La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 42, Nº 26 **22 avril 2019**

ML 1568

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

***ZTlido* — Un nouveau timbre de lidocaïne contre la névralgie postzostérienne** ..... p. 201
Sarécycline *(Seysara)* – Une autre tétracycline par voie orale contre l'acné ..... p. 203
Réactivité croisée aux sulfamidés ..... p. 204
Desmopressine (*Nocdurna* et *Noctiva*) contre la polyurie nocturne ..... p. 206
En bref – Hypersensibilité à l'érénumab *(Aimovig)* ..... p. 208

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 appellez le service à la clientele: 800-211-2769

Les publications de The Medical Letter Inc. sont protégées par les règlements américains et internationaux sur le copyright.
Il est strictement interdit de transmettre, reproduire et distribuer le contenu de La Lettre Médicale.
Pour plus de renseignement, composez le 800-211-2769

La Lettre Médicale®
Sur les Médicaments et la Thérapeutique
Adaptée pour le Canada

Volume 42, Nº 26 (ML 1568) 22 avril 2019

ML 1568

DANS CE NUMÉRO

ZTlido — Un nouveau timbre de lidocaïne contre la névralgie postzostérienne ..... p. 201
Sarécycline _(Seysara)_ – Une autre tétracycline par voie orale contre l'acné ..... p. 203
Réactivité croisée aux sulfamidés ..... p. 204
Desmopressine (_Nocdurna_ et _Noctiva_) contre la polyurie nocturne ..... p. 206
En bref – Hypersensibilité à l'érénumab _(Aimovig)_ ..... p. 208

ZTlido — Un nouveau timbre de lidocaïne contre la névralgie post-zostérienne

Un timbre de lidocaïne à 1,8 % (*ZTlido* – Scilex; non homologué au Canada) a reçu l'homologation de la FDA pour le traitement de la douleur liée à la névralgie postzostérienne (NPZ). Un timbre de lidocaïne à 5 % (*Lidoderm* et génériques; non homologué au Canada) a déjà reçu l'homologation pour la même indication et est aussi utilisé hors indication dans le traitement d'autres types de douleur localisée. Ces deux timbres sont disponibles sur ordonnance seulement. Des timbres de lidocaïne à 4 % (*Aspercreme*, *IcyHot* et autres; non homologué au Canada – au Canada, *Aspercreme* contient du salicylate de trolamine) sont offerts en vente libre pour traiter la douleur au dos, à la nuque, aux épaules et aux articulations.

NÉVRALGIE POSTZOSTÉRIENNE – Quelque 20 à 30 % de patients de ≥ 60 ans souffrant de zona développent une NPZ, et la douleur peut persister des mois, voire des années après la disparition de l'éruption zostérienne[1-3].

La gabapentine (*Neurontin* et autres)[4], la prégabaline (*Lyrica*; et génériques au Canada), les timbres de lidocaïne à 5 % et les timbres de capsaïcine à 8 % (*Qutenza*; non homologué au Canada)[5] sont homologués par la FDA pour le traitement de la douleur associée à la NPZ. Les antidépresseurs tricycliques tels l'amitriptyline et la nortriptyline sont utilisés hors indication. Les analgésiques opioïdes sont utilisés pour traiter la douleur modérée à intense associée à la NPZ.

PHARMACOCINÉTIQUE – *ZTlido* et *Lidoderm* sont considérés être bioéquivalents. La biodisponibilité de *ZTlido* est plus grande que celle de *Lidoderm*, ce qui permet d'utiliser des timbres de moins forte teneur (1,8 c. 5 %). Dans une étude transversale à dose unique menée auprès de 54 volontaires adultes en bonne santé, l'exposition à la lidocaïne (ASC) et le pic des concentrations sériques (C_{max}) sous *ZTlido* se situaient dans la fourchette des 80-125 % requise pour confirmer la bioéquivalence avec *Lidoderm*[6].

ESSAIS CLINIQUES – La FDA n'a exigé aucune nouvelle étude clinique pour homologuer *ZTlido*; l'homologation s'est appuyée sur des études ayant démontré l'efficacité de *Lidoderm* dans le traitement de la douleur liée à la NPZ.

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Anesthésique local de type amide
Présentation	Timbre à 1,8 %
Voie d'administration	Transdermique
T_{max}	~14 heures[1]
Métabolisme	Principalement hépatique
Demi-vie	1,5-2 heures (lidocaïne i.v.)
Élimination	Principalement dans l'urine (< 10 % sous forme inchangée)

1. Application de 3 timbres pendant 12 heures.

Une étude financée par le fabricant menée en mode ouvert et disponible seulement sous forme de résumé, a comparé l'adhésion à la peau de *ZTlido* à celle de *Lidoderm* auprès de 44 adultes en bonne santé. Après 12 heures, le pourcentage moyen d'adhésion de chaque timbre *ZTlido* était supérieur à celui des timbres *Lidoderm* (91 c. 64 %)[7].

EFFETS INDÉSIRABLES – Les réactions au point d'application, y compris irritation, érythème et démangeaisons sont fréquentes à l'emploi des timbres de lidocaïne; elles sont généralement légères et disparaissent après quelques minutes ou quelques heures.

L'exposition excessive à la lidocaïne est probable si les timbres sont mal utilisés, manipulés incorrectement, appliqués sur la peau lésée ou enflammée, ou s'ils sont chauffés. Les enfants et les animaux de compagnie peuvent manifester des réactions indésirables après avoir accidentellement touché ou mâché un timbre neuf ou usagé. La méthémoglobinémie a été rapportée après l'utilisation d'anesthésiques locaux, y compris la lidocaïne. Les patients qui présentent un historique de sensibilité aux dérivés de l'acide para-aminobenzoïque (PABA) pourraient aussi être sensibles à la lidocaïne.

