



Prévention du risque associé à l'automédication du sujet atteint de la maladie de Parkinson : réalisation et évaluation de fiches à destination des patients et des pharmaciens d'officines

Thomas Brandone

► To cite this version:

Thomas Brandone. Prévention du risque associé à l'automédication du sujet atteint de la maladie de Parkinson : réalisation et évaluation de fiches à destination des patients et des pharmaciens d'officines. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02164928

HAL Id: dumas-02164928

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02164928>

Submitted on 25 Jun 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE
21 Juin 2019

PAR

Monsieur Thomas BRANDONE

Né le 05 juin 1994 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**Prévention du risque associé à l'automédication du sujet atteint de la
maladie de Parkinson :
Réalisation et évaluation de fiches à destination des patients et des
pharmaciens d'officines.**

Membres du Jury de la Thèse :

Président :
Pr HONORÉ Stéphane

Membres :
Dr HACHE Guillaume
Dr DE LECLUSE Valérie



THESE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE
21 juin 2019

PAR

Monsieur Thomas BRANDONE

Né le 05 juin 1994 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**Prévention du risque associé à l'automédication du sujet atteint de la
maladie de Parkinson :
Réalisation et évaluation de fiches à destination des patients et des
pharmaciens d'officines.**

JURY :

Président :

Pr HONORE Stéphane

Membres :

Dr HACHE Guillaume

Dr DE LECLUSE Valérie

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE
--

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS. »

Remerciements :

En premier lieu j'aimerais remercier mon président de Jury, Monsieur Stéphane HONORÉ, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse. Soyez assuré de mon grand respect et de ma profonde reconnaissance.

À mon directeur de thèse, Monsieur Guillaume HACHE,
Pour avoir accepté la direction de ma thèse et pour avoir initié et encadré ce travail.
Votre professionnalisme et votre encadrement méticuleux à chaque étape m'ont profondément aidé. Merci aussi pour la richesse de votre enseignement durant les mois que j'ai eu la chance de passer à vos côtés à l'hôpital.

À Madame Valérie DE LECLUSE, un grand merci pour avoir accepté de siéger dans ce jury, cela représente beaucoup pour moi. Merci aussi et surtout pour la disponibilité dont vous avez fait preuve à l'officine en me formant et en m'ouvrant la porte de chaque étape de votre pratique professionnelle. Je mesure chaque jour l'importance de votre enseignement et je vous en serai toujours reconnaissant.

Merci à Danièle RIBES pour votre confiance et vos précieux conseils, qui m'ont permis de progresser un peu plus chaque jour. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

À toute l'équipe de la pharmacie du Grand Pavois, Marie-Christine, Philippe, Maria, Laetitia vous m'avez tous accueilli avec tant de gentillesse et de patience ! Merci pour vos conseils et votre accompagnement.

Prévention du risque associé à l'automédication du sujet atteint de la maladie de Parkinson :

Réalisation et évaluation de fiches à destination des patients et des pharmaciens d'officines.

Introduction	14
I - L'Automédication	15
1) Définition de l'automédication.....	15
2) Le marché de l'automédication.....	15
3) Les principales indications de l'automédication.....	17
4) Les atouts de l'automédication	20
5) Les dangers de l'automédication.....	22
6) Comment bien pratiquer l'automédication ?.....	23
II – La maladie de Parkinson.....	29
1) Epidémiologie	29
Prévalence :	30
Incidence :	31
Age de début :	31
Aspects socio-économiques :	32
2) Physiopathologie et système dopaminergique	32
Le fonctionnement neurologique normal :	32
Système dopaminergique :	33
Les lésions dopaminergiques :	36
Les lésions non dopaminergiques :	36
3) Diagnostic.....	37
4) Stratégie thérapeutique non médicamenteuse.....	39
La chirurgie	39
La kinésithérapie.....	40
L'orthophonie	40
L'ergothérapie	40
5) Stratégie thérapeutique médicamenteuse.....	42
L-DOPA.....	42
Les agonistes dopaminergiques en administration orale ou transdermique :	43
Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 - 13385 Marseille cedex 05 - France	11
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 - Fax : +33 (0)4 91 80 26 12	

Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (ICOMT).....	43
IMAO-B :	44
Anticholinergiques antiparkinsoniens :	44
Amantadine :	45
Stratégie de seconde ligne :	45
6) <i>Les facteurs de risque d'iatrogénie chez la personne atteinte de la maladie de Parkinson</i>	47
a) L'âge	47
b) Dénutrition	48
c) Modifications pharmacocinétiques	49
d) Polymédication.....	51
III- Sécurisation de la dispensation de médicaments en libre accès par le pharmacien d'officine, et sensibilisation du patient atteint de Syndromes Parkinsoniens	52
1) <i>Identification des substances à risque</i>	52
A) Rhume / Nez bouché	52
B) Manifestations allergiques-Insomnie-Mal des transports	53
C) Rhinite allergique	55
D) Nausées/Vomissements.....	56
E) Carence en Fer	56
F) Carence en Vitamine B6.....	57
G) Alopécie androgénique.....	57
H) Phytothérapie.....	58
2) <i>Réalisation et évaluation de ces fiches préventives</i>	59
1) Fiche Patient.....	59
2) Fiche pharmacien	63
Conclusion	70

Préambule

Au cours de ma 5^{ème} année de pharmacie, j'ai réalisé un stage hospitalo-universitaire à l'hôpital de la Timone et j'ai pu contribuer à des activités de pharmacie clinique auprès des patients hospitalisés dans le service de Neurologie – pathologie du Mouvement, centre expert et de coordination inter-régional pour la maladie de Parkinson. Ce travail s'inscrit dans les démarches de promotion du bon usage des produits de santé et de prévention du risque iatrogène, chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

Introduction

Selon l'INSEE au 1^{er} janvier 2050, en supposant que les tendances démographiques récentes se maintiennent, la France métropolitaine comptera 70,0 millions d'habitants, soit 9,3 millions de plus qu'en 2005. La population augmenterait sur toute la période, mais à un rythme de moins en moins rapide. En 2050, un habitant sur trois serait âgé de 60 ans ou plus, contre un sur cinq en 2005. En 2050, 22,3 millions de personnes seraient âgées de 60 ans ou plus contre 12,6 millions en 2005, soit une hausse de 80 % en 45 ans. (1)

Nous savons que la maladie de Parkinson est étroitement liée à l'âge. Nous pouvons donc nous attendre à une augmentation significative du nombre de patients atteints de la maladie de Parkinson. La question de la pratique de l'automédication chez ces patients est donc légitime.

Selon une étude menée par l'IPSOS, 8 Français sur 10 ont pratiqué l'automédication pour un problème de santé bénin au cours de l'année 2017.

Les deux principales raisons évoquées par les Français pour expliquer leur recours à l'automédication sont : éviter de voir le médecin (46%) et le fait qu'il s'agisse de médicaments qu'ils prennent depuis longtemps (43%). La quasi-totalité des Français (97%) se sent à l'aise avec l'automédication, 47% déclarant même être tout à fait à l'aise. (2)

Alors que l'autorité de la concurrence a, une nouvelle fois, proposé l'ouverture du monopole pharmaceutique et la distribution des médicaments de médication officinale dans la grande distribution, il est important de rappeler que le médicament, même en libre accès et disponible sans ordonnance n'est pas un bien de consommation courante. Bien au contraire, dans le cadre de la maladie de Parkinson la pratique de l'automédication se révèle être potentiellement dangereuse. Il est donc essentiel de sécuriser la dispensation par les pharmaciens d'officine de ces médicaments et leur utilisation par les patients atteints de Syndrome Parkinsonien.

Dans un premier temps nous allons faire un état des lieux du marché de l'automédication en France. Dans un second temps, nous allons présenter la maladie de Parkinson et les stratégies thérapeutiques associées. Enfin, nous présenterons l'outil développé pour sensibiliser les patients et les pharmaciens d'officine au risque d'iatrogénie médicamenteuse évitable causée par un usage inapproprié de médicaments en libre accès, dans le cadre du traitement de la maladie de Parkinson.

I - L'Automédication

1) Définition de l'automédication

L'automédication est définie par le Conseil National de l'Ordre des Médecins comme l'utilisation, hors prescription médicale, par des personnes, pour elles-mêmes ou pour leurs proches et de leur propre initiative, de médicaments considérés comme tels et ayant reçu l'AMM, avec la possibilité d'assistance et de conseils de la part des pharmaciens. Cette définition a été retenue par le Comité permanent des médecins européens. Les médicaments délivrés en automédication sont soumis, comme tous les médicaments, à une autorisation de mise sur le marché (AMM). Celle-ci est délivrée par le Directeur Général de l'ANSM, après évaluation par une commission d'experts.

Les médicaments d'automédication sont des médicaments disponibles sans ordonnance, librement et directement accessibles devant le comptoir de la pharmacie, dans un espace spécialement identifié de l'officine : ces médicaments sont dits de médication officinale ; leur vocation est de soigner des symptômes courants, sur une courte période. On peut citer par exemple, les douleurs légères à modérées, la fièvre, le rhume, les maux de gorge, l'herpès labial, le reflux gastro-œsophagien occasionnel... Les médicaments de médication officinale sont inscrits sur une liste établie par l'ANSM. Ils peuvent faire l'objet de communication auprès du grand public seulement après autorisation de l'ANSM.

La notion d'automédication est absente du Code de la Santé Publique. Pour autant le médicament en libre accès doit présenter un certain nombre de critères préalablement à sa mise à disposition :

- Le médicament, et en particulier son rapport bénéfice-risque, doit être adapté à une utilisation sans avis médical préalable,
- La pathologie ciblée par le médicament doit être courante et bénigne. Elle peut être chronique, initialement diagnostiquée par un médecin mais elle ne doit pas exiger de suivi médical particulier,
- Le conditionnement, la posologie mais aussi les mentions de l'étiquetage et de la notice, doivent être adaptés au cadre de l'automédication ; le patient doit clairement être averti de la nécessité de consulter un médecin si certains symptômes persistent ou apparaissent

2) Le marché de l'automédication

Il est établi que les Français sont de grands consommateurs de médicaments. Comme le montre le tableau ci-dessous, les Français ont consommé en 2009, 626 \$USA PPA par tête.

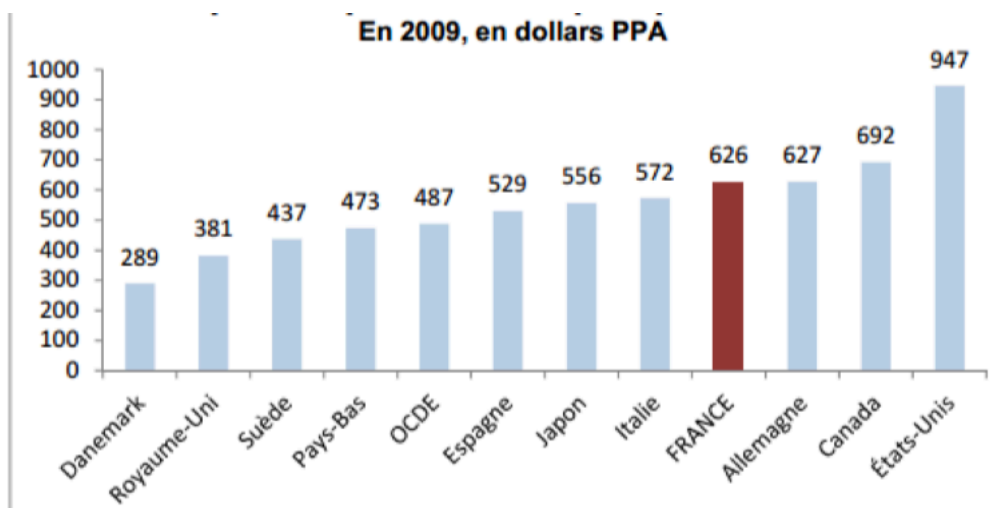


Figure 1 : Dépenses pharmaceutiques par habitant (Source UFC-Que choisir/OCDE 2009)

Si l'on mesure la part des médicaments sans ordonnance dans les dépenses pharmaceutiques totales, on s'aperçoit que les Français se retrouvent proche du bas du classement avec 6,4% des dépenses totales, loin de certains de nos voisins Européens comme le Royaume Uni ou la suisse qui affichent respectivement une part des spécialités sans ordonnance de 12, 5% voire 18,3 %. Cette spécificité s'explique majoritairement par l'essence même de notre système de santé qui oriente les Français vers des médicaments remboursés par la sécurité sociale.

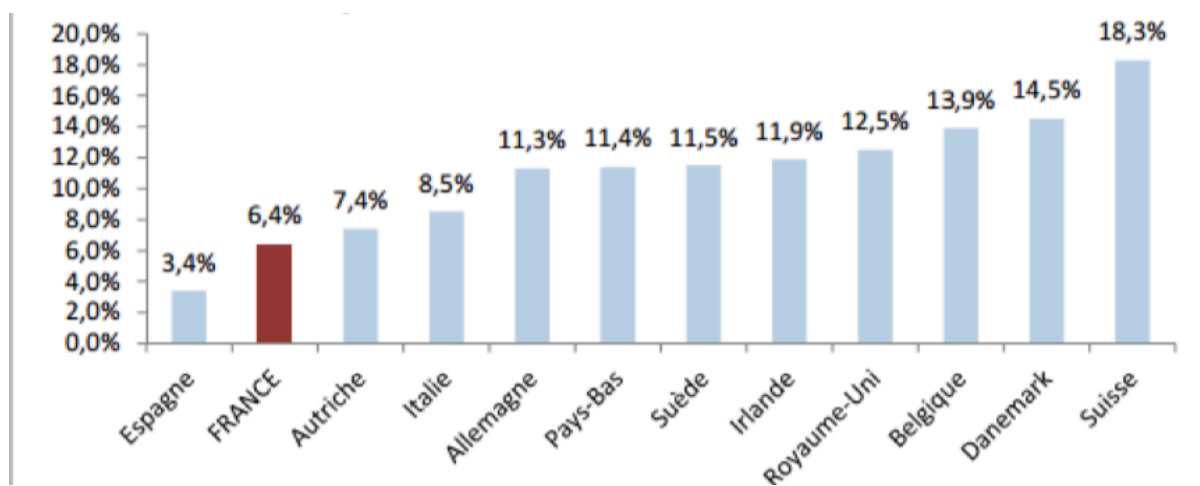


Figure 2 : Part des spécialités sans ordonnance dans les dépenses totales de médicaments (Source UFC-Que choisir/AESGP 2009)

3) Les principales indications de l'automédication

Les Français cherchent à devenir acteurs de leur santé et cette volonté a tendance à s'accroître : l'automédication fait bien sûr partie intégrante de ce mouvement d'autonomisation. Les médicaments accessibles sans prescription médicale sont destinés à soigner des symptômes courants, pendant une courte période, sans l'intervention d'un médecin. Le pharmacien doit donc les délivrer en appliquant pleinement son rôle de conseil.

Une étude (3) réalisée par l'Ifop pour Biogaran du 17 au 19 juillet 2012 par questionnaire auto-administré en ligne, sur un échantillon de 1203 personnes représentatif de la population française âgée de 18 ans et plus, permet d'apprécier la façon dont les français se comportent vis-à-vis de l'automédication. Il en ressort que pour remédier aux pathologies qui les affectent, les français ont le plus souvent recours à l'armoire à pharmacie (37%), avant de consulter leur médecin afin d'avoir une prescription médicale (35%) ou de demander conseil à leurs pharmaciens (29%). 1 Français sur 2 déclare ainsi acheter occasionnellement des médicaments sans ordonnance.

Pour les Français, les avantages que représente l'automédication sont :

- Le gain de temps (79%)
- La liberté dans le choix des médicaments (58%)
- La limitation des dépenses de santé et l'amélioration de la situation financière de l'assurance maladie (75%)

Les Français sont conscients des dangers que représente l'utilisation mal appropriée d'un médicament (30%) ou encore le surdosage (24%) Cependant bien qu'ils en soient conscients, puisque dans 37% des cas il n'y a aucune intervention d'un professionnel de santé, il apparaît essentiel de les sensibiliser aux risques qu'ils encourent.

Mais quelles sont les principales indications de l'automédication ?

Une enquête réalisée auprès de 982 individus en 2002 par DGS/CSA-TMO (4) santé permet d'apprécier les principales indications de l'automédication.

« DE QUEL(S) TYPE(S) DE MEDICAMENTS S'AGISSAIT-IL ? »

<i>Pour vous-même ?</i>	<i>Pour un adulte de 15 ans et plus ?</i>	<i>Pour un enfant de moins de 15 ans ?</i>
40% anti-douleur/antalgique	39% anti-douleur/antalgique	28% anti-tussif
21% anti-rhume/anti-grippal	15% anti-rhume/anti-grippal	23% antipyrétique
17% anti-migraineux	14% anti-tussif	19% anti-douleur/antalgique
16% anti-tussif	12% médicament pour la gorge	14% anti-rhume/anti-grippal
15% anti-inflammatoire	12% anti-migraineux	11% anti-diarrhéique
14% médicament pour la gorge	10% anti-inflammatoire	
11% anti-pyrétique		

Base : ensemble des individus (982)

Enquête DGS/CSA-TMO santé – octobre 2002

Figure 3 : Enquête DGS/CSA-TMO santé 2002

Il ressort de cette étude que les douleurs sont les principales raisons du recours à l'automédication, suivies de près par le recours aux anti-rhumes, anti-grippaux et anti-tussifs.

Une autre étude a été réalisée par Pharmastat qui est un réseau fondé en coopération avec la FSPF (Fédération des Syndicats Pharmaceutiques de France).

Ce réseau regroupe plus de 14 000 pharmacies sur l'ensemble du territoire, soit plus de 60% des pharmacies françaises qui transmettent de façon anonyme l'ensemble de leurs données de ventes.

Pharmastat a ainsi pu analyser les ventes de médicaments en libre accès.

	millions d'euros	Chiffre d'affaires (Prix Public observé)					
		Nov'18		Jan à nov'18		CMA nov'18	
Total des ventes		155	-6,6%	1 749	-5,0%	1 953	-6,0%
Antalgiques Generaux	14	+5,5%		160	-6,6%	178	-7,8%
Antigrippaux	19	+1,4%		133	-10,9%	162	-13,0%
Produits Pour Le Phar	15	-2,0%		137	-4,5%	159	-6,2%
Antitussifs	11	-0,8%		102	-7,9%	121	-10,9%
Antalgiques Musculaire	8	-0,3%		104	-1,2%	112	-2,3%
Antivariqueux	7	-8,8%		90	-9,0%	98	-9,0%
Antidiarrheiques	7	+1,1%		82	+1,6%	92	+0,4%
Anti-Tabac	2	-74,1%		80	-15,8%	89	-14,4%
Sedatifs	6	-7,6%		72	-5,1%	79	-5,3%
Laxatifs	5	-7,0%		56	-3,6%	62	-3,7%
Affichage Total (10)	95	-7,7%		1 017	-6,7%	1 151	-7,9%
Total Autres (65)	60	-4,6%		732	-2,5%	802	-3,2%

	millions d'unités	Unités					
		Nov'18		Jan à nov'18		CMA nov'18	
Total des ventes		26	-3,3%	285	-4,4%	319	-5,7%
Antalgiques Generaux	5	+5,6%		52	-2,9%	58	-4,0%
Antigrippaux	3	+1,4%		19	-12,7%	23	-15,4%
Produits Pour Le Phar	3	-3,3%		25	-6,0%	29	-7,7%
Antitussifs	2	-2,0%		23	-7,6%	27	-10,5%
Antalgiques Musculaire	1	-1,0%		13	-1,7%	15	-3,0%
Antivariqueux	1	-9,4%		8	-9,7%	9	-9,9%
Antidiarrheiques	1	-0,1%		14	+1,4%	15	+0,2%
Anti-Tabac	0	-67,1%		4	-14,0%	4	-12,9%
Sedatifs	1	-6,9%		14	-4,1%	16	-4,2%
Laxatifs	1	-7,4%		10	-4,3%	11	-4,4%
Affichage Total (10)	17	-2,1%		182	-5,4%	206	-6,9%
Total Autres (65)	8	-5,7%		103	-2,7%	113	-3,3%

Figure 4 : Pharmastats: chiffres d'affaire OTC

Nous pouvons constater que les principales raisons de l'automédication sont : la douleur, les troubles ORL, les troubles digestifs, les troubles circulatoires.

a- La douleur

La douleur est une sensation désagréable et une expérience émotionnelle en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans des termes évoquant une telle lésion (**Association internationale pour l'étude de la douleur**) Il existe plusieurs types de douleurs tels les maux de tête, les douleurs dentaires, les courbatures ou les règles douloureuses. Leurs origines sont variées. La douleur et la fièvre sont des mécanismes utiles car elles sont un vrai signal d'alarme. Il ne faut donc pas les ignorer.

L'une des principales difficultés de la prise en charge de la douleur est son diagnostic : en effet la douleur est difficilement mesurable de manière précise. Si les douleurs aiguës sont le plus souvent traitables, la suppression complète des douleurs chroniques s'avère plus complexe.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a établi une échelle d'emploi des analgésiques selon l'intensité de la douleur évaluée.

- Dans une officine, les médicaments vendus en libre accès sont exclusivement des **antalgiques de palier I** : ce sont des antalgiques non opioïdes, ils ont la puissance antalgique la plus faible. Ils sont utilisés pour traiter les douleurs légères à modérées. On y retrouve le paracétamol et les AINS (anti inflammatoire non stéroïdiens)

- **Les antalgiques de palier II**

Sont dits "centraux" ou "morphiniques faibles", car ils sont actifs sur la perception de la douleur au niveau cérébral.

Ils sont utilisés seuls (par exemple le Tramadol), ou en association avec les analgésiques de palier I (par exemple codéine-paracétamol).

- **Les antalgiques de palier III**

Ils regroupent les agonistes morphiniques forts. On distingue le niveau 3a quand les agonistes morphiniques forts sont administrés par voie orale et le niveau 3b quand ils le sont par voie parentérale ou centrale.

