons après le dîner - Etui pénién 	<ul style="list-style-type: none"> -Anticholinergiques : toltérodine (Detrusitol®) ; chlorure de trospium (Céris®).
Troubles de thermorégulation	Hypo/ hyperhidrose	<i>Non retrouvé dans la littérature</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Sensations de froid/chaud -Extrémités froides -Crises sudorales -Hyperthermie -Tachycardie -Confusion 	<ul style="list-style-type: none"> -Déficit en dopamine -Perturbation glandes sébacées -latrogénie (Lévodopa) 	<ul style="list-style-type: none"> - Règles hygiéno-diététiques - Utiliser un déodorant quotidiennement - Aérer son domicile régulièrement - Neurologue 	<ul style="list-style-type: none"> -antisudorifique puissant - Ionophorèse -Dopathérapie
Troubles de la vision	Troubles de la vision	Stade précoce	<ul style="list-style-type: none"> -Sensibilité aux contrastes - Sécheresse oculaire - Diplopie gênante -Anomalie clignement yeux 	<ul style="list-style-type: none"> - Perte neurones dopaminergiques (rétine) - latrogénie (agonistes dopaminergiques et anticholinergiques) 	<ul style="list-style-type: none"> - Ophtalmologiste - Lunettes de vue / lecture - Orthoptiste - Cligner les yeux régulièrement 	<ul style="list-style-type: none"> -Gels et solutions de suppléance lacrymale : Fluidabak®, Lacrifluid®, Gel-larmes® à récipients unidoses -Théalose®
Troubles sexuels	Perturbation fonction sexuelle	Stade précoce	<ul style="list-style-type: none"> -Baisse de la libido -Hypersexualité (iatrogène) Homme : - Impuissance -Trouble éjaculation -Orgasme diminué Femme : -Perte lubrification -Dyspareunie -Anorgasme 	<ul style="list-style-type: none"> -Age -Déficit en dopamine - latrogénie (antiparkinsoniens) - Psychologiques 	<ul style="list-style-type: none"> -Sexologue -Psychologue spécialisé -Prévenir le conjoint 	<ul style="list-style-type: none"> Homme : - sildénafil (Viagra®) - injections d'apomorphine Femme : -Traitement hormonal

3. POINTS DE VIGILANCE SUR LES TRAITEMENTS UTILISES

3.1. Les médicaments traitant les troubles dysautonomiques

3.1.1. Troubles cardiovasculaires : l'hypotension orthostatique

Dans la prise en charge des troubles cardiovasculaires, il est important de notifier que les antiparkinsoniens potentialisent les effets des médicaments hypotenseurs. Ainsi, sont à éviter dans ce cas : les antidépresseurs centraux (miansérine, mirtazapine) , les antidépresseurs tricycliques ayant des propriétés alpha bloquantes (ex : amitryptiline, la doxépine ou la nortryptiline) mais aussi la dopathérapie (ex : ropinirole, lévodopa) qui par la stimulation des récepteurs dopaminergiques sont responsables d'hypotension orthostatique [20].

3.1.2. Troubles gastrointestinaux : les nausées et vomissements

La métoclopramide (Primpéran[®]), la métopimazine (Vogalène[®]) et l'alizapride (Plitican[®]) sont des antiémétiques et plus précisément des neuroleptiques cachés qui sont à proscrire chez les parkinsoniens. En effet, ceux-ci vont antagoniser les récepteurs dopaminergiques au niveau central et causer des effets secondaires extrapyramidaux (perturbation des mouvements, impatience, besoin constant de bouger, tremblements importants) aggravant ainsi les troubles moteurs de la MP [21].

La dompéridone quant à elle, peut être prescrite car elle a une action périphérique et ne passe que difficilement la BHE. Cependant, elle présente une interaction médicamenteuse avec la DUODOPA de par son effet prokinétique modulant ainsi son absorption et pouvant provoquer une perte d'efficacité [21].

3.1.3. Troubles de thermorégulation : l'hyperhidrose

Certains anticholinergiques habituellement utilisés dans l'hyperhidrose comme le glycopyrolate, l'oxybutynine et la propanthéline sont à éviter.

En effet, ces derniers, en plus d'aggraver la constipation déjà présente chez les patients, elle va augmenter les troubles : bouche sèche, perte du goût, étourdissement [27].

3.1.4. Troubles de la vue : sécheresse oculaire

Afin de lutter contre la sécheresse oculaire, des substituts lacrymaux peuvent être prescrits. Cependant, ces derniers doivent être dépourvus de conservateur (ex : benzalkonium, cétrimide) puisqu'ils provoquent chez les patients des irritations et un endommagement des composants sains des larmes. Par exemple, les flacons de 10 ml de Larmes artificielles Martinet® et de Nutrivisc® ainsi que le tube de 10g de Gel Larmes® contiennent du benzalkonium. Il est donc préférable d'utiliser les récipients unidoses puisqu'ils sont dépourvus de conservateur [30].

3.2. Les autres interactions médicamenteuses

Les médicaments des troubles moteurs sont des médicaments symptomatiques qui visent à combler la dopamine manquante dans le cerveau. Ils vont soit apporter de la dopamine sous forme d'un précurseur passant la BHE : la Lévodopa. Soit être des agonistes dopaminergiques (ex : la bromocriptine, le priribédil, la rotogotine ou l'apomorphine), soit inhiber les enzymes impliquées physiologiquement dans la destruction de la dopamine : la MAO = monoamine oxydase (ex : la rasagiline, la sélégiline ou le safinamine) et le COMT : catéchol-Ométhyltransférase (ex : l'entacapone, la tolcapone). Ou alors, limiter l'activité cholinergique par les médicaments atropiniques (ex : la pipéridine, le trihexyphénidyle et la tropatépine) qui visent à rétablir l'équilibre physiologique entre les neurones dopaminergiques et les neurones cholinergiques [31].

Ces derniers vont avoir des interactions médicamenteuses avec d'autres classes pharmacologiques qu'il faudra prendre en compte lors de l'analyse de l'ordonnance au comptoir de l'officine. (tableau 4)

Lorsqu'une interaction médicamenteuse est contre-indiquée, le pharmacien se devra de proposer une alternative au médecin prescripteur. S'il s'agit d'une association déconseillée, d'une précaution d'emploi ou d'une interaction médicamenteuse à prendre en compte, il devra agir en fonction de la tolérance du patient vis-à-vis du médicament. En effet, dans un premier temps, il faudra être vigilant quant à l'apparition de signes cliniques suite à la prise du médicament. En cas de signes gênants, le pharmacien échangera avec le médecin prescripteur et lui proposera une réévaluation du traitement ainsi que la mise en place d'une autre classe médicamenteuse adaptée au patient.

J'ai donc réalisé une fiche pratique utilisable à l'officine qui reprend les interactions médicamenteuses avec les traitements OTC et non OTC. (annexe 1)

Cette dernière permettra à l'équipe officinale d'être davantage vigilante quant aux patients parkinsoniens et d'avoir à portée de main la conduite à tenir en cas d'interaction médicamenteuse.

3.2.1. Le risque des anticholinergiques

Les anticholinergiques appartiennent à la classe la plus ancienne des antiparkinsoniens. Ces derniers vont agir en contrant l'action de l'acétylcholine au niveau central et périphérique. Ils sont utilisés pour plusieurs indications en plus de la MP (incontinence urinaire, glaucome etc.). Cependant ces médicaments ont des effets indésirables à court terme aggravant ainsi le quotidien des parkinsoniens. Ils engendrent au niveau central : des pertes de mémoires, des confusions, des délires, des hallucinations et ce surtout chez le sujet fragile et/ou âgé. Au niveau périphérique sont observés : une sécheresse buccale, une constipation, des difficultés à uriner, des troubles de la vision. Malgré ces effets indésirables, ils gardent leur place dans la stratégie thérapeutique de la MP du jeune patient puisqu'ils empêchent les tremblements [32]. Ainsi, le pharmacien devrait prendre en compte ces potentiels effets indésirables et prévenir le patient lors de la délivrance de ces médicaments. (tableau 4)

3.2.2. Le risque des neuroleptiques antipsychotiques et du baclofène

Les neuroleptiques antipsychotiques peuvent être prescrits pour traiter les symptômes de psychoses chez le parkinsonien. Ils agissent en antagonisant les récepteurs dopaminergiques D2 provoquant ainsi des effets extrapyramidaux même si cela est moins retrouvé dans les nouvelles molécules [33].

Ainsi lorsque des neuroleptiques antipsychotiques (sauf la clozapine) sont co-prescrits avec des antiparkinsoniens dopaminergiques, le pharmacien doit notifier cet antagonisme réciproque et voir qu'il s'agit d'une association déconseillée. Cette association aura pour risque de provoquer ou d'aggraver les troubles psychiques de ces patients [33]. Le pharmacien devra être vigilant car en cas d'intolérance à la clozapine, le sujet parkinsonien pourra être mis sous quétiapine.

De plus, cette classe engendre principalement un syndrome métabolique mais aussi d'autres effets indésirables tels que des troubles de la libido, une prise de poids, une

agranulocytose ainsi qu'un allongement du QT avec un risque cardiovasculaire nécessitant une surveillance particulière et réglementée [33].

