

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 42, N° 20

28 janvier 2019

ML
1562

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Médicaments contre l'insomnie chronique	p. 153
Médicaments contre la toux.....	p. 158

Message Important à propos du Copyright

Les publications du Medical Letter sont protégés par les règlements américains et internationaux sur le copyright. Il est interdit de transmettre, reproduire ou distribuer le contenu de La Lettre Médicale.

Il est strictement interdit de partager un mot de passe avec un non-abonné ou de distribuer le contenu de ce site à une tierce partie.

En accédant à et en lisant le contenu ci-joint, j'accepte de me conformer aux règlements américains et internationaux sur le copyright et ces conditions du Medical Letter, Inc.

Pour plus de renseignements, cliquez sur: [Subscriptions](#), [Site Licenses](#), [Reprints](#)
Ou appelez le service à la clientele: 800-211-2769

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 42, N° 20 (ML 1562)

28 janvier 2019

ML
1562

DANS CE NUMÉRO

Médicaments contre l'insomnie chronique	p. 153
Médicaments contre la toux.....	p. 158

► Médicaments contre l'insomnie chronique

La thérapie cognitivo-comportementale de l'insomnie (TCC-I) est recommandée pour le traitement initial de l'insomnie chronique. Le traitement pharmacologique doit être utilisé en plus de la TCC-I lorsque celle-ci s'avère inefficace¹⁻³.

AGONISTES DES RÉCEPTEURS DES BENZODIAZÉPINES

– L'eszopiclone (*Lunesta* et génériques; non homologuée au Canada), la zaléplone (*Sonata* et génériques; non homologuée au Canada) et le zolpidem (*Sublinox* et génériques; *Ambien* et autres aux É.-U.) raccourcissent la latence du sommeil et sont homologués par la FDA dans le traitement à court terme de l'insomnie d'endormissement. L'eszopiclone et la présentation à libération prolongée de zolpidem (*Ambien CR* et génériques; non homologués au Canada) sont également homologués pour l'insomnie de maintien du sommeil. Au Canada, la zopiclone (*Imovane* et génériques) est aussi commercialisée pour le traitement de l'insomnie d'endormissement et de maintien du sommeil. La présentation sublinguale à faible dose de zolpidem (*Intermezzo* et génériques; non homologués au Canada) est le seul hypnotique ayant reçu l'homologation de la FDA pour traiter l'insomnie suivant les réveils au milieu de la nuit⁴, mais la zaléplone, dont la durée d'action est comparable, est souvent utilisée hors indication à cette fin.

Effets indésirables – Les céphalées et étourdissements sont des effets indésirables fréquents des agonistes des récepteurs des benzodiazépines. L'eszopiclone laisse un arrière-goût déplaisant.

En 2014, Santé Canada (2013 pour la FDA aux É.-U.) a exigé que les fabricants de produits contenant le zolpidem réduisent la dose recommandée chez les femmes et recommandent d'envisager une dose plus faible chez les hommes en raison d'inquiétudes à propos des performances de lendemain, y compris l'aptitude au volant^{5,6}. Aucun changement de la dose d'*Intermezzo* n'a été exigé parce que la dose homologuée était plus faible. La FDA a aussi recommandé de réduire la dose initiale d'eszopiclone à 1 mg chez les hommes et les femmes, car une dose vespérale de 3 mg peut altérer l'aptitude au volant, la mémoire et la coordination pendant plus de 11 heures⁷.

Des comportements complexes et inconscients liés au sommeil, tels le somnambulisme, manger ou prendre le

Recommandations pour le traitement de l'insomnie chronique

- ▶ La thérapie cognitivo-comportementale de l'insomnie (TCC-I) est recommandée en première intention dans le traitement de l'insomnie chronique.
- ▶ Un traitement pharmacologique peut s'ajouter à la TCC-I chez les patients qui continuent d'être insomniaques malgré la TCC-I.
- ▶ Un agoniste des récepteurs des benzodiazépines à action brève, comme la zaléplone (non homologuée au Canada) ou le zolpidem est un choix raisonnable pour traiter l'insomnie d'endormissement. Le rameltéon (non homologué au Canada) est une autre possibilité, mais son efficacité semble limitée.
- ▶ Un médicament à action intermédiaire ou longue, comme l'eszopiclone (non homologué au Canada), le zolpidem à action prolongée (non homologué au Canada), la doxépine à faible dose ou le suvorexant (non homologué au Canada) peut être utilisé dans le traitement de l'insomnie de maintien du sommeil, mais les performances de lendemain pourraient être altérées.
- ▶ La zaléplone (non homologuée au Canada) et la présentation sublinguale à faible dose de zolpidem (*Intermezzo*; non homologué au Canada) peuvent être utilisées pour traiter l'insomnie suivant les réveils au milieu de la nuit.
- ▶ L'usage prolongé des benzodiazépines entraîne tolérance et dépendance. Leur emploi dans le traitement de l'insomnie chronique est déconseillé, en particulier chez les patients qui sont âgés, qui sont atteints d'apnée du sommeil ou qui présentent des antécédents de toxicomanie.
- ▶ Les données probantes étayant l'emploi des antidépresseurs, comme la trazodone, dans le traitement de l'insomnie chez les patients non dépressifs sont limitées.
- ▶ Les antipsychotiques de deuxième génération causent de nombreux effets indésirables et ne sont pas recommandés dans le traitement de l'insomnie chronique chez les patients exempts de comorbidités psychiatriques.
- ▶ Les antihistaminiques peuvent altérer les performances de lendemain et ne sont pas recommandés dans le traitement de l'insomnie chronique.
- ▶ Les suppléments alimentaires en vente libre, comme la mélatonine et les produits à base de plantes sont utilisés comme aide-sommeil, mais la pureté de ces produits et leur posologie optimale sont inconnues.

volant en dormant sont survenus à l'emploi des agonistes des récepteurs des benzodiazépines^{8,9}; les facteurs de risque sont les fortes doses, l'emploi avec d'autres sédatifs, ou durant les périodes d'activité¹⁰. Ces médicaments sont associés à des effets indésirables cognitifs et à un risque accru de chutes chez les patients âgés. Des

études observationnelles de cohorte ont montré que les hypnotiques, en particulier le zolpidem, sont liés à un risque accru de cancer et de décès^{11,12}; une relation de cause à effet n'a toutefois pas été établie. Les agonistes des récepteurs des benzodiazépines sont inscrits à l'annexe IV des substances contrôlées; le sevrage, la dépendance et l'usage abusif sont possibles.

Interactions médicamenteuses – L'eszopiclone, le zolpidem et (dans une moindre mesure) la zolépiline sont métabolisés par le CYP3A4. L'administration concomitante d'un inhibiteur puissant du CYP3A4, comme la clarithromycine (*Biaxin* et autres) en augmente les concentrations sériques et le risque d'effets indésirables. L'emploi concomitant d'un inducteur puissant du CYP3A4, comme la rifampine (*Rifadin* et autres) peut en diminuer l'efficacité et n'est pas recommandé¹³. L'usage concomitant d'un agoniste des récepteurs des benzodiazépines et d'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC augmente le risque de dépression du SNC.

Grossesse et allaitement – Des naissances prématurées et un faible poids à la naissance ont été rapportés chez les bébés de femmes ayant pris un agoniste des récepteurs des benzodiazépines pendant la grossesse¹⁴. L'emploi de zolpidem durant le troisième trimestre de la grossesse a causé la dépression respiratoire et la sédation chez les nouveau-nés.

La zolépiline et le zolpidem ont été détectés dans le lait maternel et une sédation excessive a été observée chez les nourrissons allaités de mères qui prenaient le zolpidem.

BENZODIAZÉPINES – Les benzodiazépines diffèrent quant à leur début et durée d'action. Elles raccourcissent toutes la latence du sommeil et prolongent les deux premiers stades du sommeil. La tolérance aux effets sédatifs des benzodiazépines apparaît rapidement; il est déconseillé de les utiliser à long terme.