Les antalgiques de paliers II et III ne sont délivrés que sur prescription médicale. Le patient devra être vigilant et consulter un médecin si la douleur persiste/s'intensifie ou si la fièvre augmente. Le pharmacien d'officine, de par son devoir de conseil, devra donc attirer l'attention du patient sur ces points. Les antalgiques sont la classe de médicaments la plus vendue en automédication. Chaque année chaque Français en consomme 4 boîtes remboursées par la sécurité sociale et près de 2 boîtes en automédication. (5)

b- Les troubles digestifs

Les troubles digestifs sont des motifs fréquents de recherche de conseil à l'officine.

Parmi eux on retrouve le plus souvent : les reflux gastro-œsophagiens, la diarrhée, la constipation, les hémorroïdes. Ces pathologies, le plus souvent bénignes, apparaissent en principe brutalement. Généralement de courte durée, ces troubles peuvent parfois durer. Les symptômes qu'ils engendrent sont invalidants et ont un réel impact sur la qualité de vie du patient. Ce dernier cherchera donc à se soulager rapidement et se tournera donc facilement vers l'automédication.

La plupart des troubles digestifs pourront ainsi être soulagés à l'aide de produits en libre accès. Si les troubles ne cèdent pas au traitement proposé, le pharmacien orientera alors le patient vers un médecin.

c- Les troubles ORL

Multiplés et souvent saisonniers, les troubles ORL sont un motif fréquent de recours à l'automédication. Les pharmaciens d'officine sont donc souvent confrontés aux plaintes des patients atteints de pathologies ORL.

Parmi elles, nous retrouvons le plus fréquemment : les rhinites, le rhume, les otites, les maux de gorge, les toux (grasse, sèche).

d- Les troubles circulatoires

Les personnes âgées sont fréquemment confrontées aux troubles circulatoires du fait de la diminution de leur activité physique et de la baisse de tonicité des veines

e- Les troubles du sommeil

Les troubles du sommeil sont des motifs fréquents de recherche de l'automédication.

Impactant souvent fortement la qualité de vie, ils peuvent apparaître lorsque le sujet connaît des bouleversements dans sa vie quotidienne. L'âge est également un facteur déclenchant des troubles du sommeil, la qualité et la quantité du sommeil évoluant.

Il existe plusieurs facteurs qui peuvent expliquer la fréquence plus élevée de troubles du sommeil :

- Les pathologies : douleurs articulaires, ostéoporose, troubles respiratoires, troubles cardiaques, anxiété, dépression, syndrome des jambes sans repos
- Certains traitements médicamenteux pouvant entraîner des insomnies
- Le changement de rythme de vie (retraite, manque d'activité physique)

De par l'impact que ces troubles ont sur le quotidien, la personne qui y est confrontée a souvent recours, en première intention, à l'automédication.

4) Les atouts de l'automédication

Bien qu'il présente des risques, le recours à une automédication bien maîtrisée présente aussi de nombreux atouts. La vente de médicaments hors prescription présente des avantages tant pour les pouvoirs publics que pour le patient :

- L'intérêt est tout d'abord économique : il est incontestable que la pratique de l'automédication est avantageuse pour les pouvoirs publics puisque ces achats, non remboursés par la sécurité sociale car hors prescription, restent à la seule charge du consommateur.
- L'intérêt est aussi thérapeutique : le consommateur se retrouve acteur de sa propre santé, il prend en charge ses « pathologies » courantes et bénignes, sans devoir prendre rendez-vous avec un médecin, tout en bénéficiant du conseil avisé et sécurisé d'un professionnel de santé : le pharmacien d'officine. Outre le gain de temps dans la prise en charge d'un trouble qui le gêne, le patient peut ainsi choisir librement son traitement. Cela permet la « responsabilisation » du patient qui est désormais libre du choix du médicament qu'il souhaite acheter pour se soigner.
- La mise en place de médicaments en libre accès pour soulager certaines pathologies permet également un désencombrement des services de soin. En effet, les patients ne sont plus obligés d'aller consulter un médecin pour des pathologies bénignes afin d'obtenir une prescription médicale. Il est maintenant également possible d'être pris en charge, sous la surveillance d'un professionnel de santé, par le pharmacien d'officine, sans rendez-vous.
- Légalement, une officine est obligée d'afficher les prix des médicaments en libre accès. Le prix des médicaments en libre accès n'est pas fixe, à la différence des médicaments sur prescription médicale obligatoire. Le patient peut alors comparer les prix d'une officine à l'autre ce qui crée une concurrence et par conséquent une baisse du prix des produits.

Une étude réalisée par IMS Health et publiée dans le magazine « Actualités pharmaceutiques » en mars 2006 a permis de nous éclairer sur les principales raisons de l'achat de produits d'automédication. Il en ressort que le manque de temps pour aller voir le médecin (23%), le prix raisonnable (14%) et l'efficacité antérieure (34%) sont les principales raisons du recours à l'automédication.

De ce fait, beaucoup de personnes prennent l'initiative de consommer des médicaments sans réel avis d'un professionnel de santé, ce qui peut être source de danger. Le pharmacien aura donc un rôle essentiel pour sécuriser la dispensation de ces médicaments.

Hiérarchisez par ordre décroissant d'importance les raisons d'achat de produits d'automédication (1 étant la raison principale d'achat, 6 la raison d'achat la moins importante)

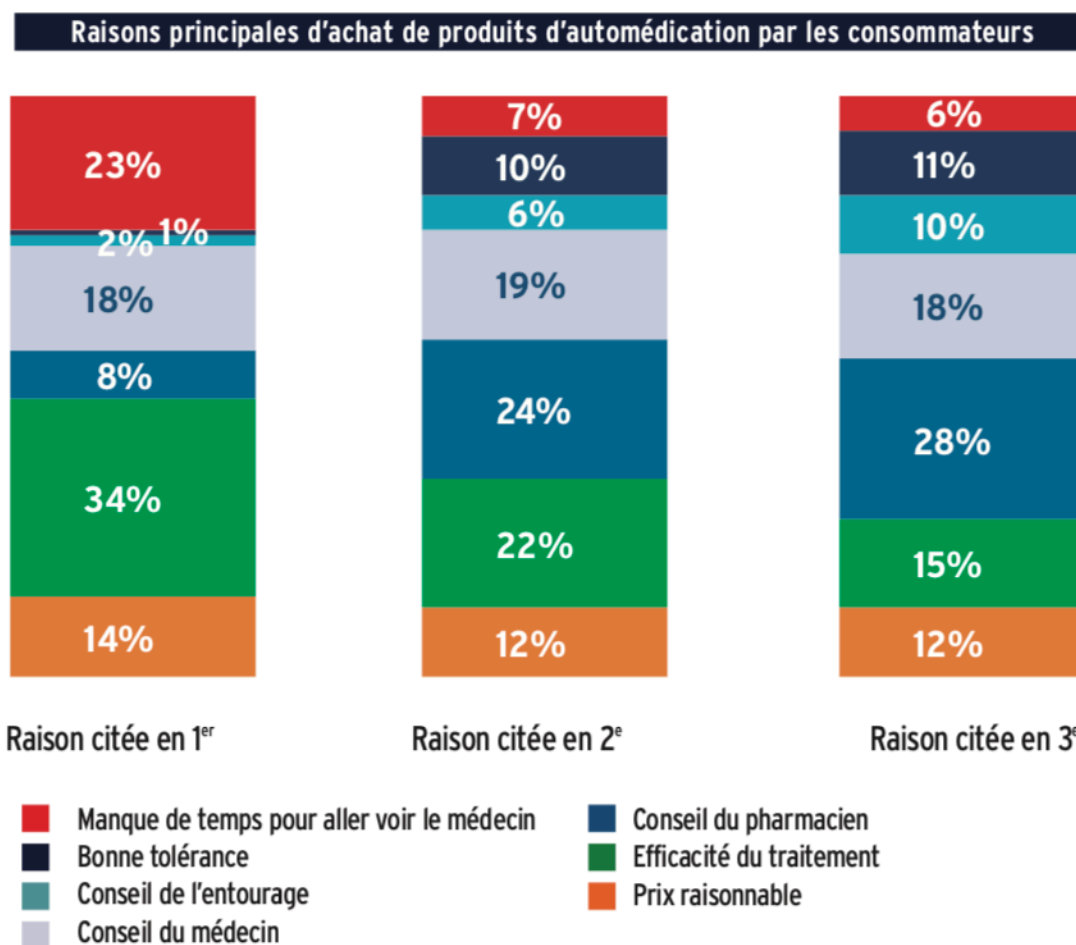


Figure 5 : Les principales raisons de l'achat de produits d'automédication

D'autres facteurs influencent le recours à l'automédication. Parmi eux nous retrouvons :

- l'âge
- l'état de santé
- des facteurs économiques
- des facteurs sociaux
- des facteurs culturels

L'étude réalisée en 2008 par Denis Raynaud « Les déterminants du recours à l'automédication » (6) à partir de l'Enquête décennale Santé de 2002-2003 démontre que c'est aux âges actifs que le recours aux médicaments en libre accès à l'officine apparaît le plus élevé, avec un maximum entre 40 et 50 ans, puis la probabilité de recours diminue avec l'âge, tant pour les hommes que pour les femmes. Il en ressort également que le recours à l'automédication se limite plutôt aux personnes en bonne santé afin de traiter des maladies ou des symptômes bénins.

Outre l'état de santé et l'âge, les facteurs économiques et sociaux ont eux aussi une influence sur les recours à l'automédication. Les médicaments achetés en automédication ne sont remboursables ni par l'assurance maladie, ni par les assurances complémentaires. En raison de cette absence de remboursement, le recours à l'automédication est coûteux pour les ménages. Ainsi, la probabilité de recours à l'automédication est croissante avec le niveau de vie des ménages mesuré par le revenu disponible par unité de consommation

5) Les dangers de l'automédication

Les dangers de l'automédication sont multiples et peuvent être graves, surtout lorsque celle-ci n'est pas maîtrisée.

Tout d'abord en raison des risques dus au médicament lui-même :

- Mauvaise indication
- Erreur de posologie
- Méconnaissance des effets secondaires
- Addition d'effets indésirables
- Non-respect d'une contre-indication
- Non prise en compte des éventuelles allergies
- Interactions médicamenteuses (comme nous allons le démontrer dans le cas de la maladie de Parkinson)

L'automédication peut également créer des difficultés pour le corps médical : (7)

- Retard de diagnostic : la prise de médicaments dans le cadre d'une automédication peut masquer certains symptômes
- Frein au diagnostic lorsque le traitement pris en automédication fausse l'interprétation des résultats biologiques

Par exemple, la prise en charge de la candidose vaginale a suscité des préoccupations à cet égard. Une étude a évalué la capacité des femmes à diagnostiquer cette affection sur la base de la lecture d'un scénario : moins de la moitié des patientes ont pu diagnostiquer correctement à la lecture du scénario. Les auteurs en ont conclu que les femmes utilisaient peut-être des antifongiques pour traiter des affections pouvant présenter des symptômes similaires à la candidose vaginale, mais qui sont potentiellement plus graves. (8)

Table II. Benefits and risks of self medication from the perspective of key stakeholders

Key stakeholder	Benefit	Risks
Pharmaceutical industry	Access to products increased Protection against generic competition Promotion of prescription brands	
Healthcare professionals pharmacists	Increasing advisory role for patients Greater involvement with patients Enhancement of professional role	
physicians	Avoidance of unnecessary consultations	
Healthcare payers	Can constrain healthcare costs, especially in countries where the government is the main payer of services	
Patient	Empowerment and responsibility for own health	Incorrect and inappropriate use of products Delay in treating a serious medical condition Masking of symptoms by using a nonprescription product Polypharmacy Drug interactions Undermining of patient-physician relationship

Figure 6 : Bénéfices et risques de l'automédication (9)

6) Comment bien pratiquer l'automédication ?

L'efficacité de l'automédication dépend d'une bonne maîtrise, tant par le pharmacien que par le patient.

- Le rôle du pharmacien :

La réalisation et la distribution de fiches préventives est une des possibilités pour lutter contre la iatrogénie médicamenteuse provoquée par les médicaments en libre accès. Cependant il existe d'autres alternatives.

1. Poser les bonnes questions et écouter dans le cadre de l'automédication

Le pharmacien d'officine est un acteur essentiel de la lutte face aux dangers que présente l'automédication. Il est important qu'il ait à disposition l'ensemble des informations lui permettant une analyse pharmaceutique et une dispensation en toute sécurité, afin de limiter les risques iatrogènes.

Le patient ne donne pas toujours spontanément toutes les informations nécessaires. C'est pourquoi le pharmacien va devoir poser plusieurs questions afin de les obtenir. Il est donc primordial de poser certaines questions lors de la délivrance d'un médicament hors prescription : (10)

• Pour qui est ce médicament ?

En effet, la prise en charge sera différente s'il est destiné à un enfant, une femme enceinte, une personne âgée polymédiquée/polypathologique.

• Quels sont les symptômes ?

Il est essentiel de connaître les symptômes dont le patient se plaint afin de délivrer un conseil et/ou un médicament le plus adapté possible à la pathologie.

- **Ça dure depuis quand ?**

Cette notion est importante afin d'apprécier la persistance et l'intensité des symptômes et la nécessité éventuelle d'orienter vers un spécialiste.

- **Quels autres médicaments prenez-vous ?**

Cette vérification permet de prévenir la iatrogénie médicamenteuse en évitant de potentielles interactions.

Le pharmacien peut également s'appuyer sur des outils performants.

2. Logiciel informatique (historique médicamenteux)

Les logiciels informatiques de vente en officine permettent d'enregistrer les patients. Nous avons donc, pour chaque patient de l'officine, leurs informations sociodémographiques, les traitements pris par le patient (et par déduction leurs pathologies). Il est donc possible, lors d'une vente d'un médicament en libre accès, de prendre connaissance de ces informations afin de sécuriser la dispensation et d'éviter tout événement iatrogénique évitable.

Cependant, il existe une limite à ce système. En effet, il implique que les patients prennent leurs traitements toujours dans la même pharmacie d'officine. Or il peut arriver qu'un patient achète son traitement dans une autre officine, ou qu'un patient s'automédique dans une autre officine que celle où il a l'habitude de prendre son traitement.

Le pharmacien sera alors confronté à un manque d'information qui pourrait être à l'origine d'une mauvaise dispensation.

C'est pour cela qu'a été mis en place le dossier pharmaceutique.

3. Dossier Pharmaceutique

Définition de l'ordre des pharmaciens : Le Dossier pharmaceutique a été créé par la loi du 30 janvier 2007 relative à l'organisation de certaines professions de santé. Sa mise en œuvre a été confiée au Conseil national de l'Ordre des pharmaciens. Il recense, pour chaque bénéficiaire de l'assurance maladie qui le souhaite, tous les médicaments délivrés au cours des quatre derniers mois, qu'ils soient prescrits par le médecin ou conseillés par le pharmacien.

C'est un outil qui est mis à la disposition :

- Des pharmaciens d'officine
- Des pharmaciens hospitaliers
- Des médecins

Il a pour objectif :

- De sécuriser la dispensation de médicaments en officine ou à l'hôpital.
- De favoriser la coordination entre professionnels de santé.
- D'améliorer le lien ville-hôpital,
- De favoriser l'amélioration de la couverture vaccinale.

Ce dossier pharmaceutique est consultable directement à partir de la carte vitale et se trouve donc accessible dans tous les établissements de santé et officines.



Figure 7 : L'ordre des pharmaciens , dossier pharmaceutique

Le pharmacien va pouvoir consulter via le dossier pharmaceutique, les médicaments dispensés au cours des 4 derniers mois ce qui va permettre de le renseigner au mieux pour prodiguer ses conseils et sa dispensation. Il limitera ainsi les risques d'interaction entre médicaments et les traitements redondants. Il aide le pharmacien à agir efficacement contre l'iatrogénèse médicamenteuse.

4. Bilan de médication

Tout au long du parcours de soin du patient, le pharmacien d'officine ou hospitalier peut mettre en place des actions collaboratives et complémentaires pour améliorer la prise en charge thérapeutique du patient. Parmi elles nous retrouvons :

- La conciliation médicamenteuse
- La rédaction d'un plan de prise
- L'information thérapeutique et l'éducation thérapeutique
- Et enfin la réalisation du bilan de médication par le pharmacien d'officine.

Les experts de la Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) définissent le bilan de médication comme étant « un entretien structuré avec un patient dont l'objectif est d'améliorer le bon usage des médicaments ». Cela implique la détection des problèmes liés aux médicaments ainsi que la délivrance de recommandations. Le maillage territorial des pharmaciens d'officine, leur spécialisation sur les médicaments et leur proximité avec les patients en font des acteurs de santé privilégiés pour le déploiement des bilans de médication.

Les avenants n° 11 et n° 12 à la convention pharmaceutique complètent les missions d'accompagnement des pharmaciens pour la prise en charge des malades chroniques.

Le bilan partagé de médication, que les pharmaciens vont proposer aux patients âgés polymédiqués, est un outil innovant dans la lutte contre l'iatrogénie en ville et va permettre de renforcer la coordination entre les pharmaciens et les médecins.

- Le rôle du patient :

S'il est incontestable que l'automédication présente de nombreux avantages, elle doit être strictement encadrée. Le patient doit prendre conscience des dangers potentiels qu'elle peut engendrer et doit jouer un rôle actif dans l'utilisation de cette pratique. Le pharmacien devra donc attirer l'attention du patient qui souhaite s'automédiquer sur la nécessité de respecter scrupuleusement les indications attachées au produit dispensé.

L'ANSM a édité 7 règles d'or qui permettent de parvenir à une automédication contrôlée et sécurisée: (11)

Tous les médicaments...

... présentent des bénéfices mais aussi des risques.

Un médicament est constitué d'une ou plusieurs substances actives destinées à guérir, soulager ou prévenir une (ou plusieurs) maladie(s) ou symptôme(s). Ce sont les effets bénéfiques du médicament. Les médicaments peuvent aussi être à l'origine d'effets indésirables. Ces effets sont plus ou moins fréquents et graves en fonction de la substance active, de son dosage mais aussi de votre cas personnel : votre âge, vos facteurs de risque, vos antécédents médicaux...

... sont strictement contrôlés. Avant sa commercialisation, tout médicament doit obtenir une autorisation délivrée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afsaps) : c'est l'autorisation de Mise sur le Marché (ou AMM). Elle est une garantie de qualité, d'efficacité et de sécurité d'emploi. Puis, tout au long de sa vie, le médicament est soumis à un contrôle strict et une surveillance permanente.

La médication officinale : qu'est-ce que c'est ?

C'est la possibilité d'obtenir, en accès direct et sous le contrôle de votre pharmacien, certains médicaments....

... qui répondent aux mêmes exigences que les autres médicaments

Après l'évaluation de leurs bénéfices et de leurs risques par des experts médicaux et scientifiques de l'Afsaps, ils sont mis à votre disposition dans un espace réservé de la pharmacie. Même si, en règle générale, leurs risques sont faibles, ils ne sont jamais nuls.

... qui ne nécessitent pas de prescription médicale (ordonnance)

Cependant, vous devez suivre les mêmes règles de bon usage que pour un médicament qui serait prescrit par votre médecin. Respectez strictement la posologie (dose et fréquence des prises), la durée de traitement, ainsi que le mode d'administration, tels qu'indiqués dans la notice ou conseillés par votre pharmacien.

... qui sont adaptés à l'automédication

L'indication, le dosage, la taille de la boîte ainsi que la notice d'information ont été spécialement étudiés pour vous permettre de les utiliser sans consulter un médecin. Parmi ces médicaments de médication officinale, vous trouverez des médicaments d'homéopathie et des médicaments à base de plantes: demandez conseil à votre pharmacien.

... qui sont disponibles en pharmacie sous le contrôle du pharmacien d'officine

Même s'ils ne nécessitent pas d'ordonnance, vous pouvez ainsi bénéficier des conseils d'un professionnel du médicament. Si vous prenez déjà d'autres médicaments, il vérifiera également qu'il n'y a pas d'incompatibilité. Il est possible que votre pharmacien ne vous délivre pas le médicament que vous avez choisi devant le comptoir, considérant qu'un autre type de traitement est plus adapté à votre cas.

ATTENTION, UN COMPORTEMENT RESPONSABLE D'AUTOMÉDICATION EXCLUT :

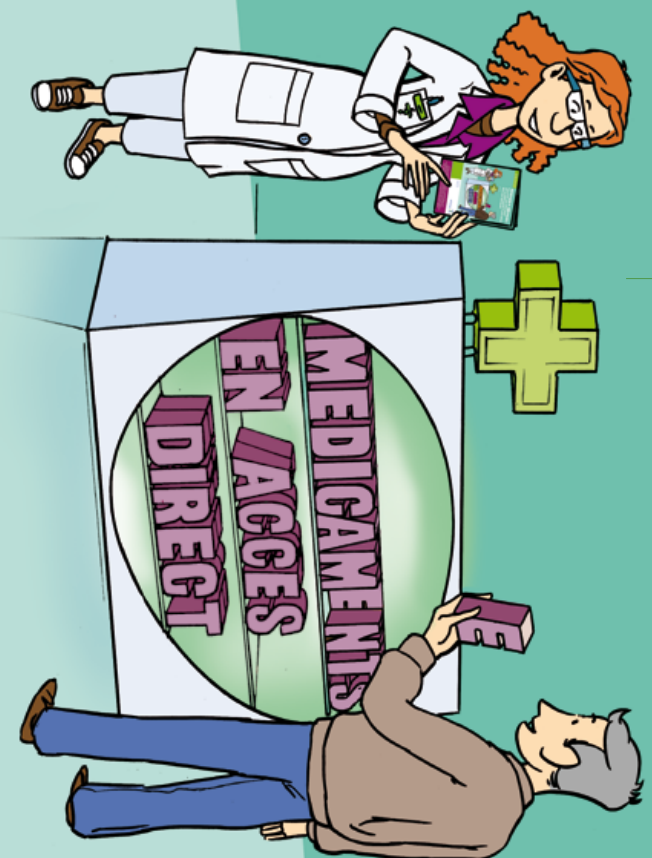
◆ le recours systématique et abusif au contenu de l'armoire à pharmacie familiale en particulier, l'utilisation d'anciens médicaments prescrits (antibiotiques par exemple),

◆ l'utilisation de médicaments inconnus, conseillés ou transmis par la famille ou des amis, ou encore achetés sur Internet.

