

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 1

6 mai 2019

ML
1569

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Médicaments contre l'insuffisance cardiaque chronique	p. 1
Vaporisateur nasal d'eskétamine (<i>Spravato</i>) pour traiter la dépression réfractaire au traitement.....	p. 6

Message Important à propos du Copyright

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

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

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

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

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 1 (ML 1569)

6 mai 2019

ML
1569

DANS CE NUMÉRO

Médicaments contre l'insuffisance cardiaque chronique	p. 1
Vaporisateur nasal d'eskétamine (<i>Spravato</i>) pour traiter la dépression réfractaire au traitement.....	p. 6

► Médicaments contre l'insuffisance cardiaque chronique

TABLEAUX DANS CE NUMÉRO

Quelques médicaments dans le traitement de l'ICFer p. 4-5
Tableau développé : Quelques médicaments contre l'ICFer
(en anglais) [en ligne](#)

Les patients dont la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) est $\leq 40\%$ sont considérés être atteints d'insuffisance cardiaque (IC) à fraction d'éjection réduite (ICFer). Les patients dont la FEVG est $\geq 50\%$ et qui présentent des symptômes d'IC sont considérés être atteints d'IC à fraction d'éjection préservée (ICFep). Il existe peu de données probantes selon lesquelles la pharmacothérapie améliore les résultats cliniques chez les patients atteints d'ICFep¹.

Tous les patients atteints d'ICFer doivent recevoir un des médicaments ciblant le système rénine-angiotensine (SRA), soit un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (iECA), un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine-inhibiteur de la néprilysine (ARAIN). Ils doivent aussi recevoir un bêtabloquant et, en cas de surcharge volémique, un diurétique^{2,3}. La Société canadienne de cardiologie (SCC) recommande que tous les patients dont la FEVG est $< 40\%$ reçoivent la trithérapie par un iECA (ou un ARA si l'iECA n'est pas toléré), un bêtabloquant et un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM). Chez les patients qui demeurent symptomatiques (classe II-IV selon la NYHA) malgré la trithérapie par un iECA, un bêta-bloquant et un ARM, un ARAIN peut remplacer l'iECA.

INHIBITEURS DE L'ECA – Le traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (iECA) atténue les symptômes (généralement en 4 à 12 semaines), réduit l'incidence des hospitalisations et prolonge la survie des patients atteints d'ICFer. Il n'existe aucune donnée montrant qu'un iECA soit plus efficace qu'un autre dans le traitement de l'ICFer. Le foinopril et le périndopril ne sont pas homologués par la FDA dans le traitement de l'IC; ils sont par ailleurs homologués par Santé Canada dans le traitement de l'IC.

Posologie – Le traitement par un iECA doit être instauré à faible dose, laquelle est progressivement augmentée jusqu'à la posologie maximale tolérée, en ciblant les posologies maximales habituelles indiquées au Tableau 1.

Effets indésirables – Les effets indésirables les plus fréquents des iECA sont liés à la hausse du taux de bradykinine (toux et, moins fréquemment œdème, de Quincke), à la suppression de

Recommandations dans le traitement de l'ICFer^{1,2}

- Tous les patients atteints d'ICFer (FEVG $\leq 40\%$) doivent recevoir un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (iECA), un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine-inhibiteur de la néprilysine (ARAIN) et un bêtabloquant, à moins que ces médicaments soient contre-indiqués. La Société canadienne de cardiologie recommande que tous les patients dont la FEVG est $< 40\%$ reçoivent la trithérapie par un iECA (ou un ARA si l'iECA n'est pas toléré), un bêtabloquant et un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM).
- Un ARA est recommandé chez les patients qui ne tolèrent pas les iECA en raison de la toux ou d'un œdème de Quincke.
- Chez les patients atteints d'ICFer de classe II-IV selon la NYHA (classe II-III selon la NYHA aux É.-U.) qui tolèrent un iECA ou un ARA, il est recommandé de faire le remplacement par un ARAIN.
- Il faut ajouter un diurétique chez les patients en surcharge volémique. Les diurétiques de l'anse sont plus efficaces que les diurétiques thiazidiques.
- Chez les patients atteints d'ICFer de classe II-IV selon la NYHA et dont la FEVG est $\leq 35\%$, il faut ajouter un ARM. La Société canadienne de cardiologie recommande que tous les patients dont la FEVG est $< 40\%$ reçoivent un ARM, après l'instauration d'un iECA et d'un bêtabloquant.
- Chez les patients de race noire atteints d'ICFer de classe III-IV selon la NYHA symptomatique et persistante, il faut ajouter l'association hydralazine et dinitrate d'isosorbide.
- Chez les patients atteints d'ICFer chronique et stable de classe II-III selon la NYHA (FEVG $\leq 35\%$) qui demeurent symptomatiques en rythme sinusal avec fréquence cardiaque au repos ≥ 70 bpm malgré un traitement standard incluant un bêtabloquant à la dose maximale tolérée, l'ajout d'ivabradine peut être envisagé.
- La digoxine réduit les symptômes et le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, mais elle ne réduit pas la mortalité.

