

# La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 42, N° 25

8 avril 2019

ML  
1567

**DANS CE NUMERO** (commence à la page suivante)

Médicaments contre la goutte .....	p. 193
<i>Xyosted</i> – Un auto-injecteur de testostérone pour traiter l'hypogonadisme .....	p. 197
Rifamycine ( <i>Aemcolo</i> ) dans le traitement de la diarrhée du voyageur .....	p. 199

## 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 clientèle: 800-211-2769**

# La Lettre Médicale®

## Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 42, N° 25 (ML 1567)

8 avril 2019

ML  
1567

### DANS CE NUMÉRO

Médicaments contre la goutte.....	p. 193
<b>Xyosted – Un auto-injecteur de testostérone pour traiter l'hypogonadisme</b> .....	p. 197
Rifamycine ( <i>Aemcolo</i> ) dans le traitement de la diarrhée du voyageur .....	p. 199

## ► Médicaments contre la goutte

Les médicaments contre la goutte réduisent la douleur et l'inflammation causées par les crises aiguës et abaissent le taux sérique d'urates de manière à prévenir les récurrences, l'apparition de tophi et les dommages articulaires<sup>1,2</sup>.

### TRAITEMENT DES CRISES

**AINS** – Chez les patients qui sont exempts de contre-indication à leur emploi (p. ex. insuffisance rénale, ulcère gastro-intestinal), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont efficaces dans le traitement des crises de goutte. Aucune donnée convaincante n'indique que l'indométhacine (*Indocin* et autres; génériques seulement au Canada), un choix classique associé à une incidence relativement élevée d'effets indésirables, soit plus efficace que les autres AINS comme l'ibuprofène (*Motrin*, *Advil* et autres; et génériques au Canada), le naproxène (*Naprosyn*, *Aleve* et autres; et génériques au Canada) ou l'inhibiteur sélectif de la COX-2 célécoxib (*Celebrex* et génériques). Les AINS doivent être instaurés aussitôt que possible après l'apparition des symptômes et pris régulièrement (et non au besoin) jusqu'à résolution de la crise.

**Effets indésirables** – Tous les AINS à l'exception du célécoxib inhibent de manière réversible la fonction plaquettaire et prolongent le temps de saignement. Dyspepsie ainsi qu'ulcérations, perforations et saignements gastro-intestinaux peuvent survenir avec tous les AINS, souvent sans signes précurseurs. Tous les AINS inhibent les prostaglandines rénales, diminuent le débit sanguin rénal, causent une rétention liquidienne et causeraient hypertension et insuffisance rénale, surtout chez les patients âgés. Un risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires graves, y compris infarctus du myocarde, AVC et arrêt cardiaque extrahospitalier a été rapporté sous certains AINS; le naproxène semble présenter le risque le plus faible. Les AINS peuvent précipiter les symptômes d'asthme et causer des réactions anaphylactoïdes chez les patients sensibles à l'aspirine. Ils causent fréquemment de légères hausses des taux d'aminotransférases, mais l'hépatotoxicité grave est rare. Des hépatites cholestatiques ont été observées sous le célécoxib.

### Recommandations pour le traitement de la goutte

- Les crises aiguës sont traitées avec un AINS, la colchicine ou un corticostéroïde à action générale. Les infiltrations intra-articulaires de corticostéroïdes sont utilisées seulement dans les cas d'inflammation d'une ou de deux articulations.
- Les hypo-uricémiants sont utilisés pour abaisser le taux sérique d'urates à < 357 µmol/L (< 6,0 mg/dL), et de préférence à < 297 µmol/L (< 5,0 mg/dL).
- Lorsque les hypo-uricémiants sont instaurés, une prophylaxie temporaire par la colchicine ou un AINS prévient les crises articulaires paradoxales.
- L'allopurinol, le fébuxostat et le probénécide (non commercialisé au Canada) abaissent le taux sérique d'acide urique, ce qui diminue la fréquence des crises aiguës ainsi que la taille et le nombre de tophi.
- Le fébuxostat est lié à un risque plus élevé de décès d'origine cardiovasculaire que l'allopurinol. Il doit être utilisé seulement lorsque l'allopurinol est inefficace ou n'est pas toléré.
- La pégglucosylase (non homologuée au Canada) est utilisée chez les patients dont l'atteinte est sévère lorsque les autres hypo-uricémiants n'ont pas permis d'atteindre le taux sérique cible d'urates ou n'ont pas suffisamment amélioré le tableau clinique.
- La perte de poids excédentaire et l'évitement de l'alcool sont associés à une diminution du risque de crises de goutte.

**Interactions médicamenteuses** – Les AINS diminuent l'efficacité des diurétiques, des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et d'autres antihypertenseurs. Ils augmentent les concentrations sériques de lithium et de méthotrexate entraînant possiblement la toxicité. Les AINS peuvent augmenter le RIN chez les patients qui prennent la warfarine. Les patients sous aspirine aux fins de protection cardiovasculaire ne doivent pas prendre les AINS non sélectifs régulièrement, car ces derniers peuvent perturber les effets antiplaquettaires de l'aspirine.

**Grossesse et allaitement** – L'exposition aux AINS pendant la grossesse ou autour du moment de la conception est associée à une augmentation du risque de fausses couches, mais les données sont peu probantes. L'emploi d'AINS durant le troisième trimestre de la grossesse peut causer la fermeture prématurée du canal artériel et l'hypertension pulmonaire persistante chez le nouveau-né, mais ces effets semblent être peu fréquents si le traitement est interrompu 6 à 8 semaines avant l'accouchement.

Tableau 1. Quelques médicaments utilisés dans le traitement de la goutte

Médicament	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. <sup>1</sup>	Coût au Canada <sup>9</sup>
<b>Anti-inflammatoires</b>			
Naproxène – générique <i>Naprosyn</i> (Methapharm; Roche aux É.-U.)	Aiguë <sup>2</sup> : 750 mg PO une fois, puis 250 mg 3 f.p.j. Prophylaxie <sup>2,3</sup> : 250 mg PO 2 f.p.j.	7,10 \$ 178,00	17,00 \$ 35,00
Ibuprofène – générique	Aiguë <sup>2</sup> : 800 mg PO 3 f.p.j. Prophylaxie <sup>2,3</sup> : 400 mg PO 3 f.p.j.	12,20	8,40
Colchicine <sup>4</sup> – comprimés – générique <i>Colcrys</i> (Takeda)	Aiguë : 1,2 mg PO, puis 0,6 mg 1 heure plus tard <sup>5</sup> Prophylaxie <sup>2</sup> : 0,6 mg	168,40 209,40	7,70 N.H.C.
capsules – générique <i>Mitigare</i> (Hikma)	1 ou 2 f.p.j. <sup>5</sup>	156,70 179,50	N.H.C. N.H.C.
Prednisone – générique	Aiguë <sup>3</sup> : 0,5 mg/kg/jour PO x 5-10 jours	13,00	1,80
Anakinra – <i>Kineret</i> (Sobi)	Aiguë <sup>3</sup> : 100 mg SC 1 f.p.j. x 3 jours	658,50	149,10 <sup>10</sup>
Canakinumab – <i>Ilaris</i> (Novartis)	Aiguë <sup>3</sup> : 150 mg SC une fois	16 055,00	16 000,00 <sup>10</sup>
<b>Hypo-uricémiants</b>			
Allopurinol – générique <i>Zyloprim</i> (AA Pharma; Prometheus aux É.-U.)	100-900 mg PO par jour <sup>6</sup>	12,00 99,10	2,30 2,30
Fébuxostat – <i>Uloric</i> (Takeda)	40-80 mg PO 1 f.p.j. <sup>7,11</sup>	330,00	50,30
Probenécide – générique	500-1000 mg PO 2 f.p.j.	63,20	N.H.C.
Pégolotase – <i>Krystexxa</i> (Savient)	8 mg IV q2 semaines	45 845,90 <sup>8</sup>	N.H.C.
Rasburicase – <i>Fasturtec</i> (Sanofi Aventis)	0,2 mg/kg IV tous les jours jusqu'à 7 jours <sup>3</sup>	N.D.	10 278,80 <sup>12</sup>
<b>Association hypo-uricémiant et anti-inflammatoire</b>			
Probenécide/colchicine – générique	500/0,5 mg PO 1 ou 2 f.p.j.	24,20	N.H.C.