MÉDICATION OFFICINALE

Tout ce que vous devez savoir sur les médicaments en accès direct dans votre pharmacie

juin 2008



Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé



Certains médicaments, dits de médication officinale, peuvent être disponibles directement dans un espace réservé de votre pharmacie. Ces médicaments, bien utilisés, vous permettront de traiter certains symptômes bien identifiés. Demandez toujours conseil à votre pharmacien d'officine.

En savoir plus

Consultez le site Internet de l'Afsaps : www.afssaps.sante.fr

1 431 147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex
tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 - fax +33 (0) 1 55 87 30 12

les 7 règles d'or de la médication officinale

AVANT D'ACHETER UN MÉDICAMENT



RÈGLE N°1
Pour tout médicament pris devant le comptoir il est important de valider votre choix avec votre pharmacien d'officine.

◆ Il vous aidera dans le choix du médicament le mieux adapté à votre cas et vous informera sur la posologie, les indications, les contre-indications, les précautions d'emploi, les interactions et les effets indésirables éventuels.



RÈGLE N°2
Soyez particulièrement vigilante si :

◆ vous êtes enceinte, vous allaitez, vous êtes allergique à certains produits, vous êtes âgée(e),

vous êtes atteinte(e) d'une affection de longue durée (notamment maladie du foie, du cœur ou des reins, diabète). Demandez systématiquement conseil à votre pharmacien.

◆ De même, si vous choisissez un médicament pour votre enfant, demandez toujours l'avis de votre pharmacien qui pourra vous orienter, si nécessaire, vers une consultation médicale.

◆ Pour vous aider à choisir le médicament, lisez les informations inscrites sur la boîte : l'indication, la ou les substance(s) active(s), le mode de prise, le nom des excipients qui peuvent nécessiter des précautions d'emploi chez certaines catégories de patients, le pictogramme qui alerte sur les risques liés à la conduite automobile...

◆ Des fiches informatives par type de symptômes sont également à votre disposition afin de vous permettre d'utiliser au mieux ces médicaments.



RÈGLE N°3
Lisez toujours la notice :

◆ la notice vous apporte des informations importantes pour utiliser votre médicament de la façon la plus efficace possible et dans les meilleures conditions de sécurité. C'est un document de référence qu'il faut lire avant de commencer votre traitement.

◆ Conservez toujours votre médicament et sa notice dans la boîte d'origine. La boîte assure non seulement la protection du médicament mais apporte également des informations importantes (date de péremption...).

AU COURS DU TRAITEMENT



RÈGLE N°4
Ne prenez pas de votre propre initiative plusieurs médicaments différents...

◆ car leurs effets peuvent se cumuler ou au contraire s'opposer. Si vous prenez déjà des médicaments (traitement ponctuel ou au long cours, comme les anticoagulants), signalez-le toujours à votre pharmacien.

◆ Le jeûne, l'alcool (bière, vin...), le tabac et certaines boissons (à base de plantes, jus de pamplemousse) modifient aussi l'effet de certains médicaments. Soyez vigilante(e) et adaptez votre mode de vie afin d'éviter ces interactions.



RÈGLE N°5
Respectez les doses par prise, l'intervalle entre les prises, le nombre de prises quotidiennes et la durée de votre traitement :

◆ Le médicament de médication officinale est conçu pour être utilisé à une dose et pendant une durée bien définies qui dépendent du symptôme traité. Ne dépassez pas la posologie (dose et fréquence des prises) et la durée de traitement indiquées par votre pharmacien et mentionnées dans la notice de votre médicament.



RÈGLE N°6
Si aucune amélioration n'intervient après quelques jours de traitement, si vos symptômes s'aggravent, s'ils se répètent fréquemment,

ou en cas de doute demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien. Indiquez leur toujours les médicaments que vous avez pris de vous-même pour vous soulager.



RÈGLE N°7
Si vous présentez un événement indésirable (même mineur),

il est important de le signaler à votre médecin ou votre pharmacien qui prendra le cas échéant la décision d'en informer les autorités de santé. Il vous donnera la conduite à tenir pour votre traitement.

Si le recours à l'automédication est ancré dans nos habitudes et présente des avantages certains, il n'en demeure pas moins qu'il s'agit d'une pratique qui doit obéir à des règles strictes. Nous développerons par la suite le cas particulier des patients atteints de la maladie de Parkinson.

II – La maladie de Parkinson

La représentation de personnes prises de tremblements est aussi vieille que le monde. Elle est en tout cas déjà présente dans les écrits de la médecine indienne ayurvédique (2500 ans avant J.-C.). Hippocrate est quant à lui peu prolixe sur le sujet. Au temps de l'Empire Romain, Galien s'intéressait à décrire des sujets atteints de tremblements et de difficultés à la marche, sans cependant en signaler la combinaison clinique. Il faut attendre les 16^{ème} et 17^{ème} siècle pour que différents auteurs commencent à distinguer les tremblements de repos et les tremblements d'action, et décrivent des troubles de la parole et de la marche.

En publiant en 1817 son « *Essay on the Shaking Palsy* », le médecin Londonien James Parkinson est le premier auteur à décrire l'association d'un tremblement avec un affaiblissement de la force musculaire et également la tendance à l'antéflexion et à la marche festinante, à l'exclusion d'un tremblement d'action ainsi que de troubles intellectuels ou sensitifs. Il y rapporte 6 observations de cas masculins et pose ainsi les bases de la maladie qui portera son nom. (12)

1) Epidemiologie

La Maladie de Parkinson est :

- La cause la plus fréquente du Syndrome Parkinsonien ;
- La seconde maladie neurodégénérative, après la maladie d'Alzheimer ;
- La seconde cause de handicap moteur d'origine neurologique chez le sujet âgé (après les accidents vasculaires cérébraux).(13)

La Maladie de Parkinson a été largement étudiée sur le plan épidémiologique. Les études sont nombreuses mais elles sont de qualité variable. Ceci est dû au fait que son étude épidémiologique se heurte à plusieurs difficultés qui peuvent affecter la qualité des résultats proposés. Toute exploitation de ces études doit donc prendre en compte un certain nombre de paramètres pour la lecture des publications :

- Biais de sélection possible dans les études de centres experts ;
- Nécessité d'étudier un échantillon large pour les études en population
- Difficultés posées par le diagnostic : Bien qu'il existe une standardisation internationale des critères, le diagnostic de certitude de la maladie de Parkinson est histologique et ne peut se faire du vivant du patient.

Le diagnostic actuel repose sur des données purement cliniques, même si différentes techniques, en particulier d'imagerie médicale, commencent à améliorer sa fiabilité et sa probabilité. (14)

L'ensemble de ces éléments limite la comparabilité des études existantes. De plus, les données publiées doivent être considérées plutôt comme des estimations que comme des valeurs définitives.

Prévalence :

Les valeurs rapportées s'étalent de 10 à environ 200 cas/100 000 habitants, même après standardisation des résultats (15). Ces variations de résultats sont liées aux particularités méthodologiques des études : définition de la maladie de Parkinson, méthodes d'identification des malades, amplitudes des échantillons ... La maladie de Parkinson est présente dans tous les pays et toutes les ethnies, mais avec une prévalence très variable : les plus basses prévalences sont observées dans les pays en voie de développement, les plus hautes dans les pays développés.

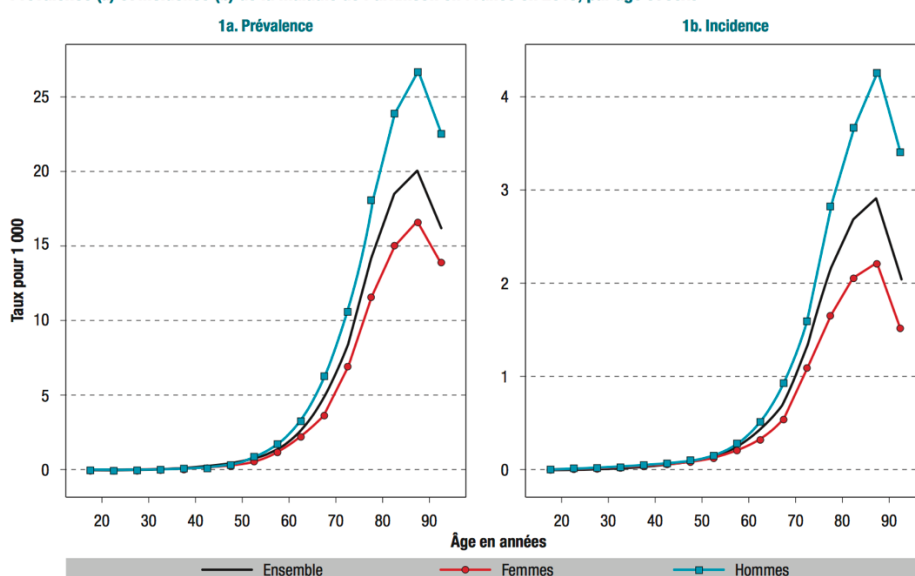
Plusieurs études démontrent une fréquence plus importante de la maladie de Parkinson dans les populations blanches (16). Ces considérations reposent principalement sur des susceptibilités biologiques ou génétiques différentes, mais aussi sur le rôle protecteur de la mélanine cutanée pour lutter contre les substances neurotoxiques environnementales. (16)

En France, la prévalence de la Maladie de Parkinson a été calculée en faisant la moyenne des résultats de 4 études françaises. Elle a ainsi été estimée à 827,5 pour 100 000 habitants. (2016) (14). La prévalence de la maladie de Parkinson augmente avec l'âge, avec une croissance quasi exponentielle après 50ans. (14)

La méta analyse Euro Parkinson, regroupant les études majeures sur le continent Européen, a conclu que la maladie de Parkinson atteindrait 1,7% de la population après 65 ans ; allant de 0,6% entre 65ans et 69ans à 2,6% entre 85ans et 89ans. (17)

Le risque de développer une maladie de Parkinson à partir de la naissance est estimé à 2% pour les hommes et 1,3% pour les femmes. (18 ; 19) Des différences biologiques, comme les hormones sexuelles ou des gènes de susceptibilité liés au chromosome X , expliquent ce sur-risque masculin.

Prévalence (a) et incidence (b) de la maladie de Parkinson en France en 2015, par âge et sexe



Incidence :

Les études d'incidences sont plus difficiles que les études de prévalence, la Maladie de Parkinson ayant un début le plus souvent progressif et silencieux, avec un diagnostic souvent retardé. Elle suit les mêmes variations que la prévalence, allant de 1,5 à 26 cas pour 100 000 habitants par an. (15)

Age de début :

L'âge moyen de début de la maladie de Parkinson est situé entre 58 et 62 ans. Bien que souvent associée à la vieillesse, la maladie de Parkinson, dans ses formes les plus rares, peut apparaître avant même 20ans : C'est le Parkinson Juvénile ; il s'agit bien sûr d'un cas exceptionnel face auquel il faut systématiquement rechercher une forme génétique. (15) Selon les études de l'INSEE et l'INED, au 1^{er} janvier 2050, en supposant que les tendances démographiques récentes se maintiennent, la France métropolitaine devrait compter 70,0 millions d'habitants, soit 9,3 millions de plus qu'en 2005. En 2050, 22,3 millions de personnes seront alors âgées de 60 ans ou plus, contre 12,6 millions en 2005, soit une hausse de 80 % en 45 ans. (20). Ce vieillissement de la population, devrait donc générer une augmentation significative du nombre de patients atteints de la maladie de Parkinson.

Année	Population au 1 ^{er} janvier (en milliers)	Proportion (%) des					Solde naturel (en milliers)	Solde migratoire (en milliers)
		0-19 ans	20-59 ans	60-64 ans	65 ans ou +	75 ans ou +		
1950	41 647	30,1	53,7	4,8	11,4	3,8	+ 327,8	+ 35
1990	56 577	27,8	53,2	5,1	13,9	6,8	+ 236,2	+ 80
2000	58 796	25,6	53,8	4,6	16,0	7,2	+ 243,9	+ 70
2005	60 702	24,9	54,3	4,4	16,4	8,0	+ 243,5	+ 95
2010	62 302	24,3	53,0	6,0	16,7	8,8	+ 199,4	+ 100
2015	63 728	24,0	51,4	6,2	18,4	9,1	+ 163,6	+ 100
2020	64 984	23,7	50,1	6,1	20,1	9,1	+ 135,3	+ 100
2025	66 123	23,1	49,0	6,2	21,7	10,5	+ 119,2	+ 100
2030	67 204	22,6	48,1	6,1	23,2	12,0	+ 111,1	+ 100
2035	68 214	22,2	47,2	6,1	24,5	13,3	+ 81,7	+ 100
2040	69 019	22,1	46,9	5,4	25,6	14,3	+ 27,9	+ 100
2045	69 563	22,0	46,4	5,8	25,8	15,0	- 13,3	+ 100
2050	69 961	21,9	46,2	5,7	26,2	15,6	- 26,4*	+ 100

Figure 10 : Évolution de la population de la France métropolitaine de 1950 à 2050 (INSEE 2006)

Aspects socio-économiques :

Les études sur l'impact économique de la maladie de Parkinson sont extrêmement rares. Une analyse des coûts liés à la Maladie de Parkinson pour l'Assurance Maladie a été faite (en France métropolitaine) (21). Cette étude laisse apparaître un coût annuel moyen de 5827 euros par personne (soit un total de 520 millions d'euros pour le seul régime général).

Dans cette étude il est démontré que :

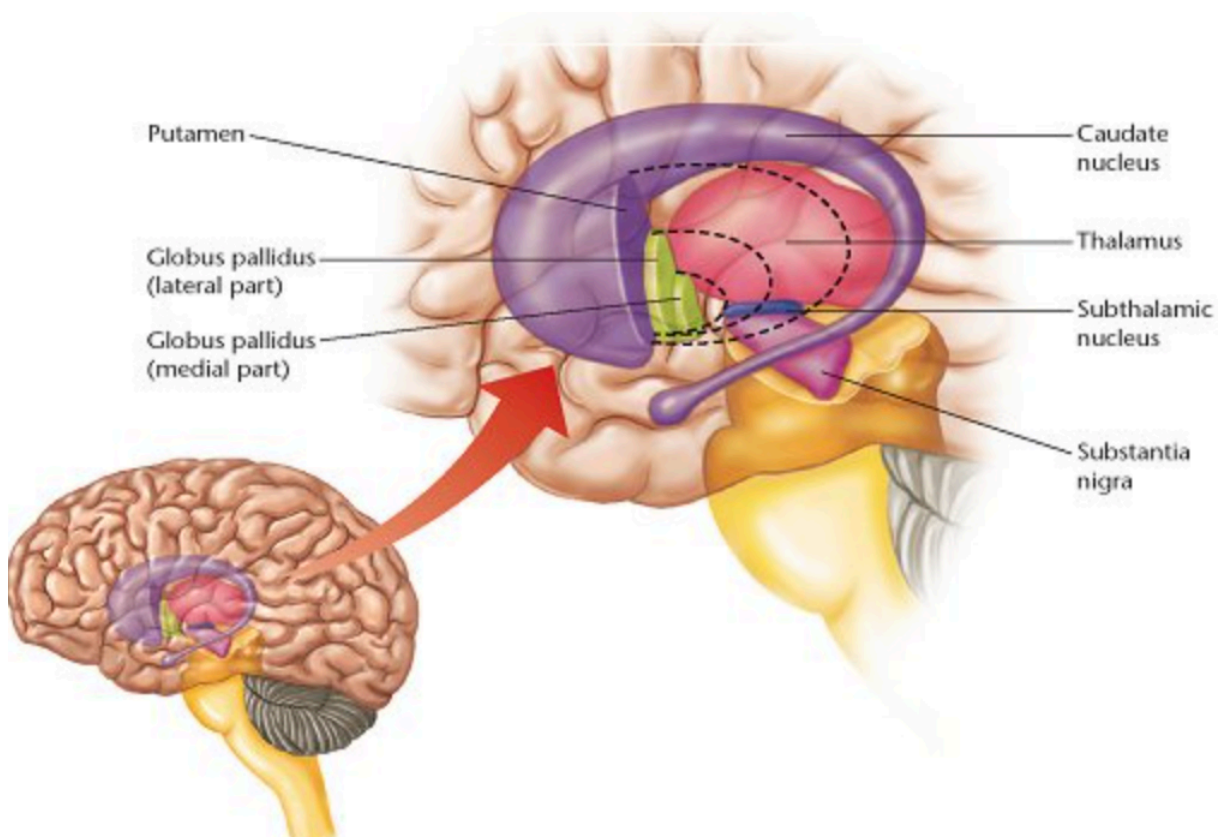
- 73% des malades étaient en ALD
- 56% des malades recevaient des soins infirmiers à domicile
- 44% avaient une prise en charge en kinésithérapie.

Ces données économiques, additionnées au vieillissement de la population et à l'augmentation probable du nombre de sujets atteints de la maladie de Parkinson en font un problème majeur de santé publique.

2) Physiopathologie et système dopaminergique

Le fonctionnement neurologique normal :

La substance noire est un élément des ganglions gris de la base avec le noyau caudé et le putamen qui forment le striatum, le pallidum et le noyau sous-thalamique. Ces différentes structures sont associées avec le cortex moteur et le thalamus et permettent de contrôler la motricité.



Physiologiquement, on observe deux circuits intéressant les ganglions de la base. Ces circuits interviennent dans la réalisation et la maîtrise des mouvements.

Le cortex moteur stimule le striatum par l'intermédiaire d'un neuromédiateur excitateur : le glutamate. La substance noire pars compacta libère de la dopamine qui vient se fixer au niveau du striatum sur 2 types de récepteurs : les récepteurs dopaminergiques D1 et D2. La dopamine active la voie directe et inhibe la voie indirecte.

La voie directe connecte le striatum au pallidum interne et à la substance noire pars reticulata par l'intermédiaire d'un neuromédiateur inhibiteur : le GABA. Le pallidum interne et la substance noire pars reticulata libèrent à leur tour le GABA, ce qui provoque une inhibition du thalamus. Le thalamus se projette sur le cortex, cela crée un effet excitateur qui permet de faciliter le mouvement.

La seconde voie est dite indirecte. Les connexions se font par l'intermédiaire du GABA et relient le striatum au pallidum externe, puis au noyau sous thalamique avant de rejoindre le pallidum interne et de suivre la voie directe. Au niveau du thalamus, on observe une forte inhibition, la réalisation du mouvement est alors restreinte. Physiologiquement, la voie indirecte est inhibée du fait de la libération de dopamine par la substance noire pars compacta, cet effet ne s'observe donc pas.

La maladie de Parkinson est une pathologie neurologique dégénérative chronique affectant le Système Nerveux Central (SNC). Elle est la conséquence de la destruction du système dopaminergique nigrostriatal. Pour autant, la maladie de Parkinson ne se résume pas à la destruction de ce seul système, d'autres systèmes peuvent être lésés, ce qui explique la présence de signes résistants au traitement dopaminergique.

Système dopaminergique :

La maladie de Parkinson est donc une maladie neurologique dégénérative, les neurones dopaminergiques sont touchés et dégénèrent ; puis disparaissent progressivement.

Mais où sont-ils situés ?

- **Les neurones dopaminergiques et dopamine**

Bien qu'ils représentent moins de 1% des neurones du cerveau humain, les neurones dopaminergiques assurent le bon fonctionnement du système nerveux. Leur rôle est de produire de la dopamine qui est un neurotransmetteur qui règle les fonctions motrices et psychique de l'Homme. La dopamine est une molécule qui appartient au groupe des catécholamines, elle est issue de deux acides aminés : la tyrosine et la phénylalanine. Ce neurotransmetteur agit en tant que modulateur de l'activité neuronale dans différentes structures nerveuses. L'action modulatrice de la dopamine s'exerce à plusieurs niveaux :

- Les perceptions sensorielles (dans la rétine et les bulbes olfactifs),
- La régulation de la libération de prolactine (dans l'hypophyse),
- La thermorégulation
- La sensation de faim
- Le comportement sexuel (dans l'hypothalamus),
- La coordination des mouvements (dans les ganglions de la base),
- Les sensations de plaisir,

- La motivation ...

Les effets variés de la dopamine sont dus à son action sur plusieurs types de récepteurs (périphériques et centrales), appartenant tous à la classe des RCPG : récepteurs couplés aux protéines G. (22)

• Les récepteurs dopaminergiques :

Les récepteurs dopaminergiques sont une famille de récepteurs couplés aux protéines G : Ils sont caractérisés par la présence de sept hélices hydrophobes traversant la membrane plasmique. Il y a cinq sous-types aux récepteurs de la dopamine, D1, D2, D3, D4 et D5. Ils ont été classés par leur capacité à moduler l'activité de l'adénylate cyclase et la production d'AMPc (Adénosine MonoPhosphate cyclique). (23)

- Les récepteurs D1 et D5 font partie de la famille D1 : ils stimulent l'activité de l'adénylate cyclase
- Et les récepteurs D2, D3 et D4 font partie de la famille D2 : ils inhibent l'activité de l'adénylate cyclase .

	Famille de type D ₁		Famille de type D ₂		
	D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
Protéine G	G _s	G _s	G _i	G _i	G _i
Localisation centrale	striatum, noyau accumbens, tubercules olfactifs, cortex	hippocampe, hypothalamus	striatum, substance noire, noyau accumbens, tubercules olfactifs, cortex	tubercules olfactifs, noyau accumbens	amygdale, cortex, hippocampe
Localisation périphérique	artères, rein, tractus digestif	artères, rein, tractus digestif	terminaisons synaptiques, système nerveux entérique, area postrema, hypophyse	rein, area postrema	rein, cœur

Figure 12 : tableau récepteurs dopaminergiques (Dr Bruzzoni-Giovanelli 2017)

• Localisation centrale :

Dans le système nerveux central, la dopamine est principalement synthétisée et libérée par des populations de neurones très restreintes situées dans la substance noire et dans l'aire tegmentale ventrale qui ont pour cible majeure diverses structures cérébrales appartenant au système des noyaux de la base notamment le striatum qui est la cible principale des projections dopaminergiques.

De nombreuses études (24) ont mis en évidence trois grandes voies de projection ascendantes du mésencéphale :

- La voie nigro-striatale,
- La voie mésolimbique
- La voie mésocorticale.