1. CW Yancy et coll. *Circulation* 2013; 118:e240.
2. CW Yancy et coll. *Circulation* 2017; 136:e137.

l'angiotensine II (hypotension et insuffisance rénale) et à la réduction de la production d'aldostérone (hyperkaliémie); la tension artérielle, la fonction rénale et la kaliémie doivent être surveillées. Les iECA doivent être utilisés avec prudence chez les patients dont la tension artérielle systolique est < 80 mm Hg, la créatinine sérique est $> 265 \mu\text{mol/L}$ (> 3 mg/dL), ou la kaliémie est > 5 mmol/L ($> 5,0$ mEq/L) ou qui présentent une sténose bilatérale de l'artère rénale. Ils doivent être évités chez les patients qui présentent des antécédents d'œdème de Quincke². L'œdème de Quincke a plus tendance à se produire chez les femmes et les patients de race noire.

Interactions médicamenteuse – Les iECA doivent être évités en concomitance avec un ARA ou un ARAIN. La coadministration des iECA et des diurétiques d'épargne potassique, du triméthoprim/sulfaméthoxazole ou d'autres médicaments qui élèvent les concentrations sériques de potassium augmente le risque d'hyperkaliémie. Les AINS réduiraient l'efficacité des iECA et augmenteraient le risque d'insuffisance rénale. L'emploi concomitant de lithium et d'un iECA augmente les concentrations sériques de lithium; la surveillance fréquente est recommandée. L'emploi en concomitance d'une thiopurine et d'un iECA peut causer la leucopénie et l'anémie. Le captopril est un substrat du CYP2D6; son emploi avec un inhibiteur du CYP2D6 en augmente les concentrations sériques⁴. Les comprimés de quinapril, qui contiennent du magnésium, réduisent les concentrations sériques des tétracyclines orales⁵.

ARA – Le traitement prolongé par un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) réduit les hospitalisations pour IC et la mortalité chez les patients atteints d'ICFer. Les ARA peuvent être utilisés chez les patients qui ne tolèrent pas les iECA en raison de la toux ou d'un œdème de Quincke et chez les patients déjà sous un ARA avant le diagnostic d'IC. Le candésartan et le valsartan sont les seuls ARA à avoir reçu l'homologation de Santé Canada et de la FDA dans le traitement de l'IC; le losartan est aussi grandement utilisé^{6,7}.

Posologie – Le traitement par un ARA doit être instauré à faible dose, laquelle est augmentée progressivement jusqu'à la dose maximale tolérée, qui est généralement atteinte en doublant la dose jusqu'à la dose quotidienne maximale habituelle (voir le Tableau 1).

Effets indésirables – Les ARA, tout comme les iECA, bloquent les effets de l'angiotensine II et causent l'hypotension, l'insuffisance rénale et l'hyperkaliémie, mais ils ne causent généralement pas la toux. Comme c'est le cas avec les iECA, il faut surveiller la tension artérielle, la fonction rénale et la kaliémie chez les patients sous un ARA. L'œdème de Quincke survient moins fréquemment sous les ARA que sous les iECA, mais il a plus tendance à se produire chez les patients qui en ont déjà développé un durant un traitement par un iECA.

Interactions médicamenteuses – Les ARA doivent être évités en concomitance avec un iECA ou un ARAIN. L'emploi d'un ARA avec des diurétiques d'épargne potassique, le triméthoprim/sulfaméthoxazole ou d'autres médicaments qui élèvent les concentrations sériques de potassium augmente le risque d'hyperkaliémie. Les AINS réduisent l'efficacité des ARA et augmentent le risque d'insuffisance rénale. L'emploi concomitant de lithium et d'un ARA augmente les concentrations sériques de lithium; la surveillance fréquente est recommandée. Le losartan est un substrat des CYP3A4 et 2C9; les inducteurs de ces isoenzymes peuvent en diminuer l'efficacité et les inhibiteurs peuvent en augmenter les concentrations et la toxicité⁴. Le valsartan est un substrat du polypeptide transporteur d'anions organiques (OATP) 1B1; son emploi concomitant avec des médicaments qui inhibent l'OATP1B1, comme l'atorvastatine (*Lipitor* et autres; et génériques au Canada), augmente les concentrations sériques du valsartan⁸.

ARAIN – Une association de l'ARA valsartan et de l'inhibiteur de la néprilysine sacubitril (*Entresto*) est homologuée par Santé Canada et la FDA pour réduire le risque d'hospitalisation pour IC et les décès d'origine cardiovasculaire chez les patients atteints d'ICFer⁹. L'inhibition de la néprilysine, qui dégrade plusieurs peptides vasoactifs, favorise la vasodilatation et l'excrétion de sodium.

Dans une étude clinique à répartition aléatoire menée auprès de patients atteints d'ICFer (PARADIGM-HF), l'association de sacubitril et d'une dose standard de valsartan (160 mg deux fois par jour) s'est montrée significativement plus efficace

qu'une dose sous-optimale de l'iECA énalapril (10 mg deux fois par jour) pour réduire la mortalité d'origine cardiovasculaire ou les hospitalisations pour IC (21,8 c. 26,5 %) ^{10,11}. Une étude qui compare l'association sacubitril/valsartan au valsartan seulement est en cours.

Pour réduire encore plus la morbidité et la mortalité chez les patients atteints d'ICFer symptomatique chronique de classe II-III selon la *New York Heart Association* (NYHA) et qui tolèrent un iECA ou un ARA, les lignes directrices de l'ACC/AHA/HFSA recommandent dorénavant de les remplacer par un ARAIN³. En raison de la dose relativement faible d'énalapril utilisée dans l'étude PARADIGM-HF, certains cliniciens de même que la Société canadienne de cardiologie recommandent de réserver l'association sacubitril/valsartan aux patients qui demeurent symptomatiques sous des doses optimales d'un iECA ou d'un ARA.