N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux É.-U.; f.p.j. : fois par jour

- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement prophylactique ou hypo-uricémiant de 30 jours à la dose recommandée la plus faible, pour un traitement de 10 jours par la prednisone chez un patient de 80 kg ou un traitement par l'anakinra ou le canakinumab; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly, 5 février 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Pour prévenir les crises paradoxales à l'instauration d'un traitement hypo-uricémiant; le traitement doit généralement être poursuivi pendant 3 à 6 mois après la normalisation du taux sérique d'urates. La colchicine est aussi parfois utilisée en prévention à long terme des crises de goutte.
- Non homologué par Santé Canada ou la FDA dans cette indication.
- Une solution de colchicine à 0,6 mg/5 mL (*Gloperba*; non homologuée au Canada) a reçu l'homologation de la FDA en prévention des crises de goutte chez les patients qui entreprennent un traitement hypo-uricémiant. Elle devrait être commercialisée aux É.-U. à l'été 2019.
- Il pourrait être nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique ainsi que chez les patients qui reçoivent un inhibiteur du CYP3A4 ou de la glycoprotéine P.
- Pour éviter les crises de goutte, la posologie initiale doit être ≤ 100 mg/jour. La dose doit ensuite être augmentée au besoin à raison de 100 mg/jour à intervalles de 2 à 4 semaines. Les doses > 300 mg/jour doivent être fractionnées. La dose initiale doit être réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à grave, mais elle doit tout de même être progressivement augmentée jusqu'à une dose d'entretien pouvant atteindre plus de 300 mg.
- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, la dose ne doit pas dépasser 40 mg 1 fois par jour. Au Canada, le fébuxostat n'est pas recommandé chez les patients dont la ClCr est < 30 mL/min.
- Prix pour un traitement de 28 jours.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement prophylactique ou hypo-uricémiant de 30 jours à la dose recommandée la plus faible, pour un traitement de 10 jours par la prednisone chez un patient de 80 kg ou un traitement par l'anakinra ou le canakinumab en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, février 2019).
- Prix obtenu auprès du fabricant.
- La dose habituelle adulte est de 80 mg une fois par jour au Canada.
- Prix obtenu auprès du fabricant pour un traitement de 7 jours chez un patient de 80 kg.

Les données d'innocuité liées aux AINS chez les femmes qui allaitent sont limitées. La sécrétion de l'ibuprofène dans le lait maternel est minime.

**COLCHICINE** – La colchicine (*Colcrys* et autres; génériques seulement au Canada) est utilisée dans le traitement des crises de goutte aiguë. Elle est plus efficace si elle est instaurée dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes. La colchicine est aussi parfois utilisée en prévention à long terme des crises de goutte aiguë.

**Effets indésirables** – Diarrhée, nausées et vomissements sont fréquents à l'emploi de colchicine. Des dyscrasies sanguines ont été rapportées. La neuromyopathie est rare; elle survient habituellement chez les patients âgés ou qui présentent une insuffisance hépatique ou rénale. La surdose de colchicine peut être mortelle.

**Interactions médicamenteuses** – La colchicine est un substrat du CYP3A4 et du transporteur d'efflux glycoprotéine P (P-gp); des décès ont rarement été rapportés chez les patients qui prenaient la colchicine avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 comme la clarithromycine (*Biaxin* et autres; et génériques au Canada) ou un inhibiteur puissant de la P-gp comme la cyclosporine (*Neoral* et autre). La dose de colchicine doit être réduite lorsqu'elle est prise avec, ou dans les deux semaines suivant, un inhibiteur du CYP3A4 ou de la P-gp<sup>3</sup>. La myopathie et la rhabdomyolyse sont survenues chez des patients ayant reçu la colchicine en concomitance avec une statine ou un fibraté.

**Grossesse et allaitement** – La colchicine n'a pas fait l'objet d'études exhaustives chez les femmes enceintes. Dans les études animales, elle a causé la toxicité embryofœtale et des effets tératogènes ainsi qu'un développement postnatal anormal. La colchicine est sécrétée dans le lait maternel.

**CORTICOSTÉROÏDES** – L'efficacité des brèves corticothérapies par la prednisone ou la méthylprednisolone est comparable à celle des AINS dans le traitement des crises aiguës et ces traitements seraient plus sûrs<sup>4</sup>. Les infiltrations intra-articulaires de corticostéroïdes comme la méthylprednisolone ou la triamcinolone sont aussi jugées être efficaces et seraient utiles chez les patients dont seules une ou deux articulations sont enflammées<sup>5</sup>.

**Effets indésirables** – La brève corticothérapie à action générale est la plupart du temps bien tolérée, mais hyperglycémie, rétention liquidienne, hypertension et effets indésirables sur le SNC peuvent se produire. Des exacerbations et l'arthrite septique peuvent survenir après l'infiltration intra-articulaire.

**Interactions médicamenteuses** – Les concentrations sériques de plusieurs corticostéroïdes à action générale (p. ex. prednisone, méthylprednisolone, triamcinolone) seraient réduites à l'emploi concomitant d'un inducteur du CYP3A4 et augmentées à l'emploi concomitant d'un inhibiteur du CYP3A4<sup>3</sup>. Les corticostéroïdes à action générale diminuent l'efficacité des antihypertenseurs et des antihyperglycémiants.

**Grossesse et allaitement** – Les corticostéroïdes à faible dose sont généralement jugés être sûrs durant la grossesse lorsqu'ils sont utilisés brièvement<sup>6</sup>. Les glucocorticoïdes

sont sécrétés dans le lait maternel à des concentrations inférieures à celles trouvées dans le sérum.

**INHIBITEURS DE L'INTERLEUKINE-1 (IL-1)** – La canakinumab (*Ilaris*)<sup>7</sup>, qui est homologuée par Santé Canada et la FDA dans le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique et des syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS), s'est montrée efficace pour soulager la douleur et l'inflammation liées à la goutte, mais elle est coûteuse<sup>8</sup>. L'anakinra (*Kineret*), qui est homologué pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et des CAPS, a aussi soulagé la douleur et l'inflammation liées à la goutte et est de plus en plus utilisé hors indication à cette fin<sup>9</sup>. Ces médicaments sont des options thérapeutiques pour les patients qui ne tolèrent pas les AINS, la colchicine et les corticostéroïdes ou pour qui ces médicaments sont contre-indiqués.

