

12-4 Patients parkinsoniens

12-4-1 Des médicaments aggravent les troubles extrapyramidaux

- 12-4-1-1 Les neuroleptiques exposent aux syndromes parkinsoniens
- 12-4-1-2 Certains antidépresseurs exposent aux syndromes parkinsoniens
- 12-4-1-3 Des inhibiteurs calciques exposent aux syndromes parkinsoniens
- 12-4-1-4 La trimétazidine expose aux syndromes parkinsoniens
- 12-4-1-5 Les anticholinestérasiques exposent aux syndromes parkinsoniens

12-4-2 Addition d'effets sédatifs

12-4-3 Patients sous lévodopa

- 12-4-3-1 Éléments du métabolisme de la lévodopa à prendre en compte
- 12-4-3-2 Profil d'effets indésirables de la lévodopa
- 12-4-3-3 Des médicaments augmentent l'effet de la lévodopa
- 12-4-3-4 Des médicaments diminuent l'effet de la lévodopa
- 12-4-3-5 Addition d'effets indésirables
- 12-4-3-6 Et aussi

12-4-4 Patients sous agoniste dopaminergique

- 12-4-4-1 Éléments du métabolisme des agonistes dopaminergiques à prendre en compte
- 12-4-4-2 Profil d'effets indésirables des agonistes dopaminergiques
- 12-4-4-3 Les interactions des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle : bromocriptine, pergolide, lisuride
- 12-4-4-4 Les interactions du pramipexole
- 12-4-4-5 Les interactions du ropinirole
- 12-4-4-6 Les interactions de la rotigotine
- 12-4-4-7 Les interactions du piribédil
- 12-4-4-8 Et aussi

12-4-5 Patients sous amantadine

12-4-6 Patients sous apomorphine

12-4-7 Patients sous entacapone ou tolcapone

- 12-4-7-1 Éléments du métabolisme de l'entacapone à prendre en compte
- 12-4-7-2 Profils d'effets indésirables de l'entacapone et de la tolcapone
- 12-4-7-3 Interactions de l'entacapone et de la tolcapone

12-4-8 Patients sous atropinique

12-4-9 Patients sous sélégiline ou rasagiline

- 12-4-9-1 Éléments du métabolisme de la sélégiline et de la rasagiline à prendre en compte
- 12-4-9-2 Profil d'effets indésirables de la sélégiline et de la rasagiline
- 12-4-9-3 Des médicaments exposent à des syndromes sérotoninergiques et des crises hypertensives
- 12-4-9-4 Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 1A2 : effets de la rasagiline augmentés
- 12-4-9-5 Rasagiline : sensible aux inducteurs enzymatiques
- 12-4-9-6 Et aussi

12-4-10 Associations d'antiparkinsoniens

La maladie de Parkinson idiopathique est une affection dégénérative qui touche initialement les neurones dopaminergiques du "locus niger" (un des noyaux gris centraux) et atteint environ 1,5 % de la population âgée de plus de 65 ans. La maladie de Parkinson idiopathique est de cause inconnue. Mais on connaît des syndromes parkinsoniens secondaires : d'origine médicamenteuses, environnementales, postencéphaliques, iatrogéniques, etc.

Les patients parkinsoniens souffrent principalement de symptômes neurologiques : tremblements, rigidité, bradykinésie, akinésie, perte des réflexes posturaux.

L'équilibre physiologique entre les neurones dopaminergiques (utilisant la dopamine comme neurotransmetteur) et les neurones cholinergiques (utilisant l'acétylcholine comme neurotransmetteur) est rompu. Les neurones cholinergiques deviennent prédominants.

Le traitement vise à rétablir cet équilibre : surtout en augmentant l'activité dopaminergique (par apport de dopamine sous forme de *lévodopa* (un précurseur de la dopamine) ou par agonistes dopaminergiques, ou en inhibant les enzymes impliquées physiologiquement dans la destruction de la dopamine (monoamine oxydase, catéchol-O-méthyltransférase) ; ou bien en limitant l'activité cholinergique par les médicaments atropiniques.

Au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, certaines situations fréquentes sont à l'origine d'associations de médicaments particulièrement à risque d'interactions : l'association d'antiparkinsoniens chez des patients pour lesquels la *lévodopa* ne suffit plus (lire la section 12-4-10) ; l'utilisation de neuroleptiques chez les patients qui ont des troubles psychotiques (hallucinations en particulier) (lire la section 12-4-1-1) ; l'utilisation d'antidépresseurs chez les patients parkinsoniens déprimés (lire la section 12-4-1-2).

12-4-1
Des médicaments
exposent aux troubles
extrapyramidaux

Des médicaments interagissent avec la pathologie parkinsonienne plus qu'avec les médicaments antiparkinsoniens eux-mêmes.

La conséquence clinique de l'association d'un médicament qui aggrave les symptômes de la maladie de Parkinson avec le traitement antiparkinsonien est une diminution apparente de l'efficacité du traitement antiparkinsonien.

Par ailleurs, certains médicaments entraînent ou aggravent des syndromes parkinsoniens, en particulier les troubles extrapyramidaux.

Les médicaments qui entraînent ou aggravent des troubles extrapyramidaux sont principalement :


- les neuroleptiques antipsychotiques ;
- les neuroleptiques "cachés" commercialisés comme antiallergiques tels que l'*alimémazine*, la *prométhazine*, comme traitement des migraines tels que la *flunarizine*, comme traitement des troubles du sommeil tels que l'*acéprométazine* ;
- les neuroleptiques antiémétiques tels que le *métoclopramide*, l'*alizapride* et la *métopimazine* ;
- les sétrons ;
- certains antidépresseurs notamment les inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) ;
- un anxiolytique : la *bupirone* ;
- la *trimétazidine* ;
- les anticholinestérasiques utilisés dans la maladie d'Alzheimer ;
- des inhibiteurs calciques notamment le *diltiazem*, le *vérapamil*, l'*amlodipine* ;
- un antiépileptique : l'*acide valproïque* ;
- un antipaludique : la *chloroquine* ;
- etc.

12-4-1-1
Les neuroleptiques exposent
aux syndromes parkinsoniens

Les neuroleptiques ont des propriétés antidopaminergiques, qui sont à l'origine d'une part de l'effet antipsychotique recherché en thérapeutique, et d'autre part d'effets indésirables extrapyramidaux (syndrome extrapyramidal, dyskinesies). Ils provoquent ou aggravent les syndromes parkinsoniens : lire le chapitre 19-1 "Patients psychotiques".