Le pharmacien conseillera donc au médecin prescripteur un arrêt progressif de ces neuroleptiques, et surtout pas un arrêt brutal qui causerait un risque de « syndrome malin des neuroleptiques ». Ce syndrome se caractérise par une hyperthermie, une rigidité musculaire, une altération de l'état mental, une hyperactivité neurovégétative pouvant aggraver le quotidien des patients [34].

D'autre part, le baclofène est un myorelaxant prescrit dans le traitement des contractures douloureuses dans certaines paralysies et la sclérose en plaques [35]. Lorsque ce dernier est co-prescrit avec la Lévodopa, cela comporte un risque à prendre en compte par le pharmacien [36]. En effet, cette association peut aggraver un syndrome parkinsonien ou des effets indésirables centraux tels que des hallucinations visuelles, un état confusionnel ainsi que des céphalées pouvant compliquer la vie de ce parkinsonien [36].

3.2.3. Le risque des ISRS, du tramadol et des triptans

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ISRS sont la classe d'antidépresseurs la plus prescrite dans le traitement des états dépressifs et anxieux caractérisés [37].

Le tramadol fait partie de la famille des opiacés et est utilisé à des fins antalgiques lorsque l'utilisation d'autres molécules seules ne sont pas suffisamment efficaces : le paracétamol, l'ibuprofène ou l'aspirine [38].

L'association des ISRS ou du tramadol avec les IMAO-B comporte des risques qui sont à prendre en compte. En effet, ils peuvent provoquer un syndrome sérotoninergique [36]. Ce syndrome est caractérisé par des myoclonies, une hyperréflexie, une rigidité musculaire, une hyperthermie, une agitation, une confusion, et des manifestations dysautonomiques qui pouvant déjà être présents chez les parkinsoniens, altèrent ainsi leur qualité de vie [39].

D'autre part, les triptans sont une classe pharmacologique destinée au traitement de la crise de la migraine. Ils sont des agonistes sérotoninergiques 5HT_{1B} et 1D [40].

Leur association à des IMAO est contre-indiquée puisqu'il y a un risque de syndrome sérotoninergique ainsi que d'une vasoconstriction et d'une hypertension artérielle [36].

3.2.4. Les risques des antibiotiques et du fer

Les macrolides sont une classe d'antibiotiques prescrits en 2^{ème} intention lorsque que les pénicillines ne peuvent être utilisées. Ils sont indiqués dans les infections ORL, des poumons et bronches, des organes génitaux et de la bouche. Ces antibiotiques provoquent surtout des effets secondaires digestifs pouvant aggraver les troubles digestifs peut-être déjà présents. La majorité des médicaments de cette classe sont des inhibiteurs du cytochrome P450 pouvant être à l'origine d'interactions médicamenteuses [41].

Ainsi, leur association (sauf à la spiramycine) à la bromocriptine est déconseillée, car cette dernière est métabolisée par le cytochrome P450 entraînant une augmentation de la concentration en bromocriptine [36].

Le pharmacien devra donc veiller à cette possible interaction et pourra proposer au médecin prescripteur la spiramycine ou une autre classe d'antibiotiques.

De plus, les macrolides sont connus pour provoquer un allongement de l'intervalle QT ce qui peut comporter un risque cardiovasculaire pour les patients [41].

L'association de la carbidopa avec la spiramycine doit se faire avec précaution. En effet, cette dernière va inhiber l'absorption de la carbidopa et provoquer une diminution de sa concentration au niveau plasmatique. De ce fait, une surveillance clinique et une adaptation éventuelle de la posologie de la lévodopa est indispensable [36].

D'autre part, le fer est un oligoélément essentiel à notre corps. Il est un composant de l'hémoglobine présente dans les globules rouges et permet l'apport d'oxygène à notre organisme [42].

Le fer peut être à l'origine de quelques effets secondaires tels que la constipation, des douleurs abdominales, de la diarrhée, des nausées et vomissements ainsi qu'une coloration noire des selles [43].

De plus, il diminue l'absorption de certains médicaments. En effet, c'est le cas de l'entacapone, de la tolcapone et de la lévodopa.

Lorsque le fer est associé à l'entacapone et la tolcapone : une précaution d'emploi est nécessaire puisqu'il provoque une diminution de l'absorption digestive de ces derniers par chélation [36].

C'est également le cas de l'association de la lévodopa et du fer qui est à prendre en compte. Le fer provoque une diminution de l'absorption digestive de la lévodopa.

Ainsi, le pharmacien conseillera au patient de prendre les sels de fer à distance (> 2 heures) de la lévodopa [36].

3.2.5. Les risques des AVK

Les antivitamines K sont des anticoagulants oraux prescrits dans le traitement ou la prévention des risques thrombo-emboliques. Les deux principaux risques avec cette classe sont la thrombose et l'hémorragie.

Lorsque les AVK sont associés au ropinirole, il s'agit d'une précaution d'emploi puisque cette association augmente le risque hémorragique.

Le pharmacien rappellera donc au patient qu'il est nécessaire de contrôler plus fréquemment son INR. Cela suscitera également une adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par ropinirole et après son arrêt.

3.2.6. Les risques de l'automédication

Il est primordial de sensibiliser les parkinsoniens ainsi que les professionnels de santé aux risques de l'automédication. En effet, celle-ci comporte de nombreux risques d'aggravation de cette maladie. Les pharmaciens doivent de ce fait redoubler de vigilance lors de la délivrance de médicaments sans ordonnance (OTC) à ce type de patients. Ils doivent veiller aux diverses interactions médicamenteuses possibles avec leur traitement de troubles moteurs mais aussi non moteurs afin d'éviter une accentuation de ces derniers [43].

Il existe 7 règles d'or de l'automédication que le pharmacien d'officine devra suivre :

- 1) Vérifier que l'automédication soit optimale et sans risque pour le patient
- 2) Informer le patient des principaux risques du médicament
- 3) Rappeler les modalités de prise (posologie, durée)
- 4) Conseiller au patient de revenir ou de contacter son médecin traitant si persistance ou aggravation des symptômes
- 5) Rappeler d'éviter l'automédication sans avis médical ou pharmaceutique
- 6) Rappeler de ne pas prendre de médicament sur ordonnance sans prescription médicale
- 7) Rappeler de ne pas utiliser les médicaments d'une tierce personne et de ne pas acheter de médicaments hors circuit sécurisé

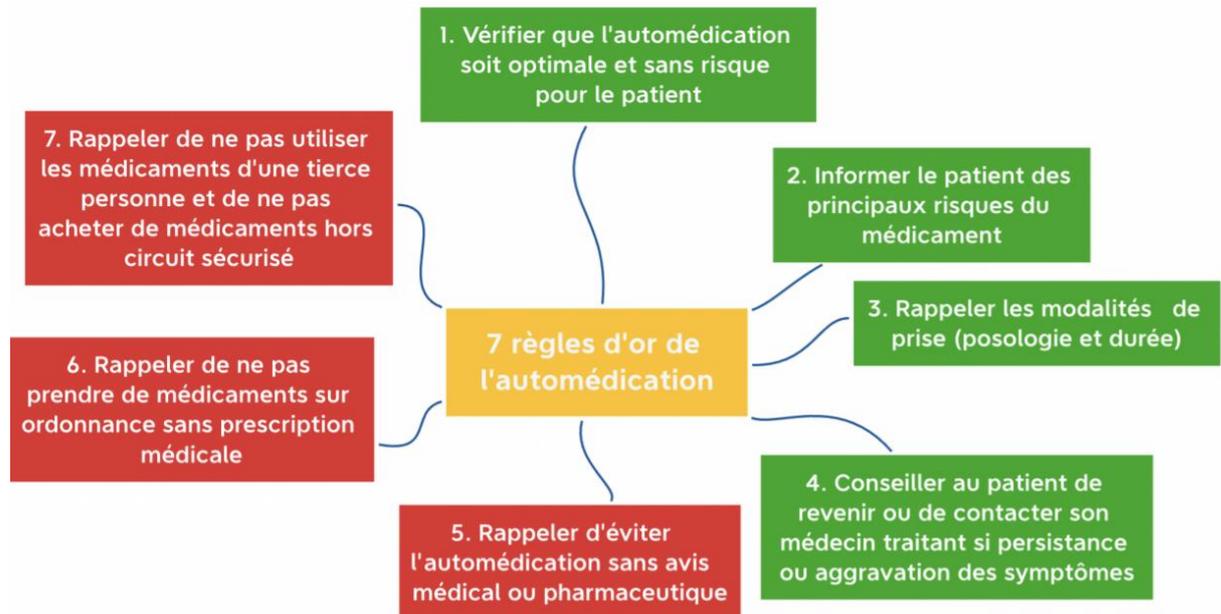


Figure 6 : Schéma représentant les 7 règles d'or de l'automédication [43].

3.2.6.1. Lors de la prise en charge du rhume

a) Définition

Le rhume est une infection bénigne très fréquente : un patient présentera en moyenne entre 3 à 4 rhumes chaque année. Il s'agit d'une inflammation d'origine virale du nez et de la gorge [44].

b) Médicaments disponibles

Les médicaments disponibles à cet effet contiennent de la pseudoéphédrine. Elle va exercer une action vasoconstrictrice au niveau des muqueuses nasales permettant ainsi une décongestion [45].