• La voie nigro-striatale :

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

- La dégénérescence de ces neurones est d'ailleurs associée aux symptômes de tremblements et de rigidité musculaire dans la maladie de Parkinson

- **La voie méso-corticale :**

Elle est formée par les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale qui se projettent dans le cortex frontal. Elle joue un rôle important pour la consolidation de la mémoire, la concentration, la planification, la capacité à établir des stratégies, à résoudre les problèmes.

- Un dysfonctionnement de ces neurones est à l'origine de symptômes de la schizophrénie.

- **La voie méso-limbique :**

Elle prend également son origine dans l'aire tegmentale ventrale et se projette dans les aires du système limbique, qui comprend le noyau accumbens, l'amygdale et l'hippocampe. Ce réseau neuronal, participe au contrôle des processus motivationnels et de récompense et est impliqué dans les phénomènes de dépendance et d'addiction.

- Un dysfonctionnement de cette voie entraîne des comportements d'addiction.

- **Localisation périphérique :**

Les récepteurs dopaminergiques ne sont pas uniquement implantés au niveau central. En effet, de nombreuses études ont mis en évidence des récepteurs dopaminergiques dans différents tissus périphériques. (25)

Au niveau des vaisseaux sanguins : bien que le système dopaminergique vasculaire soit encore mal connu par manque d'études de biologie moléculaire, certaines d'entre elles ont démontré la présence de récepteurs dopaminergiques D1 et D2, responsables de vasodilatation, au niveau du réseau vasculaire rénal, splénique et mésentérique.

Au niveau rénal : les récepteurs dopaminergiques sont également présents au niveau de la vascularisation rénale. Ils sont particulièrement impliqués dans la régulation de l'homéostasie du sodium et dans les fonctions endocrines du rein.

- Les récepteurs D1 sont localisés dans le tubule proximal, la portion ascendante de l'anse de Henlé et le canal collecteur où ils inhibent alors la réabsorption du sodium.
- Le récepteur D1 localisé au niveau du juxtaglomérule stimule la sécrétion de rénine ayant pour rôle de catalyser la transformation de l'angiotensinogène en angiotensine 1 qui donnera elle-même l'angiotensine 2, entraînant une augmentation de la volémie en jouant sur la sensation de soif et sur le calibre des vaisseaux sanguins.
- Les récepteurs dopaminergiques D1 situés dans le glomérule rénal contribuent à la filtration glomérulaire.

Au niveau surrénalien : (26) La glande surrénale ayant une fonction neuro-endocrine, est porteuse des récepteurs dopaminergiques tout en étant productrice de son agoniste naturel : la

dopamine. Au niveau du cortex surrénalien, le système dopaminergique a un rôle de régulation de la sécrétion des hormones minérales corticoïdes, notamment de l'aldostérone.

Le système dopaminergique est également présent au **niveau médullosurrénal**. Il est ici impliqué dans le contrôle de la sécrétion catécholaminergique. (adrénaline/noradrénaline/dopamine)

Les lésions dopaminergiques :

Dans le système nerveux central, le plus grand nombre de neurones dopaminergiques est localisé dans le mésencéphale. La perte neuronale est hétérogène dans le mésencéphale. Les lésions sont massives au niveau du locus niger, mieux connu sous le nom de « substance noire » ; cette zone est divisée en 2 parties :

- La Pars compacta comportant des neurones dopaminergiques dont l'activité est en rapport avec le contrôle du mouvement des membres.
- La Pars reticulata , qui génère les mouvements axiaux.

La conséquence directe de la destruction des neurones de la substance nigra pars compacta est une dénervation dopaminergique massive du striatum. La symptomatologie clinique caractéristique du Syndrome Parkinsonien est la conséquence directe de cette dénervation dopaminergique.

Les lésions non dopaminergiques :

Outre les lésions dopaminergiques, des lésions de nombreux autres systèmes neuronaux ont été observées (14). Le rôle de ces lésions dans le Syndrome Parkinsonien est néanmoins nettement moins bien connu. On peut ainsi citer :

- **Les lésions du système noradrénergique :**

Le principal noyau noradrénergique est le locus coeruleus. Il est situé dans la partie dorsale du pont. Il envoie des projections diffuses à l'ensemble du cortex. Des lésions de ces neurones ont été décrites dans la maladie de Parkinson.

Le rôle de ces lésions reste toutefois indéterminé : elles pourraient jouer un rôle dans la survenue de troubles de l'équilibre et dans certains troubles cognitifs ou thymiques. (14 ; 27)

- **Les lésions du système cholinergique :**

Des lésions neuronales présentes au niveau du nucleus basalis de Meynert pourraient jouer un rôle dans la genèse des troubles cognitifs présentés par certains patients. (28)

Les lésions des neurones cholinergiques du noyau pédonculo-pontin pourraient être impliquées dans la survenue de troubles de l'équilibre. (29) Enfin la destruction des neurones cholinergiques du noyau subcoeruleus pourrait être responsable des troubles du sommeil paradoxal, pouvant ainsi expliquer les crises d'agitation nocturne voire les comportements anormaux et les hallucinations des malades de Parkinson. (30)

- **Les lésions du système sérotoninergique :**

Des lésions des neurones sérotoninergiques du raphé ont été aussi rapportées. Elles sont suspectées d'être impliquées dans les troubles thymiques souvent observés dans la maladie de Parkinson. (31) Le système sérotoninergique et le système dopaminergique sont étroitement liés et ont une influence l'un sur l'autre. Il est par conséquent très difficile de déterminer le rôle précis d'un éventuel déficit sérotoninergique dans la maladie de Parkinson.

- **Les lésions corticales :**

Le cortex n'est pas non plus indemne de lésions. Il n'existe pas de claire démonstration de perte neuronale, mais la présence de stigmates neuropathologiques comme les corps de Lewy ou la dégénérescence neurofibrillaire laisse suspecter la possibilité de processus dégénératif à ce niveau. De telles lésions, lorsqu'elles sont intenses, sont vraisemblablement impliquées dans le développement de la détérioration cognitive.

3) Diagnostic

Dans la plupart des cas, la maladie de Parkinson évolue lentement, il se passe alors plusieurs années avant que les symptômes ne deviennent assez gênants pour alerter le patient. La maladie de Parkinson est une maladie évolutive : avant même que n'apparaissent les premiers symptômes, plus de la moitié des neurones dopaminergiques ont déjà disparus par un processus progressif.

Le diagnostic repose sur l'examen clinique des symptômes dont se plaint le patient et la prise en compte de son état général. Le neurologue va rechercher les trois symptômes caractéristiques de la maladie de Parkinson :

- Tremblement de repos
- Rigidité musculaire
- Ralentissement des mouvements

Le diagnostic n'est pas évident mais il permet néanmoins d'écarter d'autres explications possibles aux symptômes observés. En effet, il existe plusieurs maladies du système nerveux qui se traduisent par des symptômes de même type que ceux de la maladie de Parkinson. On parle alors de **Syndrome Parkinsonien**.

Ces maladies sont rares : paralysie supranucléaire progressive, atrophies multisystématisées, maladie à corps de Lewy, maladie de Wilson, dégénérescence cortico-basale, etc.

Leurs causes sont mal définies, à l'exception de la maladie de Wilson qui est une maladie génétique caractérisée par une accumulation anormale de cuivre dans l'organisme. Certains médicaments, comme les antipsychotiques, les antiémétiques ou les neuroleptiques, peuvent également entraîner un Syndrome Parkinsonien. (32)

Quel que soit le stade de la maladie, les examens complémentaires actuellement disponibles n'apportent pas de contribution significative au diagnostic positif de MPI. Cependant certains d'entre eux, tels que les examens biologiques, l'imagerie cérébrale, les explorations urodynamiques, les examens électrophysiologiques ou les tests neuropsychologiques peuvent être prescrits s'il existe un doute suggérant un possible diagnostic différentiel.

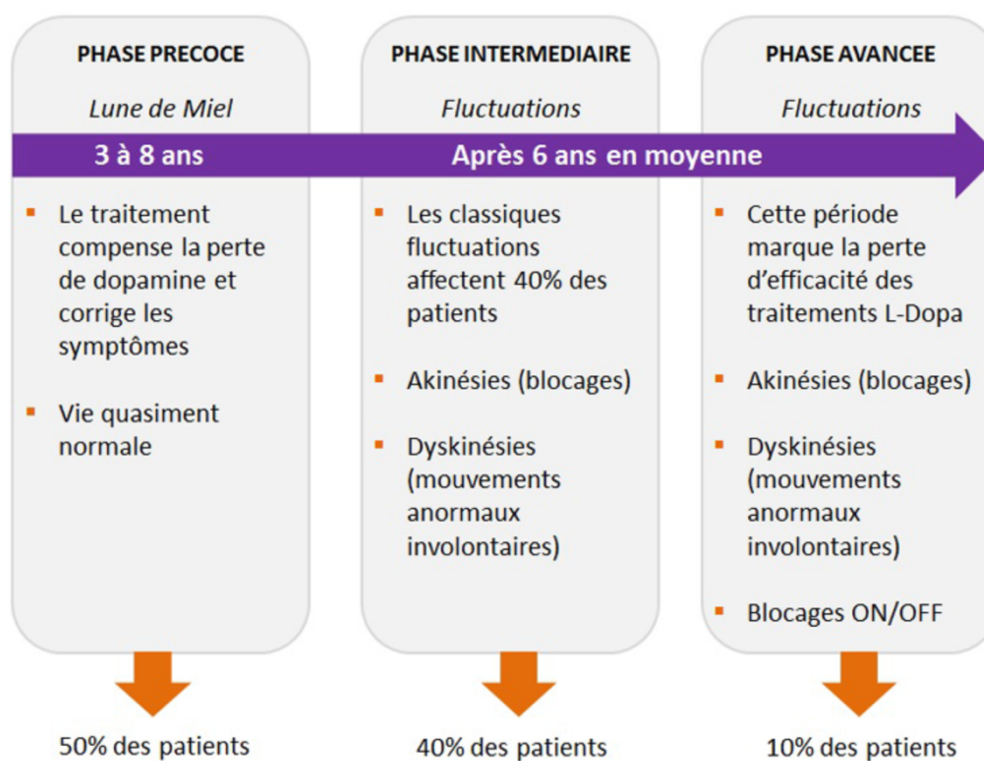


Figure 13 : Evolution maladie de Parkinson (LVL Médical 2019)

Lorsque la maladie est diagnostiquée, son évolution est mesurée par des outils spécifiques dont le plus courant est l'**UPDRS** (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale* ou *échelle d'évaluation unifiée de la maladie de Parkinson*)

Cette échelle comporte 6 sections utilisables séparément : (33)

- 1- État mental, comportemental et thymique (4 items) ;
- 2- Activité de la vie quotidienne en périodes ON et OFF (13 items) ;
- 3- Examen moteur en période ON et OFF (14 items) ;
- 4- Complications du traitement (dyskinésies, fluctuations, problèmes digestifs et dysautonomiques) ;
- 5- Stades de Hoehn et Yahr ;
- 6- Echelles de Schwab et England.

- **Dans le cadre d'une maladie de Parkinson débutante**, elle permet :
 - De quantifier une amélioration thérapeutique qui peut aussi participer au diagnostic
 - De juger du retentissement de la maladie sur la vie quotidienne ;
 - D'avoir une vision globale du malade ;
 - De juger son état cognitif et thymique avant de faire un choix médicamenteux.
- **Durant le suivi du patient**, elle pourra être utilisée de façon partielle ou globale.
- **Dans le cadre d'une Maladie de Parkinson évoluée** :
 - La section III est utilisée en période ON et en période OFF avec possibilité de test aigu à la L- Dopa qui permet de connaître l'état basal du malade et sa réactivité à la L-Dopa.

- Elle permet d'évaluer les dyskinésies et les fluctuations ;
- Elle permet de juger du retentissement de la maladie sur la vie quotidienne ;
- Elle permet d'apprécier le degré d'autonomie du patient.

4) Stratégie thérapeutique non médicamenteuse

Le traitement médicamenteux est le premier moyen thérapeutique utilisé pour soulager le patient Parkinsonien. Cependant, il est essentiel de compléter la prise en charge par des moyens non médicamenteux.

La chirurgie

La technique chirurgicale consiste en une stimulation cérébrale profonde, aussi appelée neurostimulation. C'est une technique qui est efficace sur les trois symptômes moteurs de la maladie de Parkinson : tremblements de repos, raideur et akinésie. C'est un acte qui est pratiqué sur 5 à 10 % des malades de Parkinson. Les patients candidats à cette intervention neurochirurgicale doivent satisfaire plusieurs critères : (34)

- Être atteints d'une maladie de Parkinson et non d'un Syndrome Parkinsonien ;
- La maladie doit avoir cinq ans d'évolution au moins ;
- Être exempts d'autre maladie neurologique, de tumeurs, de pathologie cardiovasculaire ;
- Être âgés de moins de 70 ans (il a y, sinon, un risque de séquelles cognitives) ;
- Ne pas présenter de troubles cognitifs ou psychiatriques importants ;
- Être exempts d'autre affection évolutive grave ;
- Avoir une réponse dopaminergique significative s'exprimant par une amélioration du score moteur de l'UPDRS

Cette intervention est réservée aux cas difficiles à traiter, sensibles à la Levodopa, et présentant des fluctuations d'efficacité au traitement importantes. La technique opératoire consiste à implanter symétriquement, de chaque côté du cerveau, deux petites électrodes dans une zone cérébrale ciblée (zone subthalamique). Le/la neurochirurgien(ne) perce deux orifices au sommet du crâne et place les électrodes à l'endroit défini. Les électrodes sont ensuite reliées à une pile sous cutanée. L'enjeu majeur de l'intervention réside dans le repérage de la zone d'implantation. Chaque électrode possède quatre plots permettant d'ajuster la stimulation de manière optimale. Le suivi postopératoire est assuré par le/la neurologue et le/la neurochirurgien(ne) qui évaluent la meilleure utilisation possible du matériel (choix du plot, intensité de stimulation) Ils/elles ajustent le traitement médicamenteux qui vient en complément. Il faut en effet noter que si la stimulation cérébrale profonde réduit la prise médicamenteuse, elle ne la supprime pas totalement. Le suivi permet aussi d'accompagner l'évolution de la maladie et d'adapter les réglages à la progression des symptômes. La pile est remplacée en moyenne tous les cinq ans (variable en fonction de l'intensité de la stimulation)

La kinésithérapie

La maladie de Parkinson est, après les accidents vasculaires cérébraux, la cause la plus fréquente de handicap d'origine neurologique. La rééducation occupe une place importante de son traitement. A côté des traitements médicamenteux la kinésithérapie joue un rôle important dans le cadre de la maladie de Parkinson et ce à tous les stades de la maladie. C'est un complément essentiel aux autres traitements de la maladie de Parkinson, qu'ils soient médicamenteux ou non. Elle a pour but de maintenir l'autonomie du patient en proposant des exercices qui permettent d'obtenir une certaine souplesse du corps, d'entretenir le tonus musculaire, et d'assurer un bon équilibre à la marche. La kinésithérapie est utile et importante dès la pose du diagnostic et durant les différents stades d'avancement de la maladie pour gérer au mieux les troubles des mouvements et leur impact sur la vie quotidienne.

L'orthophonie

La rééducation orthophonique permet de prévenir ou corriger les difficultés à parler, la diminution de l'expression faciale, les troubles de la déglutition ainsi que les troubles de l'écriture dont souffre le patient atteint de la maladie de Parkinson. Ces symptômes, souvent mal vécus par le patient, sont facteurs d'isolement social. Dans une enquête épidémiologique suédoise portant sur 250 patients parkinsoniens ayant répondu à l'envoi d'un questionnaire, 70% se considéraient comme souffrant d'altérations de la voix et de la parole. Malgré cela seuls 2% de ces patients avaient recours à une prise en charge orthophonique (35). Cela illustre le faible recours des patients à l'orthophonie et incite les professionnels de santé, dont le pharmacien, à informer les patients sur les bénéfices de cette thérapeutique.

L'ergothérapie

L'ergothérapie est une discipline au carrefour des deux précédentes (kinésithérapie et orthophonie) qui intervient sur la globalité de la personne. Elle est centrée sur 4 points fondamentaux :

- La maladie et son évolution ;
- L'environnement, le cadre de vie du malade ;
- La personne, ses besoins et ses envies ;
- Les activités du patient (professionnelles, sociales, loisirs).

L'ergothérapie a pour but d'améliorer la qualité de vie du patient, de diminuer sa dépendance, d'augmenter son autonomie.

Suivi d'une personne atteinte de maladie de Parkinson

Suivi	Phase de début	Phase d'état	Phase avancée	Phase de déclin
Médecin généraliste	En l'absence de complications, consultation au minimum tous les 3 mois (fréquence adaptée aux besoins de la PcP, et au besoin de coordination des soins)			
Neurologue	En l'absence de complications, consultation au minimum tous les 6 mois (fréquence adaptée aux besoins de la PcP)		En cas de SCP : suivi conjoint par le neurologue référent (3-4 fois par an en dehors de complication, plus souvent en cas de problème) et par le centre spécialisé	Prise en charge neurologique organisée en réseau ville/hôpital de proximité/centre hospitalier universitaire
Masseur-kinésithérapeute	8 à 10 séances - 1 par semaine si éducation ou suivi* - groupées sur 1 mois si traitement d'un symptôme particulier À renouveler si besoin	Séries intensives de 15 à 20 séances 2 ou 3 fois par an pour les sujets jeunes et/ou actifs avec pratique gymnique personnelle Séances continues 2 fois par semaine pour autres PcP	Séances 3 puis 4 fois par semaine partagées progressivement entre le cabinet et le domicile de la PcP	Séances à domicile 3 fois par semaine habituellement Séance quotidienne à domicile si problème aigu (encombrement bronchique par exemple...)
Orthophoniste	Chaque cas est particulier. La progressivité et l'adaptation des soins de kinésithérapie et d'orthophonie sont calées sur l'évolution de la maladie. Possibilité d'intensifier sur un objectif précis mais également d'indiquer une fenêtre thérapeutique sans rompre le lien.			
	Rééducation de la micrographie - si demande explicite : 1 session de 4 semaines tous les 12 à 18 mois Rééducation de la parole si troubles repérés, même légers : session de LSVT ¹ sur un rythme intensif (4 séances d'une heure par semaine durant 4 semaines) tous les 12 à 18 mois	Session de rééducation de l'écriture 1 fois par an Rééducation de la parole : session LSVT tous les 8 à 14 mois Prise en charge des troubles de la déglutition	Rééducation systématique de la parole : session LSVT tous les 6 à 10 mois Prise en charge au cabinet puis à domicile selon l'évolution 3 ou 4 fois par semaine	Prise en charge à domicile, 2 ou 3 fois par semaine
Infirmière	En fonction des besoins tous les 6 mois puis tous les 3 mois	En fonction des besoins tous les 3 mois puis tous les mois puis 1 fois par semaine	En fonction des besoins jusqu'à 4 passages par jour	En fonction des besoins autant de passages que nécessaire
Psychologue	En fonction des besoins de la PcP et de sa famille (conjoint aidant +++)	A la fin de la période d'équilibre		Lorsqu'une institutionnalisation est envisagée
Pharmacien	Après l'annonce diagnostique		Lors de la perte d'autonomie	
Assistant de service social	En fonction des besoins			

¹ LSVT : Lee Silverman Voice Treatment

Figure 14 : Traitement non médicamenteux de la maladie de Parkinson (Parcours de soins maladie de Parkinson - HAS 2012)

5) Stratégie thérapeutique médicamenteuse

Le traitement de la maladie de Parkinson est symptomatique et ne modifie pas l'évolution de la maladie. Il n'est donc débuté qu'en cas de gêne fonctionnelle. Bien que la maladie ne se résume pas uniquement à une dégénérescence des neurones dopaminergiques, l'essentiel de substances médicamenteuses disponibles vise à compenser ce déficit dopaminergique : c'est un traitement symptomatique.

Le but de la stratégie médicamenteuse est d'une part le contrôle des symptômes qu'entraîne la maladie, et d'autre part de limiter la progression de la maladie. La stratégie thérapeutique est variable d'un patient à l'autre, du fait de la grande différence de progression, d'intensité de la maladie, et des potentielles intolérances médicamenteuses. (36)

L-DOPA

Les spécialités à base de L-Dopa sont les plus utilisées. La L-Dopa est un précurseur de la dopamine, absorbé au niveau duodéno-jéjunal et capable de franchir la barrière hémato-encéphalique. Elle y est décarboxylée en dopamine, et compense au niveau du striatum le déficit caractérisant la maladie de Parkinson : elle agit sur l'akinésie, la rigidité, et de façon moindre sur le tremblement.

La décarboxylation périphérique interdisant le passage encéphalique et étant source d'effets indésirables, la L-Dopa est administrée en association avec un inhibiteur de la décarboxylase périphérique :

L-Dopa + Bensérazide = MODOPAR®

L-Dopa + Carbidopa = DUODOPA® / SINEMET®

Cette association a permis de multiplier la biodisponibilité de la Dopa dans le cerveau par 10. (14). Le pic plasmatique de la L-dopa est atteint en une à deux heures et sa demi-vie plasmatique est courte (90minutes). De ce fait, il en résulte que la L-DOPA est le traitement « gold standard » de la maladie de Parkinson : simple, efficace et peu coûteux.

Malheureusement, après quelques années de traitement, et souvent de bon résultats sur la symptomatologie (« lune de miel ») , la L-DOPA pose des problèmes de résistances secondaires :

- Perte d'efficacité ;
- Akinésie de fin de dose ;
- Dyskinésie ;
- Mouvements choréiformes ;
- Troubles psychiques (hallucinations, paranoïa, confusion désorientation).

La mise en place de la dopathérapie par L-Dopa doit se faire de manière très progressive, augmentée par paliers jusqu'à la dose minimale efficace. La posologie varie de 150mg à plusieurs grammes par jour, en fonction de l'évolution de la maladie mais aussi de facteurs individuels.

Cependant, lorsque la perte neuronale devient critique, la dopathérapie seule ne permet plus d'assurer une stimulation dopaminergique stable. On pourra alors enfin adjoindre à la L- Dopa d'autres traitements :

Les médicaments utilisés en première intention sont :

Les agonistes dopaminergiques en administration orale ou transdermique :

Les agonistes dopaminergiques sont des analogues structuraux de la dopamine.