Deux situations fréquentes posent des problèmes complexes d'interactions à conséquences cliniquement importantes :
- un syndrome parkinsonien préexistant peut être aggravé par un neuroleptique. La question de l'utilisation d'un neuroleptique se pose néanmoins en pratique chez les parkinsoniens dans deux situations : dans le cas des nausées induites par les dopaminergiques ; dans le cas de troubles psychotiques provoqués ou aggravés par les dopaminergiques ;
- le syndrome parkinsonien est parfois un effet indésirable du traitement neuroleptique. Si l'utilisation du neuroleptique est justifiée, l'utilisation d'un antiparkinsonien atropinique donne plus de chance de faire diminuer le syndrome parkinsonien. Les antiparkinsoniens dopaminergiques sont des antagonistes réciproques des neuroleptiques, chacun des deux médicaments s'oppose à l'effet de l'autre ; les médicaments dopaminergiques ne sont pas efficaces pour traiter le syndrome parkinsonien induit par les neuroleptiques.

● Neuroleptiques antipsychotiques. Des troubles psychotiques surviennent souvent au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson. Le traitement antiparkinsonien dopaminergique peut provoquer ou aggraver des troubles psychotiques que l'on cherche à traiter par un neuroleptique.

 **Mesure à prendre.** Mieux vaut informer le patient, et éventuellement son entourage. Le traitement consiste d'abord à réduire progressivement les doses d'antiparkinsoniens, afin de trouver le meilleur compromis entre la réduction des troubles psychotiques et le contrôle des symptômes parkinsoniens (l'arrêt brutal du dopaminergique expose à un risque de syndrome malin des neuroleptiques).

La réduction de dose des médicaments dopaminergiques reste souvent insuffisante. La *clozapine* est le neuroleptique dont l'évaluation dans cette situation est la moins réduite et la plus favorable.

● Neuroleptiques antiémétiques. Les médicaments dopaminergiques provoquent des nausées-vomissements, et nombre d'antiémétiques sont des neuroleptiques cachés.


 **Mesure à prendre.** Mieux vaut informer le patient, et éventuellement son entourage, et ne pas utiliser un antiémétique ayant des pro-

priétés neuroleptiques marquées tels que le *métoclopramide*, l'*alizapride* ou la *métopimazine*. Si on veut un antiémétique, d'autres substances ont moins d'actions antidopaminergiques centrales (notamment des antihistaminiques).

La *dompéridone* est un neuroleptique proche du *métoclopramide* mais qui semble avoir moins d'effets centraux aux doses habituelles. Elle est couramment utilisée comme antiémétique, pour s'opposer aux effets indésirables digestifs de la *lévodopa* et des agonistes dopaminergiques chez les patients parkinsoniens.

● Neuroleptiques "cachés". De nombreux autres médicaments utilisés dans des situations variées sont des neuroleptiques. Ils ont les propriétés antidopaminergiques des neuroleptiques, et exposent aux mêmes risques d'interactions médicamenteuses que les neuroleptiques.

Ils sont utilisés : comme antiallergiques, tels que l'*alimémazine*, la *prométhazine* ; ou comme traitement des migraines, tels que la *flunarizine*. L'*amoxapine* est classée parmi les antidépresseurs imipraminiques, cependant sa structure est très proche de la *loxapine*, et elle a des propriétés neuroleptiques.

 **Mesure à prendre.** Tous les neuroleptiques "cachés" peuvent être arrêtés ou remplacés sans dommage, voire avec profit, après information du patient du risque d'aggravation des symptômes extrapyramidaux auquel ils exposent.

● Tétrabénazine. La *tétrabénazine* appauvrit le système nerveux central en dopamine et ses effets indésirables sont qualitativement similaires à ceux des neuroleptiques.

12-4-1-2
Certains antidépresseurs exposent
aux syndromes parkinsoniens

Les antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) exposent à un risque d'effets indésirables extrapyramidaux, dont des syndromes parkinsoniens. Quelques observations ont aussi été rapportées aux antidépresseurs imipraminiques. ▶▶



Mesure à prendre. Chez les patients parkinsoniens, les antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) constituent une alternative aux imipraminiques, du fait de leur profil d'effets indésirables différent. Mais l'aggravation des symptômes extrapyramidaux fait évoquer le rôle de l'antidépresseur.

12-4-1-3

Des inhibiteurs calciques exposent aux syndromes parkinsoniens

Les observations de syndrome parkinsonien lié à un inhibiteur calcique sont rares. Quelques cas ont été rapportés au *diltiazem*, au *vérapamil* ou à l'*amlodipine*.



Mesure à prendre. Chez un patient suivi pour un syndrome parkinsonien, quand un inhibiteur calcique figure parmi les médicaments pris, mieux vaut envisager son rôle aggravant éventuel et son arrêt ou son remplacement, les alternatives ne manquent pas.

12-4-1-4

La trimétazidine expose aux syndromes parkinsoniens

La *trimétazidine* a été impliquée dans la survenue ou l'aggravation de syndromes parkinsoniens, réversibles à son arrêt.



Mesure à prendre. L'absence d'efficacité spécifique démontrée de la *trimétazidine* ne justifie pas de prendre le moindre risque de troubles parkinsoniens.

12-4-1-5

Les anticholinestérasiques exposent aux syndromes parkinsoniens

Les anticholinestérasiques utilisés dans la maladie d'Alzheimer induisent des symptômes extrapyramidaux et aggravent les troubles qui gênent les patients atteints de maladie de Parkinson : lire la section 12-5-2.

12-4-2

Addition d'effets sédatifs

La maladie de Parkinson en elle-même et la plupart des médicaments anti-parkinsoniens sont associés à des troubles du sommeil et des troubles de la vigilance diurne (sommolence et accès soudains de sommeil).

L'association de médicaments sédatifs aggrave la somnolence diurne. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses certaines activités, dont l'utilisation de machines et la conduite de véhicules. Elle augmente le risque de chute des personnes âgées, et de troubles cognitifs.

Les médicaments sédatifs sont principalement :

- les opioïdes (antalgiques, antitussifs et traitements de substitution) ;
- les antiépileptiques ;
- les neuroleptiques, dont l'*indoramine* ;
- les hypnotiques, les benzodiazépines et apparentés, le *rameltéon* ;
- les anxiolytiques non benzodiazépines, tels les carbamates, la *buspirone* ;
- les antidépresseurs et plus particulièrement ceux qui ont des effets sédatifs marqués : l'*amitriptyline*, la *clomipramine*, la *doxépine*, la *maprotiline*, la *miansérine*, la *mirtazapine*, la *trimipramine* mais aussi les inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine ;
- les antihistaminiques H1 sédatifs, dont le *pizotifène* ;
- les antihypertenseurs centraux, tels que la *clonidine*, la *guanfacine*, la *méthyl-dopa*, la *moxonidine* ;
- des myorelaxants : le *dantrolène*, la *tizanidine*, le *méthocarbamol*, le *baclofène* ;
- le *thalidomide* ;
- etc.

Il en est de même pour l'alcool éthylique.

De plus, opioïdes, benzodiazépines et *oxybate de sodium* exposent aux dépressions respiratoires.