Les patients atteints d'insuffisance hépatique grave présentent un risque élevé de toxicité à la lidocaïne. La surdose de lidocaïne cause des crises convulsives, le coma, des arythmies cardiaques et le décès.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – *ZTlido* augmenterait la toxicité d'autres antiarythmiques de classe I tels que la

Tableau 2. Quelques médicaments contre la névralgie postzostérienne

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U.[1]	Coût au Canada[11]
Lidocaïne – générique	timbre à 5 %[2]	1-3 timbres appliqués q24 h (appliqué 12 h, retiré 12 h)	230,10 $	N.H.C.
Lidoderm (Endo)[3]			545,10	N.H.C.
ZTlido (Scilex)[3]	timbre à 1,8 %[2]	1-3 timbres appliqués q24 h (appliqué 12 h, retiré 12 h)	269,40	N.H.C.
Diverses marques (en vente libre)	timbre à 4 %[4]	Voir référence 5	8,20[6]	N.H.C.
Gabapentine – générique	co. à 100, 300, 400, 600, 800 mg	600 mg PO 3 f.p.j.[7]	39,60	18,20 $
Neurontin (Pfizer)			954,00	208,60
libération prolongée				
Gralise (Assertio)	co. ER à 300, 600 mg	1800 mg PO 1 f.p.j.[8]	764,10	N.H.C.
Gabapentine énacarbil – *Horizant* (GSK)	co. ER à 300, 600 mg	600 mg PO 2 f.p.j.[9]	777,00	N.H.C.
Prégabaline – générique	caps. à 25, 50, 75, 100, 150, 200, 225, 300 mg	150-300 mg/jour en 2 ou 3 doses fractionnées	N.D.	18,00
Lyrica (Pfizer)			491,40	110,00
Capsaïcine – *Qutenza* (Averitas)	timbre à 8 %[2]	1-4 timbres appliqués q3 mois (appliqué 60 min)	837,50[10]	N.H.C.

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

1. 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 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 mars 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
2. En boîtes de 30 timbres.
3. *Lidoderm* et *ZTlido* sont bioéquivalents.
4. Certains timbres en vente libre contiennent aussi du menthol.
5. Non homologué par la FDA dans le traitement de la névralgie postzostérienne. Les timbres de lidocaïne à 4 % sont homologués exclusivement pour le traitement de la douleur au dos, à la nuque, aux épaules et aux articulations.
6. Prix pour 5 timbres génériques chez cvs.com. Consulté le 13 mars 2019.
7. La dose doit être progressivement augmentée selon le calendrier suivant pour atteindre 600 mg 3 fois par jour : 300 mg 1 fois par jour (jour 1), 300 mg 2 fois par jour (jour 2), 300 mg 3 fois par jour (jour 3) et 600 mg 3 fois par jour par la suite.
8. La dose doit être progressivement augmentée selon le calendrier suivant pour atteindre 1800 mg 1 fois par jour avec le repas du soir (toutes les doses sont uniquotidiennes) : 300 mg (jour 1), 600 mg (jour 2), 900 mg (jours 3-6), 1200 mg (jours 7-10), 1500 mg (jours 11-14) et 1800 mg (jour 15).
9. La dose initiale est de 600 mg 1 fois par jour le matin pendant 3 jours, suivie de 600 mg 2 fois par jour au jour 4.
10. Prix d'un timbre, suffisant pour un traitement de 3 mois à la dose recommandée la plus faible.
11. 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 habituelle la plus faible chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, mars 2019).

mexilétine et la tocaïnide (non homologuée au Canada). L'emploi de *ZTlido* avec d'autres anesthésiques locaux peut avoir des effets additifs. L'emploi concomitant d'anesthésiques locaux comme *ZTlido* et d'autres médicaments pouvant causer la méthémoglobinémie (y compris les dérivés nitrés, les sulfamidés et les antimalariques) peut augmenter le risque de méthémoglobinémie.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – L'administration de fortes doses de lidocaïne à des rates gravides pendant l'organogenèse a réduit le poids des fœtus. Le recours à la lidocaïne pour l'analgésie neuraxiale durant l'accouchement n'est pas associé à des effets indésirables fœtaux. L'administration épidurale de lidocaïne à 1,5 % chez 22 parturientes n'a pas produit d'effets sur le comportement néonatal évalué par l'échelle ENNS (*early neonatal neurobehavioral scale*).

De faibles concentrations de lidocaïne ont été détectées dans le plasma humain à l'emploi de *ZTlido*. La lidocaïne est sécrétée dans le lait maternel et est ingérée par le nourrisson allaité.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Chaque timbre *ZTlido* à 1,8 % contient 36 mg de lidocaïne (les timbres *Lidoderm* en contiennent 700 mg). Les timbres doivent être appliqués sur la région la plus douloureuse du visage ou du corps (seulement sur une peau intacte en évitant tout contact avec les yeux) et peuvent rester en place pendant jusqu'à 12 heures sur une période de 24 heures. Les timbres peuvent être coupés en morceaux plus petits selon les besoins avant de retirer la pellicule protectrice. Trois timbres au maximum peuvent être appliqués à la fois. Selon le fabricant, *ZTlido* peut être utilisé durant un effort modéré pendant jusqu'à 30 minutes. Il faut éviter l'application de chaleur externe sur les timbres et le contact avec de l'eau durant le port des timbres. Les patients doivent savoir qu'il est nécessaire de se laver les mains immédiatement après avoir appliqué les timbres.

CONCLUSION – Le timbre de lidocaïne à 1,8 % (*ZTlido*; non homologué au Canada) est bioéquivalent au timbre de lidocaïne à 5 % (*Lidoderm* et génériques; non homologué au Canada). Reste à déterminer comment ils se comparent dans le traitement de la douleur liée à la névralgie postzostérienne (NPZ), et on ignore si les patients obtiennent un soulagement comparable de la douleur avec les timbres de lidocaïne en vente libre, qui sont moins coûteux. Selon le fabricant, l'adhésion à la peau du timbre *ZTlido* est supérieure à celle de *Lidoderm*. ■

1. RW Johnson et AS Rice. Clinical practice. Postherpetic neuralgia. N Engl J Med 2014; 371:1526.
2. JS Massengill et JL Kittredge. Practical considerations in the pharmacological treatment of postherpetic neuralgia for the primary care provider. J Pain Res 2014; 7:125.
3. T Mallick-Searle et coll. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology, and pain management pharmacology. J Multidiscip Healthc 2016; 9:447.
4. Gabapentine (Gralise) une fois par jour pour traiter les névralgies postherpétiques. Lettre Médicale 2011; 35:70.
5. Timbre transdermique de capsaïcine (Qutenza) contre la névralgie postherpétiques. Lettre Médicale 2011; 35:18.
6. K Patel et coll. A randomized, comparative pharmacokinetic (PK) study of ZTlido lidocaine topical system 1.8% (36 mg) versus

Lidoderm lidocaine patch 5% (700 mg). Abstract 63. Présenté à la PainWeek Sept 4-8, 2018; Las Vegas, NV. Accessible à : https://doi.org/10.1080 /00325481.2018.151225. Consulté le 13 mars 2019.
7. J Gudin et coll. Adhesion performance of 3 lidocaine patch formulations. Abstract 46. Présenté à la PainWeek, Sept 4-8, 2018; Las Vegas, NV. Accessible à : https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1512253. Consulté le 13 mars 2019.