**Effets indésirables** – Réactions au point d'injection, infections, neutropénie, thrombopénie et hausse des transaminases peuvent survenir à l'emploi du canakinumab ou de l'anakinra.

**Interactions médicamenteuses** – L'emploi du canakinumab ou de l'anakinra avec des inhibiteurs du TNF ou d'autres agents biologiques augmente le risque d'infection grave et de neutropénie, et doit donc être évité.

**Grossesse et allaitement** – Le canakinumab n'a pas fait l'objet d'études adéquates chez les femmes enceintes. Dans les études animales, il a été lié à un retard du développement squelettique chez le fœtus. Il est improbable que les anticorps monoclonaux traversent la barrière placentaire durant le premier trimestre de la grossesse, mais ils peuvent le faire plus tard. L'anakinra n'a pas été associé à des issues défavorables de la grossesse dans le cadre de petites études rétrospectives menées chez l'homme ou chez les animaux.

Il n'existe aucune donnée relative à la présence de canakinumab ou d'anakinra dans le lait maternel ni aux effets de ces médicaments sur la production de lait. L'anakinra utilisé par des femmes qui allaitent n'a pas été associé à des effets indésirables chez les nourrissons allaités, mais les données sont limitées.

### PRÉVENTION DES CRISES

Les modifications du style de vie et les hypo-uricémiants sont indiqués pour abaisser le taux sérique d'urate à < 357 µmol/L (< 6,0 mg/dL), et de préférence à < 297 µmol/L (< 5,0 mg/dL); le traitement est généralement instauré après la résolution de la première crise de goutte, puis poursuivi indéfiniment. L'hyperuricémie asymptomatique découverte par hasard et non associée à la goutte ne doit pas être traitée par des hypo-uricémiants.

**MODIFICATIONS DU STYLE DE VIE** – Les **alimentations** pauvres en purines ont longtemps été recommandées pour prévenir les crises de goutte, mais dans une méta-analyse de cinq études totalisant 16 760 personnes, l'alimentation n'a pas montré pouvoir influencer le taux sérique d'urates de manière cliniquement significative<sup>10</sup>. La **perte pondérale** chez les patients obèses ou en surpoids souffrant de goutte est liée à une réduction du risque de crises aiguës, mais on ne dispose d'aucune donnée découlant d'études randomisées<sup>11</sup>.

Dans une étude cas-croisés menée auprès de 724 patients souffrant de goutte, les crises avaient plus tendance à se produire dans les 24 heures suivant la consommation d'alcool; l'effet était plus marqué lorsque l'alcool était consommé en grandes quantités<sup>12</sup>.

**CRISES PARADOXALES** – Des crises de goutte articulaires paradoxales peuvent survenir durant la mise en route d'un traitement hypo-uricémiant. Pour prévenir ces crises paradoxales, la prophylaxie temporaire par la colchicine ou un AINS, à poursuivre pendant 3 à 6 mois après que le taux sérique cible d'urate ait été atteint, est indiquée. La colchicine est généralement le médicament de choix, en particulier chez les patients âgés, qui présentent des comorbidités comme l'insuffisance rénale ou un ulcère gastroduodénal, ainsi que chez les patients qui suivent un traitement anticoagulant ou antiplaquettaire.

**INHIBITEURS DE LA XANTHINE OXYDASE** – Un inhibiteur de la xanthine oxydase est généralement l'agent de choix pour le traitement initial de l'hyperuricémie. L'inhibition de la xanthine oxydase bloque la conversion des xanthines en acide urique.

L'**allopurinol** (*Zyloprim* [*Xyloprim* aux É.-U.] et génériques), un inhibiteur de la xanthine oxydase commercialisé depuis de nombreuses années, réduit la fréquence des crises et la taille des tophi, et prévient la néphrolithiase uratique. La dose d'allopurinol est progressivement augmentée, habituellement à partir de 100 mg/jour et jusqu'à ce que le taux cible d'urates soit atteint. Bien qu'une dose d'entretien de 300 mg/jour soit largement utilisée, elle ne suffit souvent pas à normaliser l'uricémie, et il pourrait être nécessaire d'administrer des doses allant jusqu'à 900 mg/jour. Un historique de préoccupations relatives à l'innocuité de l'allopurinol chez les patients atteints d'insuffisance rénale ont motivé des recommandations en faveur de doses initiales et d'entretien réduites, mais des données récentes indiquent que ce médicament est sûr au sein de cette population de patients<sup>13</sup>.

Le **fébuxostat** (*Uloric*), un inhibiteur de la xanthine oxydase plus récent,<sup>14,15</sup> n'est utilisé que chez les patients n'ayant pas suffisamment répondu à l'allopurinol ou qui ne le tolèrent pas<sup>16</sup>. Le fébuxostat peut réduire la fréquence des crises de goutte aiguë et la taille des tophi<sup>17</sup>; son efficacité pour prévenir la néphrolithiase uratique reste à démontrer. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, la dose de fébuxostat doit être limitée à 40 mg une fois par jour<sup>18,19</sup>.

La FDA a récemment exigé que la monographie du fébuxostat contienne une mise en garde encadrée pour signaler un risque supérieur de décès sous le fébuxostat que sous l'allopurinol. Cette mise en garde s'appuie sur les résultats d'une étude à répartition aléatoire et à double insu ayant comparé le fébuxostat à l'allopurinol auprès de 6190 patients atteints de goutte et de maladie cardiovasculaire ayant été suivis pendant une médiane de 32 mois. Les décès d'origine cardiovasculaire et la mortalité toutes causes ont été plus fréquents sous le fébuxostat que sous l'allopurinol (décès CV : 4,3 c. 3,2 %, RRI : 1,34; décès toutes causes : 7,8 c. 6,4 %, RRI : 1,22)<sup>16,20</sup>. L'hyperuricémie elle-même est associée à un risque accru d'événements cardiovasculaires<sup>21</sup>.

**Effets indésirables** – L'allopurinol peut causer réactions cutanées (y compris le syndrome de Stevens-Johnson), hausse des transaminases hépatiques, leucopénie et vasculite généralisée. Les réactions cutanées graves sont associées à l'allèle HLA-B\*5801, particulièrement fréquent dans certaines populations asiatiques; il convient de rechercher cet allèle chez les patients potentiellement à risque avant d'entreprendre un traitement par l'allopurinol<sup>22</sup>.

Une hausse des transaminases hépatiques peut aussi survenir sous le **fébuxostat**. Le syndrome de Stevens-Johnson et d'autres réactions d'hypersensibilité ont aussi été rapportés, mais il n'existe pas de données étayant des réactions croisées avec l'allopurinol.

**Interactions médicamenteuses** – Les inhibiteurs de la xanthine oxydase augmentent l'effet immunosuppresseur et cytotoxique des analogues des purines azathioprine (AZA) et mercaptopurine (6-MP), qui sont métabolisées par la xanthine oxydase; il faut éviter dans la mesure du possible de coadministrer ces médicaments avec l'allopurinol ou le fébuxostat. L'allopurinol peut augmenter les concentrations sériques de cyclosporine et prolonger la demi-vie de la sulfonylurée chlorpropamide (non commercialisée au Canada). Il peut augmenter la fréquence des éruptions cutanées chez les patients sous ampicilline ou amoxicilline. L'emploi concomitant d'un diurétique thiazidique peut augmenter les concentrations sériques d'allopurinol et le risque de toxicité.