Il existe deux classes d'agonistes dopaminergiques :

Les non dérivés de l'ergot de seigle : Ropinirole(REQUIP®), Pramipexole (SIFROL®), Piribédil (TRIVASTAL®), Apomorphine (APOKINON®) qui sont utilisés en première intention.

Les dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle : Bromocriptine(PARLODEL®), Rotigotine (NEUPRO®) qui sont moins utilisés du fait de leurs structures, présentent un risque d'induction de fibrose pulmonaire ou rétro péritonéale et de syndrome de Raynaud.

	DCI	Spécialités	Posologie journalière
Ergoté	Bromocriptine	Parlodel®	7,5 à 30mg
Non Ergotés	Ropinirole	Requip®	6 à 24mg
	Pramipexole	Sifrol®	0,52 à 3,3mg
	Piribédil	Trivastal®	600 à 300mg
	Apomorphine	Apokinon®	Jusqu'à 100mg
	Rotigotine	Neupro®	8 à 16mg

Ils agissent tous directement sur les récepteurs dopaminergiques (centraux et périphériques) et ne nécessitent pas de métabolisme en principe actif par les neurones dopaminergiques nigrostriés. Leurs effets cliniques et biologiques sont donc comparables à ceux de la Lévodopa. Au stade précoce de la maladie de Parkinson, les agonistes dopaminergiques permettent de bien contrôler les symptômes moteurs mais surtout réduisent de moitié le risque de survenue des complications motrices.

Au stade des complications motrices, les agonistes dopaminergiques en association avec la L-Dopa permettent de compléter l'efficacité thérapeutique de la L-Dopa, d'atténuer les fluctuations motrices et de réduire les dyskinésies.

Les inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl transférase (ICOMT)

Les ICOMT sont des inhibiteurs spécifiques et réversibles de la Catéchol-O-méthyltransférase qui est une enzyme impliquée dans le catabolisme de la lévodopa et de la dopamine : ils permettent donc une augmentation de la quantité de lévodopa disponible au niveau du cerveau.

- L'Entacapone, qui a l'intérêt d'augmenter significativement la durée des épisodes « on » et peut souvent permettre de réduire les doses de L- dopa ;
- Le Tolcapone, si l'Entacapone est insuffisamment efficace ou mal tolérée. Le traitement par Tolcapone ne doit pas excéder 3 semaines en cas d'inefficacité, en raison de sa toxicité, notamment hépatique.

DCI	Specialités	Posologie
Entacapone	COMTAN®	200mg avec chaque dose de Levodopa
Levodopa/Carbidopa/Entacapone	STALEVO®	Association fixe remplaçant chaque composé pris séparément
Tolcapone	TASMAR®	100mg x 3 par jour en association avec L-Dopa + Bensérazide ou L-Dopa + Carbidopa

IMAO-B :

Ces médicaments sont des inhibiteurs spécifiques de la monoamine oxydase de type B.

Les IMAO-B réduisent la dégradation périphérique de la L-Dopa en bloquant sélectivement et de manière irréversible la monoamine-oxydase-B intra- et extra-neuronale.

Ils sont utilisés seuls ou associés à la L-DOPA pour prolonger son action.

Leur absorption digestive est rapide (30minutes) et l'élimination est lente, essentiellement par voie urinaire.

On retrouve 2 molécules dans cette classe de médicaments :

- Sélégiline (DEPRENYL) ®
- Rasagiline (AZILECT) ®

DCI	Specialités	Posologie
Sélégiline	DEPRENYL®	2,5mg à 10mg en 1 à 2 prises
Rasagiline	AZILECT®	1mg par jour

Il existe d'autres traitements de la maladie de Parkinson, mais ils sont beaucoup moins utilisés de par leur efficacité relative dans le temps et les problèmes de tolérance qu'ils entraînent :

Anticholinergiques antiparkinsoniens :

Ils agissent par antagonisme des effets muscariniques de l'acétylcholine au niveau central et périphérique. Leur action antiparkinsonienne cible surtout le tremblement extrapyramidal.

DCI	Spécialités	Posologies
Bipéridène	AKINETON®	4 à 8 mg par jour
Trihexyphénidyle	ARTANE®	4 à 15 mg par jour en 2 à 3 prises
	PARKINANE®	2 à 10 mg par jour
Tropatépine	LEPTICUR®	5 à 30mg par jour en 2 à 3 prises

Amantadine :

L'Amantadine était initialement utilisée comme antiviral (grippe, zona), son efficacité antiparkinsonienne a été découverte par hasard. Il fut prescrit à une femme atteinte de la maladie de Parkinson à l'occasion d'un épisode de grippe. Celle-ci constata une forte amélioration de ses symptômes parkinsoniens pendant toute la durée du traitement par l'Amantadine. (37)

Il a un mécanisme d'action assez complexe :

- Agoniste dopaminergique faible ;
- Effet amphétamine-like (libération de catécholamine) ;
- Action anticholinergique faible ;
- Antagoniste des récepteurs NMDA glutamatergique.

Elle est généralement utilisée en association avec la L-Dopa, mais aussi chez les patients présentant des dyskinésies. Son efficacité est cependant inconstante et on observe un épuisement de l'effet en quelques mois.

DCI	Spécialité	Posologie
Amantadine	MANTADIX®	100mg x 2 par jour Jusqu'à 400mg en plusieurs prises

Stratégie de seconde ligne :

• Administration d'apomorphine

L'administration d'apomorphine est utilisée dans le traitement d'appoint du traitement par Levodopa lorsque les fluctuations liées à son administration sont trop importantes. Il existe sous deux formes :

- Les stylos pré remplis jetables : le patient doit pouvoir reconnaître les symptômes des fluctuations (phase « off ») et être capable de se l'injecter en sous cutané.
- La pompe : elle délivre en permanence, en sous cutané, un débit de base auquel peut s'ajouter, en appuyant sur une touche prévue à cet effet, une quantité supplémentaire d'apomorphine (bolus) en cas de blocage.

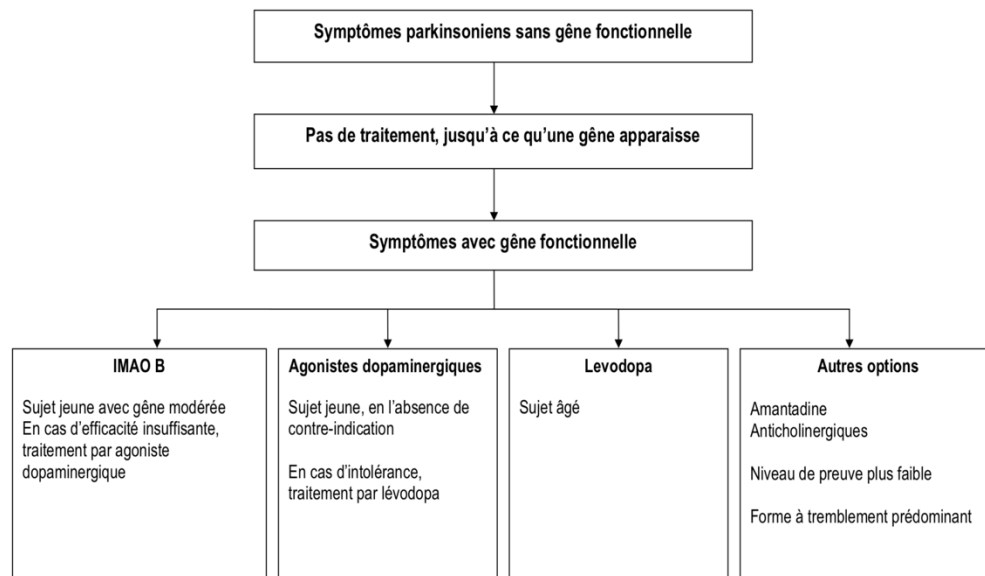
La première mise en place de la pompe a toujours lieu au cours d'une hospitalisation pour adapter le débit, évaluer sa tolérance, et éduquer le patient. Les troubles psychiatriques sévères tels qu'un trouble bipolaire ou des symptômes psychotiques, sont des freins à la mise en place de la pompe à apomorphine.

• Administration intestinale de lévodopa (Duodopa®)

La Lévodopa est en suspension dans un gel pour une administration intestinale continue. Cette technique n'est envisagée qu'à un stade avancé de la maladie de Parkinson avec fluctuations motrices et dyskinésie sévères ; chez un patient répondant bien à la Dopathérapie et lorsque que les associations d'antiparkinsoniens per os n'ont pas donné satisfaction. La mise en place est également hospitalière.

En seconde ligne il existe également la stimulation cérébrale profonde : la neurostimulation, que nous allons évoquer dans la partie suivante.

Traitement médicamenteux des troubles moteurs au début



Traitement médicamenteux des troubles moteurs au stade avancé

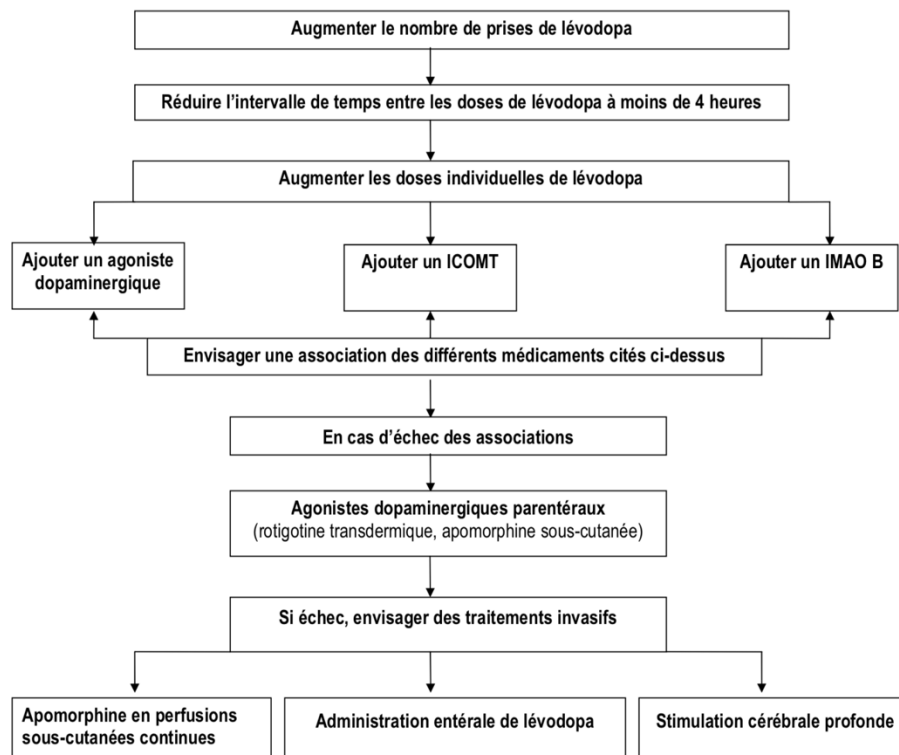


Figure 15 : Traitement médicamenteux des troubles moteurs (Parcours de soins maladie de Parkinson - HAS 2012)

6) Les facteurs de risque d'iatrogénie chez la personne atteinte de la maladie de Parkinson

a) L'âge

Encore plus que les autres patients la personne âgée est vulnérable aux risques de l'auto médication. En France, dans les années à venir, il faut s'attendre à un vieillissement de la population. En effet d'après l'INSEE , au 1^{er} janvier 2018, la France compte 67,187 millions d'habitants. Les personnes âgées d'au moins 65 ans représentent 19,6 % de la population, contre 19,2 % un an auparavant et 18,8 % deux ans auparavant. Leur part a progressé de 4,1 points en vingt ans. La hausse est de 2,4 points sur la même période pour les habitants âgés de 75 ans ou plus, lesquels représentent près d'un habitant sur dix au 1^{er} janvier 2018.

D'après les projections de population couvrant la période 2015-2080 établies par Eurostat, la population de l'UE devrait culminer à 529 millions d'habitants vers 2050 et redescendre progressivement à 519 millions à l'horizon 2080. La part de la population de l'UE âgée de 80 ans ou plus serait ainsi plus que doublée entre 2016 et 2080 pour atteindre 12,7 % en 2080 ; la proportion des personnes âgées d'au moins 65 ans augmenterait de 10 points à 29,1 %.

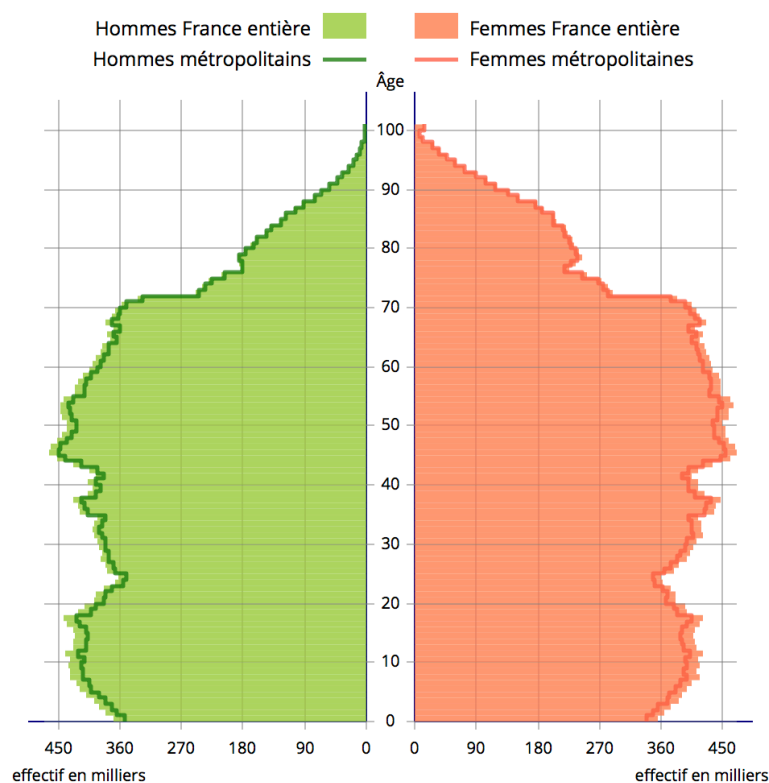


Figure 16 : Pyramide des âges au 1er Janvier 2018 (INSEE estimations de la population 2017)

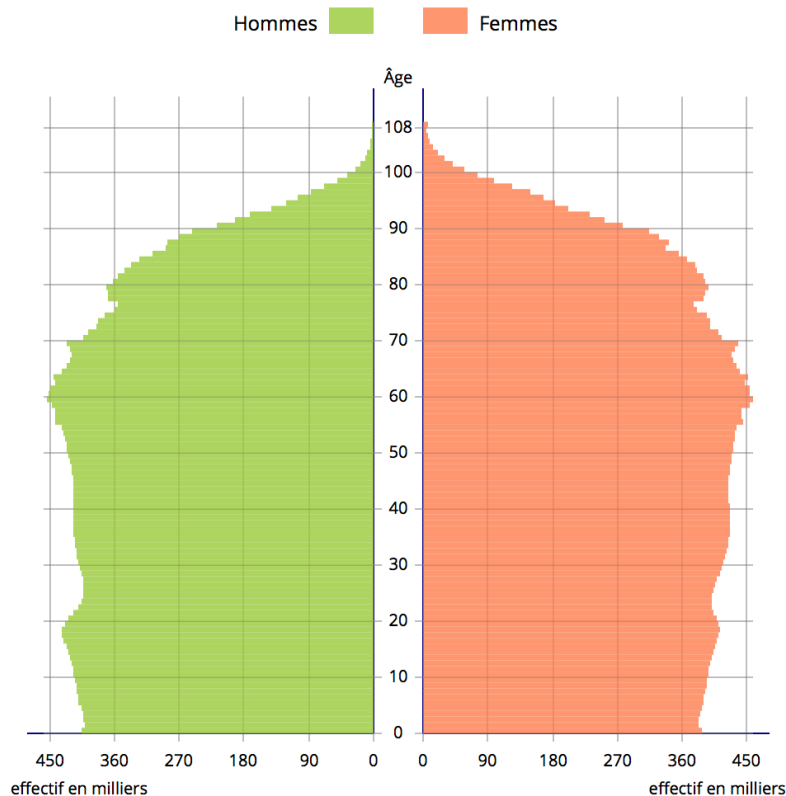


Figure 17 : Pyramide des âges au 1er janvier 2070 (INSEE estimations de la population 2017)

Cette forte augmentation est inéluctable et correspond à l'arrivée dans cette classe d'âge des générations issues du baby-boom mais aussi à l'augmentation de l'espérance de vie. Nous avons vu précédemment que vieillesse et maladie de Parkinson sont étroitement liées. Il faut donc s'attendre à une augmentation du nombre de patients atteints de la maladie de Parkinson :

- En France, il y a actuellement 160.000 patients atteints de la maladie de Parkinson. Ce nombre aura augmenté de 56% en 2030. (38)

Mais quelles sont les particularités des personnes âgées et quel est l'impact de l'âge sur les risques liés à l'automédication ?

Le processus de vieillissement est complexe et multifactoriel. Le vieillissement s'accompagne d'une diminution des capacités et des réserves fonctionnelles de l'organisme, ce qui induit une réduction de la capacité de l'organisme à s'adapter aux situations d'agression. La réduction des réserves fonctionnelles liée au vieillissement est très variable d'un organe à l'autre (variabilité intra-individuelle) et d'un individu âgé à l'autre (variabilité interindividuelle)

b) Dénutrition

La dénutrition protéino-énergétique résulte d'un déséquilibre entre les apports et les besoins de l'organisme. Ce déséquilibre entraîne des pertes tissulaires, notamment musculaires, qui ont des conséquences fonctionnelles délétères.

Chez la personne âgée, la dénutrition entraîne ou aggrave un état de fragilité ou de dépendance, et favorise la survenue de la morbidité. Elle est également associée à une aggravation du pronostic des maladies sous-jacentes et augmente le risque de décès. La prévalence de la

dénutrition protéino-énergétique augmente avec l'âge. Elle est de 4 à 10 % chez les personnes âgées vivant à domicile, de 15 à 38 % chez celles vivant en institution et de 30 à 70 % chez les malades âgés hospitalisés. (39)

c) Modifications pharmacocinétiques

Les changements physiologiques qui interviennent chez le sujet âgé de plus de 65 ans sont à l'origine de modifications de la pharmacocinétique des médicaments. Ces variations pharmacocinétiques peuvent concerner l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion des médicaments. Parmi ces différentes étapes pharmacocinétiques celle qui est la plus modifiée par l'âge est l'excrétion rénale, conséquence de l'altération physiologique de la fonction rénale chez le sujet âgé.

Absorption	Diminution de la sécrétion acide gastrique
	Diminution de la vitesse de vidange gastrique
	Diminution de la motilité gastrointestinale
	Diminution du débit sanguin
	Diminution de la surface d'absorption
Distribution	Diminution de la masse corporelle
	Diminution de l'eau corporelle
	Diminution de l'albuminémie
	Diminution de la vascularisation tissulaire
	Augmentation relative de la masse grasseuse
Métabolisme	Augmentation de α1-glycoprotéine acide
	Diminution de la masse hépatique
	Diminution du flux sanguin hépatique
	Diminution du pouvoir métabolique hépatique
Excretion	Diminution du flux sanguin rénal
	Diminution de la filtration glomérulaire
	Diminution de la fonction tubulaire

Figure 18 : Principales modification pharmacocinétiques dues à l'âge (Pharmacocinétique chez le sujet âgé M.Molimard 2004)

Absorption :

D'une manière générale, l'absorption des médicaments est peu modifiée chez le sujet âgé. La vidange gastrique, la mobilité intestinale et le débit sanguin diminuent en fonction de l'âge. La valeur du pH gastrique augmente en raison d'une diminution de la sécrétion acide. Ce changement de pH peut entraîner une modification de la dissolution de la forme galénique, de l'état d'ionisation et de la solubilité de certaines molécules en particulier celles ayant des propriétés basiques.

Une étude a démontré que la diminution de la vidange gastrique pouvait augmenter d'un facteur 3 la biodisponibilité orale de la L-dopa chez des sujets âgés parkinsoniens (40). Généralement,

le changement pharmacocinétique se situe au niveau de la vitesse d'absorption plutôt que de la quantité absorbée.

Distribution :

Chez la personne âgée on note une augmentation de la masse grasseuse au détriment de la masse musculaire, une diminution de l'eau corporelle totale, une diminution de la perfusion sanguine des tissus et aussi une modification de la liaison aux protéines plasmatiques.

L'augmentation de la masse grasseuse au détriment de la masse musculaire entraîne d'une manière générale une augmentation du volume de distribution des molécules lipophiles et une diminution du volume de distribution des molécules hydrophiles.

Le pourcentage de liaison d'un médicament aux protéines plasmatiques est un facteur déterminant dans l'intensité de son action pharmacologique. En effet, seule la concentration libre se répartit dans les tissus, principalement par un phénomène de diffusion passive. Elle est donc la seule forme active pharmacologiquement.

Les médicaments peuvent se lier réversiblement sur différentes protéines : l'albumine, l' α 1-glycoprotéine acide, les α , β et γ globulines et les lipoprotéines. Chez la personne âgée on note une hypoalbuminémie. De ce fait la liaison aux protéines plasmatiques peut être diminuée et on observera donc une augmentation de la fraction libre qui peut avoir plusieurs conséquences :

- Diminution transitoire de la concentration plasmatique totale ;
- Augmentation probable des concentrations tissulaires ;
- Modification du volume de distribution qui peut être à l'origine d'une majoration des effets thérapeutiques ou de l'apparition de phénomènes toxiques.

Métabolisme :

Chez le sujet âgé, on observe :

- Une diminution de la masse hépatique ;
- Une diminution du flux sanguin hépatique ;
- Une diminution du pouvoir métabolique hépatique.

Globalement le métabolisme hépatique diminue d'environ 30 % après 70 ans. Chez le sujet âgé la diminution de l'effet de premier passage hépatique peut avoir des conséquences cliniques qui imposent de diminuer les doses des médicaments pour lesquels cet effet est important. En effet, la diminution du métabolisme peut avoir une conséquence directe sur la biodisponibilité d'un médicament ayant un effet de premier passage hépatique important : si le métabolisme est saturé, la biodisponibilité augmente et des phénomènes de toxicité peuvent apparaître.