Sarécycline *(Seysara)* – Une autre tétracycline par voie orale contre l'acné

La sarécycline (*Seysara* – Allergan; non homologuée au Canada), une nouvelle tétracycline par voie orale, a reçu l'homologation de la FDA dans le traitement uniquotidien des lésions inflammatoires non nodulaires de l'acné modérée à sévère chez les patients de ≥ 9 ans.

TRAITEMENT STANDARD – Le traitement initial des lésions acnéiques enflammées consiste habituellement en peroxyde de benzoyle et/ou un rétinoïde topique, avec ou sans antibiotique topique comme l'érythromycine ou la clindamycine[1,2].

Pour l'acné inflammatoire modérée à sévère réfractaire au traitement d'association topique, il est recommandé d'ajouter une tétracycline par voie orale en raison de ses effets à la fois antibactériens et anti-inflammatoires. Le traitement par la doxycycline ou la minocycline, habituellement pendant 3-4 mois, est toutefois préférable[1,2]. L'antibiothérapie orale prolongée favorise la résistance bactérienne. Les tétracyclines causent des effets indésirables gastro-intestinaux, candidose vaginale et photosensibilité (plus fréquente sous la doxycycline que sous la minocycline). L'hyperpigmentation et des vertiges peuvent survenir sous la minocycline, et l'emploi prolongé a rarement été associé à des troubles auto-immuns et au lupus médicamenteux.

Le rétinoïde oral isotrétinoïne est le médicament le plus efficace dans le traitement de l'acné nodulokystique sévère, mais il s'accompagne d'effets indésirables graves.

SPECTRE D'ACTIVITÉ – La sarécycline, la doxycycline et la minocycline semblent être dotées d'une activité *in vitro* semblable contre *Cutibacterium acnes* (anciennement *Propionibacterium acnes*), le principal pathogène ciblé dans l'acné. Les trois médicaments semblent aussi être dotés d'une activité semblable contre les pathogènes cutanés Gram positifs fréquents, dont staphylocoques dorés sensibles et résistants à la méthicilline (SASM et SARM), *Staphylococcus epidermidis* et *Streptococcus pyogenes*. La sarécycline est moins active que la doxycycline ou la minocycline contre les bacilles entériques Gram négatifs tels qu'*Escherichia coli*, et elle pourrait théoriquement altérer dans une moindre mesure la flore intestinale normale[3].

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Antibiotique de la famille des tétracyclines
Présentation	Comprimés à 60, 100 et 150 mg
Voie d'administration	Orale
T_{max}	1,5-2 heures
Métabolisme	Minimal (< 15 %)
Demi-vie	21-22 heures
Élimination	Selles (43 %; 15 % sous forme inchangée) Urine (44 %; 25 % sous forme inchangée)

ESSAIS CLINIQUES – Pour homologuer la sarécycline, la FDA s'est appuyée sur les résultats de deux études de phase III à double insu ayant totalisé 2002 patients de 9 à 45 ans aux prises avec une acné du visage modérée à sévère (20 à 50 lésions inflammatoires, ≤ 100 lésions non inflammatoires, ≤ 2 nodules et score IGA [*Investigator's Global Assessment*] des lésions inflammatoires ≥ 3 sur une échelle de 0 à 4)[4]. Dans les deux études, les patients ont été répartis aléatoirement à la sarécycline à raison de 1,5 mg/kg ou à un placebo administrés une fois par jour pendant 12 semaines. Comparativement au placebo, la sarécycline a diminué la sévérité de l'acné du visage et le nombre de lésions inflammatoires (voir le Tableau 2). La sarécycline a aussi légèrement réduit le nombre de lésions non inflammatoires par rapport au placebo.

Tableau 2. Résultats des études cliniques à 12 semaines

Étude	Taux de réussite[1]	Lésions inflammatoires[2] (%)
Étude 1[3]		
Sarécycline (n = 483)	22 %[4]	15[4] (52 %)
Placebo (n = 485)	11 %	10 (35 %)
Étude 2[3]		
Sarécycline (n = 519)	23 %[4]	16[4] (51 %)
Placebo (n = 515)	15 %	11 (36 %)

1. Baisse de ≥ 2 points par rapport au départ et score IGA *(Investigator's Global Assessment)* de 0 (disparition des lésions) ou 1 (quasi disparition des lésions) sur une échelle de 0 à 4 (seules les lésions inflammatoires ont été évaluées). Coparamètre d'évaluation principal dans les deux études.
2. Réduction absolue moyenne du nombre de lésions inflammatoires par rapport au départ. Coparamètre d'évaluation principal dans les deux études.
3. A Moore et coll. J Drugs Dermatol 2018; 17:987.
4. $p < 0,05$ pour toutes les comparaisons c. placebo.

EFFETS INDÉSIRABLES – En général, la sarécycline a été bien tolérée dans les études cliniques. L'effet indésirable observé le plus fréquemment sous la sarécycline dans les deux études était les nausées (3,1 c. 2,0 % sous le placebo). Douleur abdominale, diarrhée, candidose vulvovaginale, étourdissements et photosensibilité sont survenus chez ≤ 1 % des patients sous le médicament.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Les tétracyclines et les rétinoïdes par voie orale augmentent la pression intracrânienne; l'administration concomitante peut causer un syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne; il faut donc l'éviter. La coadministration de sarécycline et de sous-salicylate de bismuth ou de produits contenant de l'aluminium, du calcium, du magnésium ou du fer peut significativement réduire l'absorption de la sarécycline. La sarécycline, à l'instar des autres tétracyclines, perturbe l'action bactéricide de la pénicilline.