Parmi les gammes contenant la substance sont retrouvés :

- ACTIFED RHINITE ALLERGIQUE®
- ACTIFED RHUME®
- ACTIFED JOUR & NUIT®
- DOLIRHUME®
- DOLIRUMEPRO®
- HUMEX RHUME®
- NUROFEN RHUME®
- PARACETAMOL – VITAMINE C / PSEUDOEPHEDRINE-CHLORPHENAMINE UPSA®

- RHINADVIL RHUME®
- RHINADVILCAPS RHUME®
- RHINUREFLEX®
- RHUMAGRIP®

c) Effets indésirables

Les effets indésirables de la pseudoéphédrine peuvent être graves voir mortels. Sont retrouvés les troubles du rythme cardiaque (HTA, palpitations), une rétention urinaire, une insomnie, une sécheresse buccale etc [45] ...

Ces derniers vont donc de ce fait aggraver et augmenter le risque de troubles dysautonomiques.

d) Risques pour le parkinsonien

D'autre part elle comporte un risque puisqu'elle interagit avec les traitements moteurs de la MP :

- Levodopa (Modopar®)
- Selegiline (Deprenyl®) et Rasagiline (Azilect®)
- Bromocriptine (Parlodel®)

Ainsi, une utilisation concomitante serait responsable d'une potentialisation des effets cardiovasculaires ainsi que d'un possible syndrome sérotoninergique. Il s'agit donc d'une association déconseillée. Une surveillance cardiovasculaire étroite est recommandée si ce produit est nécessaire au patient [36].

3.2.6.2. Lors de la prise en charge des allergies

a) Définition

L'allergie est un dérèglement du système immunitaire qui correspond à une perte de la tolérance vis-à-vis de substances a priori inoffensives : les allergènes. En France, 20 à 30 % de la population aurait une maladie allergique [46].

b) Médicaments disponibles

Il s'agit de médicaments antihistaminiques de type H1 qui sont indiqués dans le traitement des dermatoses allergiques ou prurigineuses ainsi que dans les rhinites allergiques [46].

Parmi les médicaments OTC sont retrouvés :

- Cetirizine
- Levocetirizine
- Oxomémazine (Toplexil[®])
- Prométhazine (Phenergan[®])
- Bromphéniramine (Dimegan[®])
- Cyproheptadine (Periactin[®])
- Dexchlorphéniramine (Polaramine[®])
- Méclozine (Agyrax[®])

c) Effets indésirables

Parmi les effets indésirables de ces médicaments, sont retrouvés : des symptômes anticholinergiques, des troubles digestifs, une asthénie, des céphalées, une somnolence ainsi qu'une prise de poids qui peuvent s'ajouter aux troubles dysautonomiques et altérer le quotidien des patients [46].

3.2.6.3. Lors de la prise en charge de l'insomnie

a) Définition

L'insomnie se caractérise par la sensation d'avoir un sommeil non réparateur car le patient a des difficultés d'endormissement et/ou des réveils nocturnes et/ou qu'un réveil précoce.

Elle peut être occasionnelle ou chronique et causée par un environnement bruyant, un deuil, le stress ou une contrariété [47].

b) Médicaments disponibles

Il existe des médicaments composés de doxylamine, disponibles en ventes libres et ne nécessitant pas d'ordonnance que le pharmacien pourra conseiller au patient s'il présente ces troubles.

Il s'agit d'antihistaminiques à usage unique utilisés pour leurs propriétés hypnotiques chez l'adulte en cas d'insomnie occasionnelle [48].

Parmi ces médicaments se trouvent :

- Doxylamine (Noctyl®)
- Doxylamine (Donormyl®)
- Doxylamine (Lidene®)

c) Effets indésirables

Ces molécules peuvent provoquer les effets indésirables suivants : une somnolence diurne, des effets atropiniques pouvant aggraver les troubles dysautonomiques des patients. Parmi ces effets se trouvent : la bouche sèche, une constipation et des troubles de l'accommodation [48].

3.2.6.3. Lors de la prise en charge du mal des transports

a) Définition

Le mal de transports (ou cinétose) se définit comme un ensemble de troubles : nausées, vomissements, retrouvés lors de voyage en voiture, en avion ou en bateau. Le patient dit avoir « mal au cœur », ainsi qu'une sensation d'inconfort dans la partie haute du ventre [49].

b) Médicaments disponibles

Le pharmacien peut proposer certains médicaments contenant du diménhydrinate aux patients pour lutter contre ces troubles [50].

Il s'agit d'antiémétiques appartenant aux antihistaminiques de type H1.

Parmi ces médicaments se trouvent :

- Diménhydrinate (Nausicalm®)
- Diménhydrinate (Mercalm®)

c) Effets indésirables

Les effets indésirables de ces derniers sont : des effets atropiniques, une hypotension orthostatique, des tremblements, une agitation ainsi que des vertiges pouvant aggraver les troubles moteurs et non moteurs de la MP [50].

d) Risques pour le parkinsonien

Les médicaments disponibles en vente libre et utilisés en cas d'allergie, d'insomnie et de mal de transports vont interagir pharmacodynamiquement avec certains antiparkinsoniens et ainsi potentialiser les effets indésirables de ces derniers [36].

Sont retrouvés :

- Trihexyphénidyle (Parkinane / Artane[®])
- Bipéridène (Akineton[®])
- Tropatépine (Lepticur[®])
- Amantadine (Mantadix[®])

3.2.6.4. Lors de l'utilisation de la phytothérapie / de l'aromathérapie

a) Définition

La phytothérapie correspond à la manière de se soigner avec des médicaments ayant une ou plusieurs substances actives uniquement végétales ou une préparation à base de plantes [51].

b) Médicaments disponibles

De nombreuses plantes sont disponibles à l'officine et pourront être conseillées aux patients par le pharmacien.

Ces plantes ne sont pas sans danger pour les patients. En effet, elles vont interagir avec les autres molécules et provoquer des effets secondaires. Elles sont inhibitrices de la monoamine oxydase et vont interagir avec les IMAO tels que la rasagiline et la séléginine. Ainsi, elles vont inhiber le métabolisme de la sérotonine et augmenter le risque de syndrome sérotoninergique [52].

Parmi les plantes, sont retrouvées :

- *Passiflora incarnata* Passiflore (anxiété)
- *Aphanizamenon flos aquae* Algue Klamath (antioxydant, stimulation du système immunitaire, régulateur de l'humeur)
- *Hypericum perforatum* Millepertuis (dépression)
- *Curcuma longa* Curcuma (protecteur intestinal, anti-inflammatoire)
- *Pausinystalia johimbe* Yohimbe (dysfonctionnement érectile)

De plus, le millepertuis est un inducteur enzymatique du CYP450 qui va augmenter le métabolisme de certains médicaments et de ce fait réduire leur efficacité. Il peut également être responsable de diverses interactions médicamenteuses et provoquer davantage d'effets secondaires [53].

c) Effets indésirables

Les plantes possèdent cependant des effets indésirables et peuvent être parfois toxiques à certaines doses.

Parmi les effets indésirables, sont retrouvés : des troubles gastro-intestinaux : diarrhée, des nausées, vomissements, une hépatite, de la fièvre, des hallucinations, convulsions, une irritabilité, des troubles neuromusculaires (tremblements, rigidité et myoclonie). Ces derniers vont donc aggraver de nouveau les troubles moteurs et non moteurs de la maladie [54].

Tableau 4 : Tableau reprenant les principales interactions avec les médicaments de la maladie de Parkinson [36].

Molécules	Médicaments associés et type d'association	Risque potentiel	Conduite à tenir
Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribedil, pramipexole, rasagiline, ropinirole, rotigotine, selegiline, tolcapone)	<u>Contre-indication :</u> Neuroleptiques antiémétiques (métoclopramide, alizapride, métopimazine)	Antagonisme réciproque entre le dopaminergique et le neuroleptique	Proposer au prescripteur un autre antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux adapté au patient ex : dompéridone TB dysautonomiques
	<u>Association déconseillée :</u> Neuroleptiques antipsychotiques (SAUF clozapine) et tétrabénazine	Antagonisme réciproque Provoquer ou aggraver les troubles psychiques	Arrêt progressif des neuroleptiques initié par le prescripteur Pas d'arrêt brutal sinon risque de « syndrome malin des neuroleptiques »
	<u>A prendre en compte :</u> Antidépresseurs tricycliques avec propriétés alpha bloquantes (amitryptiline, la doxépine ou la nortryptiline) Antidépresseurs d'action centrale (mirtazapine, miansérine)	Potentialisation des effets hypotenseurs Majoration de la dépression centrale	Evaluer la tolérance et si nécessaire proposer au prescripteur une autre classe d'antidépresseur adaptée au patient ISRS : citalopram, escitalopram IRSNa : duloxétine, venlafaxine TB dysautonomiques
	<u>Précaution d'emploi :</u> Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergique (bromocriptine, caroline, lisuride, pergolide)	Risque de majoration des troubles neuropsychiques	Surveillance clinique et biologique régulière
	<u>A prendre en compte :</u> Anticholinergiques utilisés dans l'hyperhidrose (glycopyrolate, l'oxybutynine et la propanthéline)	Majoration des effets anticholinergiques : (bouche sèche, perte du goût, étourdissement)	Evaluer la tolérance et si nécessaire proposer au prescripteur un autre traitement adapté au patient ex : Injections de toxine botulique (botox), ionophorèse et chirurgie en dernier recours TB dysautonomiques
Antiparkinsoniens anticholinergiques (bipéridène, trihexyphénidyle, tropatépine)	<u>A prendre en compte :</u> OTC allergies (cetirizine, levocetirizine, oxoméazine Toplexil®, prométhazine Phenergan®, bromphéniramine Dimégan®, cyproheptadine Periactin®, dexchlorphéniramine Polaramine®, méclozine Agyrax®)	<u>Effets indésirables :</u> vision floue, sécheresse des muqueuses et de la peau, rétention urinaire, constipation, augmentation du rythme cardiaque, confusion, désorientation, épilepsie	Evaluer la tolérance et si nécessaire proposer un autre antihistaminique adapté au patient ex : loratadine ou de l'homéopathie : Pollens 15 CH + Apis Mellifica 9CH + Poumon Histamine 15CH OTC

