

La maladie de Parkinson – II la place de la rasagiline (Azilect)

Pierre Arsenault et Valérie Chiasson-Roussel



Vous voulez prescrire de la rasagiline ? Lisez ce qui suit !

Les traitements actuels de la maladie de Parkinson décrits au *tableau I* ne peuvent guérir la maladie, mais seulement en soulager les symptômes¹.

La sélégiline (Eldepryl) est le premier inhibiteur de la monoamine oxydase B (MAO-B) apparu sur le marché en juin 1989. Elle est indiquée dans le traitement adjuvant de la maladie chez les patients prenant de la lévodopa et présentant une réponse diminuée à ce médicament. La sélégiline aurait aussi théoriquement un effet neuroprotecteur, bien que les études ne l'aient pas prouvé. Par contre, ce médicament est actuellement peu utilisé, car il compte de nombreux effets indésirables.

La rasagiline (Azilect), un nouvel inhibiteur sélectif de la MAO-B, a été approuvé en février 2005 en Europe, en mai 2006 aux États-Unis et en août 2006 au Canada¹.



Quelques outils pour vous aider à prescrire...

La rasagiline est un inhibiteur de la MAO-B qui, contrairement à la sélégiline, ne serait pas transformée en métabolites toxiques (ex. : amphétamines, méthamphétamines). La molécule agit à deux niveaux pour maîtriser la maladie de Parkinson (*tableau II*).

La dose de rasagiline en monothérapie est de 1 mg, 1 f.p.j. En traitement adjuvant, la dose initiale est de 0,5 mg, 1 f.p.j., avec une augmentation jusqu'à 1 mg, 1 f.p.j., si la réponse clinique est insuffisante.

Le Dr Pierre Arsenault, omnipraticien, exerce au CSSS du Val-Saint-François et est professeur associé au Département de médecine familiale de l'Université de Sherbrooke. M^{me} Valérie Chiasson-Roussel, pharmacienne, exerce au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke.

Tableau I

Traitements actuels de la maladie de Parkinson

		Coût mensuel
Lévodopa	Lévodopa-carbidopa (Sinemet) Lévodopa-bensérazide (Prolopa)	30 – 40 \$
Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase	Entacapone (Comtan)	45 – 200 \$
Inhibiteurs sélectifs de la monoamine oxydase B	Sélégiline (Eldepryl)	30 – 40 \$
Anticholinergiques	Procyclidine (Kemadrin) Trihexyphénydyle (Artane) Benztropine (Cogentin) Diphényhydramine (Benadryl)	5 \$
Amantadine	Symmetrel	30 \$
Agonistes dopaminergiques	Bromocriptine (Parlodel) Pergolide (Permax) Ropinirole (ReQuip) Pramipexole (Mirapex)	90 \$

Tableau II

Pharmacologie de la rasagiline

Portion	Actions
Propargyl	Inhibition de la MAO-B* Neuroprotection
Carbamate	Inhibition de l'acétylcholinestérase

* MAO-B : monoamine oxydase B

La rasagiline a été étudiée pour son utilisation en monothérapie et en traitement adjuvant chez les patients recevant de la lévodopa et ayant des fluctuations motrices^{1,5}.

En monothérapie, elle a permis d'obtenir une amélioration de plusieurs symptômes de la maladie de Parkinson. Les taux de réponse sont décrits au *tableau III*. La rasagiline a aussi été étudiée en association avec la lévodopa dans les études Largo et Presto. Ces études

Tableau III

Réduction des symptômes par la rasagiline

- ⊗ 65 % avec 2 mg de rasagiline
- ⊗ de 50 % à 65 % avec 1 mg de rasagiline
- ⊗ 50 % avec le placebo^{2,3}

ont révélé une diminution significative des périodes « off » et de certains symptômes de la maladie de Parkinson^{4,5}.



Les pièges à éviter...

Lors de la prescription de la rasagiline, il y a plusieurs points à prendre en considération. Le *tableau IV* résume quelques données concernant la rasagiline¹.

Ce médicament peut entraîner des risques d'interactions médicamenteuses (*tableau V*). De plus, il faut éviter la prise d'aliments riches en tyramine (*tableau V*) lors de son administration.



Je fais une réaction : est-ce que ce sont mes pilules ?

Les principaux effets indésirables de la rasagiline utilisée en monothérapie sont les suivants : maux de tête, arthralgie, dyspepsie, chute, dépression, conjonctivites et syndrome grippal.

L'excès de dopamine, lorsque la rasagiline est utilisée en thérapie adjuvante, peut entraîner les effets indésirables suivants : dyskinésie, nausées, chute, maux de tête, perte de poids, constipation ou diarrhée, hypotension posturale, arthralgie, vomissements, xérostomie, éruption cutanée, somnolence, douleurs abdominales, anorexie, dyspepsie, paresthésies, hallucinations, rêves anormaux, etc.¹.



Y a-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?

La rasagiline est un substrat de l'isoenzyme CYP1A2. La prudence est donc de mise chez les patients recevant des inhibiteurs de la CYP1A2 (ex. : cimétidine–Tagamet, ciprofloxacine–Cipro, clarithromycine–Biaxin, érythromycine–Eryc et Erybid, gemfibrozil–Lopid, kétoconazole–Nizoral, isoniazide–Isoniazide, lévofloxacine–Levaquin, paroxétine–Paxil). La dose maximale de rasagiline en présence de l'une de ces interactions est de 0,5 mg, 1 f.p.j.¹. Le *tableau V* résume les autres interactions et comment les éviter.