12-4-3

Patients sous lévodopa

La *lévodopa*, associée avec un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique (*carbidopa* ou *bensérazide*), est le traitement de référence de la maladie de Parkinson.

12-4-3-1



Éléments du métabolisme de la lévodopa à prendre en compte

La *lévodopa* est un acide aminé. Elle est transformée en dopamine par la dopadécarboxylase périphérique. Les métabolites de la dopamine sont éliminés par le rein.

Une faible proportion de *lévodopa* franchit la barrière hémato-encéphalique, et est transformée par la dopadécarboxylase cérébrale en dopamine.

La *carbidopa* et le *bensérazide* sont des inhibiteurs de la dopadécarboxylase qui ne passent pas la barrière hémato-encéphalique. Ils sont utilisés pour diminuer la transformation de la *lévodopa* en dopamine avant qu'elle ne pénètre dans le système nerveux central. Cela diminue les effets indésirables digestifs et cardiaques de la dopamine : des tachycardies, des extrasystoles, des palpitations, des hypotensions artérielles orthostatiques, des nausées-vomissements. De plus, cela augmente la quantité de *lévodopa* disponible au niveau cérébral.

12-4-3-2



Profil d'effets indésirables de la lévodopa

Le profil d'effets indésirables de la *lévodopa* est surtout constitué de :


- troubles digestifs notamment des nausées ;
- hypotensions artérielles, hypotensions orthostatiques, rares troubles du rythme cardiaque dont des fibrillations auriculaires et rares hypertensions artérielles ;
- troubles psychiques (confusions, hallucinations, délires, excitations psychomotrices, jeux pathologiques, hypersexualité, dépendances) ;
- somnolences excessives et accès soudains de sommeil dans la journée ;
- mouvements anormaux, notamment des dyskinésies et des dystonies, conséquences d'une variation de sensibilité des récepteurs dopaminergiques ;
- mydriases et glaucomes par fermeture de l'angle ;
- hémorragies digestives hautes ;
- pseudosyndromes malins des neuroleptiques à l'arrêt brutal ;
- colorations brun noir des urines, et de la salive ;
- constipations ;
- diminution, peu à peu, de l'efficacité avec l'aggravation de la maladie : chaque

dose a un effet plus fugace et des akésies de fin de dose apparaissent.

12-4-3-3

Des médicaments augmentent l'effet de la lévodopa


● **Méthylidopa : effets de la lévodopa augmentés.** La *méthylidopa* augmente les effets de la *lévodopa*, désirables ou non. La *lévodopa* majore l'effet antihypertenseur de la *méthylidopa*, et les risques d'hypotension artérielle. Un antagonisme d'effet a aussi été observé.

 **Mesure à prendre.** La *méthylidopa* est facilement remplaçable par des médicaments mieux évalués sur des critères de morbidité et à moindre risque d'interaction avec la *lévodopa* : diurétique thiazidique, etc.

12-4-3-4

Des médicaments diminuent l'effet de la lévodopa

● **Spiramycine : effets de la lévodopa + carbidopa diminués.** L'effet thérapeutique de la *lévodopa* diminue lors de l'association avec la *spiramycine*, et les besoins en *lévodopa* augmentent. Le mécanisme évoqué est une inhibition de l'absorption de la *carbidopa*, avec diminution des concentrations plasmatiques de la *lévodopa*, davantage dégradée avant de pénétrer dans le système nerveux central. On ne dispose pas d'observations similaires avec le *bensérazide*.

 **Mesure à prendre.** Mieux vaut informer le patient et choisir l'association *lévodopa* + *bensérazide* chez les patients chez lesquels l'emploi d'un macrolide paraît souvent prévisible (allergie à la *pénicilline* par exemple). Les autres macrolides exposent, eux, aux risques d'interaction d'ordre pharmacocinétique avec les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle.

En pratique, il paraît plus simple d'éviter les macrolides chez les patients parkinsoniens.

● **Phénytoïne, fosphénytoïne : effets de la lévodopa diminués.** Le mécanisme n'est pas connu.



Mesure à prendre. Mieux vaut choisir un autre antiépileptique que la *phénytoïne*, sinon adapter la posologie de *lévodopa*.

● **Sels de fer : effets de la lévodopa diminués.** Les sels de *fer* se complexent avec la *lévodopa* dans le tube digestif, ce qui diminue sa biodisponibilité.



Mesure à prendre. Si l'association *lévodopa* + sels de *fer* est choisie, mieux vaut informer le patient et espacer les prises de plus de 2 heures.

● **Réserpine : effets de la lévodopa diminués.** La *réserpine* épuise les réserves des neurones en monoamines, dont la dopamine, et s'oppose à la *lévodopa*.



Mesure à prendre. La *réserpine* est remplaçable par de meilleurs antihypertenseurs.

● **Benzodiazépines : effets de la lévodopa rarement diminués.** Il est rare qu'une benzodiazépine diminue l'effet de la *lévodopa*.

● **Isoniazide : effets de la lévodopa diminués.** L'*isoniazide* est susceptible d'aggraver en quelques semaines les symptômes de la maladie de Parkinson de façon dose-dépendante chez les patients prenant de la *lévodopa*. Le mécanisme évoqué est une inhibition de la dopadécarboxylase.

● **Vitamine B6 (alias pyridoxine) : effets de la lévodopa diminués.** La *vitamine B6* augmente l'activité de l'enzyme qui catalyse la décarboxylation de la *lévodopa*. Elle augmente la destruction périphérique de la *lévodopa* et diminue ses effets. Cette interaction est annulée en cas d'association avec un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique.

12-4-3-5

Addition d'effets indésirables

● **Antihypertenseurs, vasodilatateurs, dérivés nitrés : addition d'effets hypotenseurs.** Les médicaments antihypertenseurs et les vasodilatateurs tels que les dérivés nitrés additionnent leurs effets hypotenseurs avec le risque d'hypotension orthostatique de la *lévodopa*.



Mesure à prendre. Si cette association est réalisée, il vaut mieux informer le patient des risques de malaise et de chute au lever, et assurer une surveillance à la recherche d'une hypotension orthostatique.

● **IMAO : crises hypertensives.** L'association de la *lévodopa* avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) non sélectif, tel que l'*iproniazide*, potentialise les effets indésirables de la *lévodopa*, et notamment le risque de crise hypertensive, par inhibition du métabolisme de la dopamine formée en dehors du système nerveux central. L'association de la *lévodopa* à un inhibiteur de la dopadécarboxylase (*bensérazide*, *carbidopa*) diminue le risque d'interaction en diminuant la formation de dopamine en périphérie.

L'association de la *lévodopa* avec le *moclobémide*, un IMAO sélectif A, expose à une augmentation de la fréquence des effets indésirables.

Le *linézolide*, un antibiotique, a un effet IMAO non sélectif.