Antiparkinsoniens anticholinergiques (bipéridène, trihexyphénidyle, tropatépine)	<u>A prendre en compte :</u> OTC insomnies (doxylamine Noctyl®, Donormyl®, Lidene®)	<u>Effets indésirables :</u> vision floue, sécheresse des muqueuses et de la peau, rétention urinaire, constipation, augmentation du rythme cardiaque, confusion, désorientation, épilepsie	Evaluer la tolérance et si nécessaire Proposer des compléments alimentaires et tisanes à base de mélatonine, valériane, houblon, mélisse, aubépine ou de l'homéopathie : Coffea Cruda 9 CH, Ignatia Amara 4DH
	<u>A prendre en compte :</u> OTC mal de transports (diménhydrinate Nausicalm®, Mercalm®)		Evaluer la tolérance et si nécessaire proposer des compléments alimentaires à base de gingembre ou de l'homéopathie ex : Cocculus Indicus OTC
IMAO-B (rasagiline, sélégiline, safinamide)	<u>Contre-indication :</u> Autre IMAO	Risque de poussée hypertensive, par absence de sélectivité sur la CONTRE-INDICATION monoamine oxydase, notamment en cas d'alimentation riche en tyramine (fromage, bière)	Ne pas initier l'IMAO en cas de poursuite de IMAO-B
	<u>Contre-indication :</u> Triptans métabolisés par la MAO (almotriptan, riztriptan, sumatriptan, zolmitriptan)	Vasoconstriction coronaire +HTA + Syndrome sérotoninergique	Ne pas initier ces traitements en cas de poursuite de IMAO-B. Si nécessaire et adapté au patient proposer au prescripteur un AINS ex : ibuprofène, naproxène, kétoprofène
	<u>Contre-indication :</u> bupropion	Risque de crises hypertensives. Manifestations d'excitation centrale évoquant un syndrome CONTRE-INDICATION sérotoninergique : diarrhée, tachycardie, sueurs, tremblements, confusion voire coma.	Ne pas initier ce traitement cas de poursuite de IMAO-B
	<u>Contre-indication :</u> pethidine		
<u>Association déconseillée :</u> ephédrine et apparentés, dextrométhorphan (avec la rasagiline)	HTA + Syndrome sérotoninergique	Evaluer la tolérance du patient et surveiller l'apparition de signes cliniques	

IMAO-B (rasagiline, sélégiline, safinamide)	<u>Association déconseillée :</u> Triptans non métabolisés par la MAO (naratriptan, frovatriptan)	Vasoconstriction coronaire + HTA + syndrome sérotoninergique	Evaluer la tolérance du patient et surveiller l'apparition de signes cliniques
	<u>A prendre en compte :</u> Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine : ISRS fluoxétine, fluvoxamine (avec rasagiline, safinamide)	Risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique.	Evaluer la tolérance et si nécessaire proposer au prescripteur une autre classe d'antidépresseur adaptée au patient ex : IRSNa : duloxétine, venlafaxine
	<u>A prendre en compte :</u> tramadol		Evaluer la tolérance et si nécessaire proposer un autre antalgique ex : paracétamol
	<u>A prendre en compte :</u> lévodopa	Augmentation du risque d'hypotension orthostatique.	Evaluer la tolérance du patient et surveiller l'apparition d'hypotension
	<u>A prendre en compte :</u> OTC rhume ACTIFED RHINITE ALLERGIQUE®, ACTIFED RHUME®, ACTIFED JOUR & NUIT®, DOLIRHUME®, DOLIRUMEPRO®, HUMEX RHUME®, NUROFEN RHUME®, PARACETAMOL – VITAMINE C / PSEUDOEPHEDRINE-CHLORPHENAMINE UPSA®, RHINADVIL RHUME®, RHINADVILCAPS RHUME®, RHINUREFLEX®, RHUMAGRIP®	Effets indésirables : fièvre, épilepsie, HTA, étourdissement.	Evaluer la tolérance du patient et surveiller l'apparition de signes cliniques Si nécessaire Proposer des compléments alimentaires à base d'eucalyptus ou des sprays décongestionnants : ex : Spray Nasal Bio Respiratoire PuresSENTIEL ou de l'homéopathie : Coryzalia OTC
ICOMT (entacapone et tolcapone)	<u>Contre-indication :</u> IMAO non sélectifs (iproniazide) IMAO-A (moclobémide)	Potentialisation des effets vasopresseurs	Ne pas initier ces traitements
	<u>Précaution d'emploi :</u> Fer	Diminution de l'absorption digestive de l'entacapone et du fer par chélation de celui-ci par cet ICOMT	
Agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot de seigle (bromocriptine)	<u>Association déconseillée :</u> Sympathomimétiques (pseudoéphédrine, éphédrine)	Risque de vasoconstriction et de poussées hypertensives	Surveiller l'apparition d'HTA et des signes cliniques

Agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot de seigle (bromocriptine)	<u>Association déconseillée :</u> Macrolides (sauf spiramycine)	Augmentation de la concentration en bromocriptine	Si nécessaire proposer au prescripteur un autre antibiotique ex : spiramycine
	<u>A prendre en compte :</u> OTC rhume ACTIFED RHINITE ALLERGIQUE®, ACTIFED RHUME®, ACTIFED JOUR & NUIT®, DOLIRHUME®, DOLIRUMÉPRO®, HUMÉX RHUME®, NUROFEN RHUME®, PARACETAMOL – VITAMINE C / PSEUDOEPHEDRINE-CHLORPHENAMINE UPSA®, RHINADVIL RHUME®, RHINADVILCAPS RHUME®, RHINUREFLEX®, RHUMAGRIP®	<u>Effets indésirables :</u> fièvre, épilepsie, HTA, étourdissement.	Evaluer la tolérance du patient et surveiller l'apparition de signes cliniques Si nécessaire Proposer des compléments alimentaires à base d'eucalyptus ou des sprays décongestionnants : ex : Spray Nasal Bio Respiratoire PuresSENTIEL ou de l'homéopathie : Coryzalia OTC
Agoniste dopaminergique (ropinirole)	<u>Précaution d'emploi :</u> Antivitamines K	Augmentation du risque hémorragique	Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par ropinirole et après son arrêt
	<u>Précaution d'emploi</u> ciprofloxacine ou enoxacine ou fluvoxamine	Augmentation des concentrations plasmatiques de ropinirole avec signes de surdosage par diminution de son métabolisme hépatique.	Surveillance clinique par augmentation du taux sanguin de ropinirole. Eviter l'initiation de la fluvoxamine. Ou proposer au prescripteur une autre fluoroquinolone ex : ofloxacine, lévofloxacine
Précurseur dopaminergique (lévodopa)	<u>Contre-indication :</u> Antihypertenseurs à base de réserpine (Tensionorme®)	Inhibition des effets de la lévodopa	Ne pas initier ce traitement
	<u>Précaution d'emploi</u> méthyl dopa	Augmentation des effets et effets indésirables de lévodopa. Majoration de l'effet antihypertenseur de la méthyl dopa	Surveillance clinique et éventuellement diminution des doses de lévodopa
	<u>Précaution d'emploi</u> spiramycine	En cas d'association avec la carbidopa : inhibition de l'absorption de la carbidopa avec diminution des concentrations plasmatiques de la lévodopa	Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la lévodopa

Précurseur dopaminergique (lévodopa)	<u>Association déconseillée</u> tetrabenazide	Antagonisme réciproque entre la lévodopa et la tétrabénazine	Evaluer la tolérance du patient et surveiller l'apparition de signes cliniques
	<u>A prendre en compte :</u> baclofène	Aggravation syndrome parkinsonien ou effets indésirables centraux (hallucinations visuelles, état confusionnel, céphalées)	Evaluer la tolérance du patient et surveiller l'apparition de signes cliniques
	<u>A prendre en compte :</u> Fer	Diminution de l'absorption digestive de la lévodopa	Prendre les sels de fer à distance de la lévodopa (plus de 2 heures si possible).
	<u>A prendre en compte :</u> OTC rhume ACTIFED RHINITE ALLERGIQUE®, ACTIFED RHUME®, ACTIFED JOUR & NUIT®, DOLIRHUME®, DOLIRUMEPRO®, HUMEX RHUME®, NUROFEN RHUME®, PARACETAMOL – VITAMINE C / PSEUDOEPHEDRINE-CHLORPHENAMINE UPSA®, RHINADVIL RHUME®, RHINADVILCAPS RHUME®, RHINUREFLEX®, RHUMAGRIP®	<u>Effets indésirables :</u> fièvre, épilepsie, HTA, étourdissement.	Evaluer la tolérance du patient et surveiller l'apparition de signes cliniques Si nécessaire Proposer des compléments alimentaires à base d' eucalyptus ou des sprays décongestionnants : ex : Spray Nasal Bio Respiratoire PuresSENTIEL ou de l'homéopathie : Coryzalia OTC

4. ETUDE DE L'HISTORIQUE ET D'UNE ORDONNANCE DE PATIENTS PARKINSONIENS

L'étude suivante porte sur 9 historiques médicamenteux de parkinsoniens, patients dans l'officine où je travaille (annexe 2).