Effets indésirables – Les benzodiazépines altèrent les performances de lendemain, y compris l'aptitude au volant¹⁵. Des comportements complexes et inconscients liés au sommeil et l'amnésie antérograde peuvent se produire, surtout sous le triazolam (*Halcion* et génériques; génériques seulement au Canada). Des comportements agressifs ont été rapportés¹⁶. Les benzodiazépines peuvent affaiblir les patients âgés et causer des troubles de la coordination; leur emploi à titre d'hypnotiques est lié à une incidence accrue de chutes et de fractures de la hanche. Les benzodiazépines sont inscrites à l'annexe IV des substances contrôlées. Dépendance, tolérance, usage abusif et insomnie de rebond sont possibles à leur emploi. Le sevrage, pouvant menacer la vie, se produit lors d'une baisse rapide de la dose ou de l'arrêt soudain du traitement.

Interactions médicamenteuses – Toutes les benzodiazépines, sauf le lorazépam, l'oxazépam et le témazépam sont métabolisées dans une certaine mesure par le CYP3A4. Les inhibiteurs du CYP3A4, comme la clarithromycine, augmentent les concentrations sériques des benzodiazépines et le risque de toxicité; les inducteurs du CYP3A4, comme la rifampine, abaissent leurs concentrations sériques et peut-être même leur efficacité¹³. L'alcool et les autres déprimeurs du SNC

augmentent le risque de dépression du SNC induite par les benzodiazépines. L'emploi concomitant d'un opioïde et d'une benzodiazépine est associé à un risque significativement accru de surdose par rapport à un opioïde seulement¹⁷.

Grossesse et allaitement – Les benzodiazépines augmentent le risque de malformations fœtales; elles ne doivent pas être prises pendant la grossesse.

L'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) considère comme moyennement sûr l'emploi de benzodiazépines durant l'allaitement¹⁸.

AGONISTE DES RÉCEPTEURS DE LA MÉLATONINE – L'agoniste des récepteurs de la mélatonine rameltéon (*Rozerem*; non homologué au Canada) est homologué par la FDA dans le traitement de l'insomnie d'endormissement, mais son efficacité dans cette indication est au mieux faible¹⁹. Il ne semble pas être efficace dans le traitement de l'insomnie de maintien du sommeil.

Effets indésirables – Les effets indésirables courants du rameltéon sont la somnolence, les étourdissements, la fatigue et les nausées. Hallucinations, agitation, manie et comportements complexes et inconscients liés au sommeil ont été rapportés. Une hausse de la prolactinémie et une baisse des concentrations sériques de testostérone ont été observées. Le rameltéon n'est pas une substance contrôlée.

Interactions médicamenteuses – Le rameltéon est métabolisé par le CYP1A2 et dans une moindre mesure par les isoenzymes CYP2C et 3A4. L'administration de l'inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) fluvoxamine (*Luvox* et autres), qui est un inhibiteur puissant du CYP1A2, augmente de façon marquée les concentrations sériques du rameltéon; l'emploi en concomitance de ces deux médicaments est contre-indiqué. Les autres inhibiteurs du CYP1A2, comme la ciprofloxacine (*Cipro* et autres), ont un effet semblable. Les inhibiteurs du CYP3A4 ou 2C9 augmentent aussi les concentrations sériques du rameltéon et donc le risque de toxicité¹³. La rifampine, un inducteur puissant de nombreuses isoenzymes du cytochrome P450, abaisse de 80 % les concentrations sériques du rameltéon. L'emploi concomitant de rameltéon et d'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC augmente le risque de dépression du SNC.

Grossesse et allaitement – Aucune étude adéquate n'a porté sur l'emploi du rameltéon chez les femmes enceintes. Une toxicité développementale et des effets tératogènes ont été observés chez les petits de rates ayant reçu pendant la gestation des doses de rameltéon beaucoup plus élevées que celles recommandées chez l'homme.

Il n'existe pas de données relatives à la présence de rameltéon dans le lait maternel, ni sur ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait. Le rameltéon est excrété dans le lait de rates qui allaitent.

DOXÉPINE À FAIBLE DOSE – L'antidépresseur tricyclique doxépine (*Silenor*) est homologué par Santé Canada et la FDA dans le traitement de l'insomnie de maintien du sommeil. Son effet sédatif serait grandement attribuable à son affinité pour les récepteurs histaminiques H₁. À des doses beaucoup plus faibles que celles utilisées

Tableau 1. Quelques hypnotiques par voie orale dans le traitement de l'insomnie chronique

Médicament	Présentation orale	Début d'action	Durée d'action	Dose hypnotique habituelle (adultes) ^{1,2}	Dose chez les pers. âgées ²	Coût aux É.-U. ³	Coût au Canada ¹⁷
Agonistes des récepteurs des benzodiazépines⁴							
Eszopiclone – générique <i>Lunesta</i> (Sunovion)	co. à 1, 2, 3 mg	< 30 min ⁵	intermédiaire	1-3 mg	1-2 mg	19,20 \$ 470,40	N.H.C. N.H.C.
Zaléplone – générique <i>Sonata</i> (Pfizer)	caps. à 5, 10 mg	< 30 min	ultra courte	10-20 mg ⁶	5 mg ⁶	9,50 322,90	N.H.C. N.H.C.
Zolpidem – libération immédiate – générique <i>Ambien</i> (Sanofi)	co. à 5, 10 mg	< 30 min ⁵	courte	hommes : 5-10 mg femmes : 5 mg	5 mg	2,40 504,90	N.H.C. N.H.C.
libération prolongée – générique <i>Ambien CR</i>	co. ER à 6,25, 12,5 mg	< 30 min ⁵	intermédiaire	hommes : 6,25-12,5 mg femmes : 6,25 mg	6,25 mg	22,50 504,90	N.H.C. N.H.C.
vaporisateur – <i>Zolpimist</i> (Aytu Bioscience)	5 mg/activation	20 min ⁵	courte	hommes : 5-10 mg ⁷ femmes : 5 mg ⁷	5 mg ⁷	659,00 ⁸	N.H.C.
sublingual – <i>Sublinox</i> (Valeant); <i>Edluar</i> (Meda) aux É.-U. générique	co. SL à 5, 10 mg	< 30 min ⁵	courte	hommes : 5-10 mg femmes : 5 mg	5 mg	356,20 N.D.	43,70 \$ 35,50
<i>Intermezzo</i> (Purdue) générique	co. SL à 1,75, 3,5 mg	20 min ⁵	ultra-courte	hommes : 3,5 mg ⁷ femmes : 1,75 mg ⁷	1,75 mg ⁷	372,30 237,10	N.H.C. N.H.C.
Zopiclone – générique <i>Imovane</i> (Sanofi)	co. à 3,75, 5, 7,5 mg co. à 5, 7,5 mg	< 30 min	courte	3,75-7,5 mg	3,75-5 mg	N.D. N.D.	6,70 33,50
Benzodiazépines⁹							
Estazolam – générique	co. à 1, 2 mg	15-60 min	intermédiaire	1-2 mg	0,5-1 mg	33,50	N.H.C.
Flurazépam – générique	caps. à 15, 30 mg	10-30 min	longue	15-30 mg	15 mg	14,90	3,70
Lorazépam ¹⁰ – générique <i>Ativan</i> (Pfizer; Valeant aux É.-U.)	co. à 0,5, 1, 2 mg ¹⁸	30-60 min	intermédiaire	0,5-2 mg	0,5-1 mg	1,80 699,30	1,10 1,30
Quazépam – générique <i>Doral</i> (Galt)	co. à 15 mg	30 min	longue	7,5-15 mg	7,5 mg	281,30 ¹¹ 705,00 ¹¹	N.H.C. N.H.C.
Témazépam – générique <i>Restoril</i> (AA Pharma; Mallinckrodt aux É.-U.)	caps. à 7,5, 15, 22,5, 30 mg ¹⁹	30-60 min	intermédiaire	7,5-30 mg	7,5-15 mg	121,00 924,10	4,20 6,30
Triazolam – générique <i>Halcion</i> (Pfizer)	co. à 0,125, 0,25 mg ²⁰ co. à 0,25 mg	15-30 min	courte	0,125-0,25 mg	0,125-0,25 mg	87,90 83,90 ¹²	4,00 N.H.C.
Agoniste des récepteurs de la mélatonine¹³							
Rameltéon – <i>Rozerem</i> (Takeda)	co. à 8 mg	15-30 min	courte	8 mg ⁶	8 mg ⁶	377,70	N.H.C.
Antidépresseur tricyclique¹⁴							
Doxépine – <i>Silenor</i> (Paladin; Pernix aux É.-U.)	co. à 3, 6 mg	30 min	longue	3-6 mg ¹⁵	3 mg ¹⁵	428,30	19,40
Antagoniste des récepteurs de l'orexine¹⁶							
Suvorexant – <i>Belsomra</i> (Merck)	co. à 5, 10, 15, 20 mg	30 min ⁵	intermédiaire	10-20 mg	10-20 mg	331,50	N.H.C.