**Grossesse et allaitement** – L'allopurinol et le fébuxostat n'ont pas été associés à un risque accru d'anomalies du développement foetal dans le cadre d'études chez les animaux ou chez l'homme, mais les données chez les femmes enceintes sont limitées.

L'allopurinol est sécrété dans le lait maternel et son métabolite a été détecté dans le sérum des nourrissons allaités<sup>23</sup>. Le fébuxostat n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes qui allaitent, mais des concentrations plus élevées que celles trouvées dans le sérum ont été mesurées dans le lait de rates.

**AGENTS URICOSURIQUES** – Lorsqu'un inhibiteur de la xanthine oxydase ne suffit pas à abaisser l'uricémie, l'ajout d'un agent uricosurique peut s'avérer bénéfique. La fonction rénale doit être adéquate pour répondre de manière optimale aux agents uricosuriques.

Le **probénécide** (non commercialisé au Canada), le seul médicament uricosurique commercialisé aux États-Unis, s'utilise seul ou en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase ou la colchicine pour prévenir les crises de goutte. Une association à doses fixes de colchicine et de probénécide (non homologuée au Canada) est commercialisée aux États-Unis.

Le **lésinurad**, un inhibiteur du transporteur 1 de l'acide urique et du transporteur 4 d'anions organiques, qui était disponible seul (*Zurampic*; non homologué au Canada) et en association avec l'allopurinol (*Duzallo*; non homologué au Canada), a été retiré du marché américain pour des motifs commerciaux. Une méta-analyse de 5 études à répartition aléatoire et contrôlées menées auprès de 1959 patients a

montré que l'ajout du lésinurad à un inhibiteur de la xanthine oxydase n'améliorait pas les résultats cliniques liés à la goutte, comme la prévention des crises et la résolution des tophi<sup>24</sup>.

**Effets indésirables** – Le probénécide augmente le risque de néphrolithiase uratique et est contre-indiqué chez les patients qui présentent ce type de néphrolithiase ainsi que ceux dont l'excrétion urinaire d'acide urique est élevée (> 800 mg/jour).

**Interactions médicamenteuses** – Le probénécide inhibe la sécrétion tubulaire des médicaments éliminés par les transporteurs 1 et 3 d'anions organiques, y compris le méthotrexate et de nombreux antibiotiques bêta-lactamines. Il est contre-indiqué en concomitance avec l'AINS kétorolac. Le probénécide peut aussi réduire la glucuronidation de l'acétaminophène et stimuler la formation du métabolite toxique N-acétyl-benzoquinone imine (NAPQI). Les salicylés peuvent contrer l'effet uricosurique du probénécide.

**Grossesse et allaitement** – Le probénécide traverse la barrière placentaire et est sécrété dans le lait maternel<sup>25</sup>. Il est généralement considéré être sûr pendant la grossesse.

**URICASE** – La péglyticase (*Krystexxa*; non homologuée au Canada), une uricase (urate oxydase) pégylée par voie i.v., convertit l'acide urique en allantoiné, un métabolite hydrosoluble inerte éliminé par les reins<sup>26</sup>. Perfusée toutes les deux semaines, la péglyticase abaisse rapidement le taux sérique d'urates chez les patients souffrant de goutte<sup>27</sup>. En raison de son coût élevé, du risque potentiel d'effets indésirables graves, et de la nécessité de surveiller les perfusions, la péglyticase est réservée aux patients très symptomatiques ainsi qu'aux patients atteints de goutte tophacée sévère pour qui les autres hypo-uricémiants sont inefficaces ou très mal tolérés. La rasburicase (*Fasturtec*), une forme recombinante i.v. de l'uricase, est commercialisée au Canada.

**Effets indésirables** – La plupart des patients sous la péglyticase développent des anticorps anti-médicaments; les titres élevés de ces anticorps sont liés à une réduction de l'efficacité du médicament et pourraient être la cause de réactions liées aux perfusions relativement fréquentes et d'un risque élevé d'anaphylaxie (~5 %) <sup>28</sup>. L'absence ou la perte de réponse à la péglyticase est considérée comme une preuve indirecte de la présence d'anticorps anti-médicament et d'un risque accru d'effets indésirables graves<sup>29</sup>. En conséquence, il faut mesurer le taux d'acide urique avant chaque perfusion et envisager de mettre fin au traitement par la péglyticase si les valeurs dépassent 357 µmol/L (6 mg/dL).

La péglyticase est contre-indiquée chez les patients qui présentent un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) en raison du risque d'anémie hémolytique et de méthémoglobinémie; un déficit en G6PD doit être exclu avant d'instaurer le traitement.

**Interactions médicamenteuses** – Les anticorps anti-péglyticase peuvent théoriquement se lier aux autres médicaments pégylés et ainsi réduire leur efficacité.

**Grossesse et allaitement** – La péglyticase n'a pas fait l'objet d'études adéquates chez les femmes enceintes ou

qui allaitent. Dans les études animales, de fortes doses du médicament ont été associées à une réduction du poids fœtal et néonatal.

**AUTRES MÉDICAMENTS** – L'antihypertenseur **losartan** et l'hypotriglycéridémiant **fénofibrate** exercent un effet uricosurique<sup>30</sup>. Ils peuvent s'avérer bénéfiques en prévention adjuvante des crises de goutte chez les patients qui prennent ces médicaments pour d'autres indications. ■

#### Contenu additionnel à consulter en ligne

Tableau développé : Quelques médicaments utilisés dans le traitement de la goutte (en anglais)

<http://medicalletter.org/TML-article-1567d>

1. D Khanna et coll. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:1431.
2. D Khanna et coll. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and anti-inflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:1447.
3. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2017 September 18 (epub). Accessible à : [www.medicalletter.org/downloads/CYP\\_PGP\\_Tables.pdf](http://www.medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf).
4. CA Billy et coll. Corticosteroid or nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of acute gout: A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2018; 45:128.
5. MD Wechalekar et coll. Intra-articular glucocorticoids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 4:CD009920.
6. G Bandoli et coll. A review of systemic corticosteroid use in pregnancy and the risk of select pregnancy and birth outcomes. *Rheum Dis Clin North Am* 2017; 43:489.
7. Canakinumab (Ilaris) contre l'arthrite juvénile idiopathique systémique. *Lettre Médicale* 2013; 37:41.
8. N Schlesinger et coll. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:1839.
9. P Ghosh et coll. Treatment of acute gouty arthritis in complex hospitalized patients with anakinra. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65:1381.
10. TJ Major et coll. Evaluation of the diet wide contribution to serum urate levels: meta-analysis of population-based cohorts. *BMJ* 2018; 363:k3951.
11. SM Nielsen et coll. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1870.
12. T Neogi et coll. Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks: an internet-based case-crossover study. *Am J Med* 2014; 127:311.
13. AB Vargas-Santos et coll. Association of chronic kidney disease with allopurinol use in gout treatment. *JAMA Intern Med* 2018; 178:1526.
14. Fébuxostat (Uloric) pour le traitement chronique de la goutte. *Lettre Médicale* 2009; 33:13.
15. MA Becker et coll. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 2010; 12:R63.
16. FDA Drug Safety Communication: FDA adds boxed warning for increased risk of death with gout medicine Uloric (febuxostat). Accessible à : [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm631182.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm631182.htm). Consulté le 27 février 2019.
17. N Dalbeth et coll. Lesinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in combination with febuxostat in patients with tophaceous gout: findings of a phase III clinical trial. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69:1903.
18. H Yu et coll. Safety and efficacy of benzbromarone and febuxostat in hyperuricemia patients with chronic kidney disease: a prospective pilot study. *Clin Exp Nephrol* 2018 May 14 (epub).