● **Bupropione : troubles neuropsychiques.** L'association de *lévodopa* et de *bupropione* (alias *amfébutamone*) entraîne une fréquence élevée d'effets indésirables, notamment neuropsychiques (lire la section 19-5-4).



Mesure à prendre. Chez les patients parkinsoniens aussi, la balance bénéfices-risques de la *bupropione* est défavorable. Mieux vaut informer le patient et choisir un autre traitement pour arrêter de fumer.

● **Baclofène : troubles neuropsychiques et digestifs.** L'association du *baclofène*, un myorelaxant, avec la *lévodopa* entraîne parfois l'apparition d'effets indésirables : confusions, hallucinations, nausées, céphalées.



Mesure à prendre. L'intérêt myorelaxant du *baclofène* paraît généralement modeste. Mieux vaut l'éviter sous *lévodopa*.

12-4-3-6

Et aussi

● **Des médicaments exposent aux troubles extrapyramidaux :** lire la section 12-4-1. ▶▶

● **Des médicaments sédatifs** : lire la section 12-4-2.

● **Associations d'antiparkinsoniens** : lire la section 12-4-10.

12-4-4 Patients sous agoniste dopaminergique

Les agonistes dopaminergiques sont utilisés en association avec la *lévodopa* chez les patients parkinsoniens à un stade avancé ayant des fluctuations motrices, et en monothérapie en traitement initial pour retarder la mise sous dopathérapie et ses complications, surtout si le patient est jeune.

La *bromocriptine* a été le premier agoniste dopaminergique oral commercialisé. D'autres ont suivi : le *lisuride*, le *pergolide*, le *ropinirole*, le *pramipexole*, la *rotigotine* (sous forme de dispositif transdermique). Le *ropinirole*, le *pramipexole* et la *rotigotine* ne sont pas des dérivés de l'ergot de seigle, ils ne sont pas plus efficaces que la *bromocriptine* mais ils ont l'avantage de ne pas exposer à un risque connu de fibrose. Au stade précoce de la maladie de Parkinson, la *rotigotine* s'est avérée moins efficace que le *ropinirole*.

Le *ropinirole* est l'agoniste dopaminergique de référence.

L'intérêt du *piribédil* dans le traitement des patients parkinsoniens est mal cerné.

12-4-4-1



Éléments du métabolisme des agonistes dopaminergiques

à prendre en compte

Parmi les agonistes dopaminergiques, le *ropinirole* a la particularité d'être principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450, et d'être donc sensible aux inhibiteurs de cette isoenzyme. La *bromocriptine* et le *lisuride* sont métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450.

Le *pramipexole* est surtout éliminé par voie rénale sous forme inchangée. Il subit une excrétion tubulaire rénale active. C'est un substrat des transporteurs de cations organiques (OCT).

La *rotigotine* est métabolisée par l'isoenzyme CYP 2C19 du cytochrome P450.

L'effet de premier passage hépatique est important.

12-4-4-2



Profil d'effets indésirables des agonistes dopaminergiques

Le profil d'effets indésirables des agonistes dopaminergiques est principalement constitué de :

- troubles digestifs, notamment des nausées, des constipations ;
- hypotensions artérielles, notamment hypotension orthostatique ;
- troubles psychiques : confusions, hallucinations, délires, excitations psychomotrices, jeux pathologiques, hypersexualités ;
- somnolences excessives et accès soudains de sommeil ;
- fibroses rétropéritonéales et pleuropulmonaires, valvulopathies cardiaques, rapportées avec les dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle (*bromocriptine*, *cabergoline*, *pergolide*, *lisuride*) ;
- vasoconstrictions avec, entre autres, aggravation de phénomènes de Raynaud avec les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle ; rarement hypertensions artérielles, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux ;
- pseudosyndromes malins des neuroleptiques à l'arrêt brutal ;
- troubles oculaires avec le *pramipexole* ;
- crampes avec la *bromocriptine*.

12-4-4-3

Les interactions des agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle : bromocriptine, pergolide, lisuride

Les agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle ont en commun des caractéristiques à l'origine d'interactions médicamenteuses communes.

● **Autres dérivés de l'ergot de seigle vasoconstricteurs : vasoconstriction et crises hypertensives.** L'ajout d'un agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot de seigle à l'*ergotamine*, la *dihydroergotamine* ou la *méthylergométrine* expose aux vasoconstrictions et crises hypertensives.



Mesure à prendre. Mieux vaut informer le patient et ne pas associer un agoniste dopaminergique

dérivé de l'ergot de seigle avec un dérivé de l'ergot de seigle vasoconstricteur tel que ceux commercialisés comme antimigraineux. Chez un patient traité par un agoniste dopaminergique, mieux vaut choisir un antimigraineux avec moins de risque d'interactions médicamenteuses.

● **Macrolides (sauf la spiramycine) : effets des agonistes dopaminergiques augmentés.** L'interaction d'ordre pharmacocinétique, avec augmentation des concentrations plasmatiques des dérivés de l'ergot de seigle, est bien étayée entre les macrolides et les dérivés de l'ergot de seigle antimigraineux, en particulier l'*ergotamine*, la *dihydroergotamine*. Le risque d'interaction est moins bien étayé avec les dérivés de l'ergot de seigle dopaminergiques, dont les effets vasoconstricteurs exposent aux crises hypertensives et aux vasoconstrictions coronaires, en cas d'inhibition de leur métabolisme.



Mesure à prendre. Mieux vaut informer le patient et ne pas associer un agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot de seigle avec un macrolide. Si un macrolide est jugé indispensable, mieux vaut choisir la *spiramycine*. Cependant la *spiramycine* interagit avec l'association *lévodopa* + *carbidopa* (lire la section 12-4-3-4). En pratique, il paraît plus simple d'éviter les macrolides chez les patients parkinsoniens.

● **Adrénaline, éphédrine et apparentés (phényléphrine et pseudoéphédrine) : vasoconstriction et crises hypertensives.** Avec l'*éphédrine*, la *phényléphrine*, et la *pseudoéphédrine*, le risque est une vasoconstriction et des crises hypertensives par addition d'effets vasoconstricteurs : lire la fiche M2 "Les sympathomimétiques en bref".



Mesure à prendre. Mieux vaut informer le patient et ne pas associer un agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot de seigle avec un sympathomimétique. La balance bénéfices-risques de l'*éphédrine* et ses dérivés est défavorable.

● **Alcool : effets de la bromocriptine augmentés.** Quelques patients alcoolodépendants ont ressenti des effets indésirables avec de faibles doses de *bromocriptine*. Une augmentation de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques par l'alcool a été évoquée.

12-4-4-4

Les interactions du pramipexole

Le *pramipexole* est un agoniste dopaminergique non dérivé de l'ergot de seigle.