Tableau IV

Pharmacodynamie de la rasagiline¹

T _{max}	0,5 heure
Absorption	<ul style="list-style-type: none">⊗ Peut être prise avec ou sans nourriture⊗ N'est pas touchée par la prise de nourriture
Liaison aux protéines	<ul style="list-style-type: none">⊗ De 88 % à 94 %⊗ De 61 % à 63 % à l'albumine
Métabolisme	<ul style="list-style-type: none">⊗ Par l'entremise de l'isoenzyme CYP1A2
Élimination	<ul style="list-style-type: none">⊗ 62 % par l'excrétion urinaire⊗ 7 % par les fécès
Ajustement en cas d'insuffisance rénale	Non
Ajustement en cas d'insuffisance hépatique	<ul style="list-style-type: none">⊗ Child-Pugh A : dose maximale de 0,5 mg, 1 f.p.j.⊗ Contre-indications : Child-Pugh B et C



Et le prix ? Est-ce sur la liste ou pas ?

La rasagiline est un médicament d'exception. Elle est remboursée par le régime d'assurance médicaments du Québec aux personnes atteintes de la maladie de Parkinson ayant des fluctuations motrices malgré une dopathérapie. Elle n'est actuellement pas remboursée lors de son utilisation en monothérapie⁶.

Le coût actuel des comprimés de 0,5 mg et de 1 mg est de 7 \$ l'unité⁶.



Ce que vous devez retenir...

- ⊗ La rasagiline est un inhibiteur sélectif de la MAO-B qui ne serait pas transformée en métabolites toxiques, contrairement à la sélégiline.
- ⊗ Quelques études ont révélé son efficacité en monothérapie et dans le traitement adjuvant à la lévodopa. Par contre, il n'existe pas d'études à long terme.
- ⊗ Le gouvernement du Québec rembourse seulement la rasagiline lorsqu'elle est utilisée en traitement adjuvant à une dopathérapie.
- ⊗ La rasagiline comporte son lot d'effets indésirables, les interactions plus importantes pouvant entraîner la mort. De plus, les patients recevant ce traitement doivent éviter les aliments riches en tyramine. Il faut donc demeurer vigilant lors de la prescription de ce médicament^{1,6}.

Tableau V**Interactions avec la rasagiline¹**

Médicaments en cause	Commentaires	Action préventive
Mépididine (Demerol), tramadol (Zytram, Tramacet), méthadone (Metadol), propoxyphène (Darvon-N)	Contre-indiqués, car risque de coma, d'hypertension ou d'hypotension grave, de dépression respiratoire, de convulsions, d'hyperthermie maligne, de mort	Cesser 14 jours avant de commencer la rasagiline ou vice versa
Dextrométhorphane (DM), inhibiteurs du NMDA* (Kétamine)	Contre-indiqués, car risque de psychose	À éviter complètement
Millepertuis, mirtazapine (Remeron), cyclobenzaprine (Flexeril)	Contre-indiqués	À éviter complètement
Antidépresseurs tricycliques	Contre-indiqués, car risque de changements de l'état mental, de diaphorèse, de syncope, de rigidité musculaire, d'hypertension, de mort	Cesser 14 jours avant de commencer la rasagiline ou vice versa
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline	Contre-indiqués, car risque de rigidité musculaire, d'hyperthermie, de myoclonies, de changements de l'état mental, d'agitation extrême, de delirium, de coma	Cesser 14 jours avant de commencer la rasagiline ou vice versa, sauf pour la fluoxétine pour laquelle il faut attendre au moins cinq semaines en raison de la longue demi-vie de ce produit
Amines sympathomimétiques (pseudoéphédrine, phényléphrine, dobutamine, dopamine)	Contre-indiquées, car risque de réactions hypertensives graves	À éviter complètement
Inhibiteurs de la monoamine oxydase	Contre-indiqués, car risque de crise hypertensive	Cesser 14 jours avant de commencer la rasagiline ou vice versa
Cocaïne et anesthésiques locaux contenant des vasoconstricteurs sympathicomimétiques, anesthésie générale	À éviter, car risque de crise hypertensive	Cesser la rasagiline 14 jours avant de commencer ces produits si possible
Aliments riches en tyramine (salami, saucisses, fromages âgés, viandes âgées ou fermentées, vin rouge, bières non pasteurisées, produits du soya)	Contre-indiqués, car risque de crise hypertensive	À éviter complètement

* N-méthyl-D-asparitate

Bibliographie

- Guay RPD. Rasagiline (TVP-1012): A new selective monoamine oxidase inhibitor for Parkinson's disease. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4 (4) : 330-46.
- Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: The TEMPO study. *Arch Neurol* 2002; 59 : 1937-43.
- Parkinson Study Group. A controlled, randomised, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004; 61 : 561-6.
- Rascol O, Brooks DJ, Melamed E et coll, for the LARGO Study Group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations (LARGO, Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily, study): a randomised, double-blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365 : 947-54.
- Parkinson Study Group. A randomised placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol* 2005; 62 : 241-8.
- Site de la RAMQ. Février 2008. Site Internet : www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/listmed/lm_tdmf_ajour.shtml (Date de consultation : le 24 avril 2008).

Avant de prescrire un médicament, consultez les renseignements thérapeutiques publiés par les fabricants pour connaître la posologie, les mises en garde, les contre-indications et les critères de sélection des patients.