Les tétracyclines pourraient réduire l'activité de la prothrombine, ce qui augmenterait le risque hémorragique

Tableau 3. Quelques tétracyclines par voie orale contre l'acné

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle[1]	Coût aux É.-U.[2]	Coût au Canada[9]
Doxycycline – générique	co., caps. à 20, 50, 100 mg[10]	50-100 mg 2 f.p.j.[3,4]	82,80 $	35,20 $[11]
libération retardée – générique	co. à 75, 100, 150 mg	150 mg 1 f.p.j.[3,5]	222,00	N.H.C.
Doryx (Mayne)	co. à 50, 200 mg		1066,50	N.H.C.
Doryx MPC	co. à 120 mg	120 mg 1 f.p.j.[3,5]	375,00	N.H.C.
Minocycline – générique	co., caps. à 50, 75, 100 mg[12]	50-100 mg 2 f.p.j.[3]	61,20	6,60
Minocin (Valeant)	caps. à 50 mg		300,00	N.H.C.
libération prolongée – générique	co. à 45, 55, 65, 80, 90, 105, 135 mg	1 mg/kg 1 f.p.j.[3]	759,90[6]	N.H.C.
Solodyn (Valeant)	co. à 55, 65, 80, 105, 115 mg		1219,10[6,7]	N.H.C.
Sarécycline – *Seysara* (Allergan)	co. à 60, 100 150 mg	60, 100, ou 150 mg 1 f.p.j.[3,8]	860,00[7]	N.H.C.

N.H.C. : non homologué au Canada; f.p.j. : fois par jour
1. Pour les patients de ≥ 9 ans.
2. 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 posologie habituelle la plus faible; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 mars 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
3. Un apport adéquat de liquide est recommandé pour réduire le risque d'irritation et d'ulcérations œsophagiennes.
4. La posologie sous-antimicrobienne de doxycycline (40 mg/jour) s'est aussi montrée efficace contre l'acné inflammatoire modérée (A Moore et coll. J Drugs Dermatol 2015; 14:581).
5. Chez les patients de < 45 kg, la dose d'entretien recommandée est de 2,2 mg/kg toutes les 12 heures pour *Doryx* et ses génériques, et de 2,6 mg/kg 1 ou 2 fois par jour pour *Doryx MPC*.
6. Prix pour un traitement de 30 jours à raison de 65 mg 1 fois par jour.
7. Le prix est le même pour toutes les concentrations.
8. La posologie est basée sur le poids corporel (33-54 kg : 60 mg; 55-84 kg : 100 mg; 85-136 kg : 150 mg).
9. 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 posologie habituelle la plus faible en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, mars 2019).
10. Seuls les comprimés et capsules à 100 mg sont commercialisés au Canada.
11. Prix pour la dose de 100 mg 2 fois par jour.
12. Seules les capsules à 100 mg sont commercialisées au Canada.

chez les patients sous anticoagulothérapie. La sarécycline est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp) et pourrait augmenter les concentrations sériques des substrats de la P-gp, comme la digoxine.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Prises pendant la grossesse, les tétracyclines, y compris la sarécycline, peuvent nuire au fœtus et inhiber de manière réversible la croissance osseuse. Elles sont excrétées dans le lait maternel et affectent le développement osseux des nourrissons allaités. L'utilisation des tétracyclines pendant la période de développement de la dentition décolore les dents de manière permanente (deuxième et troisième trimestres de la grossesse, enfants de ≤ 8 ans). Elles ne doivent pas être administrées pendant la grossesse ou l'allaitement, ni chez les enfants de ≤ 8 ans.

L'administration à des rats mâles de sarécycline à des doses 8 fois supérieures à la dose recommandée chez l'homme a affecté la spermatogenèse. La sarécycline ne doit pas être utilisée par les hommes qui souhaitent concevoir un enfant.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – La sarécycline est présentée en comprimés à 60, 100 et 150 mg. La dose recommandée est d'un comprimé à la teneur appropriée une fois par jour, en fonction du poids corporel (33-54 kg : 60 mg; 55-84 kg : 100 mg; 85-136 kg : 150 mg). Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, mais ils doivent être avalés avec un liquide afin de prévenir l'irritation et les ulcères de l'œsophage. Le fabricant de la sarécycline recommande que les patients traités par ce médicament limitent ou évitent l'exposition aux rayons naturels ou artificiels du soleil et qu'ils utilisent un écran solaire durant leurs activités de plein air.

CONCLUSION – La sarécycline (*Seysara*; non homologuée au Canada), un antibiotique de la famille des tétracyclines à administration orale uniquotidienne, semble être légèrement efficace pour réduire les lésions inflammatoires chez les patients atteints d'acné non nodulaire modérée à sévère. Son efficacité dans cette indication n'a pas été comparée à celle de la doxycycline ou de la minocycline. La sarécycline semble causer un faible taux d'effets indésirables gastro-intestinaux et de candidose vaginale, mais elle est coûteuse. ■

1. Médicaments pour traiter l'acné. Lettre Médicale 2016; 39:145.
2. AL Zaenglein et coll. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol 2016; 74:945.
3. G Zhanel et coll. Microbiological profile of sarecycline, a novel targeted spectrum tetracycline for the treatment of acne vulgaris. Antimicrob Agents Chemother 2018; 63:e01297-18.
4. A Moore et coll. Once-daily oral sarecycline 1.5 mg/kg/day is effective for moderate to severe acne vulgaris: results from two identically designed, phase 3, randomized, double-blind clinical trials. J Drugs Dermatol 2018; 17:987.

Réactivité croisée aux sulfamidés

Un lecteur a demandé pourquoi la monographie de l'inhibiteur sélectif de la COX-2 célécoxib (*Celebrex* et génériques), qui contient une fraction sulfamide, indique que le médicament est contre-indiqué chez les patients allergiques aux sulfamidés, alors que la monographie d'autres sulfamidés recommande la prudence, voire aucune mesure de précaution. Le concept de réactivité croisée entre sulfamidés, en particulier entre les sulfamidés antibactériens et non antibactériens, est controversé depuis de nombreuses années.

SULFAMIDÉS – Les sulfamidés antibactériens tels que le sulfaméthoxazole (association triméthoprime/sulfaméthoxazole [TMP/SMX]; *Bactrim* [non commercialisé au Canada], *Septra* et autres), la sulfadiazine et la

Tableau 1. Quelques sulfamidés non antibiotiques

Classe	Médicaments
Antirétroviraux	Darunavir, fosamprénavir, tipranavir
Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique	Acétazolamide, brinzolamide, dorzolamide, méthazolamide
Inhibiteurs de la COX-2	Célécoxib
Diurétiques de l'anse	Bumétanide, furosémide, torsémide*
Sulfonylurées	Glimépiride, glipizide, glyburide
Diurétiques thiazidiques	Chlorothiazide*, chlorthalidone, hydrochlorothiazide, indapamide, métolazone
Triptans[1]	Almotriptan, élétriptan, frovatriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, zolmitriptan
Autres	Sulfasalazine[2], tamsulosine, zonisamide*

* Non homologué au Canada
1. Les triptans contiennent un groupement sulfonyle, qui est structurellement différent des sulfamidés. L'almotriptan est le seul triptan pour lequel la monographie recommande la prudence à son emploi chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue aux sulfamidés.
2. La sulfasalazine est partiellement métabolisée en sulfapyridine antibactérienne.

sulfapyridine (non commercialisée au Canada) sont des dérivés du sulfanilamide. Les sulfamidés antibactériens ou non (voir le Tableau 1) contiennent une fraction sulfamide (SO_2HN_2), mais la plupart des sulfamidés non antibactériens ne contiennent pas les deux caractéristiques structurelles des sulfamidés antibactériens qui sont associées aux réactions d'hypersensibilité : un groupement arylamine en position N4 sur la fraction sulfamide et un cycle azoté de 5 à 6 atomes liés à l'azote en position N1 de la fraction sulfamide[1-3].