Posologie – Les patients qui prennent déjà une dose modérée à forte d'un iECA ou d'un ARA peuvent entreprendre un traitement par l'association sacubitril/valsartan à 49/51 mg deux fois par jour. Une faible dose de sacubitril/valsartan (24/26 mg deux fois par jour) est recommandée chez les patients sous une dose faible d'un iECA ou d'un ARA ou qui entreprennent ce traitement; il en va de même pour les patients dont le DFG est < 30 mL/min/1,73 m² ou qui sont atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou d'hypotension. La dose est doublée toutes les deux semaines pour atteindre la dose cible de 97/103 mg deux fois par jour selon la tolérance.

Effets indésirables – Hypotension, insuffisance rénale et hyperkaliémie peuvent se produire. Comme c'est le cas avec les iECA et les ARA, il faut surveiller la tension artérielle, la fonction rénale et la kaliémie chez les patients sous un ARAIN. L'œdème de Quincke survient moins fréquemment sous l'association sacubitril/valsartan que sous les iECA, mais l'inhibition de la néprilysine peut causer l'œdème de Quincke; il faut éviter les ARAIN chez les patients qui présentent des antécédents d'œdème de Quincke³.

Interactions médicamenteuses – *Entresto* est contre-indiqué en concomitance avec un iECA ou dans les 36 heures suivant la dernière dose d'un iECA en raison du risque d'œdème de Quincke. Il ne doit pas non plus être utilisé avec un ARA. L'emploi concomitant de l'association sacubitril/valsartan et d'un diurétique d'épargne potassique, le triméthoprim/sulfaméthoxazole ou d'autres médicaments qui élèvent les concentrations sériques de potassium augmente le risque d'hyperkaliémie. L'aggravation de la fonction rénale et l'atteinte rénale aiguë sont possibles chez les patients qui prennent à la fois un AINS et l'association sacubitril/valsartan. L'emploi concomitant de lithium et d'un ARA augmente les concentrations sériques de lithium; la surveillance fréquente est recommandée. Le valsartan est un substrat de l'OATP1B1; l'emploi concomitant de médicaments inhibant l'OATP1B1, comme l'atorvastatine, augmente les concentrations sériques de valsartan^{4,8}.

BÊTABLOQUANTS – Le traitement prolongé par un bêtabloquant atténue les symptômes et améliore les résultats cliniques des patients atteints d'ICFer. Le carvedilol, le succinate de métoprolol et le bisoprolol ont montré réduire les taux d'hospitalisation et de décès chez les patients atteints d'ICFer. Le bisoprolol n'est pas homologué par la FDA dans le traitement de l'IC; au Canada, ni le bisoprolol ni le métoprolol ne sont homologués par Santé Canada dans le traitement de l'IC.

Posologie – Les bêtabloquants doivent être instaurés à faible dose, laquelle est progressivement augmentée, habituellement à intervalles de 2 semaines, jusqu'à la dose maximale tolérée. Le bienfait maximal peut se faire attendre 3 à 6 mois, voire davantage, et il est possible que les symptômes s'aggravent transitoirement après les augmentations de la dose.

Effets indésirables – Fatigue, hypotension, bradycardie, rétention hydrique asymptomatique et aggravation de l'IC peuvent survenir durant les premières semaines de traitement. Il serait utile d'augmenter la dose d'un diurétique administré en concomitance. Le carvedilol, qui est doté d'une activité vasodilatatrice, cause plus d'hypotension que le métoprolol ou le bisoprolol. Les bêtabloquants doivent être utilisés avec prudence, voire être évités chez les patients atteints de bradycardie ou d'asthme graves; le métoprolol et le bisoprolol seraient liés à un risque plus faible de bronchospasme du fait de leur sélectivité bêta-1.

Interactions médicamenteuses – Le carvedilol et le métoprolol sont des substrats du CYP2D6; leur emploi concomitant avec un inhibiteur du CYP2D6 en augmenterait les concentrations sériques et la toxicité. Le carvedilol est aussi un inhibiteur du transporteur de médicaments glycoprotéine P (P-gp) et augmenterait les concentrations sériques des substrats de la P-gp comme la digoxine. Le bisoprolol est un substrat du CYP3A4; son emploi avec des inducteurs du CYP3A4 en diminuerait l'efficacité^{4,5}.

DIURÉTIQUES – La plupart des insuffisants cardiaques souffrent de rétention hydrique. Les diurétiques soulagent les symptômes chez ces patients, mais leur effet sur la survie est nébuleux. Les diurétiques soulagent les symptômes d'œdème périphérique et pulmonaire plus rapidement que les autres médicaments utilisés dans le traitement de l'IC. Les diurétiques de l'anse comme le furosémide, le bumétanide ou le torasémide (ou torsémide; non commercialisé au Canada) sont plus efficaces chez les insuffisants cardiaques que les diurétiques thiazidiques comme l'hydrochlorothiazide ou la chlortalidone. Le torasémide et le bumétanide sont mieux absorbés que le furosémide, mais aucune donnée clinique n'indique qu'ils soient plus efficaces que le furosémide.