ER : libération prolongée; SL : sublingual; N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé au É.-U.

- Le traitement doit être instauré à la dose la plus faible, surtout chez les patients de faible poids corporel, qui sont affaiblis ou qui reçoivent des opioïdes ou d'autres déprimeurs du SNC ou cardiorespiratoires.
- Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la dose hypnotique habituelle la plus faible chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly, 5 décembre 2018. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2018. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- L'eszopiclone et le zolpidem à libération prolongée sont homologués par la FDA dans le traitement de l'insomnie d'endormissement et de maintien du sommeil. *Intermezzo* n'est homologué que dans le traitement de l'insomnie suivant un réveil au milieu de la nuit. La zaléplone et les présentations à libération immédiate, sublinguale (*Edluar*) et en vaporisateur de zolpidem sont homologués par la FDA dans le traitement de l'insomnie d'endormissement.
- Le début d'action est retardé si le médicament est pris avec ou immédiatement après un repas.
- Ne doit pas être pris avec ou immédiatement après un repas riche en graisses.
- Ne doit être pris que s'il reste ≥ 4 heures avant le réveil.
- Prix pour un flacon de 7,7 mL contenant 60 activations de 5 mg après 5 activations initiales servant à amorcer le dispositif.
- L'estazolam, le flurazépam, le quazépam et le témazépam sont homologués par la FDA dans le traitement de l'insomnie d'endormissement et de maintien du sommeil. Au Canada, le flurazépam et le témazépam sont homologués par Santé Canada dans le traitement de l'insomnie d'endormissement et de maintien du sommeil. Le triazolam n'est homologué que dans le traitement de l'insomnie d'endormissement. La demi-vie du quazépam et de ses métabolites est longue, ce qui entraîne la toxicité et perturbe les performances du lendemain; le quazépam n'est généralement pas recommandé dans le traitement de l'insomnie chronique.
- Le lorazépam n'est pas homologué par la FDA dans le traitement de l'insomnie.
- Prix de 15 comprimés à 15 mg.
- Prix de 15 comprimés à 0,25 mg.
- Le rameltéon est homologué par la FDA dans le traitement de l'insomnie d'endormissement.
- La doxépine est homologuée par la FDA dans le traitement de l'insomnie de maintien du sommeil.
- Ne doit pas être prise dans les 3 heures précédant ou suivant un repas.
- Le suvorexant est homologué par la FDA dans le traitement de l'insomnie d'endormissement et de maintien du sommeil.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la dose hypnotique habituelle la plus faible chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, décembre 2018).
- Aussi commercialisé au Canada en comprimés sublinguaux à 0,5, 1 et 2 mg.
- Seules les capsules à 15 et 30 mg sont commercialisées au Canada.
- Seuls les comprimés à 0,25 mg sont commercialisés au Canada.

dans le traitement de la dépression (3-6 mg c. 150-300 mg), elle serait hypnotique sans causer d'effets anticholinergiques ni d'autres effets indésirables typiques des antidépresseurs tricycliques. Les études cliniques ont montré son efficacité aussi bien auprès de volontaires en bonne santé (51 minutes supplémentaires de la durée totale de sommeil) qu'auprès de patients âgés atteints d'insomnie chronique²⁰.

Effets indésirables – Une somnolence résiduelle le lendemain a été rapportée sous la dose de 6 mg. La doxépine n'est pas une substance contrôlée.

Interactions médicamenteuses – La coadministration avec la cimétidine (génériques au Canada; *Tagamet* et autres aux É.-U.), un inhibiteur des CYP2C19, 2D6 et 1A2, fait doubler les concentrations sériques de doxépine; une dose maximale de 3 mg de doxépine est donc recommandée chez les patients aussi sous cimétidine. La doxépine est contre-indiquée avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou dans les deux semaines suivant l'arrêt d'un IMAO. La consommation concomitante d'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC peut augmenter le risque de dépression du SNC.

Grossesse et allaitement – Aucune étude adéquate n'a porté sur l'emploi d'une faible dose de doxépine chez les femmes enceintes. L'administration de ≥ 6 mg/jour de doxépine à des rates gravides a eu des effets indésirables sur le développement fœtal.

La doxépine est excrétée dans le lait maternel. Apnée et somnolence ont été rapportées chez un nouveau-né dont la mère prenait la doxépine à des doses utilisées pour traiter la dépression. L'effet de la doxépine sur la production de lait est inconnu.

ANTAGONISTE DES RÉCEPTEURS DES OREXINES – L'antagoniste des récepteurs des orexines suvorexant (*Belsomra*; non homologué au Canada) est homologué par la FDA dans le traitement de l'insomnie d'endormissement et de l'insomnie de maintien du sommeil. La signalisation des neuropeptides orexines maintient l'éveil²¹. Le suvorexant favorise le sommeil en empêchant les orexines de se lier à leurs récepteurs. Les études cliniques ont montré que les patients sous le médicament s'endormaient 5 à 10 minutes plus tôt et restaient endormis 15 à 25 minutes de plus que les patients sous un placebo²². L'interruption de la signalisation des orexines est associée à la narcolepsie; le suvorexant est contre-indiqué chez les patients atteints de narcolepsie.

Effets indésirables – Les effets indésirables les plus fréquents du suvorexant sont somnolence, fatigue et rêves anormaux²³. La demi-vie du suvorexant est longue, ce qui peut altérer les performances du lendemain, y compris l'aptitude au volant. Des comportements complexes et inconscients liés au sommeil et des symptômes pseudo-cataplexiques, comme une faiblesse des membres inférieurs ont été rapportés. Le suvorexant doit être administré avec prudence aux patients dont la fonction respiratoire est compromise; il semble être sûr chez les patients atteints de MPOC légère à modérée²⁴. Le suvorexant est inscrit à l'annexe IV des substances contrôlées.

Interactions médicamenteuses – Le suvorexant est un substrat du CYP3A4 et ne doit pas être administré avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, comme la clarithromycine. Chez les patients sous inhibiteurs modérés du CYP3A4, comme le fluconazole (*Diflucan* et génériques), le vérapamil (*Isoptin SR* et génériques; *Calan* et autres aux É.-U.) ou le jus de pamplemousse, la dose recommandée de suvorexant est de 5 mg, pouvant être augmentée à 10 mg au besoin. L'efficacité du suvorexant serait réduite chez les patients sous un inducteur puissant du CYP3A4 en concomitance, comme la carbamazépine (*Tegretol* et autres)¹³. Le suvorexant est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp); il peut hausser les concentrations sériques de digoxine s'il est pris en concomitance. L'emploi concomitant du suvorexant et d'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC augmente le risque de dépression du SNC.

Grossesse et allaitement – Aucune étude adéquate n'a porté sur l'emploi du suvorexant chez les femmes enceintes. L'administration de doses plus élevées que celles recommandées à des rates portantes a diminué le poids fœtal des petits.