● **Médicaments inhibiteurs de l'excrétion tubulaire rénale : surdose de pramipexole.** Les médicaments inhibiteurs des transporteurs de cations organiques (OCT) sont susceptibles de diminuer la clairance rénale du *pramipexole*.

Les médicaments inhibiteurs des transporteurs de cations organiques (OCT) sont principalement :

- un antihistaminique H2 : la *cimétidine* ;
- un antibiotique : la *céfaléxine* ;
- un antiarythmique : la *dronédarone* ;
- un cytotoxique : le *vandétanib* ;
- un minéralocorticoïde : la *corticostérone* ;
- etc.

Lire la fiche P6 "Des systèmes de transport d'anions ou de cations organiques en bref".



Mesure à prendre. En cas d'association avec de tels médicaments, mieux vaut réduire les doses de *pramipexole* afin d'éviter la survenue d'effets indésirables dose-dépendants. Mais dans la plupart des cas, des options exposant à moins d'interactions sont disponibles.

12-4-4-5

Les interactions du ropinirole

Le *ropinirole* est un agoniste dopaminergique non dérivé de l'ergot de seigle.

● **Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 1A2 : effets du ropinirole augmentés.** Le *ropinirole* est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450. Les principaux risques d'interactions médicamenteuses du *ropinirole* sont liés à des associations avec des médicaments qui sont inhibiteurs de cette isoenzyme.

- Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450 sont principalement :
- un antihistaminique H2 : la *cimétidine* ;
 - des fluoroquinolones telles l'*énoxacine*, la *ciprofloxacine*, la *norfloxacine*, l'*ofloxacine*, la *péfloxacine* ;
 - la plupart des macrolides ;
 - un antiparasitaire : le *triclabendazole* ;
 - un antiépileptique : le *stiripentol* ;

- un antidépresseur : la *fluvoxamine* ;
- un anticancéreux : le *vémurafénib* ;
- etc.

Lire la fiche P1 "Le cytochrome P450 en bref".



Mesure à prendre. Mieux vaut informer le patient, et le plus souvent utiliser un autre médicament d'efficacité voisine mais avec moins de risques d'interaction. Si cette association est néanmoins réalisée, ajuster la dose de *ropinirole* et assurer une surveillance clinique rapprochée.

● **Estrogènes : effets du ropinirole augmentés.** Les estrogènes augmentent les concentrations plasmatiques de *ropinirole*.



Mesure à prendre. Si l'association estrogène + *ropinirole* est réalisée, il vaut mieux informer la patiente et assurer une surveillance pour adapter la dose de *ropinirole* en cas d'introduction ou d'arrêt d'un traitement hormonal substitutif de la ménopause (ou d'une contraception estroprogestative). Une augmentation des symptômes parkinsoniens au moment de l'arrêt de l'hormonothérapie substitutive de la ménopause peut être liée à une diminution des concentrations plasmatiques de *ropinirole*, et non à une aggravation de la maladie.

12-4-4-6

Les interactions de la rotigotine

● **Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 2C19 : effets de la rotigotine augmentés.** La *rotigotine* est métabolisée par l'isoenzyme CYP 2C19 du cytochrome P450. Les médicaments qui inhibent l'isoenzyme CYP 2C19 du cytochrome P450 diminuent le métabolisme de la *rotigotine* avec un risque d'accumulation et d'augmentation des effets indésirables dose-dépendants.

Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 2C19 du cytochrome P450 sont principalement :

- un antiagrégant plaquettaire : la *ticlopidine* ;
- des antidépresseurs : la *fluoxétine*, la *fluvoxamine*, le *moclobémide* ;
- des inhibiteurs de la pompe à protons tels l'*oméprazole*, l'*ésoméprazole*, le *lanoprazole* ;
- un antihistaminique H2 : la *cimétidine* ;
- un antituberculeux : l'*isoniazide* ;
- des antifongiques : le *fluconazole*, le *voriconazole* ;

- des antirétroviraux : le *fosamprénavir*, l'*étravirine* ;
- un antibiotique : la *ciprofloxacine* ;
- un anticancéreux : le *sorafénib* ;
- des antiépileptiques : l'*oxcarbazépine*, l'*eslicarbazépine*, le *stiripentol* ;
- etc.

Lire la fiche P1 "Le cytochrome P450 en bref".

12-4-4-7

Les interactions du piribédil

Le *piribédil* est rangé parmi les agonistes dopaminergiques, mais son intérêt thérapeutique n'est pas démontré. Aucune interaction spécifique n'est décrite avec le *piribédil*, un médicament utilisé dans très peu de pays à pharmacovigilance active.

12-4-4-8

Et aussi

● **Des médicaments exposent aux troubles extrapyramidaux :** lire la section 12-4-1.

● **Des médicaments sédatifs :** lire la section 12-4-2.

● **Associations d'antiparkinsoniens :** lire la section 12-4-10.

● **Mémantine :** addition d'effets dopaminergiques : lire la section 12-5-3.

12-4-5

Patients sous amantadine

L'*amantadine* est un agoniste dopaminergique faible ayant un effet atropinique. Son activité antiparkinsonienne est faible. Elle est principalement éliminée sous forme inchangée dans les urines par filtration glomérulaire et excrétion tubulaire (via un transporteur de cations organiques).

Ses effets indésirables sont principalement dose-dépendants et liés à son activité atropinique (lire la fiche M1 "Le syndrome atropinique en bref") et à son activité dopaminergique (lire la section 12-4-4). Un livedo reticularis et des œdèmes des membres inférieurs sont liés à un effet vasodilatateur de l'*amantadine*. ►►

► Des convulsions sont aussi rapportées.

● **Addition d'effets atropiniques.** Il y a addition d'effets atropiniques, lors de l'association de l'*amantadine* avec un autre médicament atropinique : lire la fiche M1 "Le syndrome atropinique en bref".

● **Addition d'effets convulsivants.** L'*amantadine* expose à un risque de convulsions. L'association avec un autre médicament ayant cet effet majeure ce risque : lire la fiche E12A "Médicaments qui abaissent le seuil de convulsion, en bref".

● **Mémantine : addition d'effets neuro-psychiques.** La *mémantine* (commercialisée pour la maladie d'Alzheimer), un dérivé de l'*amantadine*, semble susceptible d'augmenter le risque d'effets indésirables de l'*amantadine*.

● **Médicaments néphrotoxiques, médicaments éliminés par excrétion tubulaire : diminution de l'élimination rénale de l'amantadine.** De très nombreux médicaments ont des effets sur la fonction rénale qui exposent à une diminution de l'excrétion rénale de l'*amantadine* : lire la fiche P4 "Rein et médicaments en bref".

● **Et aussi**

Des médicaments exposent aux troubles extrapyramidaux : lire la section 12-4-1.

Addition d'effets sédatifs : lire la section 12-4-2.

Associations d'antiparkinsoniens : lire la section 12-4-10.