Posologie – Les diurétiques doivent être instaurés à faible dose, laquelle peut être augmentée progressivement jusqu'à ce que le débit urinaire augmente et que le poids diminue. Des doses initiales plus élevées sont utilisées chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou réputés avoir été réfractaires aux diurétiques de l'anse. L'administration intraveineuse, la prise concomitante de deux diurétiques (un diurétique de l'anse et un thiazidique), ou l'ajout d'un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) permettent parfois de surmonter la résistance aux diurétiques.

Effets indésirables – L'effet indésirable le plus fréquemment lié aux diurétiques de l'anse est l'hypokaliémie. Les diurétiques aggravent aussi la fonction rénale.

Interactions médicamenteuses – Les AINS réduisent l'efficacité des diurétiques. L'emploi concomitant de lithium et d'un diurétique augmente les concentrations sériques de lithium; la surveillance fréquente est recommandée. Le torasémide est un substrat du CYP2C9; la prise concomitante d'inducteurs du CYP2C9 en diminue l'efficacité et la prise concomitante d'inhibiteurs du CYP2C9 en augmente les concentrations sériques et la toxicité^{4,5}.

ARM – En appoint au traitement standard des patients atteints d'ICFer, les antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) ont montré réduire le risque d'hospitalisation et de décès^{12,13}. Il est recommandé d'ajouter l'éplérénone ou la spironolactone chez les patients atteints d'IC de classe II-IV selon la NYHA avec FEVG ≤ 35 %. La Société canadienne de cardiologie recommande que tous les patients dont la FEVG est < 40 % reçoivent la spironolactone ou l'éplérénone. L'efficacité de l'éplérénone est comparable à celle de la spironolactone, et son activité anti-androgénique est moins intense, mais elle est plus coûteuse.

Posologie – La posologie initiale et les ajustements posologiques des ARM sont basés sur la kaliémie (voir le Tableau 1).

Effets indésirables – L'hyperkaliémie survient fréquemment avec les ARM; le risque est accru chez les patients qui reçoivent aussi un iECA ou un ARA, ainsi que les patients atteints d'insuffisance rénale. Il faut éviter les ARM chez les patients dont la kaliémie est > 5 mmol/L ($> 5,0$ mEq/L) et les patients dont la fonction rénale est réduite (taux sérique initial de créatinine : > 177 μ mol/L [$> 2,0$ mg/dL] chez les femmes et > 221 μ mol/L [$> 2,5$ mg/dL] chez les hommes, ou DFG < 30 mL/min/1,73 m²). Il faut surveiller la fonction rénale, la kaliémie et la créatinémie pendant le traitement. La spironolactone est dotée d'une activité anti-androgénique, et peut causer dysfonction érectile et gynécomastie douloureuse chez les hommes, irrégularités menstruelles chez les femmes, et perte capillaire tant chez les hommes que chez les femmes. L'incidence de ces effets indésirables est inférieure sous l'éplérénone.

Interactions médicamenteuses – L'administration d'un ARM avec d'autres médicaments qui élèvent la kaliémie augmente le risque d'hyperkaliémie. L'éplérénone est un substrat du CYP3A4; son emploi avec des inducteurs du CYP3A4 en diminue les concentrations sériques et l'efficacité, et son emploi avec des inhibiteurs du CYP3A4 en augmente les concentrations sériques ainsi que la toxicité^{4,5}.

VASODILATEURS – Chez les patients de race noire atteints d'IC qui demeure symptomatique malgré un traitement standard, l'ajout d'une association à doses fixes de dinitrate d'isosorbide et d'hydralazine (*BiDil*; non homologuée au Canada) soulage significativement les symptômes, et réduit la première hospitalisation pour IC et la mortalité¹⁴. Le bienfait chez les sujets d'autres races est moins clair, mais l'association peut être envisagée chez les patients qui ne tolèrent pas les iECA ou ARA.

Posologie – L'association dinitrate d'isosorbide/hydralazine doit être instaurée à faible dose, laquelle est progressivement augmentée toutes les 2 à 4 semaines (voir le Tableau 1). Il faut surveiller les patients pour toute trace d'hypotension.

Effets indésirables – L'association dinitrate d'isosorbide/hydralazine peut causer hypotension, céphalées et étourdissements. L'hydralazine seule peut causer tachycardie, névrite périphérique et syndrome lupoïde.

Interactions médicamenteuses – Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 (PDE5) tel le sildénafil (*Viagra*, *Revatio* et génériques) ne doivent pas être pris en concomitance avec l'association dinitrate d'isosorbide/hydralazine en raison du risque d'effets hypotenseurs additifs.

IVABRADINE – L'inhibiteur de courant I_f ivabradine (*Lancora*; *Corlanor* aux É.-U.) ralentit la fréquence cardiaque chez les patients en rythme sinusal en inhibant le courant de stimulation cardiaque I_f. L'ivabradine n'agit pas sur la contractilité. Dans une étude à répartition aléatoire menée auprès de patients atteints d'IC symptomatique, dont la FEVG est ≤ 35 % et la fréquence cardiaque au repos est > 70 bpm malgré un traitement par un bêtabloquant, l'ajout de l'ivabradine en comparaison de l'ajout d'un placebo a significativement réduit le taux d'hospitalisations pour aggravation de l'IC et de décès dus à l'IC, mais pas la mortalité cardiovasculaire. Il faut cependant préciser que ces patients ne recevaient pas la dose maximale tolérée de bêtabloquant, mais seulement de faibles doses; à peine 26 % recevaient la dose cible et seulement 56 % recevaient 50 % de la dose cible^{15,16}.