Il n'existe pas de données relatives à la présence du suvorexant dans le lait maternel ni sur ses effets sur le nouveau-né allaité ou la production de lait. Le suvorexant a été détecté dans le lait de rates qui allaitent à des concentrations plus élevées que celles retrouvées dans le plasma.

AUTRES MÉDICAMENTS SUR ORDONNANCE – De nombreux médicaments sont utilisés hors indication dans le traitement de l'insomnie. Les plus courants sont les **antidépresseurs** comme la trazodone (génériques au Canada; *Desyrel* et génériques aux É.-U.), la mirtazapine (*Remeron* et génériques) et l'amitriptyline (génériques au Canada; *Elavil* et génériques aux É.-U.). Il existe peu de données étayant l'efficacité de ces médicaments dans le traitement de l'insomnie non associée à la dépression^{25,26}. Les **antipsychotiques** de deuxième génération, comme la quétiapine (*Seroquel* et autres) sont aussi utilisés dans le traitement de l'insomnie, mais les risques associés à leur emploi surpassent les bienfaits chez les patients exempts de comorbidités psychiatriques^{27,28}. Les **antiépileptiques/analgésiques neuropathiques**, comme la gabapentine (*Neurontin* et autres) et la prégabaline (*Lyrica* et génériques au Canada; *Lyrica* aux É.-U.) ont montré pouvoir prolonger le sommeil à ondes lentes et l'efficacité du sommeil; ils peuvent être envisagés chez les patients qui présentent des comorbidités comme le syndrome des jambes sans repos ou la fibromyalgie²⁹.

ANTI-HISTAMINIQUES – Les antihistaminiques de première génération diphenhydramine (*Nyctol*, *Benadryl*, *Unisom* et autres) et la doxylamine (non commercialisée en «aide-sommeil» au Canada; *Unisom Sleep Tabs* et autres aux É.-U.) sont commercialisés en vente libre comme «aide-sommeil». Ces médicaments sont sédatifs, mais peu de données acceptables ont confirmé qu'ils amélioreraient la qualité ou la durée du sommeil. La tolérance à leurs effets sédatifs apparaît rapidement. Les antihistaminiques altèrent les performances de lendemain comme l'aptitude au volant et causent des effets indésirables anticholinergiques, tels que sécheresse buccale et rétention urinaire, ce qui peut être particulièrement ennuyeux chez les patients âgés³⁰.

Ces médicaments sont parfois utilisés dans le traitement de l'insomnie durant la grossesse.

ALCOOL – Bien qu'il soit largement utilisé à titre d'hypnotique, l'alcool cause initialement la dépression du SNC suivie d'une excitation de rebond qui interrompt le sommeil. L'automédication par l'alcool pour soulager l'insomnie favorise l'apparition de l'alcoolisme.

MÉLATONINE – Prise 3 à 5 heures avant le moment souhaité pour s'endormir, la mélatonine s'est révélée être efficace chez certains patients aux prises avec l'insomnie d'endormissement. Elle semble être inefficace lorsqu'elle est prise au coucher. Une présentation à libération prolongée de mélatonine (*Circadin*) est commercialisée en Europe; une étude a montré qu'elle était plus efficace qu'un placebo lorsqu'elle était prise 2 heures avant d'aller au lit chez les patients de ≥ 65 ans³¹.

PRODUITS À BASE DE PLANTES – La racine de valériane est vendue comme un hypnotique léger pouvant améliorer la qualité du sommeil, mais certaines études ont montré qu'elle était inefficace³². Il n'existe aucune donnée convaincante étayant l'efficacité ou l'innocuité dans cette indication d'un quelconque remède « naturel » contre l'insomnie, comme le kava ou la lavande; de plus, la pureté et les doses optimales de tous ces produits sont inconnues³³. Aucune donnée objective étayant la revendication subjective d'amélioration du sommeil attribuée au cannabis et à ses dérivés n'a été publiée à ce jour. ■

Contenu additionnel à consulter en ligne

Tableau développé : Quelques hypnotiques par voie orale dans le traitement de l'insomnie (en anglais)
<http://medicalletter.org/TML-article-1562c>

1. A Qaseem et coll. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2016; 165:125.
2. DJ Buysse et coll. Clinical management of insomnia disorder. *JAMA* 2017; 318:1973.
3. MJ Sateia et coll. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* 2017; 13:307.
4. Zolpidem sublingual à faible dose (Intermezzo) contre les insomnies dues aux réveils en milieu de nuit. *Lettre Médicale* 2012; 36:1.
5. La FDA demande une posologie plus faible pour le zolpidem. *Lettre Médicale* 2013; 36:85.
6. FDA Drug Safety Communication: FDA approves new label changes and dosing for zolpidem products and a recommendation to avoid driving the day after using Ambien CR. Accessible à : www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm352085.htm. Consulté le 6 décembre 2018.
7. En bref – Diminution de la dose d'eszopiclone (Lunesta). *Lettre Médicale* 2014; 38:24.
8. N Gunja. In the Zzz zone: the effects of Z-drugs on human performance and driving. *J Med Toxicol* 2013; 9:163.
9. N Gunja. The clinical and forensic toxicology of Z-drugs. *J Med Toxicol* 2013; 9:155.
10. JS Poceta. Zolpidem ingestion, automatisms, and sleep driving: a clinical and legal case series. *J Clin Sleep Med* 2011; 7:632.
11. DF Kripke et coll. Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study. *BMJ Open* 2012; 2:e000850.
12. SC Lin et coll. Zolpidem increased cancer risk in patients with sleep disorder: a 3-year follow-up study. *J Med Sci* 2016; 36:68.
13. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2017 September 18 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.
14. BN Wikner et coll. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16:1203.
15. MJ Rapoport et coll. Benzodiazepine use and driving: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:663.
16. B Albrecht et coll. Benzodiazepine use and aggressive behaviour: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* 2014; 48:1096.
17. I Hernandez. Exposure-response association between concurrent opioid and benzodiazepine use and risk of opioid-related overdose in Medicare Part D beneficiaries. *JAMA Network Open* 2018; 1:e180919.
18. ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces Practice Bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2008; 111:1001.
19. A Kuriyama et coll. Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2014; 15:385.
20. AD Krystal et coll. Efficacy and safety of doxepin 3 and 6 mg in a 35-day sleep laboratory trial in adults with chronic primary insomnia. *Sleep* 2011; 34:1433.
21. JM Uslaner et coll. Orexin receptor antagonists differ from standard sleep drugs by promoting sleep at doses that do not disrupt cognition. *Sci Transl Med* 2013; 5:179ra44.
22. Suvorexant (Belsomra) pour traiter l'insomnie. *Lettre Médicale* 2015; 38:137.
23. A Kuriyama et H Tabata. Suvorexant for the treatment of primary insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2017; 35:1.
24. H Sun et coll. Effects of suvorexant, an orexin receptor antagonist, on breathing during sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2015; 109:416.
25. MH Wiegand. Antidepressants for the treatment of insomnia: a suitable approach? *Drugs* 2008; 68:2411.
26. WB Mendelson. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:469.
27. ED Hermes et coll. Use of second-generation antipsychotic agents for sleep and sedation: a provider survey. *Sleep* 2013; 36:597.
28. SL Anderson et JP Vande Griend. Quetiapine for insomnia: a review of the literature. *Am J Health Syst Pharm* 2014; 71:394.
29. T Atkin et coll. Drugs for insomnia beyond benzodiazepines: pharmacology, clinical application, and discovery. *Pharmacol Rev* 2018; 70:197.
30. C Fox et coll. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:1477.
31. AG Wade et coll. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. *BMC Med* 2010; 8:51.
32. DM Taibi et coll. A systematic review of valerian as a sleep aid: safe but not effective. *Sleep Med Rev* 2007; 11:209.
33. J Sarris et GJ Byrne. A systematic review of insomnia and complementary medicine. *Sleep Med Rev* 2011; 15:99.