Élimination :

Un des plus importants changements pharmacocinétiques associés au vieillissement est la diminution de l'élimination rénale des médicaments.

- Le flux sanguin rénal diminue avec l'âge d'environ 1 % par an à partir de 50 ans ;
- La filtration glomérulaire diminue ;
- La clairance rénale est diminuée ;

- Diminution de la clairance de la créatinine ;
- Allongement de la demie vie d'élimination ;

Tout cela conduit à un risque d'augmentation des concentrations. Ceci implique un ajustement des posologies pour éviter les risques d'accumulation conduisant à une toxicité.

d) Polymédication

La polymédication, définie par l'Organisation Mondiale de la Santé comme « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou par l'administration d'un nombre excessif de médicaments », est fréquente chez les personnes âgées. Il existe 3 indicateurs qui permettent d'évaluer la polymédication :

- **La polymédication simultanée**, comprise comme le nombre de médicaments pris un jour donné (indicateur temporel).
- **La polymédication cumulative**, ou "*médication multiple*", définie comme la somme de tous les médicaments administrés au cours d'une période donnée.
- **La polymédication continue** est un troisième type d'indicateur qui s'apparente à la polymédication cumulative mais ne s'intéresse qu'aux prescriptions prolongées régulières.

L'IRDES a réalisé une étude (41) sur la polymédication, auprès de 687 médecins généralistes volontaires. Près de 70.000 prescriptions de patients âgés de 75 ans ou plus ont été analysées entre le 1er avril 2012 et le 31 mars 2013. En fixant le seuil de polymédication à 5 médicaments :

- **La polymédication simultanée** est retrouvée chez 14 à 23 % des patients de 75 ans et plus
- **La polymédication cumulative** est retrouvée chez 49% des patients de 75 ans et plus.
- **La polymédication continue** est retrouvée pour 39% des patients de 75 ans et plus.

Ces chiffres démontrent une polymédication présente chez les patients âgés.

Bien que les auteurs de l'IRDES aient exclu les médicaments topiques, la phytothérapie et l'homéopathie, il manque bien sûr la prise en compte de l'automédication.

Selon le **Collège National des Enseignants de Gériatrie**, la poly médication est favorisée par:

- La polypathologie qui touche le sujet âgé ;
- Le nomadisme médical avec plusieurs prescripteurs qui s'ignorent ;
- Une demande insistante de médicaments par la personne âgée pour des raisons parfois physiques (dépendance à certaines classes thérapeutiques, barbituriques ou benzodiazépines), souvent psychiques (l'angoisse face à la dépendance et la mort peut conduire à des plaintes somatiques multiples), et sociales (le médicament et la maladie sont souvent au premier plan des conversations et jouent un rôle important sur le plan social).

L'excès de médicaments peut être source d'iatrogénie médicamenteuse pouvant entraîner des risques importants sur la santé.

III- Sécurisation de la dispensation de médicaments en libre accès par le pharmacien d'officine, et sensibilisation du patient atteint de Syndromes Parkinsoniens

Du fait de l'évolution démographique, les pharmaciens d'officine seront de plus en plus confrontés à cette population fragile que représentent les patients atteints de la maladie de Parkinson. Nous avons précédemment vu qu'il y a en France, une réelle tendance à l'automédication. Les pharmacies devront donc accorder une importance toute particulière aux risques que peut présenter l'automédication chez les malades Parkinsoniens.

Dans le but d'informer et de sensibiliser tant les professionnels de santé que les patients atteints de la maladie de Parkinson, nous avons réalisé des fiches préventives.

1) Identification des substances à risque

Nous avons effectué une recherche bibliographique sur les RCP, Pubmed et le site de recherche d'interaction pharmacodynamique DRUGS, afin d'identifier les médicaments en libre accès susceptibles d'interagir avec les traitements antiparkinsoniens. Nous avons identifié 17 molécules disponibles en libre accès à l'officine, capables d'interagir avec les traitements antiparkinsoniens, puis nous les avons classés par indications :

A) Rhume / Nez bouché

Le rhume est une affection très fréquente : chaque adulte a en moyenne quatre épisodes de rhume par an (42)

Le rhume est une infection inflammatoire d'origine virale qui touche les voies respiratoires supérieures et en particulier les sinus et les muqueuses nasales.

Le virus responsable du rhume se transmet entre les individus de deux façons : par aérosol (généré lors de la toux ou de l'éternuement) et par contact avec de la salive ou des sécrétions nasales contaminées.

Médicaments à base de pseudoéphedrine :

La pseudoéphedrine est une amine sympathomimétique utilisée pour ses effets vasoconstricteurs au niveau des muqueuses rhino-pharyngée et tubaire, réduisant la rhinorrhée et l'obstruction nasale. Toutefois ces effets exposent à des effets indésirables cardio-vasculaires parfois graves.

On retrouve plusieurs médicaments en libre accès en officine, contenant de la pseudoéphedrine :

- ACTIFED Rhume®
- ACTIFED Jour et Nuit®
- DoliRhume®
- DoliRhumePro®
- Fervex rhume Jour et nuit®

- Humex Rhume®

Ils sont indiqués dans le traitement symptomatique de la congestion et de l'hypersécrétion nasale au cours des affections rhino-pharyngées aiguës de l'adulte.

Effets indésirables :

La pseudoéphédrine expose à des effets indésirables graves et parfois mortels comme : troubles du rythme cardiaque (tachycardie, palpitations, HTA), troubles cardio-vasculaires ischémiques, convulsions, sécheresse de la bouche, insomnie, anxiété, migraine, sueurs, troubles digestifs. (43 ;44)

Bien qu'ils soient en libre accès, ces médicaments présentent un risque d'interaction pharmacodynamique avec certains médicaments anti Parkinsoniens :

- **Bromocriptine** Parlodel®
- **Levodopa** Modopar® - Sinemet® - Stalevo® - Duodopa®
- **Selegiline** Deprenyl®
- **Rasagiline** Azilect®

Risque spécifique dans le cadre du traitement d'un patient parkinsonien

L'administration concomitante de ces médicaments antiParkinsoniens et de la pseudoéphédrine peut potentialiser les effets cardiovasculaires des agents sympathomimétiques : une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque peut survenir en raison d'une activité sympathique accrue. (45)

Elle peut également entraîner des effets indésirables comme : fièvre, confusion, étourdissement, épilepsie.(46)

L'utilisation concomitante de ces médicaments doit généralement être évitée.

Si une utilisation concomitante est nécessaire, une surveillance étroite du système cardiovasculaire est recommandée.

B) Manifestations allergiques-Insomnie-Mal des transports

1-) Manifestations allergiques

L'allergie est un phénomène d'exagération pathologique de la réponse immunitaire face à un allergène.

En France, l'évolution des manifestations allergiques est suivie par le Réseau National de surveillance aérobiologique. Et selon eux, 20 à 25% de la population française souffre de maladie allergique. (47)

Certains médicaments traitant ces allergies sont disponibles sans ordonnance en pharmacie. Ils présentent toutefois un risque pour les sujets Parkinsoniens :

- **Cyproheptadine** Periactin®
- **Prométhazine** Phenergan®
- **Bromphéniramine** Dimégan®
- **Méclozine** Agyrax®
- **Dexchlorphéniramine** Polaramine®
- **Cétirizine**

- **Levocetirizine**
- **Oxomémazine** Toplexil®

Ce sont des antihistaminiques agissant au niveau des récepteurs histaminergiques de type H1 (bronches, vaisseaux, intestin) par antagonisme spécifique et compétitif, expliquant leur effet préventif et leur inefficacité dans les réactions allergiques sévères.

Ils sont indiqués en traitement symptomatique des rhinites allergiques intermittentes ou persistantes, des dermatoses allergiques (urticaires, réactions locales bénignes dues à des piqûres d'insecte), des dermatoses prurigineuses (eczéma, prurigo).

Effets indésirables :

Céphalées, somnolence, troubles digestifs, asthénie, prise de poids.

Effets anticholinergiques : sécheresse buccale, constipation, tachycardie, troubles de l'accommodation avec risque de poussée aiguë de glaucome par fermeture de l'angle, dysurie avec risque de rétention urinaire.

2-) Insomnie

Il existe plusieurs causes aux insomnies. Les plus fréquentes sont le stress, les troubles digestifs, les syndromes anxieux, les syndromes dépressifs.

Environ 1/3 des adultes se plaignent d'insomnies occasionnelles. (48)

Il existe certains médicaments disponibles en officine qui peuvent être conseillés et délivrés par le pharmacien, sans ordonnance. Parmi eux on retrouve les médicaments à base de

Doxylamine :

- Donormyl®
- Noctyl®
- Lidene®

Ce sont des médicaments antihistaminiques utilisés comme hypnotiques en raison de leur effet sédatif, ayant des effets anticholinergiques indésirables. Ils sont donc principalement indiqués dans les insomnies occasionnelles et transitoires.

3-) Mal des transports

Le mal des transports se caractérise par des troubles (nausées, vertiges, vomissements) qui apparaissent lors d'un voyage en bateau, en avion ou en voiture. Cette affection est due au contraste entre le mouvement perçu par les yeux, et l'immobilité du corps perçue par le système de l'équilibre, dans l'oreille interne : le vestibule

Certains médicaments sont disponibles en officine sans ordonnance pour traiter et prévenir ces troubles.

Parmi eux, les médicaments à base de **Diménhydrinate** : Mercalm® - Nausicalm®

Ce sont des antihistaminiques H1 antinaupathiques. Ces médicaments possèdent une action préventive du mal des transports, ils ont une action anti-émétique centrale avec un délai d'action per os d'environ 1 à 2 heures et une durée d'action d'environ 6 à 8 heures.

Effets indésirables :

Effets atropiniques : bouche sèche, constipation, troubles de l'accommodation, risque de rétention urinaire, en cas d'obstacle uréthro-prostatique, risque de poussée de glaucome par fermeture de l'angle, troubles psychiques possible surtout aux âges extrêmes de la vie.

- **Ces médicaments utilisés en cas d'insomnie, de mal des transports, de manifestations allergiques ont un risque d'interaction pharmacodynamique** avec certains médicaments anti Parkinsoniens :
 - **Amantadine** Mantadix®
 - **Tropatépine** Lepticur®
 - **Bipéridène** Akineton®
 - **Trihexyphénidyle** Parkinane® - Artane®

Les effets indésirables des médicaments antiparkinsoniens peuvent être potentialisés par des agents ayant des propriétés anticholinergiques. (49)

Effets indésirables :

Fièvre, sécheresse de la peau et des muqueuses, augmentation du rythme cardiaque, rétention urinaire, constipation, une vision floue, iléus paralytique
Plus rarement : perte de mémoire, désorientation, confusion, étourdissement, hyperactivité, épilepsie, hallucination (50)

C) Rhinite allergique

La rhinite se caractérise par la survenue régulière, en dehors d'épisodes de rhume ou de grippe, d'éternuements, d'écoulement et d'obstruction nasale. Des signes conjonctivaux, d'intensité variable, sont fréquemment associés : rougeur de l'œil, larmoiements, impression de sable dans les yeux...

Et selon l'INSERM la fréquence de la rhinite allergique a été multipliée par quatre au cours des trois dernières décennies, affectant à présent plus de 25% de la population générale en France.

Certains antihistaminiques Phénothiazines sont utilisés dans le traitement des rhinites allergiques et sont en libre accès en pharmacie :

- Cyproheptadine (PERIACTIN)
- Promethazine (PHENERGAN)
- Ces antihistaminiques ont un risque d'interactions médicamenteuses avec les médicaments à base de Lévodopa :
 - Modopar®
 - Sinemet®
 - Stalevo®
 - Duodopa®

En effet, les agents ayant une activité antidopaminergique centrale comme les phénothiazines, peuvent contrer les effets pharmacologiques des agonistes dopaminergiques et donc peuvent réduire l'efficacité de la lévodopa.

De plus, les effets déprimeurs du système nerveux central et hypotenseurs de ces agents peuvent être augmentés de manière additive ou synergique lorsqu'ils sont pris ensemble,

entraînant des effets indésirables : hypotension orthostatique, étourdissements, vertiges, somnolence. (51 ; 52)

D) Nausées/Vomissements

Pour traiter des nausées et/ou des vomissements bénins de l'adulte, le pharmacien peut conseiller et délivrer sans ordonnance un **médicament à base de Métopimazine** :

- Vogalib® 7,5mg :

Il ne doit pas être utilisé lorsque les vomissements s'accompagnent de fortes douleurs ou de fièvre, et la durée du traitement ne doit pas dépasser 2 jours sans avis médical.

C'est un neuroleptique antagoniste de la dopamine ayant des propriétés antiémétiques.

Il est indiqué en cas de nausées et de vomissements

Effets indésirables :

A forte dose ou en traitement prolongé, somnolence, bouche sèche, constipation, troubles extra pyramidaux (dyskinésies), troubles endocriniens (hyperprolactinémie, gynécomastie, galactorrhée, aménorrhée), trouble de l'accommodation, rétention urinaire, hypotension orthostatique.

- Il y a un risque d'interaction pharmacodynamique avec certains médicaments anti parkinsoniens :
 - **Levodopa** Modopar® - Sinemet® Stalevo® - Duodopa®
 - **Bromocriptine** Parlodel®
 - **Rotigotine** Neupro®
 - **Ropinirole** Requip®
 - **Pramipexole** Sifrol®
 - **Piribédil** Trivastal®
 - **Apomorphine** Apokinon®

La Métopimazine est un neuroleptique antagoniste dopaminergique.

Il y a donc un risque d'antagonisme réciproque entre ce neuroleptique et les médicaments à base de Levodopa et les agonistes dopaminergiques : Risque d'annulation de leurs effets. (53 ;54)

E) Carence en Fer

Le fer est un oligo-élément indispensable à la constitution des pigments respiratoires, notamment de l'hémoglobine (représentant 66% du stock de fer de l'organisme).

Les besoins quotidiens en fer sont de : 16 à 18mg. En dessous, nous sommes en état de carence en fer.

Il y a plusieurs spécialités disponibles hors ordonnance prévues à cet effet :

- Fumafer®
- Timoferol®

Ils sont utilisés pour traiter des anémies ferriprives, ou en prévention des carences martiales chez les sujets à risques : femme enceinte, nourrissons ayant un régime lacto farineux exclusif, régimes alimentaires déséquilibrés, saignement chronique, malabsorption, règles abondantes...

Ces médicaments sont susceptibles d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet :

- Possibilité de troubles digestifs à type de nausées, constipation ou diarrhées.
 - Coloration habituelle des selles en noir ou gris noir.
 - Noircissement des dents.
 - Réactions allergiques possibles.
- Il existe un risque d'interaction médicamenteuse entre ces spécialités à base de fer, et les traitements antiparkinsoniens à base d'Entacapone :
- Comtan®
 - Stalevo®

L'Entacapone peut se lier au fer dans le tractus gastro-intestinal. Cela peut inactiver le fer et également interférer avec l'absorption de l'Entacapone dans la circulation sanguine. L'efficacité des deux médicaments peut être réduite. (55)

Pour éviter ou minimiser l'interaction, les durées d'administration de l'Entacapone et du sulfate ferreux (ou de tout autre médicament contenant du fer) doivent être séparées d'au moins 2 à 3 heures.

F) Carence en Vitamine B6

La vitamine B6 ou Pyridoxine est une vitamine hydrosoluble très répandue dans l'alimentation. Elle intervient en tant que coenzyme de nombreuses réactions notamment celles qui impliquent les acides aminés : la carence en pyridoxine est rarement isolée, l'avitaminose entraîne une anémie microcytaire, des troubles neurologiques (convulsions, polynévrites, et des troubles cutanéomuqueux (hyperkératose, séborrhée).

Un adulte a besoin d'environ 2mg de vitamine B6 par jour.

Pour traiter d'éventuelles carences en vitamine B6 on retrouve plusieurs spécialités disponibles hors ordonnance :

- Magnesium/vitamine B6®
- Princi B®
- Bevitine®
- Becilian®
- Vitamine B6 Richard®

Il y a un risque d'interaction médicamenteuse avec la Lévodopa utilisée sans inhibiteur de la décarboxylase périphérique :

Des doses de Vitamine B6 supérieure à 5 mg/jour inhibent les effets de la Lévodopa.

En effet en présence de la vitamine B6, le métabolisme périphérique de la Lévodopa est augmenté, ce qui diminue la disponibilité de la Lévodopa dans le SNC. (56)

G) Alopécie androgénique

Le Minoxidil est un puissant vasodilatateur périphérique qui est utilisé en application locale dans les alopécies androgéniques relativement récentes et d'intensité modérée.

Il est également utilisé per os dans certaines hypertensions artérielles sévères.

Les effets indésirables sont rares mais dose-dépendants :

Irritation locale liée aux excipients : desquamation, érythème, peau sèche, sensation de brulure, prurit.

Vertige, céphalées, hypertrichose, alopecie paradoxale.

Bien que son passage systémique par absorption percutanée soit très faible (0,3 à 4,5%) il existe un risque d'interaction pharmacodynamique avec les spécialités à base de **Levodopa** :

- Modopar[®]
- Sinemet[®]
- Stalevo[®]
- Duodopa[®]

La Lévodopa et le Minoxidil peuvent avoir des effets additifs sur l'abaissement de la tension artérielle, entraînant des maux de tête, des étourdissements, des évanouissements, des changements du pouls et de la fréquence cardiaque. (57)

H) Phytothérapie

Les médicaments « *dont les substances actives sont exclusivement d'origine végétale* » sont regroupés sous le nom de phytothérapie, d'après la définition de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

Les plantes ont de nombreuses vertus curatives ; elles ont constitué les premiers médicaments.

La phytothérapie semble désormais prendre le virage de la modernité :

- 40 % des Français ont recours aux médecines naturelles ;
- 83 % des pharmaciens remarquent une demande plus importante en pharmacie pour les médecines naturelles ;
- 88 % des officines en France ont aujourd'hui un rayon dédié aux médecines naturelles dans leur officine.

Mais naturelle ne veut pas dire sans danger pour la santé. En effet, les plantes peuvent interagir avec les traitements et entraîner des effets indésirables. Nous allons voir ici le cas de plantes qui interagissent avec certains médicaments antiparkinsoniens : les IMAOs Sélégiline (Deprenyl) et Rasagiline (Azilect)

Parmi ces plantes on retrouve :

- **Millepertuis** *Hypericum perforatum*
- **Passiflore** *Passiflora incarnata*
- **Curcuma** *Curcuma longa*
- **Yohimbe** *Pausinystalia johimbe*
- **Algue Klamath** *Aphanizamenon flos aquae*

Ces plantes ont une activité inhibitrice de la monoamine oxydase, ce qui va inhiber le métabolisme de la sérotonine et potentialiser l'activité pharmacologique des agents serotoninergique : risque accru de **syndrome sérotoninergique**, qui est une affection rare, mais grave et potentiellement fatale. (58)

Effets indésirables :

- irritabilité, confusion, hallucinations, augmentation du rythme cardiaque, fièvre,

- des anomalies neuromusculaires telles que la myoclonie, les tremblements, la rigidité et l'ataxie
- des symptômes gastro-intestinaux tels que des crampes abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée.

2) Réalisation et évaluation de ces fiches préventives.

Après avoir identifié ces interactions médicamenteuses et les risques qu'elles représentent, nous les avons exposées sous la forme de fiches préventives à destination des professionnels de santé et des patients atteints de la maladie de Parkinson, avec un vocabulaire adapté, permettant une compréhension des risques encourus.

1) Fiche Patient.



MEDICAMENTS EN ACCES DIRECT ET PATHOLOGIES DU MOUVEMENT



Si vous avez :	Et que vous êtes traités par :	Les médicaments à éviter sont :	Le risque est :
Rhume / Nez bouché	Bromocriptine Parlodel® Levodopa Modopar® - Sinemet® - Stalevo® - Duodopa® Selegiline Deprenyl® Rasagiline Azilect®	Pseudoéphédrine ACTIFED Rhume® ACTIFED Jour et Nuit® DoliRhume® DoliRhumePro® Fervex rhume Jour et nuit® Humex Rhume®	- Effets indésirables : augmentation de la tension artérielle et/ou du rythme cardiaque, fièvre, confusion, étourdissement, épilepsie.
Rhinite allergique	Levodopa Modopar® - Sinemet® - Stalevo® - Duodopa®	Cyproheptadine Periactin® Promethazine Phenergan®	- Réduction de l'efficacité des médicaments. - Effets indésirables : hypotension orthostatique, d'étourdissements, de vertiges, somnolence.
Manifestations allergiques	Amantadine Mantadix® Tropatépine Lepticur® Bipéridène Akineton® Trihexyphénidyle Parkinane® - Artane®	Dexchlorphéniramine Polaramine® Oxomémazine Toplexil® Cetirizine/Levocetirizine Cyproheptadine Periactin® Promethazine Phenergan® Bromphéniramine Dimegan® Méclozine Agyrax®	- Effets indésirables : fièvre, sécheresse de la peau et des muqueuses, augmentation du rythme cardiaque, rétention urinaire, constipation, une vision floue ;
Insomnie		Doxylamine Donormyl® - Noctyl® - Lidene®	- Plus rarement : perte de mémoire, désorientation, confusion, étourdissement, hyperactivité, épilepsie.
Mal des transports		Diménhydrinate Mercalm® - Nausicalm®	
Nausées / Vomissements	Levodopa Modopar® - Sinemet® - Stalevo® - Duodopa® Bromocriptine Parlodel® Rotigotine Neupro® Ropinirole Requip® Pramipexole Sifrol® Piribédil Trivastal® Apomorphine Apokinin®	Métopimazine Vogalib®	- Réduction de l'efficacité des médicaments.
Carence en fer	Entacapone Comtan® - Stalevo®	Fer Timoferol® - Fumafer®	- Réduction de l'efficacité des médicaments.
Carence en Vitamine B6	Levodopa Modopar® - Sinemet® - Stalevo® - Duodopa®	Vitamine B6 : Magnesium/Vitamine B6® Princi B® Bevitine® Becilian®	- Réduction de l'efficacité des médicaments.
Alopécie androgénique	Levodopa Modopar® - Sinemet® - Stalevo® - Duodopa®	Minoxidil	- Effets indésirables : maux de tête, étourdissements, vertiges, hypotension orthostatique.