Posologie – La posologie initiale d'ivabradine est de 5 mg deux fois par jour avec les repas. La dose initiale plus faible de 2,5 mg deux fois par jour est utilisée chez les patients aux prises avec un

Tableau 1. Quelques médicaments dans le traitement de l'ICFer

Médicaments	Quelques présentations orales	Posologie initiale habituelle (adultes) ¹	Posologie maximale habituelle (adultes) ¹	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ¹³
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (iECA)					
Captopril – générique	co. à 12,5, 25, 50, 100 mg ^{3,14}	6,25 mg 3 f.p.j.	50 mg 3 f.p.j.	169,60 \$	50,30 \$
Énalapril – générique Vasotec (Merck; Valeant aux É.-U.)	co. à 2,5, 5, 10, 20 mg ¹⁵	2,5 mg 2 f.p.j.	20 mg 2 f.p.j.	46,30 1508,90	19,20 108,60
Fosinopril ⁴ – générique	co. à 10, 20, 40 mg ^{3,16}	5-10 mg 1 f.p.j.	40 mg 1 f.p.j.	8,10	15,80
Lisinopril – générique Prinivil (Merck) Zestril (AstraZeneca; Almatica aux É.-U.)	co. à 2,5, 5, 10, 20, 40 mg ¹⁵ co. à 5, 10, 20 mg ¹⁶ caps. à 2,5, 5, 10, 20, 30, 40 mg ¹⁵	2,5-5 mg 1 f.p.j.	40 mg 1 f.p.j.	2,90 95,40 398,80	11,70 68,10 52,70
Périndopril ⁴ – générique Coversyl (Servier) ⁴	co. à 2, 4, 8 mg co. à 2, 4 ³ , 8 mg	2 mg 1 f.p.j.	16 mg 1 f.p.j.	37,30 N.D.	17,00 78,40
Quinapril – générique Accupril (Pfizer)	co. à 5, 10, 20, 40 mg	5 mg 2 f.p.j.	20 mg 2 f.p.j.	16,40 290,60	13,90 60,50
Ramipril – générique Altace (Valeant; Pfizer aux É.-U.)	caps. à 1,25, 2,5, 5, 10 mg ¹⁷	1,25-2,5 mg 1 f.p.j.	10 mg 1 f.p.j.	13,10 219,70	3,10 36,40
Trandolapril – générique Mavik (BGP Pharma) ⁴	co. à 1, 2, 4 mg ^{18,19} caps. à 0,5, 1, 2, 4 mg	1 mg 1 f.p.j.	4 mg 1 f.p.j.	13,80 N.D.	7,50 31,60
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine					
Candésartan – générique Atacand (AstraZeneca)	co. à 4, 8, 16, 32 mg	4-8 mg 1 f.p.j.	32 mg 1 f.p.j.	103,40 272,20	6,80 42,10
Losartan ^{4,5,22} – générique Cozaar (Merck)	co. à 25, 50, 100 mg	25-50 mg 1 f.p.j.	150 mg 1 f.p.j.	12,90 263,10	28,30 163,30
Valsartan ⁵ – générique Diovan (Novartis)	co. à 40, 80, 160, 320 mg ³	20-40 mg 2 f.p.j.	160 mg 2 f.p.j.	36,80 506,70	13,00 80,00
Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine-inhibiteur de la néprilysine					
Sacubitril/valsartan – Entresto (Novartis)	co. à 24/26, 49/51, 97/103 mg	49/51 mg 2 f.p.j. ⁶	97/103 mg 2 f.p.j.	509,10	229,20
Bêtabloquants					
Bisoprolol ^{4,22} – générique	co. à 5, 10 mg ³	1,25 mg 1 f.p.j.	10 mg 1 f.p.j.	26,30	3,10
Carvédilol – générique Coreg (GSK)	co. à 3,125, 6,25, 12,5, 25 mg	3,125 mg 2 f.p.j.	25 mg 2 f.p.j. (50 mg 2 f.p.j. chez les patients > 85 kg)	4,90 296,50	14,60 N.H.C.
libération prolongée – générique Coreg CR	caps. ER à 10, 20, 40, 80 mg	10 mg 1 f.p.j.	80 mg 1 f.p.j.	205,30 275,30	N.H.C. N.H.C.
Succinate de métoprolol – générique Toprol-XL (Aralez)	caps. ER à 25, 50, 100, 200 mg ³	12,5-25 mg 1 f.p.j.	200 mg 1 f.p.j.	32,20 94,20	N.H.C. N.H.C.
Tartrate de métoprolol ⁴ – générique Lopressor (Validus) ²²	co. à 25, 50, 100 mg ³	12,5 mg 2 f.p.j.	100 mg 2 f.p.j.	3,60 138,10	8,20 N.H.C.
libération prolongée – générique ⁴ Lopressor SR (Novartis) ⁴	co. SR à 100, 200 mg		200 mg 1 f.p.j.	N.D. N.D.	9,70 22,50

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

- Il pourrait être nécessaire d'ajuster la posologie dans les cas d'insuffisance hépatique ou rénale.
- 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 maximale habituelle 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.
- Présenté en comprimés sécables. Au Canada, les comprimés génériques de valsartan ne sont pas sécables et seuls les comprimés à 5 mg de bisoprolol sont sécables.
- Non homologué par la FDA dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.
- Santé Canada et la FDA ont rappelé certains lots de valsartan et de losartan génériques en raison de la présence de quantités infimes des substances carcinogènes N-nitrosodiméthylamine (NDMA), N-nitrosodiéthylamine (NDEA) et/ou acide N-nitroso-N-méthyl-4-aminobutyrique (NMBA). En mars 2019, la FDA a homologué une nouvelle présentation générique de valsartan (Alkem Labs) qui ne contient pas ces carcinogènes et a temporairement autorisé la vente de produits losartan contenant du NMBA.

trouble de conduction sous-jacent ou les patients à risque élevé d'atteinte hémodynamique. La dose doit être ajustée toutes les deux semaines jusqu'à un maximum de 7,5 mg deux fois par jour.