RÉACTIONS ALLERGIQUES – Quelque 2 à 3 % de la population générale sont allergiques aux antibiotiques sulfamidés (ce taux est supérieur chez les patients infectés par le VIH). Les réactions d'hypersensibilité aux sulfamidés se caractérisent habituellement par une fièvre et/ou une éruption maculopapuleuse apparaissant 7 à 14 jours après le début du traitement. Les réactions médiées par les IgE (p. ex. urticaire, anaphylaxie) et les autres réactions graves comme le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique et les éruptions d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'éosinophilie et de symptômes généraux (syndromes DRESS) sont peu fréquentes. Les sulfamidés non antibactériens ont moins tendance que les sulfamidés antibiotiques à causer des réactions graves. Il n'existe pas de méthode validée pour confirmer une allergie aux sulfamidés[4,5].

RAPPORTS DE CAS – En général, les rapports de cas ont fourni des données contradictoires et aucune donnée probante sur l'existence d'une réactivité croisée entre sulfamidés. Le célécoxib a été associé à des réactions allergiques, mais aucun rapport de cas n'a confirmé une réelle réactivité croisée entre le célécoxib et les autres sulfamidés[3,6].

ESSAIS CLINIQUES – Aucune étude prospective, à répartition aléatoire et contrôlée n'a été menée auprès de patients qui ont présenté des réactions allergiques avérées aux sulfamidés antibiotiques pour évaluer le potentiel de réactivité croisée avec les sulfamidés non antibactériens.

Une analyse de données obtenues auprès de 135 patients qui présentaient un historique de réactions d'hypersensibilité aux sulfamidés et qui étaient inscrits à des études cliniques sur l'arthrite a montré que l'incidence des réactions allergiques était *grosso modo* la même, que les patients aient reçu le célécoxib, un AINS non sulfamidé ou un placebo[7].

Dans une étude prospective, 28 patients ayant rapporté une allergie aux sulfamidés antibiotiques ont été soumis à une provocation orale au célécoxib. Aucune réaction allergique n'a été observée. Sur les 6 patients qui étaient allergiques aux sulfamidés (allergie déterminée par des méthodes expérimentales) avant la provocation, 5 on continué de prendre le célécoxib après la provocation sans présenter de réaction allergique[8].

Dans une vaste étude de cohorte rétrospective qui comptait environ 20 000 patients ayant reçu un sulfamidé antibiotique (98,4 % avaient reçu le TMP/SMX), les patients qui avaient rapporté une réaction allergique dans les 30 jours suivant la prise du sulfamidé antibiotique, puis qui avaient reçu ≥ 60 jours plus tard une ordonnance de sulfamidé non antibactérien (surtout un diurétique ou un agent hypoglycémiant oral; aucun n'a reçu le célécoxib) avaient une incidence plus élevée de réactions à un sulfamidé non antibactérien que des patients qui n'avaient pas rapporté une réaction à un sulfamidé antibiotique (9,9 c. 1,6 %). Cependant, chez les patients qui avaient déjà présenté une allergie aux sulfamidés, le risque de réaction allergique à une pénicilline prise ultérieurement était encore plus élevé (14 %). Les auteurs ont conclu que bien qu'une allergie aux sulfamidés antibiotiques soit un facteur de risque de réaction allergique subséquente à un sulfamidé non antibactérien, une prédisposition générale aux réactions allergiques serait l'explication la plus probable plutôt qu'une réactivité croisée aux médicaments contenant une fraction sulfamide[9].

Une revue rétrospective de 8 ans portant sur des dossiers hospitaliers a montré que parmi 215 patients hospitalisés ou non ayant un historique d'allergie aux sulfamidés antibiotiques qui avaient reçu 1 à 3 sulfamidés non antibactériens, seules 4 réactions indésirables non graves ont été rapportées (au glyburide, au sumatriptan, au furosémide et au célécoxib) et 80 % des ordonnances ont été renouvelées au moins une fois[10].

Une étude observationnelle prospective a été menée auprès de 94 patients hospitalisés pour antécédents rapportés d'allergie aux sulfamidés (45 % étaient allergiques au TMP/SMX). Avant l'admission, 43 % avaient pris un sulfamidé non antibactérien en ambulatoire pendant une moyenne de 6,2 ans sans aucune réaction allergique (principalement des ordonnances de furosémide, d'hydrochlorothiazide, d'une sulfonylurée ou de célécoxib). Un 10 % supplémentaire de patients ont reçu un sulfamidé non antibactérien durant l'hospitalisation, sans qu'aucune réaction allergique ne soit rapportée[11].

CONCLUSION – Les différences structurelles entre les sulfamidés antibiotiques comme le sulfaméthoxazole et les sulfamidés non antibactériens comme le célécoxib (*Celebrex* et génériques), et les données tirées des études cliniques laissent croire à l'improbabilité d'une réactivité croisée, mais les patients qui présentent un historique de réactions allergiques à un sulfamidé antibiotique pourraient avoir une prédisposition générale aux réactions allergiques. Il n'est pas nécessaire d'éviter systématiquement les sulfamidés non antibactériens chez les patients ayant présenté une réaction allergique à un sulfamidé antibiotique. ■