PHYTOTHERAPIE ET PATHOLOGIE DU MOUVEMENT

Vous êtes traité par :	Les plantes à éviter:	Le risque est :
Selegiline Deprenyl® Rasagiline Azilect®	Millepertuis Passiflore Curcuma Yohimbe Algue du lac Klamath	- Effets indésirables : irritabilité, confusion, hallucinations, augmentation du rythme cardiaque, fièvre, tremblements, crampes abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée.

Elaboré par la Pharmacie d'usage intérieur de la Timone (APHM)
Version Sept/2018

***Demandez conseil à votre pharmacien
pour envisager une alternative à ces médicaments***

La fiche-patient a été distribuée à 67 patients atteints de la maladie de Parkinson, hospitalisés dans le service de Neurologie – Pathologie du mouvement de l’hôpital de la Timone, centre expert et de coordination inter-régional pour la maladie de Parkinson. Cette fiche leur a été présentée au cours de l’entretien pharmaceutique, afin de les sensibiliser. L’évaluation portait sur le recours à l’automédication, la connaissance du risque lié à l’automédication dans le cadre du traitement antiparkinsonien et la satisfaction vis-à-vis de l’utilité de la fiche.

A- recours à l’automédication

A l’entrée des patients dans le service, nous avons dans un premier temps évalué leurs tendances à l’automédication.

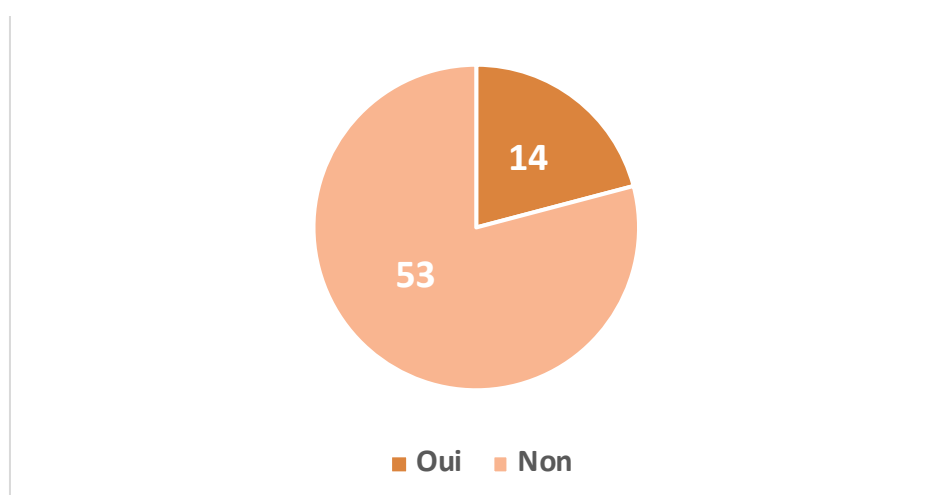


Figure 19 : Evaluation de la tendance à l'automédication

Sur les 67 patients interrogés, 53 d’entre eux ont déclaré ne pas s’automédiquer de manière régulière. 14 patients ont déclaré avoir recours à l’automédication pour se soigner. Nous avons constaté que la tendance à l’automédication chez les patients souffrant de Syndromes Parkinsoniens est moins importante que la population en général. En effet ici, seulement 20,8% des patients y ont recourt alors que nous avons vu précédemment que près de 2/3 des français se soignent eux- mêmes pour des pathologies qu’ils estiment bénignes (59). Ceci est certainement dû à la diminution de l’autonomie, tant sur l’aspect cognitif que moteur, qu’entraîne la maladie.

Lors de l’entretien de conciliation de sortie, la fiche-patient leur a été remise et un rappel sur les bonnes pratiques d’automédication a été réalisé. En fonction de leurs traitements antiparkinsoniens, nous leur avons expliqué les médicaments à éviter et les risques iatrogènes qu’ils encourent.

B- connaissance du risque lié à l’automédication

Nous avons évalué ensuite les connaissances des patients concernant les dangers de l’automédication dans le cadre de leur pathologie.

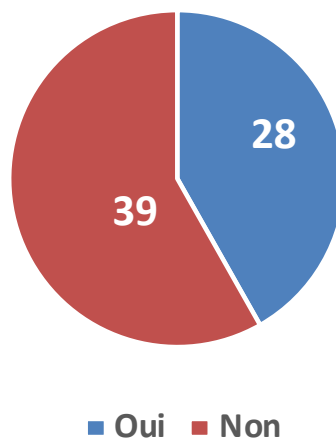


Figure 20 : Connaissance des patients du risque d'interaction avec des médicaments en libre accès

Nous avons constaté que sur les 67 patients interrogés, 28 (42%) d'entre eux étaient au courant que certains médicaments en libre accès en officine peuvent interagir avec leurs traitements antiparkinsoniens et 39 (58%) l'ignoraient.

Nous avons également demandé à ces patients s'ils étaient au courant que certaines plantes ou préparations à base de plantes, pouvaient représenter un danger pour l'efficacité de leurs traitements antiparkinsoniens. Ici aussi, 58% des patients (38/67) ne savaient pas que les préparations à base de plantes, bien que naturelles, pouvaient interagir avec leurs traitements antiparkinsoniens et être responsables d'effets indésirables graves.

C- Satisfaction vis-à-vis de l'utilité de la fiche

Enfin, nous leur avons demandé d'évaluer leur degré de satisfaction vis-à-vis de cette fiche, sur une échelle de 0 à 5. 0 étant le degré de satisfaction le plus faible, 5 le degré de satisfaction le plus élevé.

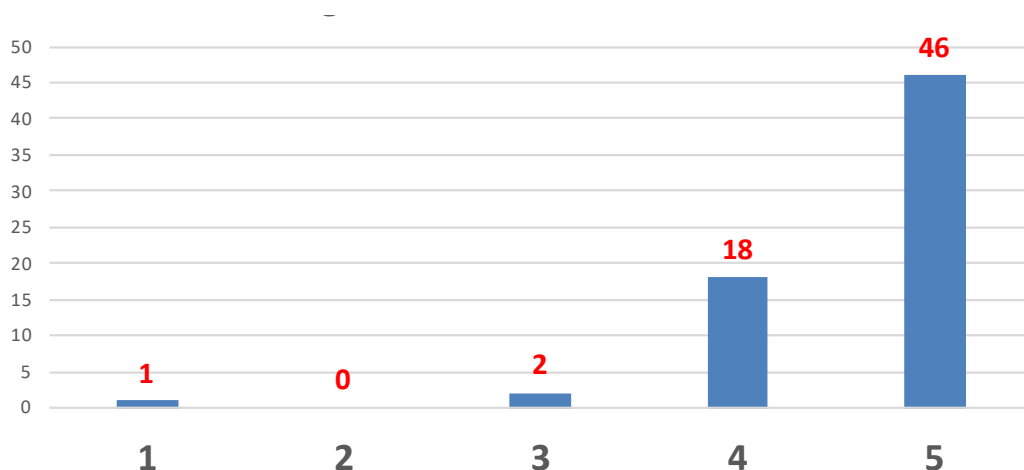


Figure 21 : Degrés de satisfaction des patients

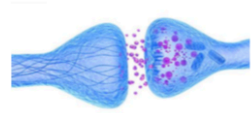
Il en ressort que 46 patients ont été très satisfaits de l'utilité de la fiche (69%), et 18 (27%) satisfaits de l'utilité de la fiche. Seul 1 patient n'a pas trouvé cette fiche préventive utile car aucun de ses traitements n'était présent.

Pour conclure, bien que le pourcentage de patients parkinsoniens qui déclarent s'automédiquer de manière régulière est plus faible que dans la population générale, il ne faut pas négliger le risque d'évènement iatrogène que cela représente. D'autant qu'il ressort de cette expérience que beaucoup de patients ne sont pas au courant que les médicaments et préparations à base de plantes disponibles en libre accès à l'officine ne sont pas sans danger.

Globalement, nous pouvons constater que la distribution de ce type de fiche préventive nous permet d'atteindre l'objectif recherché à savoir sensibiliser les patients atteints de la maladie de parkinson sur les dangers que représente l'automédication.

2) Fiche pharmacien

La fiche destinée aux professionnels a été diffusée par internet via un réseaux de pharmaciens sur le site Facebook. L'évaluation a été réalisée par autoquestionnaire Googleform, sur une période de 6 mois. L'évaluation portait sur la satisfaction, sur l'utilité de la fiche, et l'impact de cette fiche sur le niveau de connaissance du risque et du niveau de vigilance dans cette situation estimée.



OBJECTIF : Sécuriser la dispensation des médicaments dit « d'automédication » chez le sujet parkinsonien

➤ **La Maladie de Parkinson est :**

- La seconde maladie neuro-dégénérative
- La seconde cause de handicap moteur d'origine neurologique chez le sujet âgé
- En France, il y a 160.000 patients atteints de la maladie de Parkinson et le nombre de patients aura augmenté de 56% en 2030. ¹

➤ La maladie de Parkinson associe **signes moteurs :**

- akinésie
- rigidité musculaire
- tremblements de repos

et troubles non moteurs :

- constipation
- troubles de la déglutition
- hypotension artérielle orthostatique
- troubles vesico-sphinctériens
- fatigue invalidante, dépression
- troubles cognitifs

Près de deux Français sur trois jugent « normal » et même « citoyen » de se soigner eux-mêmes pour des pathologies qu'ils estiment bénignes, en prenant conseil auprès d'un pharmacien d'officine. ²

Les pharmaciens d'officine ont donc un rôle clé à jouer dans la médication officinale, du conseil jusqu'au suivi de la pharmacovigilance.

Vos compétences, votre vigilance et les outils dont vous disposez vous permettent d'assurer une dispensation de qualité des médicaments non soumis à prescription.

¹ Dorsey et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. Neurology 2007

² Dossier : « Automédication des patients ? une conduite accompagnée par les Pharmaciens » – Conseil National de l'Ordre de Pharmaciens 2013



MEDICAMENTS EN ACCES DIRECT ET MALADIE DE PARKINSON

Si un patient est traité par :	Vous demande conseil pour traiter :	Les médicaments à éviter sont :	Le risque est :
Bromocriptine Parlodel® Levodopa Modopar® - Sinemet® - Stalevo® - Duodopa® Selegiline Deprenyl® Rasagiline Azilect®	Rhume / Nez bouché	Pseudoéphédrine : ACTIFED Rhume® ACTIFED Jour et Nuit® DoliRhume® DoliRhumePro® Fervex rhume Jour et nuit® Humex Rhume®	La Pseudoéphédrine étant un agoniste adrénergique : - Effets indésirables : augmentation de la tension artérielle et/ou du rythme cardiaque, fièvre, confusion, étourdissement, épilepsie.
Levodopa Modopar® - Sinemet® - Stalevo® - Duodopa®	Rhinite allergique	Cyproheptadine Periactin® Prométhazine Phenergan®	Ces spécialités ont une activité anti-dopaminergique centrale : - Réduction de l'efficacité des médicaments. - Effets indésirables : hypotension orthostatique, d'étourdissements, de vertiges, somnolence.
Amantadine Mantadix® Tropatépine Lepticur® Bipiridène Akineton® Trihexyphényl Parkinsonane® - Artane®	Insomnie Mal des transports Manifestations allergiques	Doxylamine Donormyl® - Noctyl® Lidene® Diméthylhydrate Mercalm® - Nausicalm® Cyproheptadine Periactin® Prométhazine Phenergan® Bromphéniramine Dimegan® Méclozine Agyrax® Dexchlorphéniramine Polaramine® Cetirizine Levocetirizine Oxomémazine Toplexil®	Les effets indésirables des médicaments antiparkinsoniens peuvent être potentialisés par des agents ayant des propriétés anticholinergiques. - Effets indésirables : fièvre, sécheresse de la peau et des muqueuses, augmentation du rythme cardiaque, rétention urinaire, constipation, une vision floue, iléus paralytique - Plus rarement : perte de mémoire, désorientation, confusion, étourdissement, hyperactivité, épilepsie, hallucination
Levodopa Modopar® - Sinemet® Stalevo® - Duodopa® Bromocriptine Parlodel® Rotigotine Neupro® Ropinirole Requip® Pramipexole Sifrol® Piribédil Trivastal® Apomorphine Apokinin®	Nausées / Vomissements	Métopimazine Vogalib®	La Métopimazine étant un antagoniste dopaminergique : - Risque d'annulation des effets des médicaments antiparkinsoniens
Entacapone Comtan®, Stalevo®	Carence en fer	Fer Timoferol® Fumafer®	Le fer interfère avec l'absorption de l'entacapone : - Réduction de l'efficacité des médicaments.
Levodopa Modopar® - Sinemet® Stalevo® - Duodopa®	Carence en Vitamine B6	Vitamine B6 : Magnesium/Vitamine B6® Princi B® Bevitine® Becilian®	La vitamine B6 augmente le métabolisme périphérique de la lévodopa : - Réduction de l'efficacité des médicaments.
Levodopa Modopar® - Sinemet® - Stalevo® - Duodopa®	Alopécie androgénique	Minoxidil	La lévodopa et le minoxidil peuvent avoir des effets additifs sur l'abaissement de la tension artérielle. Effets indésirables : maux de tête, étourdissements, vertiges, hypotension orthostatique.



PHYTOTHERAPIE ET MALADIE DE PARKINSON

Les plantes à éviter :	Si le patient est traité par :	Le risque est :
Millepertuis <i>Hypericum perforatum</i> Passiflore <i>Passiflora incarnata</i> Curcuma <i>Curcuma longa</i> Yohimbe <i>Pausinystalia johimbe</i> Algues Klamath <i>Aphanizomenon flos aquae</i>	Selegiline Deprenyl® Rasagiline Azilect®	Ces plantes ont une activité IMAO : risque accru de syndrome sérotonnergique , qui est une affection rare, mais grave et potentiellement fatale. Effets indésirables : - irritabilité, confusion, hallucinations, augmentation du rythme cardiaque, fièvre, - des anomalies neuromusculaires telles que la myoclonie, les tremblements, la rigidité et l'ataxie - des symptômes gastro-intestinaux tels que des crampes abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée.

Hôpital de la Timone (Marseille 13005)
Élaboré par la Pharmacie d'usage intérieur de la Timone (APHM)
Contact : Pharmclinneuro@ap-hm.fr
Version Sept/2018

Démographie de la population de pharmaciens ayant répondu.

101 professionnels de santé ont répondu à ce questionnaire.

Parmi eux, essentiellement des pharmaciens titulaires (13,8%) et adjoints (63,8%), mais également des préparateurs en pharmacie (19%) ou des étudiants à la faculté de pharmacie.

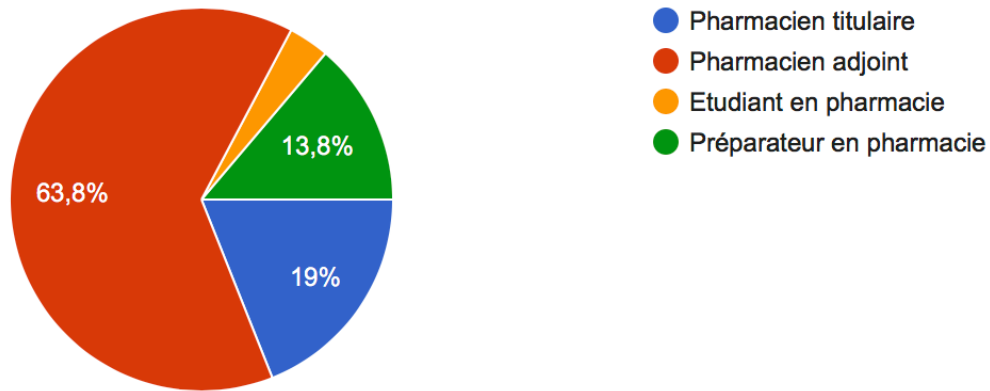


Figure 22 : Population interrogée

Parmi les professionnels de santé que nous avons interrogés, la plupart d'entre eux exercent en milieu urbain (46,6%), 20,7% en milieu périurbain et 32,8% en milieu rural.

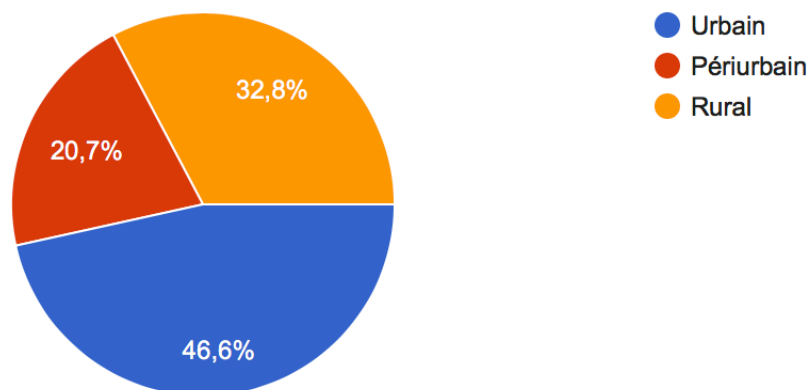


Figure 23 : Secteur d'activité

A- Satisfaction vis-à-vis de l'utilité de la fiche :

Premièrement, nous avons évalué la pertinence de la fiche, en notant le niveau de satisfaction sur 5 niveaux :

- Pas utile
- Peu utile

- Neutre
- Plutôt utile
- Très utile

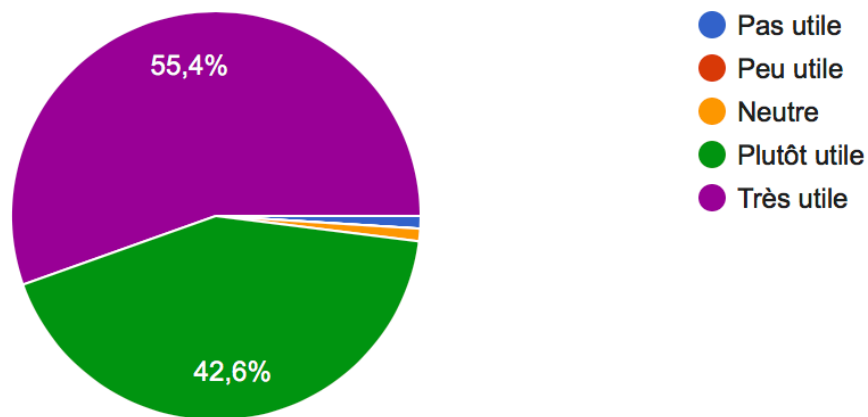


Figure 24 : Niveau de satisfaction

Sur les 101 réponses que nous avons récoltées, 55,4% ont estimé que la fiche était très utile et 42,6% que la fiche était plutôt utile. La satisfaction importante des participants démontre leur volonté de développer de nouvelles compétences dans le cadre de la maladie de Parkinson.

Nous avons ensuite cherché à évaluer le résultat d'apprentissage.

B- Impact de la fiche :

1) Sur le niveau de connaissance estimé

Nous avons demandé aux professionnels de santé d'estimer leur degré de connaissance, avant et après la lecture de la fiche. Le degré de connaissance est estimé sur une échelle de 1 à 10. 1 étant le degré le plus faible de connaissance et 10 étant le maximum.

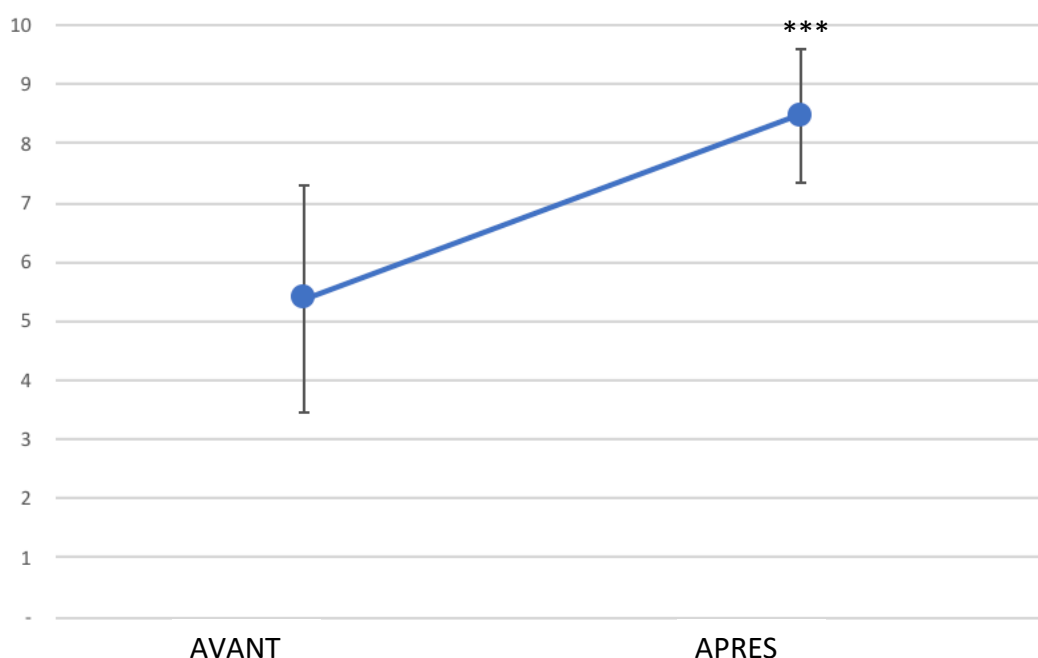


Figure 25 : Evolution du degré de connaissance déclaré

Nous avons observé une augmentation significative des scores de connaissance après la lecture de la fiche ($5,4 \pm 1,9$ vs $8,5 \pm 1,1$, $p < 0.001$). Cela représente une augmentation de $65\% \pm 25\%$. Il est difficile de dégager un seuil précis de l'effet d'apprentissage mais selon F-M Gerard (58) on peut considérer qu'il y a un effet positif d'apprentissage au-delà de 30% d'augmentation. Nos résultats illustrent le fait que les professionnels de santé ayant répondu estiment avoir augmenté leurs connaissances sur l'automédication des patients atteints de la maladie de Parkinson. Notre étude ne permet pas d'évaluer l'acquisition des connaissances des répondants mais illustre leur évaluation métacognitive. Il est démontré que cette activité, permettant une prise de conscience des procédures, des méthodes et des processus intellectuels mis en œuvre pour apprendre, améliore l'acquisition des connaissances (Mytkovitz et al., 2018).