12-4-6

Patients sous apomorphine

L'*apomorphine* a une similitude structurale avec la dopamine. Dans la maladie de Parkinson, l'*apomorphine* est utilisée par voie sous-cutanée pour les fluctuations motrices sévères.

L'*apomorphine* est métabolisée au niveau hépatique. Il ne semble pas y avoir d'intervention du cytochrome P450.

Ses effets indésirables sont principalement dose-dépendants, et sont liés à son activité dopaminergique.

Les principales interactions médicamenteuses avec l'*apomorphine* sont liées

d'une part aux médicaments qui aggravent les troubles extrapyramidaux (lire la section 12-4-1) et d'autre part à l'addition des effets hypotenseurs avec les médicaments du traitement de l'hypertension artérielle ou les vasodilatateurs tels que les dérivés nitrés.

Sur l'addition d'effets sédatifs : lire la section 12-4-2.

Sur les associations d'antiparkinsoniens : lire la section 12-4-10.

12-4-7

Patients sous entacapone ou tolcapone

L'*entacapone* et la *tolcapone* sont des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) périphérique. Elles diminuent la transformation de la *lévodopa* en 3-O-méthyl-dopa, ce qui conduit à une augmentation de la quantité de *lévodopa* disponible au niveau du système nerveux central. L'*entacapone* et la *tolcapone* s'utilisent toujours en association avec la *lévodopa*. La *tolcapone* n'est proposée qu'en cas d'échec ou d'intolérance d'une association *lévodopa* + *entacapone*.

Du fait de ses effets indésirables hépatiques graves, la *tolcapone* a une balance bénéfices-risques défavorable. L'*entacapone* est un médicament avec lequel le recul clinique est relativement modeste.

12-4-7-1



Éléments du métabolisme de l'entacapone et de la tolcapone

à prendre en compte

L'élimination de l'*entacapone* se fait principalement par voie métabolique non rénale. Des données d'études in vitro indiquent que l'*entacapone* inhibe l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450.

12-4-7-2



Profil d'effets indésirables de l'entacapone et de la tolcapone

Les effets indésirables de l'*entacapone* et de la *tolcapone* sont liés principalement à l'augmentation de l'activité dopaminergique de la *lévodopa* (lire la section 12-4-3). Il s'y ajoute :

– des troubles digestifs (dont des diarrhées chroniques, des colites) ;

– des rhabdomyolyses ;

– une modification de coloration des urines sans conséquence clinique (à ne pas confondre avec une coloration due à une atteinte hépatique).

De rares atteintes hépatiques sont rapportées à l'*entacapone* alors que des hépatites fulminantes mortelles ont été notifiées sous *tolcapone*.

Il existe un doute sur une augmentation de la fréquence des cancers de la prostate sous *entacapone*.

La *tolcapone* expose aux crampes.

● **IMAO, catécholamines : risque de crise hypertensive.** La mono-amine oxydase (MAO) et la COMT sont les deux principaux systèmes enzymatiques qui métabolisent les catécholamines. L'association de l'*entacapone* ou de la *tolcapone* (inhibiteurs de la COMT) avec un IMAO provoque une inhibition du métabolisme des catécholamines qui expose à un risque de crise hypertensive.

Le *linézolide*, un antibiotique, a un effet IMAO non sélectif.



Mesure à prendre. Du fait de l'expérience limitée, mieux vaut éviter

l'association avec les IMAO non sélectifs, les IMAO sélectifs A, tels que le *moclobémide*, et avec les IMAO B tels que la *sélégiline* ou la *rasagiline*, les antidépresseurs imipraminiques, les médicaments ayant un effet inhibiteur de la recapture de la noradrénaline, tels que la *venlafaxine*, la *duloxétine* et le *milnacipran*, et les médicaments qui sont métabolisés par la COMT, tels que la *dopamine*, la *paroxétine*, l'*adrénaline*, la *noradrénaline*, la *dobutamine*, l'*isoprénaline*, l'*apomorphine*, la *méthyl-dopa*. Si l'association est choisie malgré les risques et après information du patient, une surveillance clinique rapprochée est justifiée.

● **Antivitamine K : effet anticoagulant augmenté.** Les antivitamine K sont métabolisés par l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450. L'association avec l'*entacapone* augmente le risque hémorragique.



Mesure à prendre. Il vaut mieux

informer le patient, et le plus souvent utiliser un autre médicament antiparkinsonien d'efficacité voisine mais avec moins de risques d'interaction avec les antivitamine K. Si cette association avec l'*entacapone* est néanmoins réalisée, mieux vaut assurer une surveillance rapprochée de l'INR quand un traitement

par l'entacapone est instauré et à son arrêt.

● **Médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450.**

L'entacapone est un inhibiteur de l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450.

L'entacapone expose à l'accumulation de médicaments métabolisés par cette isoenzyme.


Les médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP 2C9 du cytochrome P450 sont principalement :

- des médicaments cardiovasculaires : le losartan, l'irbésartan, la fluvastatine, le bosentan, le sitaxentan ;
- les antivitamine K ;
- la plupart des sulfamides hypoglycémisants ;
- un antiépileptique : la phénytoïne ;
- un antidépresseur : l'amitriptyline ;
- des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : le parécocix, le célécoxib, le diclofénac, l'ibuprofène, le flurbiprofène ;
- un antirétroviral : l'étravirine ;
- un hypo-uricémiant : le fébuxostat ;
- des médicaments de l'insuffisance érectile : le sildénafil, le vardénafil ;
- etc.

Lire la fiche P1 "Le cytochrome P450 en bref".

● **Sels de fer : effets de l'entacapone diminués.**

La prise concomitante de sels de fer et d'entacapone expose à la diminution de l'absorption intestinale des sels de fer et de l'entacapone par formation de complexes.

 **Mesure à prendre.** Quand l'association aux sels de fer est réalisée, mieux vaut informer le patient et prendre les sels de fer à distance de l'entacapone, à plus de 2 heures d'écart.

● **Et aussi**

Des médicaments qui exposent aux troubles extrapyramidaux : lire la section 12-4-1.

Associations d'antiparkinsoniens : lire la section 12-4-10.

12-4-8 Patients sous atropinique

Les médicaments atropiniques (alias anticholinergiques) commercialisés en France pour la maladie de Parkinson et les syndromes extrapyramidaux induits

par les neuroleptiques sont le bipéridène, le trihexyphénidyle et la tropatépine.

Ces médicaments ont un effet antiparkinsonien faible comparé à celui de la lévodopa. Ils agissent surtout sur le tremblement et l'hypertonie, peu sur l'akinésie.

Ces médicaments ont des effets atropiniques centraux et périphériques, ce qui limite leur utilisation.

● **Addition d'effets atropiniques.** Cette utilisation est limitée aussi par le risque d'interaction avec un autre médicament ayant un effet atropinique.