1. CC Brackett et coll. Likelihood and mechanisms of cross-allergenicity between sulfonamide antibiotics and other drugs containing a sulfonamide functional group. Pharmacotherapy 2004;24:856.
2. DF Lehmann. The metabolic rationale for a lack of cross-reactivity between sulfonamide antimicrobials and other sulfonamide-containing drugs. Drug Metab Lett 2012; 6:129.
3. NR Wulf et KA Matuszewski. Sulfonamide cross-reactivity: is there evidence to support broad cross-allergenicity? Am J Health Syst Pharm 2013; 70:1483.
4. B Schnyder et WJ Pichler. Allergy to sulfonamides. J Allergy Clin Immunol 2013; 131:256.
5. D Ponka. Approach to managing patients with sulfa allergy: use of antibiotics and nonantibiotic sulfonamides. Can Fam Physician 2006; 52:1434.
6. S Knowles et coll. Should celecoxib be contraindicated in patients who are allergic to sulfonamides? Revisiting the meaning of 'sulfa' allergy. Drug Saf 2001; 24:239.
7. R Patterson et coll. Immunologic tolerability profile of celecoxib. Clin Ther 1999; 21:2065.
8. LE Shapiro et coll. Safety of celecoxib in individuals allergic to sulfonamide: a pilot study. Drug Saf 2003; 26:187.
9. BL Stromet coll. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. N Engl J Med 2003; 349:1628.
10. M Morgan et coll. Patients with sulfonamide antimicrobial allergy. J Allergy Clin Immunol 2004; 113(2)suppl:S180 Abstract 619.
11. BA Hemstreet et RL Page. Sulfonamide allergies and outcomes related to use of potentially cross-reactive drugs in hospitalized patients. Pharmacotherapy 2006; 26:551.

Desmopressine (*Nocdurna* et *Noctiva*) contre la polyurie nocturne

La FDA a homologué l'acétate de desmopressine en comprimés sublinguaux (*Nocdurna* – Ferring; non homologué au Canada) et en vaporisateur nasal (*Noctiva* – Avadel; non homologué au Canada) pour le traitement de la nycturie secondaire à la polyurie nocturne chez les adultes qui vont uriner ≥ 2 fois par nuit. *Nocdurna* et *Noctiva* sont les deux premiers produits à avoir reçu l'homologation aux États-Unis dans cette indication. Des vaporisateurs nasaux et comprimés oraux à plus forte concentration de desmopressine (*DDAVP* et autres) sont commercialisés depuis des années pour le traitement du diabète insipide et de l'énurésie nocturne primaire (pipi au lit chez les enfants). En 2007, l'indication pour l'énurésie nocturne primaire a été supprimée de la monographie des présentations en vaporisateur nasal puisque leur emploi avait causé 61 cas de crises convulsives liées à l'hyponatrémie, dont deux se sont soldés par le décès.

POLYURIE NOCTURNE – Dans les études cliniques ayant porté sur *Nocdurna* et *Noctiva*, la polyurie nocturne était définie comme la production d'urine au-delà de 33 % du volume d'urine total sur 24 heures. La prise en charge initiale consiste en thérapie comportementale, tel réduire la consommation de liquides le soir et aller uriner avant de se coucher. Le traitement pharmacologique consiste en l'emploi hors indication et à heure fixe de diurétiques de l'anse et de desmopressine[1,2].

MODE D'ACTION – Desmopressine, l'analogue synthétique de la vasopressine (hormone antidiurétique), se lie sélectivement aux récepteurs 2 de la vasopressine dans les reins, ce qui stimule la réabsorption hydrique et réduit la production d'urine.

Tableau 1. Pharmacologie

	Nocdurna	*Noctiva*
Classe	Analogue de la vasopressine	Analogue de la vasopressine
Présentation	Comprimés sublinguaux à 27,7, 55,3 µg d'acétate de desmopressine[1] SL	Vaporisateur de 0,83, 1,66 µg d'acétate de desmopressine[2] (flacons de 3,5 mL)
Voie d'administration	Sublinguale	Nasale
T_{max}	n.d.	0,25 h (dose de 0,83 µg) 0,75 h (dose de 1,66 µg)
Élimination	Principalement dans l'urine	Principalement dans l'urine
Demi-vie	2,8 h[3]	2,8 h[3]

n.d. : non déterminé.
1. Équivalent à respectivement 25 et 50 µg de desmopressine.
2. Équivalent à respectivement 0,75 et 1,5 µg de desmopressine.
3. La demi-vie est 3-4 fois plus longue chez les patients dont le débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) est < 50 mL/min/1,73 m²

ESSAIS CLINIQUES – Dans une étude à double insu, 261 femmes de ≥ 18 ans atteintes de polyurie nocturne et ≥ 2 mictions par nuit ont été réparties aléatoirement à la desmopressine **sublinguale** à 25 µg ou à un placebo une fois par jour pendant 3 mois[3]. Dans une deuxième étude, 385 hommes de ≥ 18 ans atteints de polyurie nocturne et ≥ 2 mictions par nuit ont été répartis aléatoirement à la desmopressine **sublinguale** à 50 ou 75 µg ou à un placebo une fois par jour pendant 3 mois[4]. Dans les deux études, la desmopressine a significativement réduit le nombre moyen de mictions nocturnes comparativement au placebo. Par rapport au groupe placebo, un nombre significativement plus élevé de patients du groupe desmopressine ont obtenu une réduction ≥ 33 % du nombre moyen de mictions par nuit par rapport aux valeurs initiales (voir le Tableau 2).

Dans deux études à double insu, un total de 1333 patients de ≥ 50 ans atteints de polyurie nocturne et ≥ 2 mictions

Tableau 2. Résultats de quelques études cliniques portant sur la desmopressine[1]

Schéma thérapeutique[2]	Mictions nocturnes[3]	Taux de réponse[4]
Administration sublinguale *(Nocdurna)*		
PK Sand et coll.[5] (N = 261)		
Desmopressine à 25 µg	-1,5	76 %
Placebo	-1,2	64 %
JP Weiss et coll.[6] (N = 385)		
Desmopressine à 50 ou 75 µg	-1,3	67 %
Placebo	-0,9	50 %
Administration intranasale *(Noctiva)*		
J Kaminetsky et coll.[7] (N = 1333)		
Desmopressine à 0,75 µg	-1,4	38 %
Desmopressine à 1,5 µg	-1,5	49 %
Placebo	-1,2	30 %

1. Tous les résultats étaient statistiquement significatifs; $p < 0,05$ c. placebo.
2. La desmopressine ou le placebo ont été administrés une fois par jour.
3. Variation du nombre moyen de mictions nocturnes par rapport au départ.
4. Pourcentage de patients ayant obtenu une réduction ≥ 33 % du nombre moyen de mictions nocturnes sous *Nocdurna* ou une réduction ≥ 50 % sous *Noctiva* par rapport au départ.
5. L'étude a inclus seulement des femmes. PK Sand et coll. J Urol 2013; 190:958.
6. L'étude a inclus seulement des hommes. JP Weiss et coll. J Urol 2013; 190:965.
7. Résultats d'une analyse groupée de deux études à répartition aléatoire et contrôlées. J Kaminetsky et coll. J Urol 2018; 200:604.

par nuit ont été répartis aléatoirement à la desmopressine **intranasale** à 0,75 ou 1,5 µg ou à un placebo une fois par jour pendant 12 semaines. Les deux doses de desmopressine ont significativement réduit le nombre moyen de mictions nocturnes comparativement au placebo. Par rapport au groupe placebo, un nombre significativement plus élevé de patients du groupe desmopressine ont obtenu une réduction ≥ 50 % du nombre moyen de mictions par nuit par rapport aux valeurs initiales (voir le Tableau 2)[5].