19. KG Saag et coll. Efficacy and safety of febuxostat extended and immediate release in patients with gout and renal impairment: a phase III placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71:143.
20. WB White et coll. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018; 378:1200.
21. ME Kleber et coll. Uric acid and cardiovascular events; a Mendelian randomization study. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26:2831.
22. HW Park et coll. Efficacy of the HLA-B\*58:01 screening test in preventing allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions in patients with chronic renal insufficiency-A prospective study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018 Dec 21 (epub).
23. I Kamilli et U Gresser. Allopurinol and oxypurinol in human breast milk. *Clin Investig* 1993; 71:161.
24. JY Wu et coll. Efficacy and safety of lesinurad in patients with hyperuricemia associated with gout: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacotherapy* 2018; 38:1106.
25. KF Ilett et coll. Transfer of probenecid and cephalexin into breast milk. *Ann Pharmacother* 2006; 40:986.
26. Péglosticase (Krystexxa) pour le traitement de la goutte réfractaire. *Lettre Médicale* 2011; 34:89.
27. JS Sundry et coll. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA* 2011; 306:711.
28. HS Baraf et coll. Infusion-related reactions with pegloticase, a recombinant uricase for the treatment of chronic gout refractory to conventional therapy. *J Clin Rheumatol* 2014; 20:427.
29. LH Calabrese et coll. Frequency, distribution and immunologic nature of infusion reactions in subjects receiving pegloticase for chronic refractory gout. *Arthritis Res Ther* 2017; 19:191.
30. S Takahashi et coll. Effects of combination treatment using antihyperuricemic agents with fenofibrate and/or losartan on uric acid metabolism. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:572.

## ► Xyosted – Un auto-injecteur de testostérone pour traiter l'hypogonadisme

La FDA a homologué un auto-injecteur d'énanthate de testostérone (Xyosted – Antares Pharma; non homologué au Canada) aux fins d'auto-administration sous-cutanée hebdomadaire à l'intention des hommes atteints d'une pathologie liée à un déficit ou à l'absence de testostérone endogène. Il s'agit de la première présentation à administration sous-cutanée de testostérone à recevoir l'homologation de la FDA. Xyosted est contre-indiqué dans le traitement de la baisse du taux de testostérone liée au vieillissement.

**HYPOGONADISME** – La production testiculaire insuffisante de testostérone peut causer perte d'énergie, irritabilité, dépression, baisse de la libido, dysfonction érectile, diminution de la pilosité axillaire et pubienne, perte de masse musculaire, anémie et ostéoporose. L'intervalle physiologique normal des concentrations sériques de testostérone (habituellement entre 10,4-34,7 nmol/L [300 et 1000 ng/dL]) est basé sur les concentrations mesurées chez les jeunes hommes.

**REPLACEMENT DE LA TESTOSTÉRONÉ** – Le traitement de remplacement de la testostérone par voie orale est inefficace en raison de son métabolisme dans la paroi intestinale et lors

Tableau 1. Quelques produits par injection pour le traitement de remplacement de la testostérone

Médicaments	Quelques présentations	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. <sup>1</sup>	Coût au Canada <sup>5</sup>
Cypionate de testostérone – générique <i>Depo-Testosterone</i> (Pfizer)	fiole de 1, 10 mL (100 mg/mL, 200 mg/mL) <sup>2,3,6</sup>	100-200 mg IM q2-4 semaines	56,30 \$ 73,50	N.H.C. 47,90 \$
Énanthate de testostérone – générique <i>Xyosted</i> (Antares Pharma) <i>Delatestryl</i> (Valeant)	fiole de 5 mL (200 mg/mL) <sup>3</sup>	100-200 mg IM q2 semaines	71,30	N.H.C.
	auto-injecteur de 0,5 mL (50, 75, 100 mg/0,5 mL) 5 mL (200 mg/mL)	50-100 mg SC 1 f.p.s. 100-400 mg IM q4 semaines	475,00 N.D.	N.H.C. 56,20
Undécanoate de testostérone – <i>Aveed</i> (Endo) <sup>4</sup>	fiole de 3 mL (250 mg/mL)	750 mg IM à 0 et 4 semaines, puis q10 semaines	1118,10	N.H.C.

N.H.C. : non homologué au Canada; f.p.s. : fois par semaine; N.D. : non commercialisé aux É.-U.

- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour une fiole de 10 mL (100 mg/mL) de cypionate de testostérone, une fiole de 5 mL d'énanthate de testostérone, quatre auto-injecteurs de *Xyosted* ou une fiole de 3 mL d'*Aveed*; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 février 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. [www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy](http://www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy).
- La présentation de 100 mg/mL n'est commercialisée qu'en flacons de 10 mL.
- Les flacons doivent être jetés au maximum 28 jours après avoir été ouverts ou partiellement utilisés (*United States Pharmacopeia General Chapter 797*).
- Accessible exclusivement aux prescripteurs certifiés par le biais d'un programme REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*) en raison du risque de réactions et d'anaphylaxies graves liées aux microembolies pulmonaires graisseuses.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour une fiole de 10 mL (100 mg/mL) de cypionate de testostérone, une fiole de 5 mL d'énanthate de testostérone en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, février 2019).
- Présenté au Canada en fioles de 10 mL (100 mg/mL).

du premier passage hépatique, mais les présentations par injection, et par voies transdermique, buccale et intranasale peuvent hausser les concentrations sériques jusqu'aux valeurs normales<sup>1</sup>. Le cypionate, l'undécanoate et l'énanthate de testostérone sont commercialisés en présentations intramusculaires à action prolongée qui s'injectent toutes les 2 à 4 semaines. Les pics élevés des concentrations et les creux sériques faibles de testostérone observés avec les injections toutes les 2 à 4 semaines peuvent potentiellement causer des effets indésirables précoces et une perte d'efficacité à la fin de l'intervalle posologique. Aux États-Unis, tous les produits contenant de la testostérone sont inscrits à l'annexe III des substances contrôlées. Au Canada, les produits contenant de la testostérone sont inscrits à la section III de l'annexe et à la section G (Substances contrôlées) du Règlement sur les aliments et drogues.

**ESSAIS CLINIQUES** – Dans une étude à un seul groupe de 52 semaines, 150 hommes atteints d'hypogonadisme (taux sérique initial moyen de testostérone : 8 nmol/L [230,4 ng/dL]) se sont administrés une dose sous-cutanée hebdomadaire de 75 mg d'énanthate de testostérone au moyen de l'auto-injecteur. À la semaine 7, la dose a été ajustée à 50, 75 ou 100 mg en fonction des creux sériques de testostérone à la semaine 6. À la semaine 12, le creux sérique moyen se situait dans l'intervalle de 10,4-38,2 nmol/L (300 à 1100 ng/dL; paramètre d'évaluation principal) chez 92,7 % des patients. À la semaine 52, le creux sérique moyen était de 16,9 nmol/L (487,2 ng/dL)<sup>2</sup>.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – La monographie de *Xyosted* inclut une mise en garde encadrée à propos de la hausse de la tension artérielle; 10 % des patients de l'étude clinique ont entrepris un traitement antihypertenseur ou ont nécessité une modification de leur traitement antihypertenseur après avoir commencé les injections de testostérone. On ignore si le traitement de remplacement de la testostérone augmente le risque d'effets indésirables cardiovasculaires majeurs<sup>3-5</sup>.