L'effet atropinique de certains médicaments est exploité en thérapeutique, principalement :

- l'atropine et la scopolamine ;
- certains antiparkinsoniens atropiniques, tels le bipéridène, le trihexyphénidyle, la tropatépine, et dans une moindre mesure l'amantadine ;
- les antispasmodiques atropiniques utilisés dans diverses douleurs tels le tiémonium, le clidinium ;
- les antispasmodiques atropiniques utilisés dans les incontinences urinaires par impériosité, tels l'oxybutynine, le flavoxate, la solifénacine, la toltérodine, le trospium ;
- des bronchodilatateurs tels l'ipratropium, le tiotropium ;
- des antitussifs antihistaminiques H1 : l'alimémazine, la chlorphénamine, l'oxomérazine, le piméthixène, la prométhazine ;
- des mydriatiques en collyre : l'atropine, le cyclopentolate ;
- etc.

D'autres médicaments ont aussi des effets atropiniques non désirés et gênants. Ils appartiennent à des classes thérapeutiques variées. Ce sont :

- les antidépresseurs imipraminiques ;
- la plupart des antihistaminiques H1 sédatifs ;
- un antiarythmique : le disopyramide ;
- un antalgique : le néfopam ;
- des antiémétiques neuroleptiques ou antihistaminiques H1 ;
- de nombreux neuroleptiques, notamment la plupart des phénothiazines et la clozapine, la loxapine, le pimozide (par contre, l'halopéridol a un effet atropinique faible) ;
- un médicament de la maladie d'Alzheimer : la mémantine ;
- etc.


Lire la fiche M1 "Le syndrome atropinique en bref".

L'association de ces médicaments entre eux entraîne une addition d'effets indésirables :

des mydriases, des visions troubles, des bouches sèches, des nausées, des constipations, des difficultés à uriner, des diminutions de la sudation, des bradycardies transitoires suivies de tachycardies. Les conséquences cliniques les plus graves sont des rétentions urinaires, des iléus paralytiques, des glaucomes aigus par fermeture de l'angle, des pseudodémences avec confusion, désorientation, troubles de la mémoire, des troubles du comportement, des hallucinations visuelles, des agitations, des irritabilités, des délires.


Des dépendances ont été observées.

Certains patients sont davantage sensibles aux effets atropiniques. Les patients âgés sont plus sensibles aux effets indésirables centraux des atropiniques. Les patients ayant une cause de rétention urinaire telle qu'un adénome de la prostate, ceux ayant des troubles du transit intestinal, ceux ayant un glaucome chronique à angle étroit, risquent de voir leur trouble aggravé par le médicament.

 **Mesure à prendre.** Mieux vaut informer le patient et rechercher dans les antécédents des pathologies exposant à des risques de complications en cas d'exposition à un atropinique. Mieux vaut ensuite débiter par des doses faibles avec une surveillance clinique ; sinon envisager d'autres alternatives thérapeutiques avec un risque moindre d'effet atropinique.

12-4-9 Patients sous sélégiline ou rasagiline

La sélégiline et la rasagiline sont des inhibiteurs irréversibles de la monoamine oxydase (MAO) dits sélectifs de type B, aux doses recommandées. À haute dose, cette sélectivité disparaît.

 **Mesure à prendre.** La sélégiline a une balance bénéfices-risques défavorable, avec un bénéfice au mieux modeste, et expose à trop de risques pour être utilisée dans la maladie de Parkinson. ▶▶

12-4-9-1



Éléments du métabolisme de la sélégiline et de la rasagiline

à prendre en compte

La *sélégiline* est fortement métabolisée au niveau du foie. Une partie est métabolisée en L-amphétamine. La *rasagiline* est métabolisée par l'isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450.

12-4-9-2



Profil d'effets indésirables de la sélégiline et de la rasagiline

Le profil d'effets indésirables de la *sélégiline* et de la *rasagiline* est principalement constitué de :

- troubles digestifs ;
- troubles neuropsychiques, tels que insomnies, rêves perturbants, céphalées, tremblements, vertiges, agitations, hallucinations, confusions, etc. ;
- hypotensions, troubles du rythme cardiaque, accidents vasculaires cérébraux et infarctus du myocarde.

Quelques cas de mélanomes ont été rapportés sous *rasagiline*.

La forme sublinguale de *sélégiline* expose aux ulcérations buccales et aux stomatites.

12-4-9-3

Des médicaments exposent à des syndromes sérotoninergiques et des crises hypertensives

● **Péthidine, tramadol : syndrome sérotoninergique.** L'association de la *sélégiline* ou la *rasagiline* avec la *péthidine* ou le *tramadol* expose à des manifestations d'excitation centrale évoquant un syndrome sérotoninergique, avec des conséquences cliniques sévères.



Mesure à prendre. Mieux vaut informer les patients et ne pas associer la *sélégiline* ni la *rasagiline* avec la *péthidine* ni le *tramadol*.

● **Triptans : vasoconstriction et hypertension artérielle.** La *sélégiline* et la *rasagiline* exposent à un risque d'hypertension artérielle et de vasoconstriction coronaire en association avec l'*almotriptan*, le *rizatriptan*, le *sumatriptan*, le *zolmitriptan*, et peut-être dans une moindre mesure avec l'*élétriptan*, le *frovatriptan*, le *naratriptan* (lire la section 12-2-4-3).



Mesure à prendre. Mieux vaut informer les patients et ne pas associer la *sélégiline* ou la *rasagiline* avec un triptan.

● **Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sélectifs ou non : troubles cardiovasculaires et syndrome sérotoninergique.** Un petit nombre d'observations d'hypertension artérielle paroxystique, de vasoconstrictions périphériques et de troubles neurologiques ont été publiées, rapportées à l'association de la *sélégiline* avec la *fluoxétine*. Quelques cas sont rapportés avec d'autres antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS).

Il existe un risque de syndrome sérotoninergique en cas d'association de la *sélégiline* ou la *rasagiline* avec un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine, qu'il soit dit sélectif (IRS), ou non sélectif tels que les antidépresseurs imipraminiques inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, ou la *venlafaxine*, la *duloxétine*, ainsi que le *milnacipran*, de mécanisme d'action identique : lire la fiche M3 "Le syndrome sérotoninergique en bref".

● **Bupropione : crises hypertensives.**

La *sélégiline* et la *rasagiline* exposent à un risque de crises hypertensives en association avec la *bupropione* (alias *amfébutamone*), médicament qu'il vaut mieux éviter de toute façon.

● **Antidépresseurs inhibiteurs de la monoamine oxydase et linézolide.** La *sélégiline* et la *rasagiline* sont des inhibiteurs irréversibles de la monoamine oxydase (IMAO) B, une enzyme impliquée dans la dégradation de la dopamine au niveau du système nerveux central ; cependant la sélectivité n'est pas complète, particulièrement à forte dose, où il apparaît un effet IMAO A.