► Médicaments contre la toux

La toux aiguë (durée < 3 semaines) ne requiert généralement pas de traitement pharmacologique, surtout chez les enfants. La suppression de la toux productive peut être délétère¹. La prise en charge des patients qui toussent doit inclure l'élimination de tout facteur précipitant (p. ex. le tabagisme) et le traitement de toutes les causes sous-jacentes comme le syndrome de toux des voies respiratoires supérieures, le reflux gastro-œsophagien, l'asthme ou une autre maladie respiratoire.

Les antitussifs sont facilement disponibles sur ordonnance ou en vente libre, souvent en association avec un expectorant, un antihistaminique H₁ et/ou un décongestionnant^{2,3}.

MIEL – Une dose unique (10 grammes) de miel prise le soir soulage l'irritation des voies respiratoire et diminue la toux⁴. Dans des études comparatives, le miel s'est montré presque aussi efficace que le dextrométhorphan pour supprimer la toux³. Il ne doit pas être utilisé chez les enfants de < 1 an, car il contient des spores de *Clostridium botulinum* susceptibles de causer le botulisme infantile.

DEXTROMÉTHORPHANE – Un dérivé de la morphine en vente libre exempt de propriétés analgésiques ou addictives aux doses recommandées, le dextrométhorphan réduit la sévérité de la toux. Les études cliniques l'ayant comparé à la codéine dans le traitement de la toux chronique ont produit des résultats contradictoires. Le dextrométhorphan ne s'est pas montré efficace ni sûr chez les jeunes enfants^{1,5}.

Effets indésirables – Le dextrométhorphan peut causer confusion, excitation, irritabilité, nervosité et, à fortes doses, nausées, vomissements et céphalées. Des doses extrêmement fortes de dextrométhorphan peuvent causer l'euphorie et avoir des effets dissociatifs.

CODÉINE ET HYDROCODONE – Les agonistes des récepteurs opioïdes codéine et hydrocodone suppriment efficacement la toux. La codéine est un faible agoniste des récepteurs opioïdes devant être converti en morphine par le CYP2D6 pour développer la plupart de ses effets analgésiques et antitussifs. Les métaboliseurs lents du CYP2D6 représentent environ 10 % de la population; la codéine serait inefficace chez ces personnes. Les métaboliseurs ultrarapides du CYP2D6 présentent un risque accru de toxicité. Les antitussifs contenant des opioïdes sont généralement commercialisés exclusivement sur ordonnance aux États-Unis (quelques états et autres pays, y compris le Canada, autorisent la vente libre de certains produits contenant de la codéine).

Effets indésirables – Même à faibles doses, la codéine et l'hydrocodone diminuent la vigilance et causent la constipation. À fortes doses, elles causent la sédation, la dépression respiratoire et la dépendance physique. La FDA a récemment exigé des modifications aux monographies de tous les produits contenant de la codéine ou de l'hydrocodone en raison d'inquiétudes relatives au risque de dépression respiratoire et de décès chez les enfants; ces produits ne sont plus indiqués chez les patients de < 18 ans⁶. Au Canada, la codéine n'est pas indiquée chez les personnes de < 12 ans. Le sirop antitussif associant codéine et prométhazine, souvent consommé en association avec des boissons

Faits saillants

- ▶ La toux aiguë ne requiert généralement pas un traitement pharmacologique, surtout chez les enfants.
- ▶ La suppression de la toux productive peut être délétère.
- ▶ Le miel peut soulager l'irritation des voies respiratoires et diminuer la toux.
- ▶ Le dextrométhorphan, un antitussif en vente libre, réduit la sévérité de la toux. Il n'est pas recommandé chez les enfants de < 4 ans.
- ▶ La codéine et l'hydrocodone sont efficaces pour supprimer la toux, mais même à faibles doses, elles diminuent la vigilance et causent la constipation. À fortes doses, elles causent la sédation, la dépression respiratoire et la dépendance physique.
- ▶ Le benzonatate, un anesthésique local commercialisé en capsules remplies de liquide est dangereux et ne doit pas être utilisé.
- ▶ L'expectorant guaïfénésine favorise le dégagement du mucus visqueux en stimulant la toux.
- ▶ Les antihistaminiques H₁ ne suppriment pas la toux; ils pourraient réduire l'écoulement rhino-pharyngé. Les antihistaminiques H₁ de première génération diminuent le rendement scolaire et l'aptitude à conduire.
- ▶ Les décongestionnants ne suppriment pas la toux; ils pourraient réduire l'écoulement rhino-pharyngé. La phényléphrine en vente libre n'est pas plus efficace qu'un placebo pour soulager la congestion nasale.

gazeuses, des bonbons ou de l'alcool est maintenant une drogue récréative de choix chez les jeunes adultes.

BENZONATATE (*Tessalon Perles* et génériques; non commercialisé au Canada) – Un dérivé du polyglycol structurellement proche des anesthésiques locaux procaine et tétracaine, le benzonatate est une solution de rechange aux opioïdes pour réprimer la toux sévère qui est disponible sur ordonnance. Il supprime le réflexe de toux en anesthésiant les mécanorécepteurs musculaires des voies respiratoires inférieures. Le benzonatate est disponible en capsules remplies de liquide qui doivent être avalées entières. Il n'est pas recommandé chez les enfants de < 10 ans.

Effets indésirables – Le benzonatate peut causer nausées, étourdissements, céphalées, sédation, une sensation d'engourdissement thoracique, confusion et hallucinations visuelles. Mâcher ou sucer les capsules remplies de liquide, qui ressemblent à des bonbons, peut causer un laryngospasme, un bronchospasme et un collapsus circulatoire. L'ingestion d'une petite poignée de capsules a causé des crises convulsives, des arythmies cardiaques et le décès chez les adultes⁷. La FDA a émis un avertissement à l'effet que la prise, même d'une seule capsule, pouvait être mortelle chez les jeunes enfants⁸. Les risques associés au benzonatate dépassent clairement les bienfaits.

GUAÏFÉNÉSINE – L'expectorant guaïfénésine augmente le volume des sécrétions dans les voies respiratoires, favorisant ainsi le dégagement du mucus visqueux par la toux. Les études cliniques l'ayant comparé à un placebo dans le traitement de la toux ont produit des résultats contradictoires⁹. La guaïfénésine est présentée en produits sur ordonnance en association avec un opioïde, et en vente libre seule ou en association. Les comprimés de guaïfénésine à libération prolongée ne sont pas recommandés chez les enfants de < 12 ans.