A travers cet historique, il est possible de repérer les traitements des troubles moteurs et non moteurs.

4.1. Troubles moteurs : les classes retrouvées

Parmi les traitements de troubles moteurs sont retrouvés :

- Des inhibiteurs de la monoamine-oxydase B = IMAO-B : Rasagiline (Azilect[®])
- La Lévodopa = Lévodopa : (Modopar[®])
- Des agonistes dopaminergiques = Ropinirole (Requip[®])

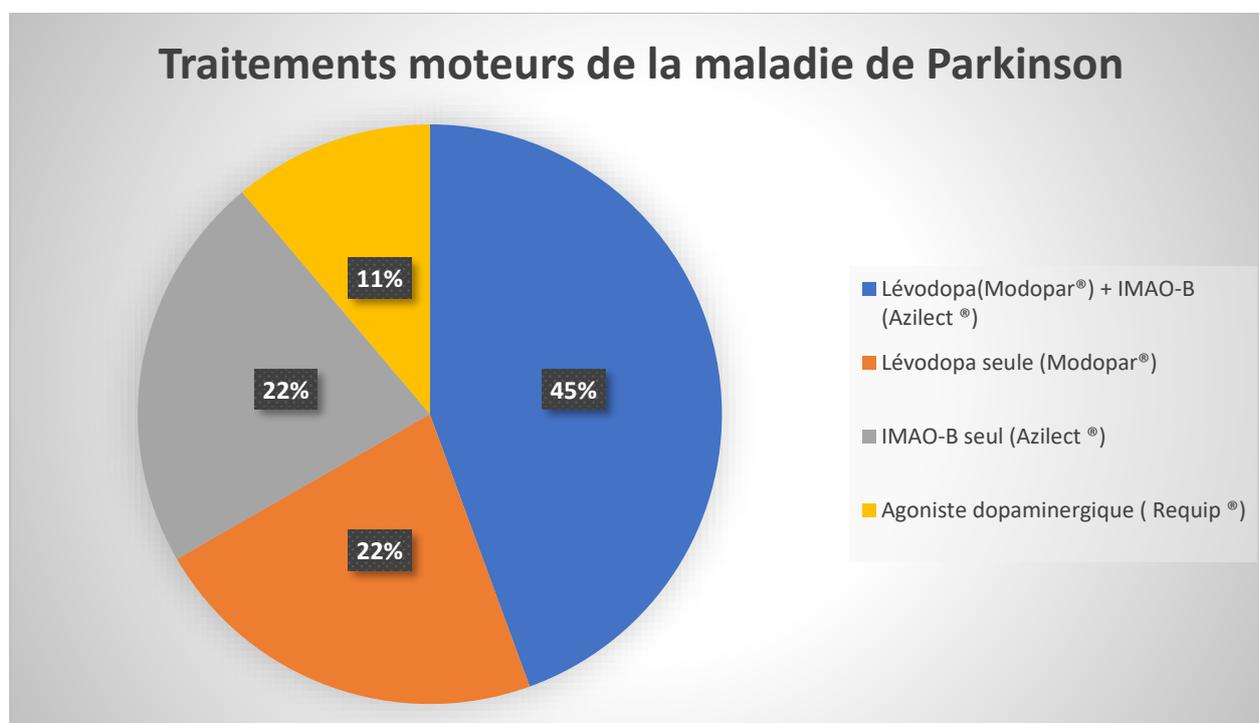


Figure 7 : Graphique représentant les différents traitements des troubles moteurs de la maladie de Parkinson.

Ainsi, l'association Lévodopa (Modopar[®]) + Rasagiline (Azilect[®]) est majoritairement retrouvée (45%), suivie de la Rasagiline (Azilect[®]) ou la Lévodopa (Modopar[®]) utilisés seuls (22%) en seconde position et enfin le Ropinirole (Requip[®]) utilisé seul (11%).

4.2. Troubles non moteurs : les classes retrouvées

Parmi les traitements des troubles non moteurs, sont retrouvés :

- De l'homéopathie : Harpagophytum GR (Troubles digestifs), Passiflora comp. TU. GRAN BOI (troubles du sommeil)
- De la phytothérapie : Euphytose[®] (insomnie, anxiété)
- Des antipsychotiques atypiques : Quétiapine (dépression, schizophrénie, troubles bipolaires)
- Un laxatif : Macrogol (constipation)
- Un lubrifiant intime : Monasens intime lubrif[®] (sécheresse vaginale)
- Un anxiolytique : Alprazolam (anxiété), Lorazépam (anxiété)
- Un antiépileptique Rivotril[®] (troubles du sommeil)
- Un antalgique : Doliprane[®] (douleurs)
- Un veinotonique : Daflon[®] (hypotension), Ginkor Fort[®] (hypotension), Bas de contention (hypotension)
- Un antispasmodique : Trimébutine (spasmes intestinaux)

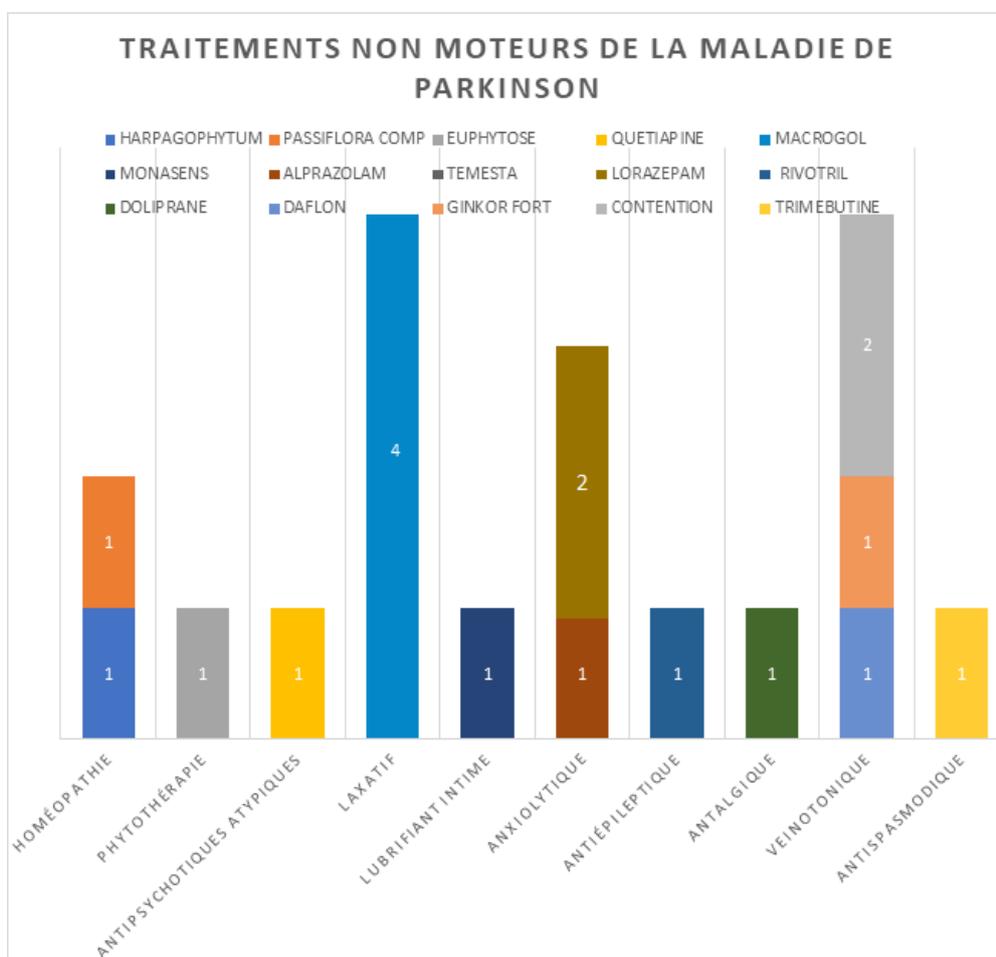


Figure 8 : Graphique représentant les différents traitements des troubles non moteurs de la maladie de Parkinson.