Le traitement de remplacement de la testostérone est lié à une hausse des concentrations d'antigène spécifique de la prostate (ASP), mais il n'existe aucune donnée convaincante selon laquelle il augmenterait le risque de cancer de la prostate<sup>3-5</sup>.

Le traitement de remplacement de la testostérone peut causer la polycythémie, la thromboembolie veineuse, l'azoospermie, l'œdème périphérique, l'acné, la gynécomastie, l'apnée du sommeil, une modification du taux sérique de lipides, l'hypercalcémie, la dépression, des idées et comportements suicidaires, y compris des suicides.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – *Xyosted* est commercialisé en auto-injecteurs contenant 50, 75 ou 100 mg d'énanthate de testostérone dans 0,5 mL d'huile de sésame; il est par conséquent contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au sésame. La dose initiale recommandée est de 75 mg en injection sous-cutanée une fois par semaine dans l'abdomen. Les concentrations sériques de testostérone culminent environ 12 heures après chaque dose de *Xyosted*, puis s'abaissent lentement; l'état d'équilibre est atteint à la semaine 6. La dose doit être ajustée après 6 semaines en fonction du creux sérique mesuré 7 jours après l'injection de la dernière dose. Il faut aussi surveiller les creux sériques périodiquement durant le traitement; les valeurs cibles sont de 350 à 650 ng/dL.

**CONCLUSION** – *Xyosted* (non homologué au Canada), le nouvel auto-injecteur d'énanthate de testostérone à administration sous-cutanée hebdomadaire, semble être une option efficace et pratique de remplacement de la testostérone chez les hommes atteints d'hypogonadisme. Il est contre-indiqué dans le traitement de la baisse du taux de testostérone liée au vieillissement. La hausse de la tension artérielle est problématique. ■

- S Bhasin et coll. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1715.
- JC Kaminetsky et coll. A 52-week study of dose adjusted subcutaneous testosterone enanthate in oil self-administered via disposable auto-injector. *J Urol* 2019; 201:587.
- JP Mulhall et coll. Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA guideline. *J Urol* 2018; 2:423.
- Sécurité du traitement substitutif de testostérone. *Lettre Médicale* 2016; 39:165.
- PJ Snyder et coll. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med* 2016; 374:611.

## Rifamycine (*Aemcolo*) dans le traitement de la diarrhée du voyageur

La FDA a homologué la rifamycine (*Aemcolo* – Cosmo/Aries; non homologuée au Canada), un antibiotique oral très peu absorbé pour le traitement de la diarrhée du voyageur (DV) causée par des souches non invasives d'*Escherichia coli* chez les adultes. Elle n'est pas recommandée dans le traitement de la diarrhée associée à la fièvre et/ou à des selles sanguinolentes. Des présentations topiques et par injection de rifamycine sont utilisées en Europe depuis de nombreuses années pour d'autres indications.

**DIARRHÉE DU VOYAGEUR** – La DV est fréquente chez les personnes qui voyagent en Asie, au Moyen-Orient, en Afrique, au Mexique et en Amérique centrale et du Sud. Elle est habituellement due à des souches non invasives d'*E. coli*. Les infections causées par d'autres bactéries telles que *Shigella* spp., *Salmonella* spp. et *Campylobacter jejuni*, des virus et des parasites sont moins fréquentes. (Ces dernières années, les norovirus sont une cause de plus en plus fréquente de DV<sup>1</sup>.) La plupart des patients s'infectent par transmission orofécale à partir d'eau ou d'aliments contaminés.

**TRAITEMENT STANDARD – DV légère** – L'antibiothérapie n'est pas recommandée chez les patients atteints de DV légère<sup>2</sup>. Le loperamide (*Imodium* et autres; et génériques au Canada), un opioïde synthétique en vente libre, soulage les symptômes de DV légère en < 24 heures, mais la constipation peut survenir après le traitement.

**DV modérée ou grave** – L'azithromycine (*Zithromax* et génériques) est l'antibiotique de choix pour le traitement empirique de la DV modérée à grave avec ou sans fièvre et/ou selles sanguinolentes<sup>2</sup>. Une fluoroquinolone comme la ciprofloxacine (*Cipro* et autres; et génériques au Canada) est une autre possibilité. L'azithromycine et les fluoroquinolones sont actives contre la plupart des pathogènes invasifs ou non invasifs responsables de la DV, mais la résistance aux fluoroquinolones augmente et les effets indésirables potentiellement graves de ces médicaments sont problématiques<sup>3</sup>. Les fluoroquinolones ne doivent pas être utilisées dans le traitement empirique de la DV en Asie du Sud et du Sud-Est, où la prévalence de *C. jejuni* résistant à cette famille d'antibiotiques est élevée. Un schéma à dose unique d'azithromycine ou de fluoroquinolone est préférable à des thérapies de 3 jours pour le traitement de la DV, mais il a plus tendance à causer la nausée<sup>4</sup>.

La rifaximine (*Zaxine*; *Xifaxan* aux É.-U.), un antibiotique oral très peu absorbé et structurellement apparenté à la rifamycine est homologué par la FDA pour le traitement de

Tableau 2. Quelques antibiotiques pour le traitement de la diarrhée du voyageur

Médicament <sup>1</sup>	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. <sup>2</sup>	Coût au Canada <sup>3</sup>
Azithromycine <sup>3</sup> – générique <i>Zithromax</i> (Pfizer)	1000 mg une fois <sup>4</sup> ou 500 mg 1 f.p.j. x 3 jours	8,40 \$ 206,00	5,60 \$ 34,40
Ciprofloxacine <sup>5,6</sup> – générique <i>Cipro</i> (Bayer)	750 mg <sup>4</sup> ou 500 mg 2 f.p.j. x 3 jours	1,60 34,40	3,00 17,80
Lévofloxacine <sup>3,5</sup> – générique <i>Levaquin</i> (Janssen)	500 mg une fois <sup>4</sup> ou 1 f.p.j. x 3 jours	1,20 90,10	4,10 N.H.C.
Ofloxacine <sup>3,5</sup> – générique	400 mg une fois <sup>4</sup> ou 1 f.p.j. x 3 jours	49,20	N.H.C.
Rifamycine <sup>7</sup> – <i>Aemcolo</i> (Cosmo/Aries)	388 mg 2 f.p.j. x 3 jours	144,00	N.H.C.
Rifaximine <sup>10</sup> – <i>Zaxine</i> ; <i>Xifaxan</i> aux É.-U. (Salix)	200 mg 3 f.p.j. x 3 jours <sup>8,11</sup>	186,40	14,90 <sup>12</sup>