EFFETS INDÉSIRABLES – En général, la desmopressine a été bien tolérée dans le cadre des études cliniques, mais elle peut causer l'hyponatrémie grave et potentiellement mortelle; il faut mesurer les concentrations sériques de calcium avant d'instaurer le traitement, puis une semaine et un mois après le début du traitement ou d'une augmentation de la dose, et périodiquement par la suite. Il est recommandé de surveiller plus étroitement les patients de ≥ 65 ans.

Dans les études cliniques, sécheresse buccale, céphalée et étourdissements sont survenus à l'emploi des **comprimés sublinguaux** de desmopressine. Gêne nasale, rhinopharyngite, congestion nasale, éternuements, épistaxis, bronchite, hypertension, dorsalgies et étourdissements ont été rapportés avec le nouveau **vaporisateur nasal** de desmopressine.

CONTRE-INDICATIONS – La desmopressine est contre-indiquée chez les patients qui présentent un risque accru d'hyponatrémie, comme ceux sous traitement par un diurétique de l'anse ou des corticostéroïdes, qui présentent des symptômes de polydipsie, qui ont un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 50 mL/min/1,73 m^2, qui sont atteints d'un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ou d'autres problèmes capables de causer un déséquilibre hydroélectrolytique, ou qui sont atteints d'insuffisance cardiaque ou d'hypertension artérielle non maîtrisée. En outre, le médicament n'est pas recommandé chez les patients à risque d'hypertension intracrânienne ou qui présentent des antécédents de rétention urinaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – L'emploi concomitant de médicaments pouvant causer un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, comme les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), la chlorpromazine, les analgésiques opioïdes, les diurétiques thiazidiques, les AINS, les sulfonylurées, la lamotrigine, le chlorpropamide et la carbamazépine, augmente le risque d'hyponatrémie; il faut surveiller la concentration sérique du sodium plus fréquemment si ces médicaments sont utilisés en concomitance avec la desmopressine.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Il n'existe pas de données relatives à l'emploi de la desmopressine chez les femmes enceintes. Aucun effet indésirable sur le développement néonatal de petits de rates et de lapines exposées à de fortes doses d'acétate de desmopressine n'a été observé.

La desmopressine est détectée dans le lait maternel. Il n'existe pas de données relatives aux effets de la desmopressine sur le nourrisson allaité ni à la production de lait.

POSOLOGIE ET COÛT – La desmopressine doit être utilisée seulement après confirmation de la polyurie nocturne par une cueillette des urines sur 24 heures.

Nocdurna est présenté en **comprimés sublinguaux** contenant 27,7 ou 55,3 µg d'acétate de desmopressine. La dose recommandée est d'un comprimé (à 27,7 µg chez les femmes et à 55,3 µg chez les hommes) par voie sublinguale une fois par jour avant le coucher, sans eau. La dose recommandée chez les femmes est plus faible que celle des hommes puisque, dans le cadre des études cliniques, l'incidence d'hyponatrémie était plus élevée sous la dose de 55,3 µg chez les femmes. L'apport hydrique doit être limité entre une heure avant la prise du médicament et 8 heures après. Le prix pour un traitement de 30 jours par une des deux doses du médicament est de 420 $US[6].

Noctiva est présenté en flacons de 3,5 mL contenant 0,83 ou 1,66 µg d'acétate de desmopressine par pulvérisation. (Certains des anciens vaporisateurs plus fortement dosés administrent 10 µg du médicament par pulvérisation.) La dose recommandée d'acétate de desmopressine **intranasale** chez les patients de < 65 ans exempts d'un risque accru d'hyponatrémie est de 1,66 µg en une seule pulvérisation dans une narine environ 30 minutes avant le coucher. Chez les patients de ≥ 65 ans ou les patients à risque d'hyponatrémie, la dose recommandée est de 0,83 µg en une seule pulvérisation dans une narine environ 30 minutes avant le coucher; la dose peut passer à 1,66 µg après 7 jours au besoin pourvu que les concentrations sériques de sodium se sont maintenues dans les limites de la normale à la dose de 0,83 µg. Avant d'utiliser le vaporisateur nasal pour la première fois, il doit être amorcé en le pompant 5 fois; il doit être réamorcé en le pompant 2 fois s'il n'a pas été utilisé pendant > 3 jours.

Noctiva contient un excipient qui favorise l'absorption de la desmopressine dans la muqueuse nasale. Les patients doivent savoir qu'il ne faut pas utiliser deux pulvérisations du vaporisateur à 0,83 µg pour obtenir une dose de 1,66 µg puisqu'ils recevraient également deux doses du potentialisateur de l'absorption, ce qui entraînerait un taux sérique plus élevé de desmopressine et augmenterait le risque d'hyponatrémie. En conséquence, les patients qui passent à la dose plus élevée doivent se procurer un nouveau flacon de *Noctiva*. Le prix d'un flacon de 30 doses de l'une ou l'autre des deux concentrations est de 425 $US[6].