Tableau 1. Quelques produits d'association contre la toux

Médicament	Quelques présentations	Dose habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ¹²
Associations contenant le dextrométhorphan²				
Dextrométhorphan/guaïfénésine – <i>Robitussin Maximum Strength Cough & Chest Congestion DM</i> (Pfizer) ^{3,4}	20/400 mg par 20 mL de sol.	20 mL q4h (max. 6 doses/24 h)	8,40 \$/237 mL	N.H.C.
<i>Robitussin Cough Control Extra Strength</i> (Pfizer) ³	15/200 mg par 5 mL de sol.	5 mL q6-8h (max. 4 doses/jour)	N.D.	5,50 \$/100 mL
Dextrométhorphan/bromphéniramine/pseudoéphédrine – générique	10/2/30 mg par 5 mL de sol.	10 mL q4-6h (max. 6 doses/24 h)	83,70/473 mL	N.H.C.
Dextrométhorphan/bromphéniramine/phényléphrine – <i>Dimetapp Extra Strength DM Cough & Cold</i> (Pfizer) ³	20/4/10 mg par 5 mL de sol.	5 mL q6-8h (max. 4 doses/jour)	N.D.	5,50/100 mL
Associations contenant la codéine^{2,5}				
Codéine polistirex/chlorphéniramine polistirex – <i>Tuzistra XR</i> (Vernalis) ⁶	susp. ER de 14,7/2,8 mg par 5 mL ⁷	10 mL q12h (max. 2 doses/24 h)	539,10/473 mL	N.H.C.
Codéine/prométhazine – générique ⁸	10/6,25 mg par 5 mL de sol.	5 mL q4-6h (max. 6 doses/24 h)	27,00/473 mL	N.H.C.
Codéine/phényléphrine/prométhazine – générique ⁸	10/5/6,25 mg par 5 mL de sol.	5 mL q4-6h (max. 6 doses/24 h)	170,60/473 mL	N.H.C.
Codéine/pseudoéphédrine/triprolidine – <i>Teva-Cotridin</i> (Teva)	10/30/2 mg par 5 mL de sol.	10 mL q6-8h (max. 4 doses/24 h)	N.D.	5,50/100 mL
Associations contenant de l'hydrocodone^{2,5,9}				
Hydrocodone polistirex/chlorphéniramine polistirex – <i>Tussionex Pennkinetic</i> (UCB) générique	susp. ER de 10/8 mg par 5 mL	5 mL q12h (max. 2 doses/24 h)	157,60/115 mL	N.H.C.
<i>Tussicaps</i> (Bausch Health)	caps. ER à 5/4, 10/8 mg	1 caps. q12h (max. 2 doses/24 h)	57,80/118 mL	N.H.C.
<i>Tussicaps</i> (Bausch Health)			36,40/caps.	N.H.C.
Hydrocodone/phényltoaxamine – <i>Tussionex</i> (Sanofi Aventis)	5/10 mg par 5 mL de sol.	5 mL q8-12h (max. 2 doses /24 h)	N.D.	182,20/500 mL
Hydrocodone/chlorphéniramine <i>Vituz</i> (Hawthorn)	5/4 mg par 5 mL de sol.	5 mL q4-6h (max. 4 doses/24 h)	17,70/240 mL	N.H.C.
Hydrocodone/chlorphéniramine/pseudoéphédrine – <i>Zutripo</i> (Cypress) générique	5/4/60 mg par 5 mL de sol.	5 mL q4-6h (max. 4 doses/24 h)	353,80/240 mL ¹⁰	N.H.C.
			75,20/240 mL ¹⁰	N.H.C.
Hydrocodone/guaïfénésine – <i>FlowTuss</i> (Mission)	2,5/200 mg par 5 mL de sol.	10 mL q4-6h (max. 6 doses/24 h)	297,20/280 mL ¹⁰	N.H.C.
Hydrocodone/guaïfénésine/pseudoéphédrine – <i>Hycofenix</i> (Mission)	2,5/200/30 mg par 5 mL de sol.	10 mL q4-6h (max. 4 doses/24 h)	320,10/280 mL ¹⁰	N.H.C.
Hydrocodone/phényléphrine – <i>Novahistex dH</i> (Sanofi Aventis)	5/20 mg par 5 mL de sol.	5 mL q4h (max. 6 doses/24 h)	N.D.	19,36/100 mL
Hydrocodone/bromphéniramine/guaïfénésine/phényléphrine – <i>Dimetane Expectorant DC</i> (Pfizer)	1,8/20/100/5 mg par 5 mL de sol.	10 mL q6h (max. 4 doses/24 h)	N.D.	121,31/1000 mL
Hydrocodone/homatropine ¹¹ – générique	5/1,5 mg par 5 mL de sol.	5 mL q4-6h (max. 3 doses/24 h)	70,00/473 mL	N.H.C.
	co. à 5/1,5 mg	1 co. q4-6h (max. 6 doses/24 h)	0,80/co.	N.H.C.

ER : libération prolongée; N.D. : non commercialisé aux É.-U., N.H.C. : non homologué au Canada

- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 décembre 2018. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2018. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Les associations incluent un expectorant (guaïfénésine), un antihistaminique H₁ (bromphéniramine, chlorphéniramine, prométhazine, triprolidine) et/ou un décongestionnant (phényléphrine, pseudoéphédrine).
- Disponible sans ordonnance.
- Non recommandé chez les patients de ≤ 12 ans.
- Non recommandé chez les patients de < 18 ans.
- Inscrit à l'annexe III des substances contrôlées de la DEA (*Drug Enforcement Administration*).
- Équivalent à 20 mg de phosphate de codéine et 4 mg de chlorphéniramine par 5 mL.
- Inscrit à l'annexe V des substances contrôlées de la DEA.
- Inscrit à l'annexe II des substances contrôlées de la DEA.
- Prix de vente au détail le plus faible selon goodrx.com. Consulté le 6 décembre 2018.
- L'homatropine est un agent anticholinergique ajouté en quantité infrathérapeutique pour décourager les surdoses délibérées.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, décembre 2018).

Effets indésirables – Aux doses recommandées, la guaïfénésine est généralement considérée comme sûre. Les fortes doses causent étourdissements, somnolence, céphalées, nausées et vomissements. L'emploi continu de fortes doses favorise la formation de calculs rénaux.

ANTI-HISTAMINIQUES – Les antihistaminiques H₁ ne suppriment pas la toux. Leur activité antimuscarinique réduit la toux chez certains patients en diminuant l'écoulement rhino-pharyngé¹⁰. Ils sont présentés dans de nombreux produits d'association contenant un antitussif.

Effets indésirables – Les antihistaminiques H₁ de première génération, comme la diphenhydramine, causent la sécheresse buccale et oculaire, une vision brouillée, la constipation, l'obstruction des voies urinaires pouvant conduire à la rétention, et des troubles du SNC avec ou sans sédation. Ils perturbent l'apprentissage et la mémoire, altèrent le rendement aux examens scolaires, diminuent la productivité et augmentent le risque d'accident professionnel. Lorsque ces médicaments sont pris la nuit, les effets indésirables sur l'état de veille et le rendement psychomoteur persistent le lendemain. Une dose unique de

50 mg de diphenhydramine a entraîné plus d'erreurs à un test de simulation de conduite qu'une alcoolémie de 0,1 %¹¹.

DÉCONGESTIONNANTS – Les décongestionnants ne suppriment pas directement la toux, mais ils contribuent à la diminuer en réduisant l'écoulement rhino-pharyngé. Ils sont souvent commercialisés en vente libre, en association avec un antitussif. Les décongestionnants ne sont pas recommandés chez les enfants de < 6 ans (< 4 ans aux É.-U.) et ils ne doivent pas être utilisés en concomitance avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou dans les 14 jours avant ou après l'usage d'un IMAO.

La **phényléphrine** en vente libre n'est pas plus efficace qu'un placebo dans le traitement de la congestion nasale¹². L'accès aux produits contenant de la **pseudoéphédrine** ou de l'**éphédrine** (non commercialisés au Canada) est limité aux É.-U. en raison de leur potentiel d'usage abusif : ils se trouvent derrière le comptoir des pharmacies, il faut montrer une pièce d'identité valide avec photo, et la quantité pouvant être achetée le même jour ou sur 30 jours est limitée. La **phénylpropanolamine** n'est plus commercialisée aux États-Unis à l'intention des humains, car elle a augmenté le risque d'AVC hémorragique chez les femmes qui la prenaient comme coupe-faim.

Effets indésirables – Les décongestionnants oraux accélèrent la fréquence cardiaque et élèvent la tension artérielle. Ils causent excitabilité, insomnie, céphalées, nervosité, confusion, étourdissements, nausées et rétention urinaire, tous transitoires. La sécheresse nasale et pharyngée, ainsi que la congestion nasale de rebond ont été observées.

BRONCHODILATATEURS À ACTION BRÈVE – L'agoniste bêta₂-adrénergique à action brève salbutamol (albutérol aux É.-U.) (*Ventolin* et génériques; *Proventil HFA* et autres aux É.-U.) et l'antimuscarinique ipratropium (*Atrovent HFA* et autres) sont utilisés seuls et en association dans le traitement de la toux en présence d'un bronchospasme.

Effets indésirables – Les agonistes bêta₂-adrénergiques à action brève par inhalation peuvent causer un bronchospasme paradoxal, des tremblements, la tachycardie, l'allongement de l'intervalle QT, l'hyperglycémie, l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie (en particulier à fortes doses).