Les classes des traitements non moteurs de la maladie de Parkinson

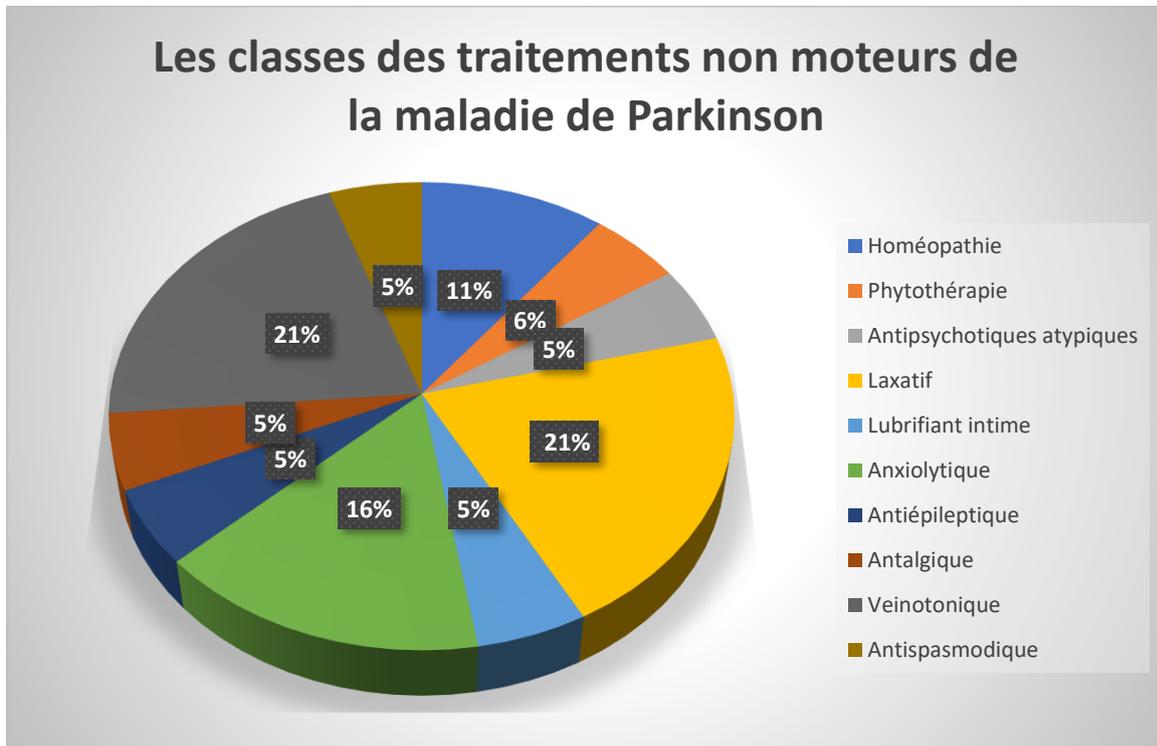


Figure 9 : Graphique représentant la part des classes pharmacologiques des traitements non moteurs de la maladie de Parkinson.

Ainsi, les classes pharmacologiques majoritairement prescrites sont les laxatifs et les veinotoniques (21%). Parmi les laxatifs, le macrogol est prescrit plus fréquemment (4 patients sur 9) témoignant bien la fréquence de la constipation chez les parkinsoniens. Concernant les veinotoniques, afin de lutter contre l'hypotension artérielle, (2 patients sur 9) ont des bas de contention et les 2 autres ont du Daflon® ou de Ginkor Fort®. Puis, prennent places les anxiolytiques (16%) avec l'alprazolam (1 patient sur 9) et le lorazépam (2 patients sur 9). Ensuite, l'homéopathie (11%) avec le Passiflora composé (1 patient sur 9) et l'Harpagophytum (1 patient sur 9). Enfin, sont retrouvés la phytothérapie (6%), les antipsychotiques atypiques (5%), le lubrifiant intime (5%), l'antiépileptique (5%), l'antalgique (5%) et l'antispasmodique (5%).

4.3. Discussion et limites de l'étude

Le choix thérapeutique du patient dépend de l'âge, du niveau de gêne fonctionnelle et du stade d'évolution de la maladie. Lorsque le patient n'a pas de gêne fonctionnelle, cela ne nécessite pas de traitement. Un IMAO-B est prescrit lorsque la gêne est modérée chez un sujet jeune ou en cas de manque d'efficacité avec les agonistes dopaminergiques [21]. Les agonistes dopaminergiques sont quand eux retrouvés chez le patient jeune n'ayant pas de contre-indication et en cas d'intolérance de la lévodopa. Concernant la lévodopa, elle est utilisée chez le patient de plus de 65 ans car elle induit moins de troubles cognitifs et psychiatriques que les agonistes dopaminergiques [21].

Ainsi, cette étude a permis d'analyser et de différencier les classes des divers médicaments prescrits chez les parkinsoniens. En comparant avec les recommandations, nous comprenons pourquoi nous retrouvons majoritairement de la lévodopa et des IMAO-B sur les ordonnances de l'étude.

Cependant, il existe des limites du fait du faible nombre de patients étudiés ainsi que de la difficulté parfois à classer un médicament qui serait prescrit pour un type de trouble précis. L'entretien au comptoir aurait permis au pharmacien de discuter avec le patient des troubles qu'il ressent et faciliter ce classement.

4.4. Exemple d'ordonnance pouvant être rencontrée au comptoir

Contexte : Monsieur G.T a contacté SOS médecins un samedi soir pour une gastro-entérite.

Il présente cette ordonnance à la pharmacie de garde ce jour.

Le pharmacien, grâce au dossier pharmaceutique (DP) accessible depuis la carte vitale, remarque que ce dernier a la maladie de Parkinson et que son traitement chronique est le suivant :

- Modopar[®] 62,5 (50mg/12,5mg)
- Requip[®] 1mg

Question : Est-il possible de délivrer cette ordonnance ?

Réponse : Non

Justification : Le pharmacien doit dans un premier temps analyser son historique ainsi que l'ordonnance présente. Il doit repérer les éventuelles interactions médicamenteuses en se rappelant des classes pharmacologiques et de leurs mécanismes d'action.

Ici, le métoclopramide (Pimpéran[®]) est un neuroleptique caché prescrit contre les nausées et vomissements. Il ne peut être délivré puisqu'il est contre indiqué dans la maladie de Parkinson. En effet, il va antagoniser les récepteurs dopaminergiques au niveau central et causer des effets secondaires extrapyramidaux aggravant ainsi la MP. De plus, il va y avoir un antagonisme réciproque entre ce médicament et le ropinirole (Requip[®]) et la lévodopa (Modopar[®]).

Ainsi, le pharmacien devra contacter le prescripteur et lui faire part de cette interaction médicamenteuse. Il pourra proposer la dompéridone qui a une action périphérique et qui ne passe que difficilement la BHE afin de remplacer le métoclopramide (Pimpéran[®]). Avec accord du médecin prescripteur et après inscription sur l'ordonnance, le pharmacien pourra délivrer ce médicament. Il rappellera au patient la posologie qui est de 1 comprimé 1 à 3x/j, 15 minutes avant les repas et également qu'il ne faudra pas dépasser une semaine d'utilisation sans avis médical.

5. CONCLUSION

Ainsi, la MP se caractérise par des troubles moteurs mais aussi des troubles non moteurs qui sont présents en amont et en aval de ceux-ci. Les troubles non moteurs sont divers et variés et contiennent parmi eux des troubles du système nerveux autonome : les troubles dysautonomiques. Ces derniers peuvent affecter le quotidien des patients et vont nécessiter une prise en charge associée à des conseils ainsi que des règles hygiéno-diététiques.

Le pharmacien devra faire un bilan et un rappel à chaque dispensation. Il rappellera l'importance de respecter les heures de prises du traitement, d'informer des éventuels effets indésirables, de ne pas interrompre son traitement même si des effets secondaires apparaissent.

En plus de ce rôle, le pharmacien devra veiller aux prescriptions contenant des médicaments contre les troubles moteurs et non moteurs mais aussi à l'OTC et aux pathologies aiguës pouvant apparaître en parallèle.

Le pharmacien d'officine est un maillon indispensable du système de soins. Il va permettre de limiter la survenue du risque iatrogène. Son principal but est de mettre en sécurité le patient tout en optimisant sa thérapeutique. Il doit repérer les situations à risque, évaluer l'observance et l'adhésion au traitement des patients tout en veillant à limiter l'automédication.

6. OPINION PERSONNELLE SUR LE SUJET

J'ai choisi ce sujet car la maladie de Parkinson est une pathologie qui a porté mon intérêt depuis la 3ème année de mes études de pharmacie lors d'un travail de recherche sur la Lévodopa avec mon binôme Yaye Kane.

Les troubles non moteurs et notamment les troubles dysautonomiques sont peu connus alors qu'ils peuvent altérer la vie quotidienne des patients. Il est donc nécessaire selon moi d'apporter une attention particulière au comptoir lorsque nous faisons face à un patient parkinsonien.