2/ Sur le niveau de vigilance estimé

Nous avons donc demandé aux professionnels de santé d'estimer leur degré de vigilance avant et après la lecture de la fiche. Le degré de vigilance est estimé sur une échelle de 1 à 10. 1 étant le degré le plus faible de vigilance, 10 étant le degré maximum de vigilance.

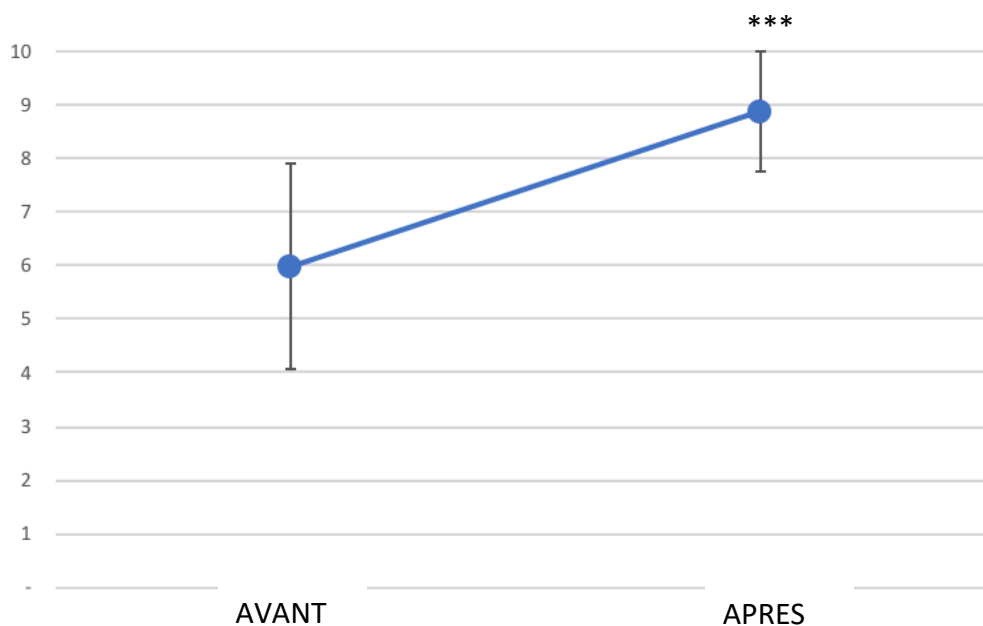


Figure 26: Évolution du degré de vigilance déclaré

Nous observons une augmentation significative des scores de vigilance après lecture de la fiche ($8,9 \pm 1,2$ vs $6,0 \pm 2,0$, $p < 0.001$). Cela représente une augmentation de $68\% \pm 31$. La vigilance au comptoir représente une compétence professionnelle. L'évaluation des compétences est une activité complexe. L'autoévaluation permettant à chacun d'identifier sa capacité à affronter de manière pertinente les situations auxquelles il peut être confronté contribue à l'évaluation des compétences (60). Nos résultats illustrent que les professionnels de santé pensent qu'ils seront plus vigilants après lecture de la fiche et donc qu'ils seront en capacité d'effectuer un transfert de la connaissance théorique apportée par la fiche en compétence professionnelle. Il s'agit du sentiment d'efficacité personnel (Bandura 1986). Des travaux démontrent qu'un sentiment d'efficacité personnel a une validité prédictive de 0.4 sur les performances dans la littérature internationale, tous domaines confondus (Sadri & Robertson, 1993). Cependant, notre étude ne permet pas de mettre en évidence une augmentation de la vigilance des professionnels au comptoir.

Nous avons ensuite calculé le taux d'hétérogénéité :

- Avant la lecture de la fiche le taux d'hétérogénéité était de 35,8%
- Après la lecture de la fiche le taux d'hétérogénéité est de 13,32%

La comparaison de ces taux démontre que notre fiche a permis de réduire la disparité qui existait au départ : l'apprentissage a eu un effet d'équité, dans la mesure où les écarts de vigilance déclarés entre les participants se sont réduits et que la formation a donc contribué à un plus grand partage des compétences.

De manière globale après lecture des résultats sur la connaissance et la vigilance, nous pouvons constater que la fiche distribuée a sensibilisé les professionnels de santé aux risques de l'automédication chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Cela pourrait contribuer à la sécurisation de la dispensation des médicaments en libre accès au sujet parkinsonien à l'officine.

Conclusion

En France, la maladie de Parkinson touche près de 160.000 personnes. C'est la seconde maladie neuro dégénérative la plus fréquente. C'est également la seconde cause de handicap moteur d'origine neurologique chez le sujet âgé. Nous avons vu que si les tendances démographiques actuelles se maintiennent, le nombre de patients aura augmenté de 56% en 2030. Les professionnels de santé seront donc amenés à prendre en charge un nombre croissant de patients atteints de la maladie de Parkinson. Dans le cadre de ce travail, nous avons pu envisager certains éléments expliquant la consommation française des médicaments de médication officinale, sans consultation médicale. Parmi eux, nous retrouvons le gain de temps et le gain d'argent.

Face à cette tendance et dans le cadre de mon stage hospitalo-universitaire, nous avons voulu développer un outil permettant d'informer les patients atteints de la maladie de Parkinson des risques iatrogènes liés aux médicaments en libre accès. Notre étude a permis de mettre en évidence que les patients atteints de la maladie de Parkinson, hospitalisés dans le centre expert de l'hôpital de la Timone à Marseille, avaient peu conscience que les médicaments en libre accès pouvaient interagir, et potentiellement déstabiliser leur traitement antiparkinsonien. Cependant, le recours à l'automédication était moins fréquent chez ces patients que la population générale. A notre connaissance, il n'existe pas d'étude évaluant le recours à l'automédication des patients atteints de la maladie de Parkinson en général. Cela pourrait être réalisé pour savoir si notre échantillon est représentatif de la population totale. Même si le recours à l'automédication était moins fréquent que dans la population générale, 95% des patients estimaient que la fiche était utile ou très utile, ce qui valide la pertinence de notre démarche auprès des patients. Ces résultats illustrent que la fiche à destination des patients a permis d'informer et de sensibiliser les patients aux risques associés à l'automédication dans le cadre de leur traitement antiparkinsonien.

Bien que la proportion de patients atteints de la maladie de Parkinson ayant recours aux médicaments en libre accès semble moins importante que dans la population générale, il est important de sensibiliser les professionnels de santé aux risques spécifiques de l'automédication chez ces patients. C'est pourquoi que nous avons également créé une fiche à destination des professionnels officinaux. Nous avons essentiellement reçu des réponses de pharmaciens (titulaire, adjoints, étudiants) (86%) mais il est intéressant de noter que 14% des répondants étaient préparateurs en Pharmacie ce qui permet d'intégrer l'aspect pluriprofessionnel de l'exercice officinal dans notre interprétation. Par ailleurs, la diversité des conditions d'exercice (urbain, péri-urbain, rural) était représentée. Notre étude montre que 98% des professionnels étaient satisfaits ou très satisfaits de l'utilité de la fiche, ce qui valide la pertinence de notre démarche auprès des professionnels. L'augmentation des scores d'autoévaluation avant/après lecture de la fiche, de $65 \pm 25\%$ pour le degré de connaissance déclaré et de $68 \pm 31\%$ pour le degré de vigilance estimés, illustrent l'impact positif de notre fiche sur les professionnels. Ces résultats suggèrent que la fiche à destination des professionnels a permis d'informer et de sensibiliser les professionnels officinaux aux risques spécifiques associés à l'automédication pour les patients atteints de la maladie de Parkinson.

Ainsi, notre travail a permis d'illustrer l'impact positif de nos fiches auprès des patients et des professionnels officinaux. Nous envisageons maintenant une diffusion à plus large échelle.

D'un point de vu plus personnel, la réalisation de cette thèse m'a sensibilisé sur l'attitude à avoir lors de la délivrance de médicaments en libre accès mais également de médicaments sur ordonnance afin d'éviter les interactions médicamenteuses.

Bibliographie :

1. **Isabelle Robert-Bobée, INSEE** .Projections de population pour la France métropolitaine à l'horizon 2050. -2006- p1-2
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/1280826> Consulté le 21/05/2019
2. **IPSOS/Pierre Fabre** . Les Français et l'automédication en premier recours : quelle place pour le professionnel de santé ? -2016-
<https://www.ipsos.com/fr-fr/les-francais-et-lautomedication-en-premier-recours-quelle-place-pour-le-professionnel-de-sante>
Consulté le 21/05/2019
3. **IFOP/Biogaran**. Les Français face aux petits maux du quotidien. -2012-. p1-4
http://www.biogaran.fr/assets/uploads/120917-CP_Biogaran_LesFrancaisetlespetitsmauxduquotidienDEF1.pdf
Consulté le 21/05/2019
4. **IFOP/Biogaran**. Les Français face aux petits maux du quotidien. -2012-. p1-4
http://www.biogaran.fr/assets/uploads/120917-CP_Biogaran_LesFrancaisetlespetitsmauxduquotidienDEF1.pdf
Consulté le 21/05/2019
5. **DGS/CSA-TMO**. Situation de l'automédication en France et perspectives d'évolution-2002- p10-13
<http://referentiel.nouvelobs.com/file/944/199944.pdf>
Consulté le 21/05/2019
6. **Denis Raynaud** .
Les déterminants du recours à l'automédication. Revue française des affaires sociales -2008- p81-89 <https://www.cairn.info/revue-francaise-des-affaires-sociales-2008-1-page-81.htm>
Consulté le 21/05/2019
7. **Bradley CP, Bond C**. Increasing the number of drugs available over the counter: arguments for and against -1995-
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1239409/>
Consulté le 21/05/2019
8. **Ferris DG, Dekle C, Kitaker MS**. Women's use of over-the- counter antifungal medications for gynecological symptoms. J Fam Pract - 1996 –
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11864668>
Consulté le 21/05/2019

9. **Carmel M. Hughes, James C. McElnay.** Benefits and Risks of Self Medication. -2001
<https://fr.scribd.com/document/355700031/Hughes-2001>
 Consulté le 21/05/2019

10. **Baumelou A., Lauraire S., Tachot S.** Automédication. EMC (Elsevier SAS, Paris), Traité de Médecine Akos, -2006- <https://www.em-consulte.com/en/article/53600/auto#N103A8>
 Consulté le 21/05/2019

11. **ANSM.** Les médicaments en accès direct dans votre pharmacie . -Juin 2008-
https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d1b5b7bbee022b6e59d3838c8367f0a5.pdf
 Consulté le 21/05/2019

12. **Jean Emile Vanderheyden et Dominique Jean Bouillez.** Traiter le Parkinson. De Boeck -2010-. 2^{ème} Edition p19-24

13. **HAS .**Guide de parcours de soins : Maladie de Parkinson .- 2016- p8-10
https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf
 Consulté le 21/05/2019

14. **Luc Defebvre, Marc Vérin .**La maladie de Parkinson. Elsevier Masson. 3^{ème} édition. -2015-.p1-5 ; p143-163

15. **Kasten M, Chade A, Tanner CM .** Epidemiology of Parkinson's disease.-2007-
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18808913>
 Consulté le 21/05/2019

16. **Van den Eeden S, Tanner CM, Bernstein AL.** Incidence of Parkinson's disease : Variation by age, gender, and race/ethnicity. -2003-
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Incidence+of+Parkinson%27s+disease+%3A+Variation+by+age%2C+gender%2C+and+race%2Fethnicity.+2003>
 Consulté le 21/05/2019

17. **De Rijk MC, Launer LJ, Berger K .** Prevalence of Parkinson's disease in Europe : A collaborative study of population-based cohorts.-2000-
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Prevalence+of+Parkinson%27s+disease+in+Europe+%3A+A+collaborative+study+of+population-based+cohorts%22+De+Rijk+MC%2C+Launer+LJ%2C+Berger>
 Consulté le 21/05/2019

18. **Wooten GF, Currie LJ, Bovbjerg VE .**Are men at greater risk for Parkinson's disease than women?-2004-
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Are+men+at+greater+risk+for+Parkinson%27s+disease+than+women%3F%22+Wooten+GF%2C+Currie+LJ%2C+Bovbjerg+VE+2004>
 Consulté le 21/05/2019

19. **Kab S, Moisan F, Spinosi J, Chaperon L, Elbaz A.** Incidence de la maladie de Parkinson chez les agriculteurs et en population générale en fonction des caractéristiques agricoles des cantons français . http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/8-9/2018_8-9_4.html
Consulté le 21/05/2019

20. **Isabelle Robert-Bobée, division Enquêtes et études démographiques, INSEE.** Projections de population pour la France métropolitaine à l'horizon 2050 -2006-
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/1280826>
Consulté le 21/05/2019

21. **Lajugie D, Bertin N, Chantelou ML .**Prévalence de la maladie de Parkinson et coût pour l'Assurance maladie en 2000 en France métropolitaine. -2005-
https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Prevalence_de_la_maladie_de_Parkinson.pdf
Consulté le 21/05/2019

22. **Delphine Charvin .**Dopamine et dégénérescence des neurones striataux dans la maladie de Huntington :vers l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.-2005-
p68-82. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00069699v2>
Consulté le 21/05/2019

23. **Yves Landry et Jean-Pierre Gies.** Pharmacologie : des cibles vers l'indication thérapeutique – 2009- DUNOD 2^{ème} édition.

24. **Bertha Madras, C. Colvis, J.D. Pollock et al.** The cell biology of addiction, Cold Spring Harbor, N.Y, Cold Spring Harbor Laboratory Press -2006-

25. **Missale C; Castelletti L.** Identification of postsynaptic D 1 and D2 dopamine receptors in the cardiovascular system. -1988-<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2457758>
Consulté le 21/05/2019

26. **J-M Labaune.** Effet de l'exposition anténatale aux corticoïdes et de l'hypoxie sur l'expression du récepteur dopaminergique D1 dans la surrénale de lapin en développement. -2002- p13-23. <https://hal.univ-lorraine.fr/tel-02019314>
Consulté le 21/05/2019

27. **Hirsch E, Graybiel AM, Agid YA.** Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. -1988-
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2899295>
Consulté le 21/05/2019

28. **Zarow C, Lyness SA, Mortimer JA, Chui HC.** Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases. -2003-<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12633144>

Consulté le 21/05/2019

- 29. Hirsch EC, Graybiel AM, Duyckaerts C.** Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy -1987-

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3475716>

Consulté le 21/05/2019

- 30. Boeve BF, Silber MH, Parisi JE, Dickson J.** Synucleinopathy pathology and REM sleep behavior disorder plus dementia or parkinsonism -2003-

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12847154>

Consulté le 21/05/2019

- 31. McCanceKatz E.F., Marek K.L., Price L.H.** Serotonergic dysfunction in depression associated with Parkinson's disease. -1992-

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1387464>

Consulté le 21/05/2019

- 32. Vidal.** Le diagnostic de la maladie de Parkinson.

-2017-<https://eurekasante.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-parkinson.html?pb=diagnostic#PsguxDWdjvbFUMJR.99>

Consulté le 21/05/2019

- 33. HAS.** Conférence de consensus La Maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques. -2000-p12-17.

<https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/park.pdf>

Consulté le 21/05/2019

- 34. CHUV Service de neurochirurgie Pr Jocelyne Bloch** -2019-

<https://www.chuv.ch/fr/neurochirurgie/nch-home/le-service-en-bref/bandeau-parkinson/>

Consulté le 21/05/2019

- 35. Hartelius L, Svensson P .** Speech and swallowing symptoms associated with Parkinson's disease and multiple sclerosis : A survey. -1994-

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8162135>

Consulté le 21/05/2019

- 36. HAS** Maladie de Parkinson – Parcours de soins. -2012-.

https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1505203/fr/maladie-de-parkinson-parcours-de-soins

Consulté le 21/05/2019

- 37. Dr Gudrun ; Dr Vanderheyden .** Qu'est-ce que la maladie de Parkinson ? Comment y faire face ? -2004- <https://www.parkinsonasbl.be/le-traitement/>

Consulté le 27/05/2019

- 38. Dorsey et al .** Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations 2005 through 2030. -2007-<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17082464>

Consulté le 21/05/2019

- 39. HAS** Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée -2007- https://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1495743/fr/strategie-de-prise-en-charge-en-cas-de-denutrition-proteino-energetique-chez-la-personne-agee

Consulté le 21/05/2019

- 40. Evans MA, Triggs EJ, Broe GA, Saines N.** Systemic activity of orally administered L-dopa in the elderly Parkinson patient.-1980- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7363934>

Consulté le 21/05/2019

- 41. IRDES-Sophie DUMERY.** Prévalence de la polymédication chez les personnes âgées en France. -2015- https://www.vidal.fr/actualites/14959/prevalence_de_la_polymedication_chez_les_personnes_agees_en_france_enquete_de_l_irdes/

Consulté le 21/05/2019

- 42. Garibaldi RA American Journal of Medicine.** Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults. Incidence, etiology, and impact. -1985- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4014285>

Consulté le 21/05/2019

- 43. Goulet JP, Perusse R, Turcotte JY .**Contraindications to vasoconstrictors in dentistry: Part III. Pharmacologic interactions. -1992- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Contraindications+to+vasoconstrictors+in+dentistry%3A+Part+III.+Pharmacologic+interactions>

Consulté le 21/05/2019

- 44. Davies B; Bannister R; Sever P.**Pressor amines and monoamine-oxidase inhibitors for treatment of postural hypotension in autonomic failure: limitations and hazards. -1978- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/74603>

Consulté le 21/05/2019

- 45. Harrison WM, McGrath PJ, Stewart JW, Quitkin F .**MAOIs and hypertensive crises: the role of OTC drugs.-1989- <https://psycnet.apa.org/record/1989-30452-001>

Consulté le 21/05/2019

- 46. Reeves RR, Pinkofsky HB.** Postpartum psychosis induced by bromocriptine and pseudoephedrine. -1987- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9267376>

Consulté le 21/05/2019

- 47. Réseau National de Surveillance Aerobiologique.** L'allergie. <https://www.pollens.fr/le-reseau/allergie>

Consulté le 27/05/2019

- 48. Morin CM, LeBlanc M, Daley M, Gregoire JP, Merette C .**Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors. -2006- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16459140>

Consulté le 21/05/2019

49. DuPont Pharmaceuticals, Wilmington, DE. Product Information. Symmetrel (amantadine).[https://books.google.fr/books?id=BfdighlyGiwC&pg=PA446&lpg=PA446&dq=47.%09Product+Information.+Symmetrel+\(amantadine\).%22+DuPont+Pharmaceuticals,+Wilmington,+DE.&source=bl&ots=Kud8uKq33a&sig=ACfU3U3Io9MrTOF0DJlMi_Gv4TSn1vJLw&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwiVhpXnsKziAhUCQhoKHcGoAA4Q6AEwAHoECAGQAQ#v=onepage&q=47.%09Product%20Information.%20Symmetrel%20\(amantadine\).%22%20DuPont%20Pharmaceuticals%2C%20Wilmington%2C%20DE.&f=false](https://books.google.fr/books?id=BfdighlyGiwC&pg=PA446&lpg=PA446&dq=47.%09Product+Information.+Symmetrel+(amantadine).%22+DuPont+Pharmaceuticals,+Wilmington,+DE.&source=bl&ots=Kud8uKq33a&sig=ACfU3U3Io9MrTOF0DJlMi_Gv4TSn1vJLw&hl=fr&sa=X&ved=2ahUKEwiVhpXnsKziAhUCQhoKHcGoAA4Q6AEwAHoECAGQAQ#v=onepage&q=47.%09Product%20Information.%20Symmetrel%20(amantadine).%22%20DuPont%20Pharmaceuticals%2C%20Wilmington%2C%20DE.&f=false)
Consulté le 21/05/2019

50. Postma JU, van Tilburg W. Visual hallucinations and delirium during treatment with amantadine (Symmetrel). -1975- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/123540>
Consulté le 21/05/2019

51. Weingarten JC, Thompson TL. The effect of thioridazine on prolactinoma growth in a schizophrenic man: case report. -1985-
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4065553>
Consulté le 21/05/2019

52. Mims RB, Scott CL, Modebe O, Bethune JE. Inhibition of L-dopa-induced growth hormone stimulation by pyridoxine and chlorpromazine. -1975-
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1117978>
Consulté le 21/05/2019

53. Base de données publique du médicaments LEVODOPA CARBIDOPA <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64275824&typedoc=R>
Consulté le 21/05/2019

54. Vidal LEVODOPA CARBIDOPA <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp1300-CARBIDOPA-LEVODOPA-TEVA.html>
Consulté le 21/05/2019

55. Product Information. Comtan (entacapone) Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ.
<https://www.pharma.us.novartis.com/sites/www.pharma.us.novartis.com/files/comtan.pdf>
Consulté le 21/05/2019

56. Product Information. Diclectin (doxylamine-pyridoxine). Duchesnay Inc
https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00034088.PDF
Consulté le 21/05/2019

- 57. Product Information.** Stalevo 150 (carbidopa/entacapone/levodopa). Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/21485_stalevo_lbl.pdf
Consulté le 21/05/2019
- 58. Journal de l'Ordre national des pharmaciens.** Plantes médicinales, cultivez votre longueur d'avance. -2013-
<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/131067/682045/version/2/file/J31-Dossier-PlantesMedicinalesCultivezLongueurAvance.pdf>
Consulté le 21/05/2019
- 59. Conseil National de l'Ordre de Pharmaciens.** Automédication des patients ? une conduite accompagnée par les Pharmaciens -2013- 3p
<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/123254/644133/version/1/file/J25-Dossier-AutomedicationPatientsConduiteAccompagnee.pdf>
Consulté le 21/05/2019
- 60. GERARD, F.-M.** L'évaluation de l'efficacité d'une formation, *Gestion 2000*, Vol.20. - 2003- <http://www.fmgerard.be/textes/outil.html>
Consulté le 21/05/2019

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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