Effets indésirables – Bradycardie symptomatique, hypertension, fibrillation auriculaire et effet visuel (intensification transitoire de la brillance causée par l'inhibition des courants électriques dans la rétine) ont été rapportés sous l'ivabradine. Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de fibrillation auriculaire.

Interactions médicamenteuses – L'ivabradine est un substrat du CYP3A4; son emploi avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 est contre-indiqué et il faut éviter d'administrer simultanément des inducteurs, ou des inhibiteurs modérés du CYP3A4^{4,5}.

DIGOXINE – Chez les patients atteints d'ICFer, la digoxine soulage les symptômes d'IC, augmente la tolérance à l'exercice et réduit le taux d'hospitalisation, mais elle ne prolonge pas la survie. Une faible dose (0,125 mg par jour) est parfois utilisée chez les patients atteints d'ICFer réfractaire au traitement standard; le taux sérique recommandé de digoxine est de 0,64-1,15 nmol/L (0,5 à 0,9 ng/mL). La dose peut devoir être ajustée en fonction de la fonction rénale, de l'âge et de la médication concomitante. Les effets indésirables le plus fréquemment liés à la digoxine sont troubles de conduction, arythmies cardiaques, nausées, vomissements, confusion et troubles visuels.

GROSSESSE – Les iECA, les ARA et les ARAIN sont contre-indiqués durant la grossesse en raison de l'augmentation du risque d'insuffisance rénale ou de décès chez le fœtus. Les

Tableau 1. Quelques médicaments dans le traitement de l'ICFer (suite)

Médicaments	Quelques présentations orales	Posologie initiale habituelle (adultes) ¹	Posologie maximale habituelle (adultes) ¹	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ¹³
Diurétiques de l'anse					
Bumétanide – générique <i>Burinex</i> (Leo Pharma) ⁴	co. à 0,5, 1, 2 mg co. à 1, 5 mg ³	0,5-1 mg 1 ou 2 f.p.j.	10 mg 1 f.p.j. ou en doses fractionnées	230,10 N.D.	N.H.C. 191,10 \$
Furosémide – générique <i>Lasix</i> (Validus)	co. à 20, 40, 80 mg	20-40 mg 1 ou 2 f.p.j.	600 mg 1 f.p.j. ou en doses fractionnées	31,00 450,90	14,70 N.H.C.
Torasémide – générique <i>Demadex</i> (Meda)	co. à 5, 10, 20, 100 mg co. à 10, 20 mg	10-20 mg 1 f.p.j.	200 mg 1 f.p.j. ou en doses fractionnées	62,90 962,30	N.H.C. N.H.C.
Antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM)					
Éplérénone – générique <i>Inspra</i> (Pfizer)	co. à 25, 50 mg	25 mg 1 f.p.j. ⁷	50 mg 1 f.p.j. ⁷	73,10 342,00	N.H.C. 86,90,
Spironolactone – générique <i>Aldactone</i> (Pfizer)	co. à 25, 50, 100 mg ^{3,20}	25 mg 1 f.p.j. ⁸	50 mg 1 f.p.j. ⁸	7,80 133,80	6,80 10,00
Vasodilatateur					
Dinitrate d'isosorbide/hydralazine ⁹ – <i>BiDil</i> (Arbor) ¹⁰	co. à 20/37,5 mg	20 mg/37,5 mg 3 f.p.j.	40 mg/75 mg 3 f.p.j.	610,60	N.H.C.
Inhibiteur de courant I_f					
Ivabradine – <i>Lancora</i> (Servier); <i>Corlanor</i> (Amgen) aux É.-U.	co. à 5, 7,5 mg ²¹	2,5-5 mg 2 f.p.j. ¹¹	7,5 mg 2 f.p.j.	442,40	98,60
Glycoside digitalique					
Digoxine – générique <i>Digitek</i> (Mylan) <i>Digox</i> (Lannett) <i>Lanoxin</i> (Covis)	co. à 0,125, 0,25 mg co. à 0,0625, 0,125, 0,1875, 0,25 mg co. à 0,0625, 0,125 mg ³	0,125 mg 1 f.p.j. ¹² ou 1 fois q2 jours	0,125-0,25 mg 1 f.p.j.	36,80 38,00 35,60 372,70	N.H.C. N.H.C. N.H.C. N.H.C.
<i>Toloxin</i> (Pendopharm) ⁴				N.D.	6,50