N.H.C. : non homologué au Canada ; f.p.j. fois par jour

- Peut être associé au loperamide (4 mg initialement, suivis de 2 mg après chaque selle molle [maximum 16 mg/24 heures]).
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 3 jours; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly, 5 février 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Non homologué par Santé Canada ni la FDA dans le traitement de la diarrhée du voyageur.
- Si les symptômes persistent après 1 jour, poursuivre le traitement (tel que recommandé pour un traitement de 3 jours) pendant jusqu'à 3 jours.
- La résistance aux fluoroquinolones s'accroît et ces dernières peuvent potentiellement causer des effets indésirables graves. Elles ne doivent pas être utilisées dans le traitement empirique en Asie du Sud ou du Sud-Est où la prévalence de *Campylobacter jejuni* résistant aux fluoroquinolones est élevée.
- Homologué par Santé Canada et la FDA dans le traitement de la diarrhée infectieuse.
- Non recommandé pour le traitement de la diarrhée compliquée par la fièvre ou des selles sanguinolentes.
- Dans une étude, une dose unique de 1650 mg de rifaximine (dose non approuvée par Santé Canada ni la FDA) s'est avéré avoir une efficacité semblable à celle d'une dose unique de 500 mg d'azithromycine ou de lévofloxacine chez les patients atteints de diarrhée du voyageur aiguë (MS Riddle et coll. Clin Infect Dis 2017; 65:2008).
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 3 jours en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, février 2019).
- Homologué par Santé Canada dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable (SII) accompagné de diarrhée.
- Commercialisé au Canada en comprimés à 550 mg. La dose pour le traitement du SII accompagné de diarrhée est de 550 mg 3 fois par jour.
- Prix pour 3 comprimés à 550 mg.

la DV causée par des souches non invasives d'*E. coli* chez les patients de  $\geq 12$  ans. Son efficacité est comparable à celle de la ciprofloxacine pour traiter la DV causée par des pathogènes non invasifs<sup>2,5</sup>. À l'instar de la rifamycine, la rifaximine n'est pas recommandée dans le traitement de la DV associée à la fièvre et/ou à des selles sanguinolentes.

L'ajout de loperamide à l'antibiothérapie soulage plus rapidement les symptômes de DV.

**PRÉSENTATION** – *Aemcolo* est présenté en comprimés oraux à libération retardée enrobés d'une pellicule en polymère qui se dissout à un pH  $\geq 7$ , libérant ainsi le médicament dans l'iléon terminal et le côlon (la rifaximine est principalement libérée dans l'intestin grêle)<sup>6</sup>.

**ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE** – La rifamycine est dotée d'une activité clinique et *in vitro* contre les souches d'*E. coli* entérotoxigènes (ECET) et entéroaggrégatives (ECEAgg). *In vitro*, elle est active contre *Shigella* spp., un peu moins active contre *Salmonella* spp. et son activité n'est pas mesurable contre *Campylobacter* spp. La rifamycine est aussi active *in*

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Antibiotique de la famille de la rifamycine
Mode d'action	Inhibition de la synthèse de l'ARN bactérien
Présentation	Comprimés à libération retardée contenant 194 mg de rifamycine base (équivalent à 200 mg de rifamycine sodique)
Biodisponibilité	< 0,1% à jeun
Métabolisme	Aucun métabolisme par les CYP observé <i>in vitro</i>
Excrétion	Selles (86 % sous forme inchangée)

*vitro* contre la plupart des souches de *Clostridiodes difficile* (précédemment *Clostridium difficile*)<sup>7</sup>.

**ESSAIS CLINIQUES** – Dans deux études à répartition aléatoire et à double insu de 3 jours menées auprès de voyageurs adultes atteints de diarrhée aiguë (les patients fébriles ou avec des selles clairement sanguinolentes ont été exclus de l'étude), la rifamycine était supérieure au placebo (étude 1) et non inférieure à la ciprofloxacine (étude 2) pour ce qui est du paramètre d'évaluation défini comme le délai avant la dernière selle non formée dans la population générale et chez les patients pour lesquels on avait identifié des souches non invasives d'*E. coli* causant la diarrhée à l'inclusion<sup>8,9</sup>.

**Tableau 3. Résultats des études cliniques sur la rifamycine<sup>1</sup>**

Étude	DDSNF médian <sup>2</sup>	Taux de guérison clinique <sup>3</sup>
<b>Étude 1 (traitement de 3 jours)<sup>4</sup></b>		
Rifamycine à 388 mg 2 f.p.j. (n = 197)	46 heures <sup>5</sup>	81,4 % <sup>5</sup>
Placebo (n = 65)	68 heures	56,9 %
<b>Étude 2 (traitement de 3 jours)<sup>6</sup></b>		
Rifamycine à 388 mg 2 f.p.j. (n = 420)	44,3 heures <sup>7</sup>	85,0 %
Ciprofloxacine à 500 mg 2 f.p.j. (n = 415)	40,3 heures	84,8 %

DDSNF : délai avant la dernière selle non formée; f.p.j. : fois par jour

1. Dans la population en intention de traiter.

2. Délai médian avant la dernière selle non formée avant la guérison clinique (paramètre d'évaluation principal des études 1 et 2).

3. La guérison clinique était définie comme  $\leq 2$  selles molles et des symptômes intestinaux minimaux sur une période de 24 heures ou l'absence de selles non formées sur une période de 48 heures.

4. Chez des adultes qui avaient voyagé au Mexique ou au Guatemala. HL DuPont et coll. J Travel Med 2014; 21:369.

5.  $p < 0,05$  c. placebo.

6. Principalement des adultes qui avaient voyagé en Inde (96,4 %). R Steffen et coll. J Travel Med 2018; 25(1).

7.  $p = 0,0011$  pour la non-infériorité de la rifamycine c. la ciprofloxacine.

Dans l'étude 2, le délai avant la dernière selle non formée chez les patients infectés par une bactérie potentiellement invasive a été significativement plus long sous la rifamycine que sous la ciprofloxacine (56,2 c. 35,3 heures). Le taux de colonisation par des souches d'*E. coli* productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE) a augmenté chez les patients sous la ciprofloxacine (6,9 %), mais pas chez les patients sous la rifamycine (-0,3 %).

La rifamycine n'a pas été comparée à la rifaximine dans le traitement de la DV. La rifaximine est recommandée pour la prophylaxie de la DV chez les patients à risque élevé de complications<sup>2</sup>; la rifamycine n'a pas fait l'objet d'études dans cette indication.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – La rifamycine et la rifaximine sont bien tolérées. Les effets indésirables liés à la rifamycine observés le plus fréquemment dans les études étaient constipation (3,5 %) et céphalées (3,3 %); 1 % des patients ont interrompu le traitement en raison d'effets indésirables, principalement des douleurs abdominales et de la fièvre.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – Il n'existe aucune donnée relative à l'emploi de la rifamycine orale chez les femmes enceintes. Puisque l'absorption générale du médicament est très faible, on ne s'attend pas à ce que son utilisation

pendant la grossesse expose le fœtus. On s'attend à ce que l'exposition des nourrissons à la rifamycine par l'entremise du lait maternel soit négligeable.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – Les comprimés à libération retardée *Aemcolo* sont conditionnés en plaquettes alvéolées contenant 12 comprimés à 194 mg. La dose recommandée est de 388 mg (2 comprimés) deux fois par jour pendant 3 jours. Les comprimés doivent être avalés entiers avec environ 200-250 mL de liquide. L'alcool peut perturber les caractéristiques de libération retardée des comprimés; il n'est donc pas recommandé avec la rifamycine.