L'ipratropium peut causer la sécheresse buccale, l'irritation pharyngée, une hausse de la pression intraoculaire et la rétention urinaire.

CORTICOSTÉROÏDES – Les corticostéroïdes oraux et en inhalation sont utilisés dans le traitement de la toux chez les patients non asthmatiques. Dans une étude randomisée menée auprès de 401 adultes non asthmatiques atteints d'une infection aiguë des voies respiratoires inférieures, la prednisolone orale ne s'est pas montrée significativement plus efficace qu'un placebo pour réduire la durée ou la sévérité de la toux¹³. Les études contrôlées portant sur les corticostéroïdes par inhalation pour supprimer la toux non liée à l'asthme ont produit des résultats contradictoires^{14,15}.

Effets indésirables – Les effets indésirables localisés des corticostéroïdes par inhalation sont candidose orale (muguet), dysphonie, toux réflexe et bronchospasme.

Des effets cliniquement pertinents sur la fonction de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) ne sont en général pas une préoccupation avec les doses faibles ou modérées de corticostéroïdes par inhalation. ■

1. MA Malesker et coll. Pharmacologic and nonpharmacologic treatment for acute cough associated with the common cold. *Chest* 2017; 152:1021.
2. JA Lowry et coll. Over-the-counter medications: update on cough and cold preparations. *Pediatr Rev* 2015; 36:286.
3. M Weinberger et L Hendeles. Nonprescription medications for respiratory symptoms: facts and marketing fictions. *Allergy Asthma Proc* 2018; 39:169.
4. HA Cohen et coll. Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatrics* 2012; 130:465.
5. WS Yancy et coll. Efficacy and tolerability of treatments for chronic cough: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013; 144:1827.
6. FDA drug safety communication: FDA requires labeling changes for prescription opioid cough and cold medicines to limit their use to adults 18 years and older. Accessible à : www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm590435.htm. Consulté le 6 décembre 2018.
7. SC Bishop-Freeman et coll. Benzonatate toxicity: nothing to cough at. *J Anal Toxicol* 2017; 41:461.
8. MW McLawhorn et coll. Analysis of benzonatate overdoses among adults and children from 1969-2010 by the United States Food and Drug Administration. *Pharmacotherapy* 2013; 33:38.
9. SM Smith et coll. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8:CD001831.
10. PV Dicipinigaitis et coll. Inhibition of cough reflex sensitivity by diphenhydramine during acute viral respiratory tract infection. *Int J Clin Pharm* 2015; 37:471.
11. JM Weller et coll. Effects of fexofenadine, diphenhydramine, and alcohol on driving performance. A randomized, placebo-controlled trial in the Iowa driving simulator. *Ann Intern Med* 2000; 132:354.
12. En bref – Phényléphrine orale contre la congestion nasale. *Lettre Médicale* 2016; 39:132.
13. AD Hay et coll. Effect of oral prednisolone on symptom duration and severity in nonasthmatic adults with acute lower respiratory tract infection: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318:721.
14. M El-Gohary et coll. Corticosteroids for acute and subacute cough following respiratory tract infection: a systematic review. *Fam Pract* 2013; 30:492.
15. KJ Johnstone et coll. Inhaled corticosteroids for subacute and chronic cough in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 3:CD009305.

The Medical Letter®

Continuing Medical Education Program

medicalletter.org/cme-program

Earn Up To 52 Credits Per Year

Choose CME from The Medical Letter in the format that's right for you!

- ▶ **Comprehensive Exam** – Available online or in print to Medical Letter subscribers, this 130 question exam enables you to earn 26 credits immediately upon successful completion of the test. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Our comprehensive exams allow you to test at your own pace in the comfort of your home or office. Comprehensive exams are offered every January and July enabling you to earn up to 52 credits per year. \$74.50/exam.
- ▶ **Free Individual Exams** – Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Answer 10 questions per issue and submit answers online. Earn 2 credits/exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam.
- ▶ **Paid Individual Exams** – Available to non-subscribers. Answer 10 questions per issue and submit answers online. Earn 2 credits/exam. \$15/exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam.

ACCREDITATION INFORMATION:

ACCME: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education to provide continuing medical education for physicians. The Medical Letter designates this enduring material for a maximum of 2 *AMA PRA Category 1 Credits™*. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. This CME activity was planned and produced in accordance with the ACCME Essentials and Policies.

ABIM MOC: Successful completion of this CME activity, which includes participation in the evaluation component, enables the participant to earn up to 2 MOC points in the American Board of Internal Medicine's (ABIM) Maintenance of Certification (MOC) program. Participants will earn MOC points equivalent to the amount of CME credits claimed for the activity. It is the CME activity provider's responsibility to submit participant completion information to ACCME for the purpose of granting ABIM MOC credit. Your participation information will be shared with ABIM through PARS.

AAFP: This Enduring Material activity, The Medical Letter Continuing Medical Education Program, has been reviewed and is acceptable for up to 104 Prescribed credits by the American Academy of Family Physicians. AAFP certification begins on 01/01/2018. Term of approval is for one year from this date. Each issue is approved for 2 Prescribed credits. Credit may be claimed for one year from the date of each issue. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity.

AAPA: This program has been reviewed and is approved for a maximum of 52.00 AAPA Category 1 CME credits by the AAPA Review Panel. Approval is valid for one year from the issue date of 01/01/2018. Participants may submit the post-test at any time during that period. Each issue is approved for 2 AAPA Category 1 CME credits. This program was planned in accordance with AAPA CME Standards for Enduring Material Programs and for Commercial Support of Enduring Material Programs. 

ACPE: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education. This exam is acceptable for 2.0 hour(s) of knowledge-based continuing education credit (0.2 CEU). 

This activity, being ACCME (AMA) approved, is acceptable for Category 2-B credit by the **American Osteopathic Association (AOA)**.

The **American Nurses Credentialing Center (ANCC)** and the **American Academy of Nurse Practitioners (AANP)** accept *AMA PRA Category 1 Credit™* from organizations accredited by the ACCME.

Physicians in Canada: Members of **The College of Family Physicians of Canada** are eligible to receive Mainpro-M1 credits (equivalent to AAFP Prescribed credits) as per our reciprocal agreement with the American Academy of Family Physicians.

MISSION:

The mission of The Medical Letter's Continuing Medical Education Program is to support the professional development of healthcare providers including physicians, nurse practitioners, pharmacists, and physician assistants by providing independent, unbiased drug information and prescribing recommendations that are free of industry influence. The program content includes current information and unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs, their mechanisms of action, clinical trials, dosage and administration, adverse effects, and drug interactions. The Medical Letter delivers educational content in the form of self-study material.

The expected outcome of the CME program is to increase the participant's ability to know, or apply knowledge into practice after assimilating, information presented in materials contained in *The Medical Letter*.

The Medical Letter will strive to continually improve the CME program through periodic assessment of the program and activities. The Medical Letter aims to be a leader in supporting the professional development of healthcare providers through Core Competencies by providing continuing medical education that is unbiased and free of industry influence. The Medical Letter does not sell advertising or receive any commercial support.

GOAL:

Through this program, The Medical Letter expects to provide the healthcare community with unbiased, reliable, and timely educational content that they will use to make independent and informed therapeutic choices in their practice.

LEARNING OBJECTIVES:

Activity participants will read and assimilate unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs and other treatment modalities. Activity participants will be able to select and prescribe, or confirm the appropriateness of the prescribed usage of, the drugs and other therapeutic modalities discussed in *The Medical Letter* with specific attention to clinical trials, pathophysiology, dosage and administration, drug metabolism and interactions, and patient management. Activity participants will make independent and informed therapeutic choices in their practice.

Upon completion of this program, the participant will be able to:

1. Discuss the pharmacologic options available for treatment of insomnia and compare them based on their efficacy, dosage and administration, adverse effects, and potential drug interactions.
2. Discuss the pharmacologic options available for treatment of cough and compare them based on their efficacy, dosage and administration, and adverse effects.