6. La dose initiale est de 24/26 mg 2 fois par jour chez les patients qui reçoivent déjà une faible dose d'un iECA ou d'un ARA ou qui entreprennent ce traitement; chez les patients dont le DFGe est < 30 mL/min/1,73 m², ou atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou d'hypotension.
7. Posologie pour les patients dont la kaliémie est ≤ 5 mmol/L (≤ 5,0 mEq/L) et le DFGe est ≥ 50 mL/min/1,73 m². Chez les patients dont le DFGe se situe entre 30 et 49 mL/min/1,73 m², la posologie initiale est de 25 mg tous les deux jours et la dose d'entretien est de 25 mg 1 fois par jour. Les ajustements posologiques sont basés sur la kaliémie; ≥ 6 mmol/L (≥ 6,0 mEq/L) : ne pas administrer la dose et recommencer à 25 mg tous les deux jours lorsque la kaliémie atteint < 5,5 mmol/L (< 5,5 mEq/L); entre 5,5 et 5,9 mmol/L (5,5-5,9 mEq/L) : ne pas administrer la dose si la posologie est de 25 mg tous les deux jours, réduire la dose pour la faire passer de 25 mg 1 fois par jour à 25 mg tous les deux jours ou de 50 à 25 mg 1 fois par jour; entre 5,0 et 5,4 mmol/L (5,0 et 5,4 mEq/L) : aucun ajustement; < 5 mmol/L (< 5,0 mEq/L) : augmenter la dose pour la faire passer de 25 mg tous les deux jours à 25 mg 1 fois par jour ou de 25 à 50 mg 1 fois par jour.
8. Posologie pour les patients dont la kaliémie est ≤ 5 mmol/L (≤ 5,0 mEq/L) et le DFGe est ≥ 50 mL/min/1,73 m². Chez les patients dont la kaliémie est ≤ 5 mmol/L (≤ 5,0 mEq/L) et le DFGe se situe entre 30 et 49 mL/min/1,73 m², la dose initiale est de 25 mg tous les deux jours. Si la kaliémie est ≥ 5,5 mmol/L (≥ 5,5 mEq/L) ne pas administrer la dose avant que sa valeur soit < 5 mmol/L (< 5,0 mEq/L) et envisager de recommencer avec une dose réduite.
9. Ces deux agents sont commercialisés dans un seul comprimé générique aux É.-U. et au Canada. Le dinitrate d'isosorbide est présenté en comprimés à 5, 10, 20 et 30 mg et l'hydralazine en comprimés à 10, 25, 50 et 100 mg.
10. Homologué par la FDA en traitement adjuvant de l'insuffisance cardiaque chez les patients de race noire.
11. Une posologie initiale de 2,5 mg 2 fois par jour peut être utilisée chez les patients aux prises avec un trouble de conduction sous-jacent ou les patients à risque élevé d'atteinte hémodynamique.
12. La posologie initiale habituelle est de 0,125 mg tous les deux jours chez les patients dont la CICr est < 30 mL/min.
13. 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 maximale 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).
14. Aussi commercialisé au Canada en comprimés à 6,25 mg (non sécables).
15. Commercialisé au Canada en comprimés à 5, 10, 20 mg.
16. Commercialisé au Canada en comprimés à 10, 20 mg.
17. Aussi commercialisé au Canada en gélules à 15 mg.
18. Aussi commercialisé au Canada en gélules à 0,5 mg.
19. Commercialisé au Canada en gélules.
20. Commercialisé au Canada en comprimés à 25 et 100 mg (non sécables).
21. Au Canada, les comprimés à 5 mg sont sécables.
22. Non homologué par Santé Canada dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

bêta-bloquants sont liés à un retard de croissance fœtal, mais les médicaments bêta-1 sélectifs (p. ex. le métoprolol) ont moins tendance à causer cet effet. Une revue de 13 études de population a montré que les bêta-bloquants administrés durant le premier trimestre de la grossesse n'étaient pas associés à une hausse générale des malformations congénitales, mais dans certaines études, ils ont été liés à une incidence accrue de fentes labiopalatines, ainsi que de malformations cardiovasculaires et du tube neural¹⁷. Les **diurétiques** doivent être instaurés avec prudence durant la grossesse, car la déplétion volémique causée par ces médicaments durant la première semaine du traitement réduit la perfusion utéroplacentaire; les femmes déjà sous un diurétique à la conception peuvent en général continuer de le prendre. Les **ARM** sont tératogènes et ne doivent pas être utilisés pendant la grossesse. Il n'existe pas de données relatives à l'innocuité de l'association **dinitrate d'isosorbide/hydralazine** pendant la grossesse. Une toxicité fœtale et des effets tératogènes cardiaques ont été observés dans les études

animales portant sur l'**ivabradine**; les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace durant le traitement. Les femmes enceintes sous l'**ivabradine** doivent être sous observation pour détecter la bradycardie, la déstabilisation de l'IC et l'accouchement prématuré (au troisième trimestre). La **digoxine** est en général considérée être sans danger pendant la grossesse.