**CONCLUSION** – Un traitement de 3 jours par l'antibiotique oral très peu absorbé rifamycine (*Aemcolo*; non homologuée au Canada) a raccourci la diarrhée d'environ un jour chez les adultes atteints de diarrhée du voyageur (DV) causée par des souches non invasives d'*Escherichia coli*. Tout comme la rifaximine (*Zaxine*; *Xifaxan* aux É.-U.), un antibiotique oral semblable peu absorbé, la rifamycine ne doit pas être utilisée dans le traitement de la diarrhée associée à la fièvre et/ou à des selles sanguinolentes. Une dose unique d'azithromycine (*Zithromax* et génériques) est recommandée pour le traitement empirique de la DV modérée ou grave, avec ou sans fièvre et/ou selles sanguinolentes. ■

1. Conseils pour les voyageurs. Lettre Médicale 2015; 39:10.
2. MS Riddle et coll. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. J Travel Med 2017; 24(suppl 1):S57.
3. En bref – Nouveaux avertissements relatifs aux fluoroquinolones. Lettre Médicale 2018; 42:88.
4. MS Riddle et coll. Trial evaluating ambulatory therapy of travelers' diarrhea (TrEAT TD) study: a randomized controlled trial comparing 3 single-dose antibiotic regimens with loperamide. Clin Infect Dis 2017; 65:2008.
5. Rifaximine contre la diarrhée des voyageurs. Lettre Médicale 2004; 28:50.
6. SW Lin et coll. Rifamycin SV MMX for the treatment of traveler's diarrhea. Expert Opin Pharmacother 2017; 18:1269.
7. DJ Farrell et coll. In vitro activity and single-step mutational analysis of rifamycin SV tested against enteropathogens associated with traveler's diarrhea and *Clostridium difficile*. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55:992.
8. HL DuPont et coll. Targeting of rifamycin SV to the colon for treatment of travelers' diarrhea: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. J Travel Med 2014; 21:369.
9. R Steffen et coll. Rifamycin SV-MMX for treatment of travellers' diarrhea: equally effective as ciprofloxacin and not associated with the acquisition of multi-drug resistant bacteria. J Travel Med 2018; 25(1).

#### À venir sous peu

- ▶ Sarécycline (*Seysara*) – Une tétracycline par voie orale contre l'acnée
- ▶ Un timbre de lidocaïne à 1,8 % (*ZTlido*) contre la névralgie postzostérienne
- ▶ Médicaments contre l'insuffisance cardiaque

#### Nous voulons savoir

Y a-t-il des sujets que vous aimeriez voir traités dans un prochain numéro?

Vos suggestions sont les bienvenues à : [articles@medicalletter.org](mailto:articles@medicalletter.org)

# The Medical Letter®

## Continuing Medical Education Program

[medicalletter.org/cme-program](http://medicalletter.org/cme-program)

### Earn up to 52 Credits per Year for Free

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

- ▶ **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.
- ▶ **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. \$79.50/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 credit by the American Academy of Family Physicians. Term of approval begins 01/01/2019. Term of approval is for one year from this date. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. Participants who successfully complete this activity can claim 2 Prescribed credits.

**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 01/01/2019. 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).



**AOA:** This activity, being ACCME (AMA) accredited, 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.

#### PRINCIPAL FACULTY FOR THIS ACTIVITY

Mark Abramowicz, M.D., President – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.  
Jean-Marie Pflomm, Pharm.D., Editor in Chief – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.  
Brinda M. Shah, Pharm.D., Consulting Editor – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.  
F. Peter Swanson, M.D., Consulting Editor – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.

In addition to the Principal Faculty above, the following have also contributed to this activity:

Arthur Yee, M.D. Contributing Editor - The Medical Letter; has disclosed the following relationships: BMS (speakers' bureau), Fortress Biotech (consultant), Pfizer (stocks), Abbvie (stocks), Abbott (stocks)  
Amy Faucard, MLS, Associate Editor - The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.

#### 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 and prevention of acute gout flares.
2. Review the efficacy and safety of *Xyosted*, a testosterone enanthate auto-injector, for treatment of hypogonadism.
3. Review the efficacy and safety of rifamycin (*Aemcolo*) for treatment of travelers' diarrhea.

**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](mailto: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](http://medicalletter.org/CMEstatus)

### Issue 1567 Questions

(Correspond to questions #41-50 in Comprehensive Exam #80, available July 2019)

#### Drugs for Gout

- Which of the following statements about the use of NSAIDs for treatment of gout is true?
  - they should be taken only as needed for pain during an acute flare
  - indomethacin is the safest and most effective
  - they can be used for temporary prophylaxis of paradoxical flares
  - all of the above
- A common adverse effect of colchicine is:
  - diarrhea
  - neuromyopathies
  - blood dyscrasias
  - GI ulceration
- Compared to an NSAID for treatment of an acute gout flare, a short course of an oral corticosteroid such as prednisone may be:
  - less effective and less safe
  - more effective and equally safe
  - similarly effective and possibly safer
  - more effective and less safe
- Allopurinol:
  - lowers serum urate levels
  - reduces the frequency of flares
  - shrinks tophi
  - all of the above
- The results of a safety trial suggest that, compared to allopurinol, febuxostat is associated with a higher incidence of:
  - hepatotoxicity
  - blood dyscrasias
  - cardiovascular death
  - all of the above
- Pegloticase has a rapid urate-lowering effect, but is associated with a high risk of:
  - torsades de pointes
  - anaphylaxis
  - renal failure
  - bladder cancer

- A 76-year-old woman with renal impairment who takes warfarin for atrial fibrillation is starting urate-lowering therapy. Which of the following would be preferred for prevention of paradoxical gout flares in this patient?
  - naproxen
  - colchicine
  - prednisone
  - anakinra

#### Xyosted – A Testosterone Auto-Injector for Hypogonadism

- Xyosted*:
  - is injected once monthly
  - is contraindicated in patients with peanut allergy
  - has been associated with increases in blood pressure
  - all of the above

#### Rifamycin (*Aemcolo*) for Travelers' Diarrhea

- Oral rifamycin (*Aemcolo*) is indicated for treatment of travelers' diarrhea caused by:
  - invasive strains of *Escherichia coli*
  - noninvasive strains of *Escherichia coli*
  - Campylobacter jejuni*
  - all of the above
- A 40-year-old woman from the US who is traveling in Southeast Asia develops acute diarrhea accompanied by fever and bloody stools. She should be treated with:
  - ciprofloxacin
  - azithromycin
  - rifamycin
  - rifaximin

ACPE UPN: Per Issue Exam: 0379-0000-19-567-H01-P; Release: March 11, 2019, Expire: March 11, 2020  
Comprehensive Exam 80: 0379-0000-19-080-H01-P; Release: July 2019, Expire: July 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  
Télex.: 914-632-1733  
Courriel: [custserv@medicalletter.org](mailto:custserv@medicalletter.org)  
[www.medicalletter.org](http://www.medicalletter.org)

**Permissions:**  
Pour reproduire une portion de ce numéro, demandez une autorisation préalable à:  
[permissions@medicalletter.org](mailto: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](mailto:SubQuote@medicalletter.org)  
Tél.: 800-211-2769  
Tarif spécial pour les groupes  
d'abonnement.