Le *linézolide* est un antibiotique qui a des effets IMAO non sélectifs et partage les interactions des IMAO.

L'association de la *sélégiline* ou de la *rasagiline* avec un IMAO non sélectif expose à un risque d'addition d'effets indésirables. L'association de la *sélégiline* ou de la *rasagiline* (des IMAO B) avec le *moclobémide* (un IMAO sélectif A) aboutit à une inhibition de la MAO semblable à celle des IMAO non sélectifs.

● **Éphédrine et apparentés (phényléphrine et pseudoéphédrine) : vasoconstriction et crises hypertensives.** Avec l'*éphédrine*, la *phényléphrine* et la *pseudoéphédrine*, le risque est une vasoconstriction et des crises hypertensives par addition d'effets vasoconstricteurs : lire la fiche M2 "Les sympathomimétiques en bref".



Mesure à prendre. Mieux vaut informer le patient et ne pas associer la *sélégiline* ni la *rasagiline* avec un sympathomimétique. La balance bénéfices-risques de l'*éphédrine* et de ses dérivés est défavorable.

12-4-9-4

Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 1A2 : effets de la rasagiline augmentés

La *rasagiline* est métabolisée par l'isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450. Les inhibiteurs de cette isoenzyme entraînent une accumulation de *rasagiline* et augmentent ses effets indésirables dose-dépendants : lire la section 12-4-4-5 et la fiche P1 "Le cytochrome P450 en bref".

12-4-9-5

Rasagiline : sensible aux inducteurs enzymatiques

Les médicaments inducteurs enzymatiques augmentent le métabolisme de la *rasagiline* et diminuent ses effets. L'arrêt de l'inducteur expose à une surdose. Les médicaments inducteurs enzymatiques sont principalement :

- des antiépileptiques : la *carbamazépine*, la *fosphénytoïne*, le *phénobarbital*, la *phénytoïne*, la *primidone*, le *rufinamide* ;
- des antibactériens : la *rifabutine*, la *rifampicine* ;
- des antirétroviraux, y compris quelques-uns qui ont aussi un effet inhibiteur de certaines isoenzymes du cytochrome P450 : l'*éfavirenz*, l'*étravirine*, le *lopinavir*, le *nelfinavir*, la *névirapine*, le *ritonavir* ;
- un antidépresseur : le *millepertuis* ;
- un vasodilatateur : le *bosentan*.

Et à un moindre degré :

- des antiépileptiques : l'*oxcarbazépine*, l'*eslicarbazépine*, le *lacosamide* ;
- un psychostimulant : le *modafinil* ;
- un sédatif : le *méprobamate* ;
- un anticancéreux : le *vémurafénib* (notamment l'isoenzyme CYP 3A4) ;
- un antifongique : la *griséofulvine* ;

– des antiémétiques, l'*aprépitant* et son précurseur le *fosaprépitant* ;
– etc.

L'*acarbose*, un hypoglycémiant, augmente la toxicité hépatique du *paracétamol*. Le mécanisme évoqué est l'augmentation de la formation du métabolite hépatotoxique du *paracétamol* sous l'effet inducteur de l'*acarbose*.

Le tabac est un inducteur enzymatique. Il induit notamment l'isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450. L'alcool en prise chronique est inducteur enzymatique.

En cas d'inflammation chronique, les taux accrus de cytokines inhibent l'expression des enzymes liées au cytochrome P450. Certains anti-inflammatoires sont susceptibles de s'opposer à cette inhibition, et ainsi de restaurer l'activité de ces enzymes. C'est le cas du *canakinumab* et du *rilonacept*, des anticorps anti-interleukine 1.

Lire la fiche P2 "Les inducteurs enzymatiques en bref".



POINTS-CLÉS
Patients parkinsoniens

- Les neuroleptiques, certains antidépresseurs, la *trimétazidine* et les anticholinestérasiques exposent aux syndromes parkinsoniens.
- Certains médicaments contre les vomissements, la toux ou l'insomnie contiennent des substances susceptibles d'aggraver la maladie de Parkinson ou de rendre inefficace son traitement.
- Les patients parkinsoniens sont exposés aux hypotensions orthostatiques et aux troubles de la vigilance et du sommeil du fait de leur maladie, de leur traitement antiparkinsonien et des interactions avec d'autres médicaments.
- Les associations de *sélégiline* ou de *rasagiline* avec certains antalgiques opioïdes et avec les antimigraineux sont à écarter, car elles mettent en jeu le pronostic vital des patients parkinsoniens.
- Les antiparkinsoniens atropiniques sont à éviter chez les patients parkinsoniens âgés, davantage sensibles aux effets atropiniques.
- L'*isoniazide* s'oppose aux effets de la *lévodopa*.
- La *spiramycine* est le seul macrolide qui peut être associé, sans risque d'interactions, avec un agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot de seigle. Cependant, elle diminue les effets de l'association *lévodopa* + *carbidopa*.

©Prescrire

12-4-9-6

Et aussi

● **Mémantine : effets indésirables de la sélégiline et de la rasagiline augmentés.** La *mémantine*, dérivée de l'*amantadine*, augmente les effets indésirables de la *sélégiline* et de la *rasagiline*.

● **Estroprogestatifs : effets indésirables de la sélégiline augmentés.** Les estroprogestatifs exposent à une augmentation des concentrations plasmatiques de *sélégiline* avec augmentation de ses effets indésirables dose-dépendants.

● **Des médicaments qui aggravent les troubles extrapyramidaux :** lire la section 12-4-1.

● **Associations d'antiparkinsoniens :** lire la section 12-4-10.

12-4-10

Associations d'antiparkinsoniens

Après quelques années d'utilisation, l'efficacité de la *lévodopa* diminue au long de la journée.

Des akinésies de fin de dose apparaissent. Des phases de blocage de la motri-

cité (périodes "off") peuvent apparaître. L'alternance parfois brutale de phases d'amélioration motrice (périodes "on") et de blocage aboutit à l'effet dit "on-off".

Parmi les autres complications neurologiques de la dopathérapie, des dyskinesies et des dystonies douloureuses peuvent survenir.

Pour lutter contre ces problèmes, diverses modifications du schéma de prise de la *lévodopa* peuvent être tentées, mais souvent sans grand succès.



Mesure à prendre. Au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, les associations d'antiparkinsoniens deviennent inévitables. Les diverses associations d'antiparkinsoniens posent le problème d'addition d'effets dopaminergiques avec nécessité d'ajuster les doses lors de l'ajout d'un nouveau médicament et d'addition d'effets indésirables notamment sédation, hypotension orthostatique, etc. La gestion de ce problème est délicate. Elle repose sur l'information du patient et une surveillance clinique particulière lors du changement de thérapeutique, à la recherche d'un compromis acceptable.

Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction, sans aucun conflit d'intérêts
©Prescrire