CONCLUSION – Les comprimés sublinguaux (*Nocdurna*; non homologué au Canada) et le vaporisateur nasal (*Noctiva*; non homologué au Canada) d'acétate de desmopressine semblent être légèrement plus efficaces qu'un placebo pour réduire le nombre de mictions nocturnes chez les patients atteints de polyurie nocturne. Les deux préparations ont le potentiel de causer l'hyponatrémie pouvant être mortelle. ■

1. M Oelke et coll. A practical approach to the management of nocturia. Int J Clin Pract 2017 October 5 (epub).
2. CG Kowalik et coll. Nocturia: evaluation and current management strategies. Rev Urol 2018; 20:1.
3. PK Sand et coll. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in women with nocturia: results. J Urol 2013; 190:958.
4. JP Weiss et coll. Efficacy and safety of low dose desmopressin orally disintegrating tablet in men with nocturia: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group study. J Urol 2013; 190:965.
5. J Kaminetsky et coll. Efficacy and safety of SER120 nasal spray in patients with nocturia: pooled analysis of 2 randomized, double-blind, placebo controlled, phase 3 trials. J Urol 2018; 200:604.
6. 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 mars 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

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

EN BREF

Hypersensibilité à l'érénumab *(Aimovig)*

La FDA a donné son aval aux modifications de la monographie de l'anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur du peptide lié au gène de la calcitonine (GCRP) érénumab-aooe *(Aimovig)*[1] en injections mensuelles sous-cutanées ayant été homologué en 2018 en prévention de la migraine. La nouvelle monographie contient une mise en garde sur les réactions d'hypersensibilité, y compris éruptions cutanées, œdème de Quincke et anaphylaxie ayant été rapportées dans le cadre de la pharmacovigilance.

Selon la monographie, la plupart de ces réactions n'étaient pas graves et sont survenues dans les heures suivant l'administration du médicament, mais certaines se sont produites plus d'une semaine plus tard. Comme le signalement de ces réactions se fait sur une base volontaire, il est impossible de déterminer leur incidence réelle ou de confirmer un lien de causalité. Des réactions d'hypersensibilité, y compris éruptions cutanées, urticaire et dyspnée ont été rapportées dans le cadre des études cliniques avant l'homologation du frémanézumab-vfrm (*Ajovy*; non homologué au Canada) et du galcanézumab-gnlm (*Emgality*; non homologué au Canada), les deux autres inhibiteurs du GCRP ayant reçu l'homologation de la FDA[2]. En raison de la demi-vie prolongée de ces médicaments, les réactions d'hypersensibilité peuvent être prolongées. ■

1. Érénumab (Aimovig) en prévention de la migraine. Lettre Médicale 2018; 42:53.
2. Frémanézumab (Ajovy) et galcanézumab (Emgality) en prévention des migraines. Lettre Médicale 2018; 42:129.

À venir sous peu

- Médicaments contre l'insuffisance cardiaque
- Vaporisateur nasal d'eskétamine *(Spravato)* dans le traitement de la dépression réfractaire au traitement
- Prabotulinum toxine A *(Jeuveau)* contre les rides intersourcillières
- Médicaments en vente libre contre les allergies saisonnières
- Crème d'ozénoxacine *(Xepi)* dans le traitement de l'impétigo

The Medical Letter®

Continuing Medical Education Program

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:
Cynthia Covey has disclosed that her spouse is employed by a company that has pharmaceutical companies as clients and his work relates to the development of marketing materials for Merck, Pfizer, and BMS.
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. Review the efficacy and safety of the new lidocaine 1.8% patch *(ZTlido)* for treatment of postherpetic neuralgia.
2. Discuss the risk of cross-reactivity between antibacterial sulfonamides and nonantibacterial sulfonamides in a patient with an allergy to an antibacterial sulfonamide.
3. Review the efficacy and safety of sarecycline *(Seysara)* for treatment of inflammatory lesions of non-nodular moderate to severe acne.
4. Review the efficacy and safety of desmopressin sublingual tablets *(Nocdurna)* and nasal spray *(Noctiva)* for treatment of nocturnal polyuria.

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 1568 Questions

(Correspond to questions #51-60 in Comprehensive Exam #80, available July 2019)

***ZTlido* – A New Lidocaine Patch for Postherpetic Neuralgia**

1. Compared to the lidocaine 5% patch, the new 1.8% patch:
   a. results in higher lidocaine serum concentrations
   b. has a slower onset of action
   c. may adhere better
   d. all of the above

2. Patients at increased risk for lidocaine toxicity include those who have:
   a. a history of urticaria
   b. severe hepatic impairment
   c. severe renal impairment
   d. all of the above

Sarecycline *(Seysara)* – Another Oral Tetracycline for Acne

3. Compared to doxycycline, sarecycline is less active against:
   a. *Cutibacterium acnes*
   b. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*
   c. *Escherichia coli*
   d. all of the above

4. In clinical trials, 12 weeks of treatment with sarecycline reduced inflammatory lesion counts by about:
   a. 20%
   b. 30%
   c. 50%
   d. 70%

5. In clinical trials, the most common adverse effect of sarecycline was:
   a. photosensitivity
   b. vaginal candidiasis
   c. diarrhea
   d. nausea

Sulfonamide Cross-Reactivity

6. An allergic reaction to a nonantibacterial sulfonamide such as celecoxib in a patient with an allergy to sulfamethoxazole may be due to:
   a. both drugs having an arylamine group at the N4 position of the sulfonamide moiety
   b. both drugs having a 5- or 6-membered nitrogen-containing ring attached to the N1 nitrogen of the sulfonamide group
   c. a predisposition to drug-induced allergic reactions
   d. circulating IgE antibodies to sulfamethoxazole

7. Which of the following drugs is most likely to cause an allergic reaction in a patient with an allergy to sulfamethoxazole?
   a. sulfadiazine
   b. glipizide
   c. celecoxib
   d. furosemide

Desmopressin (*Nocdurna* and *Noctiva*) for Nocturnal Polyuria

8. In the clinical trials supporting FDA-approval of *Nocdurna* and *Noctiva*, nocturnal polyuria was defined as:
   a. waking up >2 times per night to void
   b. insomnia associated with waking up to void
   c. nighttime urine production exceeding 33% of total 24-hour urine volume
   d. adult enuresis

9. In the pivotal clinical trials, use of desmopressin reduced the mean number of voids per night compared to placebo by:
   a. <0.5
   b. 1
   c. 2
   d. 3

10. A 67-year-old man with heart failure taking enalapril, metoprolol, and furosemide complains that he gets up frequently during the night to urinate. In this patient, *Nocdurna*:
    a. should be dosed at 27.7 mcg once nightly
    b. should be taken with 8 ounces of water
    c. may increase the risk of hypernatremia
    d. is contraindicated

ACPE UPN: Per Issue Exam: 0379-0000-19-568-H01-P; Release: March 25, 2019, Expire: March 25, 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 recommendations 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 dommage-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
Télec.: 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 special pour les groupes d'abonnement.

Get Connected:

Copyright 2019. ISSN 1532-8120