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Defebvre L. La maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens apparentés. Médecine nucléaire. juin 2007 ; 31(6) : 304-13.
2. Moisan F, Wanneveich M, Kab S, Moutengou E, Boussac-Zarebska M, Carcaillon-Bentata L, et al. Fréquence de la maladie de Parkinson en France en 2015 et évolution jusqu'en 2030. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire. 10 avr 2018 ; (8-9) : 131.
3. Dorsey E. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. Neurology. 2007 ; 68 : 384-6.
4. Tysnes O, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. J Neural Transm (Vienna). août 2017 ; 124(8) : 901-5.
5. Wakabayashi K, Tanji K, Odagir S, Yasuo M, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease and related neurodegenerative disorders. Mol Neurobiol. avr 2013 ; 47(2) : 495-508.
6. Goldman J, Guerra CM. Treatment of nonmotor symptoms associated with Parkinson disease. Neurol Clin. mai 2020 ; 38(2) : 269-92.
7. Mitchell A, Vaze A, Rao S. Clinical diagnosis of depression in primary care : a meta-analysis. Lancet. 2009 ; 374(9690) : 609-19.
8. Braak H. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2003. p. 24 (2) : 197-211.
9. Navntoft CA, Dreyer JK. How compensation breaks down in Parkinson's disease: Insights from modeling of denervated striatum. Mov Disord. mars 2016 ; 31(3) : 280-9.
10. Pfeiffer R. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. Parkinsonism & Related Disorders. janv 2016 ; 22(1) : 119-22.
11. Schapira A, Chaudhuri R, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. Nat Rev Neurosci. juill 2017 ; 18(7) : 430-50.
12. Antonini A, Colosimo C. A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. The PRIAMO. 2009 ; 24(11) : 1641-9.
13. Serratrice G, Verschueren A. Système nerveux autonome Autonomic nervous system. EMC Neurologie. févr 2005 ; 2(1) : 55-80.
14. Phillips C, Ower K. Anatomy of the Sympathetic and Parasympathetic Nervous System. Pain. 2019. 9-14 p. (Pain).
15. Neuroguru. Parkinson's Day [Internet]. Neuroguru. 2018 [cité 16 avr 2021]. Disponible sur : <https://bestneurologyhospital.wordpress.com/2018/04/12/parkinson-day/>
16. Palma J-A, Kaufmann H. Orthostatic Hypotension in Parkinson Disease. Clin Geriatr Med. févr 2020 ; 36(1) : 53-67.
17. Perez Lloret S, Rascol O. Factors related to orthostatic hypotension in Parkinson's disease. Parkinsonism & Related Disorders. juin 2012 ; 18(5) : 501-5.
18. Sprenger F, Poewe W. Management of Motor and Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. CNS Drugs. 21 mars 2013 ; 27 : 259-72.

19. Ferry M, VARIATION DE L'ÉQUILIBRE HYDRIQUE DE LA PERSONNE ÂGÉE. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2003 ; 17(4) : 205-88.
20. Roukain A, Pechère-Bertschi A. Hypotension artérielle : l'envers du décor. *Revue Med Suisse*. 2018 ;
21. Maertens de Noordhout A. Traitement de la maladie de Parkinson en 2009. *Rev Med Suisse*. 2009 ; 5 : 1650-5.
22. Baille G, Moreau C. Troubles ventilatoires dans la maladie de Parkinson : une atteinte méconnue mais pas sans conséquence. *Pratique Neurologique*. déc 2020 ; 11(4) : 221-6.
23. Dupouy J, Brefel-Courbon C. Autres prises en charge dans la maladie de Parkinson : psychologique, rééducative, éducation thérapeutique et nouvelles technologies. *La Presse Médicale*. mars 2017 ; 46(2) : 225-32.
24. Stocchi F, Torti M. Constipation in Parkinson's Disease. *International Review of Neurobiology*. 2017 ; 134 : 811-26.
25. Vassel P, Robain G, Pichon J, Chartier E, Ruffion A. TROUBLES VÉSICO-SPHINTÉRIENS DES SYNDROMES PARKINSONIENS. *Prog Urol*. 2007 ; 17 : 393-8.
26. Siegl E, Lassen B, Saxer S. Incontinence a common issue for people with Parkinson's disease. A systematic literature review. *Pflege Z*. sept 2013 ; 66(9) : 540-4.
27. Coon E, Low P. Thermoregulation in Parkinson disease. *Handb Clin Neurol*. 2018 ; 157 : 715-25.
28. Weil R, Schrag A, Warren J, Crutch S, Lees A, Morris H. Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain*. 1 nov 2016 ; 139(11) : 2827-43.
29. Malcher C, Oliveira K, Caldato M, Lobato B, Pedroso J, Scanavino M. Sexual Disorders and Quality of Life in Parkinson's Disease. *Sex Med*. févr 2021 ; 280.
30. Clark D, Eggenberger E. Neuro-ophthalmology of movement disorders. *Curr Opin Ophthalmol*. nov 2012 ; 23(6) : 491-6.
31. Traitement actuel de la maladie de Parkinson : difficultés et controverses [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 23 fév 2021]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2005/revue-medicale-suisse-18/traitement-actuel-de-la-maladie-de-parkinson-difficultes-et-controverses>
32. De Germa S, Montastruc J, Rousseau V, Cheban L, Bondon-Guitton E, Moulis F, et al. Atropinic (Anticholinergic) Burden in Parkinson's Disease. *Mov Disord*. 29 mars 2016 ; 31(5) : 632-6.
33. Antipsychotiques : Les points essentiels [Internet]. [cité 16 avr 2021]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antipsychotiques-les-points-essentiels>
34. Schönfeldt-Lecuona C, Kuhlwilm L, Cronmeyer M. Treatment of the neuroleptic malignant syndrome in international therapy guidelines : a comparative analysis. *Pharmacopsychiatry*. 53(2) : 51-9.
35. BACLOFENE ZENTIVA - VIDAL [Internet]. [cité 21 mar 2021]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/baclofene-zentiva-51947.html>

36. ANSM. Thérasus des interactions médicamenteuses. 2020 ; Disponible sur : [Base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr](http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr)
37. Inhibiteurs de recapture sérotonine (IRS) [Internet]. [cité 16 avr 2021]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-recapture-serotonine-irs>
38. TRAMADOL BIOGARAN - VIDAL [Internet]. [cité 16 avr 2021]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/tramadol-biogaran-16509.html>
39. Démystifier le syndrome (ou la toxicité) sérotoninergique. Canadian Family Physician. oct 2018 ; 64(10) : 422-30.
40. Triptans [Internet]. [cité 16 avr 2021]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/triptans>
41. Bien utiliser les macrolides - VIDAL [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/antibiotiques/familles/macrolides.html>
42. Fer - Complément alimentaire - VIDAL [Internet]. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/fer.html>
43. Montastruc J-L, Bondon-Guitton E, Abadie D, Lacroix I, Berreni A, Pugnet G, et al. Pharmacovigilance, risks and adverse effects of self-medication. Therapie. avr 2016 ; 71(2) : 257-62.
44. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. Lancet. 4 janv 2003 ; 361(9351) : 51-9.
45. Pseudoéphédrine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 4 juin 2021]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/>
46. Muche-Borowski C, Kopp M, Reese I, Sitter H, Werfel T, Schäfer T. Allergy prevention. Dtsch Arztebl Int. sept 2009 ; 106(39) : 625-31.
47. Buysse D. Insomnia. JAMA. févr 2013 ; 309(7) : 706-16.
48. DONORMYL 15 mg cp efferv séc - VIDAL [Internet]. [cité 4 juin 2021]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/medicaments/donormyl-15-mg-cp-efferv-sec-5535.html>
49. Clere N. Prise en charge du mal des transports à l'officine. Actualités Pharmaceutiques. janv 2014 ; 53(532) : 41-3.
50. NAUSICALM [Internet]. VIDAL. [cité 6 juin 2021]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/>
51. Nos missions - Médicaments à base de plantes et huiles essentielles - ANSM [Internet]. [cité 16 juin 2021]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles>
52. Phytothérapie : les plantes de A à Z [Internet]. VIDAL. [cité 16 juin 2021]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/>
53. Millepertuis - Phytothérapie [Internet]. VIDAL. [cité 16 juin 2021]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/>
54. Effets indésirables [Internet]. [cité 16 juin 2021]. Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/67-pharmacologie/medicaments-alternatifs/medecines-dites-douces/164-toxicite>

8. ANNEXES

Annexe 1 : Fiche pratique reprenant les interactions médicamenteuses des traitements OTC et non OTC de la maladie de Parkinson