Privacy and Confidentiality: The Medical Letter guarantees our firm commitment to your privacy. We do not sell any of your information. Secure server software (SSL) is used for commerce transactions through VeriSign, Inc. No credit card information is stored.

IT Requirements: Windows 7/8/10, Mac OS X+; current versions of Microsoft IE/Edge, Mozilla Firefox, Google Chrome, Safari, or any other compatible web browser. High-speed connection.

Have any questions? Call us at 800-211-2769 or 914-235-0500 or e-mail us at: custserv@medicalletter.org

Questions on next page

The Medical Letter®

Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS EXAM
To take CME exams and earn credit, go to:
medicalletter.org/CMEstatus

Issue 1562 Questions

(Correspond to questions #121-130 in Comprehensive Exam #79, available January 2019)

Drugs for Insomnia

1. A 45-year-old woman has a 4-month history of difficulty falling asleep. Her primary care physician prescribed a 3-mg dose of eszopiclone years ago and she was wondering if she could start taking it again for her insomnia. You could tell her that:
 - a. the recommended starting dose of eszopiclone was reduced to 1 mg because of concerns about impaired next-day performance
 - b. eszopiclone is only approved for treatment of sleep-maintenance insomnia
 - c. she should take a higher dose of eszopiclone because the 3-mg dose has not been shown to be effective in clinical trials
 - d. all of the above
2. Benzodiazepine receptor agonists:
 - a. are the drugs of choice for treatment of insomnia in pregnant women
 - b. decrease sleep latency
 - c. all have similar durations of action
 - d. all of the above
3. Benzodiazepines can:
 - a. impair next-day performance, including driving
 - b. cause complex sleep-related behaviors without conscious awareness
 - c. cause life-threatening withdrawal symptoms if stopped abruptly
 - d. all of the above
4. A 50-year-old man who has been taking extended-release zolpidem for years because he has difficulty staying asleep asks if he should switch to ramelteon. You could tell him that:
 - a. ramelteon does not appear to be effective for treatment of sleep-maintenance insomnia
 - b. he should switch to ramelteon because it hasn't been associated with the sleep-related behaviors that are seen with zolpidem
 - c. ramelteon is the most effective drug available to date for treatment of sleep-maintenance insomnia
 - d. ramelteon has a high potential for abuse
5. First-generation antihistamines available over the counter as sleep aids can cause:
 - a. dry mouth
 - b. next-day impairment of driving
 - c. somnolence
 - d. all of the above

6. A 60-year-old woman with moderate COPD and atrial fibrillation has had trouble staying asleep for the past 6 months. Her medications include a triple inhaler for COPD, verapamil, and rivaroxaban. Which of the following statements about the use of suvorexant in this woman is true?
 - a. suvorexant is not recommended for use in patients with COPD of any severity
 - b. her recommended starting dose is 10 mg
 - c. she can expect to stay asleep 15-25 minutes longer if she takes suvorexant
 - d. all of the above

Drugs for Cough

7. Which of the following antitussives is available over the counter in the US?
 - a. dextromethorphan
 - b. codeine
 - c. hydrocodone
 - d. benzonatate
8. Which of the following drugs directly suppresses cough?
 - a. codeine
 - b. pseudoephedrine
 - c. diphenhydramine
 - d. all of the above
9. Guaifenesin:
 - a. suppresses the cough reflex
 - b. increases the volume of respiratory tract secretions
 - c. can cause laryngospasm
 - d. all of the above
10. Which of the following drugs is no longer recommended for treatment of cough in patients <18 years old?
 - a. dextromethorphan
 - b. codeine
 - c. benzonatate
 - d. guaifenesin

ACPE UPN: Per Issue Exam: 0379-0000-18-562-H01-P; Release: December 17, 2018, Expire: December 17, 2019
Comprehensive Exam 79: 0379-0000-19-079-H01-P; Release: January 2019, Expire: January 2020

PRÉSIDENT: Mark Abramowicz, M.D.; **VICE-PRÉSIDENT/DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA RÉDACTION :** Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School; **RÉDACTRICE EN CHEF :** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.; **RÉDACTEURS ADJOINTS:** Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, MLS, Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D.; **RÉDACTEURS CONSULTATIFS:** Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D.; **RÉDACTRICE CANADIENNE:** Sandra R. Knowles, BScPhm, Sunnybrook Health Sciences Centre; **Sharon Yamashita, Pharm.D., FCSHP,** Sunnybrook Health Sciences Centre; **TRADUCTRICE:** Élise Parent, Déjà Vu Translation Services

COLLABORATEURS À LA RÉDACTION: Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; **Ericka L. Crouse, Pharm.D., B.C.P.P., C.G.P., F.A.S.H.P., F.A.S.C.P.,** Virginia Commonwealth University; **Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H.,** University of Michigan Medical School; **Eric J. Epstein, M.D.,** Albert Einstein College of Medicine; **Jane P. Gagliardi, M.D., M.H.S., F.A.C.P.,** Duke University School of Medicine; **David N. Juurlink, BPhm, M.D., Ph.D.,** Sunnybrook Health Sciences Centre; **Richard B. Kim, M.D.,** University of Western Ontario; **Franco M. Muggia, M.D.,** New York University Medical Center; **Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C.,** Yale School of Medicine; **Dan M. Roden, M.D.,** Vanderbilt University School of Medicine; **Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H.,** Harvard Medical School; **Neal H. Steigbigel, M.D.,** New York University School of Medicine; **Arthur M. F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R.,** Weill Medical College of Cornell University

DIRECTRICE-RÉDACTRICE EN CHEF ET DIRECTRICE, CONTENU: Susie Wong; **ADJOINTE À LA RÉDACTION:** Karrie Ferrara

DIRECTRICE DE L'ORGANISATION ET DE LA GESTION DES COMMANDES: Cristine Romatowski; **VENTES DE LICENCES SUR SITE:** Elaine Reaney-Tomaselli **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA COMMUNICATION COMMERCIALE:** Joanne F. Valentino; **VICE-PRÉSIDENT ET ÉDITEUR:** Yosef Wissner-Levy

Fondée en 1959 par Arthur Kallet et Harold Aaron, M.D.

Droit d'auteur avertissement: The Medical Letter est une organisation à but non lucratif qui fournit des recommandations impartiales sur les médicaments aux professionnels de la santé. Le processus de rédaction utilisé pour ses publications est basé sur une révision de la littérature publiée et non publiée, surtout les études cliniques contrôlées, et les opinions de ses consultants. The Medical Letter ne vend pas de publicité ni ne reçoit aucun soutien commercial. Aucune partie de cette publication ne peut être ni reproduite ni transmise par quelque moyen que ce soit sans une permission écrite préalable. Les rédacteurs ne garantissent pas que toutes les informations contenues dans cette publication sont entièrement exactes et complètes. Ils n'assument aucune responsabilité en ce qui concerne des dommages-intérêts provenant d'une erreur, d'une inexactitude ou d'une omission.

Services d'abonnement

Adresse:
The Medical Letter, Inc.
145 Huguenot St. Ste. 312
New Rochelle, NY 10801-7537

Service à la clientèle:
Tél: 800-211-2769 ou 914-235-0500
Téléec.: 914-632-1733
Courriel: custserv@medicalletter.org
www.medicalletter.org

Permissions:
Pour reproduire une portion de ce numéro, demandez une autorisation préalable à:
permissions@medicalletter.org

Abonnements (É.-U.):
1 an - 159 \$; 2 ans - 298 \$;
3 ans - 398 \$. 65 \$ par année
pour les étudiants, internes, résidents
et associés aux É.-U. et au Canada.
Réimpressions - 45 \$/article ou
numéro

**Questions sur la licence
d'utilisation du site:**
Courriel: SubQuote@medicalletter.org
Tél.: 800-211-2769
Tarif spécial pour les groupes
d'abonnement.