POINTS D'ATTENTION SUR LES TRAITEMENTS OTC ET NON OTC DES PATIENTS PARKINSONIENS

INTERACTIONS NON OTC = sur ordonnance

« CONTEXTE » :	TRAITEMENT 1	+	TRAITEMENT 2	=	RISQUE	→	CONDUITE A TENIR
Vomissements	Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, pramipexole, rasagiline, ropinirole, rotigotine, selegiline, tolcapone)		Neuroleptiques antiémétiques (métoclopramide, alizapride, métopimazine)		CONTRE INDICATION : Antagonisme d'action		Proposer au prescripteur un autre antiémétique dénué d'effets extrapyramidaux adapté au patient ex : dompéridone
Dépression			Antidépresseurs tricycliques alpha bloquants (amitryptiline, doxépine, nortryptiline) Antidépresseurs d'action centrale (mirtazapine, miansérine)		A PRENDRE EN COMPTE : Hypotension potentialisée Majoration de la dépression centrale Aggravation des troubles dysautonomiques		Evaluer la tolérance et si nécessaire proposer au prescripteur une autre classe d'antidépresseur adaptée au patient ex : ISRS : citalopram, escitalopram IRSNa : duloxétine, venlafaxine
Hyperhidrose	Antiparkinsoniens anticholinergiques (biperidène, trihexyphénydyle, tropatépine)		Anticholinergiques utilisés dans l'hyperhidrose (glycopyrolate, l'oxybutyline, propanthéline)		A PRENDRE EN COMPTE : Majoration des effets anticholinergiques (bouche sèche, perte goût, étourdissement) Aggravation des troubles dysautonomiques		Evaluer la tolérance et si nécessaire proposer au prescripteur un autre traitement adapté au patient ex : Injections de toxine botulique (botox), ionophorèse et chirurgie en dernier recours

INTERACTIONS OTC = accès direct

« CONTEXTE » :	TRAITEMENT 1	+	TRAITEMENT 2	=	RISQUE	→	CONDUITE A TENIR
Allergies	Antiparkinsoniens anticholinergiques (biperidène, trihexyphénydyle, tropatépine)		Antihistaminiques (cétirizine, levocetirizine, oxotémazine, prométhazine, bromphéniramine, cyproheptadine, dexchlorphéniramine, méclozine)		A PRENDRE EN COMPTE : Effets indésirables : vision floue, sécheresse des muqueuses et de la peau, rétention urinaire, constipation, augmentation du rythme cardiaque, confusion, désorientation, épilepsie Aggravation des troubles dysautonomiques		Evaluer la tolérance et si nécessaire proposer un autre antihistaminique adapté au patient ex : loratadine ou de l'homéopathie Ex : Pollens 15 CH + Apis Mélifica 9CH + Poumon Histamine 15CH
Insomnies	Antiparkinsoniens anticholinergiques (biperidène, trihexyphénydyle, tropatépine)		Hypnotique (doxylamine)		Aggravation des troubles dysautonomiques		Evaluer la tolérance et si nécessaire proposer des compléments alimentaires et tisanes à base de mélatonine, valériane, houblon, mélisse, aubépine ou de l'homéopathie : Coffea Cruda 9 CH, Ignatia Amara 4DH
Mal de transports	Antiparkinsoniens anticholinergiques (biperidène, trihexyphénydyle, tropatépine)		Antihistaminiques H1 (diméthylhydrate)				Evaluer la tolérance et si nécessaire proposer des compléments alimentaires à base de gingembre ou de l'homéopathie ex : Coccus Indicus
Rhume	MAO-B (rasagiline, sélégriline, safinamide) Agoniste dopaminergique (bromocriptine) Précurseur dopaminergique (lévodopa)		Vasokonstricteur décongestionnant (pseudoéphédrine)		A PRENDRE EN COMPTE Effets indésirables : fièvre, épilepsie, HTA, étourdissement Aggravation des troubles dysautonomiques		Evaluer la tolérance du patient et si nécessaire proposer des compléments alimentaires à base d'eucalyptus des sprays décongestionnants : ex : Spray Nasal Bio Respiratoire Puresentiel ou de l'homéopathie ex : Coryzalia

Annexe 2 : Historique des patients

Patient 1 :

Traitements des troubles moteurs :

AZILECT 1MG CPR BT30
MODOPAR 125MG GELU FL 60
RASAGILINE MYL 1MG CPR BT30

Traitement des troubles non moteurs :

HARPAGOPHYTUM 9CH GR. TB BO

Patient 2 :

Traitements des troubles moteurs :

MODOPAR 125MG GELU FL 60
MODOPAR 62,5 (50mg/12,5mg)

Traitement des troubles non moteurs :

PASSIFLORA COMP. TU. GRAN BOI

Patient 3 :

Traitements des troubles moteurs :

RIVASTIGMINE MYP 9,5MG/24H D30
MODOPAR 125MG GELU FL 60
MODOPAR 125MG DISPERS CPR FL60

Traitement des troubles non moteurs :

QUETIAPINE MYL 50MG LP BT30CP

Patient 4 :

Traitements des troubles moteurs :

AZILECT 1MG CPR BT30
MODOPAR 62,5 (50mg/12,5mg)
RASAGILINE MYL 1MG CPR BT30

Traitements des troubles non moteurs :

MACROGOL 4000 MYL
MONASENS INTIME LUBRIF
ALPRAZOLAM MYL 0,50MG

Patient 5 :

Traitement des troubles moteurs :

AZILECT 1MG CPR BT30

Traitement des troubles non moteurs : /

Patient 6 :

Traitements des troubles moteurs :

MODOPAR 62,5 (50mg/12,5mg) Gél Fl/60
AZILECT 1MG CPR BT30

Traitement des troubles non moteurs :

DOLIPRANE 1G CPR BT30

Patient 7 :

Traitements des troubles moteurs :

MODOPAR 62,5 (50mg/12,5mg)
RASAGILINE MYL 1MG CPR BT30
AZILECT 1MG CPR BT30

Traitements des troubles non moteurs :

DAFLON 500MG CPR BT60
CH/VARISAN2 PASSO N BLEU/CHINE 3
FRACTION FLAV.MYP 500MG
SIGVARIS INST CO2 Chauss noir N lge

Patient 8 :

Traitement des troubles moteurs :

AZILECT 1MG CPR BT30

Traitements des troubles non moteurs :

MACROGOL 4000 MYL

TRIMEBUTINE 200MG SANDOZ CPR 30

Patient 9

Traitements des troubles moteurs :

REQUIP 1MG

ROPINIROLE MYL 1MG CPR FL21

Traitements des troubles non moteurs :

TEMESTA 2,5MG

RIVOTRIL 2,5MG/ML

MACROGOL 4000

GINKOR FORT GELU BT60

EUPHYTOSE 180 CPS

LORAZEPAM MYL 2,5MG C

DYNAVEN PURE 2 Chauss transp bge bron N lg

FORLAX 10G BUV PDR SACH 20



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : BENJELKOUN NADA INE : 0909040617C

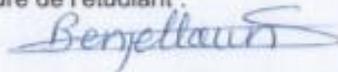
Date, heure et lieu de soutenance :

Le 25 / 10 / 2021 à 18 h 15 .. Amphithéâtre ou salle : Cnie

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



Avis du directeur de thèse

Nom : CUVELIER

Prénom : ELODIE

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 15/09/21

Signature: 



Avis du président du jury

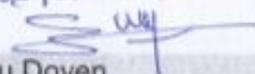
Nom : SIMON

Prénom : NICOLAS

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 15/09/21

Signature: 

Décision du Doyen

- Favorable
 Défavorable

Le 18/9/21

Le Doyen 
B. DÉCANDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : BENJELLOUN TASSI

Prénom : Nada

Titre de la thèse : La prise en charge des troubles dysautonomiques de la maladie de Parkinson en officine

Mots-clés : maladie de Parkinson, troubles dysautonomiques, troubles non moteurs, conseils, automédication, OTC, interactions médicamenteuses, pharmacien d'officine

Résumé :

La maladie de Parkinson est caractérisée par la présence de troubles moteurs mais également de troubles non moteurs qui peuvent apparaître en amont et en aval de ceux-ci.

Les troubles dysautonomiques sont des troubles du système nerveux autonome appartenant aux troubles non moteurs. Ils sont peu connus du grand public alors qu'ils ont un impact considérable sur la qualité de vie des patients.

Une prise en charge médicamenteuse associée à des conseils adéquats ainsi que des règles hygiéno-diététiques sont donc nécessaires. Il s'agit du rôle du pharmacien d'officine qui devra aussi veiller aux interactions médicamenteuses entre les médicaments des troubles moteurs et non moteurs. Il doit être vigilant lors de la délivrance de médicaments sans ordonnance et prendre en compte les pathologies aiguës pouvant exister en parallèle.

Etant un maillon indispensable au système de soin, le pharmacien d'officine contribue à limiter le risque iatrogène, à veiller à la sécurité du patient tout en optimisant sa thérapeutique.

Membres du jury :

Président :

Monsieur Nicolas Simon, Professeur des Universités et Praticien Hospitalier, *Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Directeur de thèse et assesseur :

Madame Elodie Cuvelier, Assistante Hospitalo-Universitaire, *Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille, Université de Lille, Centre Hospitalier Universitaire de Lille*

Membres extérieurs :

Madame Eugénie Mutez, Neurologue, *Hôpital Roger Salengro à Lille*

Madame Hélène Brocaïl, Docteur en pharmacie, Titulaire d'officine et maître de stage, *Pharmacie de la Rhônelle à Marly*