ALLAITEMENT – Certains **iECA**, y compris le captopril, l'énalapril, le péridopril et le quinapril ont fait l'objet d'études chez les femmes qui allaitent, et bien que de faibles taux de ces médicaments aient été retrouvés dans le lait maternel, on ne s'attend à aucun effet indésirable chez les nourrissons allaités. Il n'existe pas de données relatives à la présence **d'ARA** ou **d'ARAIN** dans le lait maternel. Le **métoprolol** est le bêta-bloquant de choix pour traiter l'IC chez les femmes qui allaitent; les bêta-bloquants qui se lient faiblement aux protéines (p. ex. le **bisoprolol**) sont probablement excrétés dans le lait maternel et doivent donc être

évités. La baisse du volume hydrique secondaire aux **diurétiques** a un effet sur la lactation; les diurétiques peuvent être utilisés intentionnellement pour freiner la lactation. Il n'existe pas de données relatives à la présence des diurétiques de l'anse dans le lait maternel. Les diurétiques thiazidiques sont présents dans le lait maternel à faibles concentrations; on ne s'attend à aucun effet indésirable chez les nourrissons allaités. La **spironolactone** semble être sûre chez les femmes qui allaitent. Aucune donnée n'étaye la présence de l'éplérénone ou de l'association **dinitrate d'isosorbide/hydralazine** dans le lait maternel. Les femmes sous l'**ivabradine** doivent éviter d'allaiter. Le taux de **digoxine** dans le lait maternel est faible; il est recommandé d'éviter d'allaiter pendant deux heures suivant la dose. ■

Contenu additionnel à consulter en ligne

Médicaments contre l'IC : Grossesse et allaitement (en anglais)

<http://medicalletter.org/TML-article-1569a>

Tableau développé : Quelques médicaments dans le traitement de l'ICFer (en anglais)

<http://medicalletter.org/TML-article-1569c>

1. P Rossignol et coll. Heart failure drug treatment. *Lancet* 2019; 393:1034.
2. CW Yancy et coll. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128:e240.
3. CW Yancy et coll. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017; 136:e137.
4. 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.
5. Drug Interactions from The Medical Letter. Accessible à : www.medicalletter.org/subDIO.
6. H Svanström et coll. Association of treatment with losartan vs candesartan and mortality among patients with heart failure. *JAMA* 2012; 307:1506.
7. MA Konstam et coll. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 374:1840.
8. FDA. Drug development and drug interactions: table of substrates, inhibitors and inducers. Accessible à : www.fda.gov. Consulté le 27 mars 2019.
9. Sacubitril/valsartan (Entresto) pour traiter l'insuffisance cardiaque. *Lettre Médicale* 2015; 39:65.
10. JJ McMurray et coll. Angiotensin-neprilysin versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371:993.
11. O Vardeny et coll. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure. *JACC Heart Fail* 2014; 2:663.
12. F Zannad et coll. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364:11.
13. B Pitt et coll. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:709.
14. AL Taylor et coll. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *New Engl J Med* 2004; 351:2049.
15. K Swedberg et coll. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376:875.
16. Ivabradine (Corlanor) contre l'insuffisance cardiaque. *Lettre Médicale* 2015; 39:33.
17. MY Yacoub et coll. The risk of congenital malformations associated with exposure to β -blockers early in pregnancy: a meta-analysis. *Hypertension* 2013; 62:375.

Vaporisateur nasal d'eskétamine (*Spravato*) pour traiter la dépression réfractaire au traitement

La FDA a homologué l'antagoniste des récepteurs du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) eskétamine (*Spravato* – Janssen; non homologué au Canada) dans le traitement intranasal (en association avec un antidépresseur oral) chez les adultes atteints de dépression réfractaire au traitement (DRT). Il s'agit de la première homologation par la FDA pour l'eskétamine, qui est l'énantiomère S de l'anesthésique intraveineux kétamine (*Ketalar* et génériques; un seul générique au Canada). La kétamine i.v. est depuis quelques années de plus en plus utilisée hors indication pour traiter la DRT.

DRT – Il n'existe pas de définition standard pour la dépression réfractaire au traitement (DRT); elle est couramment décrite, comme elle l'a été dans les études cliniques sur l'eskétamine, comme un trouble dépressif majeur n'ayant pas répondu adéquatement à ≥ 2 antidépresseurs différents à dose et à durée appropriées. Lorsque les patients répondent peu ou pas du tout à un traitement adéquat (4 à 8 semaines) par un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), de nombreux cliniciens passent à un autre ISRS, à un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ou au bupropion (*Wellbutrin* et autres; et génériques au Canada), ou ils ajoutent un antipsychotique, la triiodothyronine ou le lithium¹.

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Antagoniste des récepteurs du NMDA
Présentation	Pulvérisateur nasal de 28 mg (14 mg par actionnement)
Voie d'administration	Intranasale
Biodisponibilité	48 %
Métabolisme	Hépatique en noreskétamine, principalement par les CYP2B6 et 3A4, et dans une moindre mesure par les CYP2C9 et 2C19
Élimination	Principalement sous forme de métabolites dans l'urine (≥ 78 %) et les selles (≤ 2 %)
Demi-vie (moyenne)	Eskétamine : 7-12 heures Noreskétamine : 8 heures
NMDA = N-méthyl-D-aspartate	

L'**électroconvulsivothérapie (ECT)** est souvent efficace pour traiter la dépression sévère, la dépression avec psychose et la DRT. La **stimulation magnétique transcrânienne (SMT)** a montré des taux de réponse et de rémission comparables à ceux des antidépresseurs; contrairement à l'ECT, elle ne nécessite pas d'anesthésie et ne semble pas causer d'effets indésirables cognitifs. La **stimulation cérébrale profonde** s'est montrée efficace chez un petit nombre de patients aux prises avec une DRT, mais dans les études cliniques, elle ne s'est pas montrée supérieure au traitement factice¹. Dans plusieurs petites études, l'emploi hors indication de **kétamine** i.v. a eu un effet rapide et puissant chez les patients atteints de DRT, mais il existe peu de données relatives à

son innocuité dans cette indication et son efficacité à long terme est inconnue².

MODE D'ACTION – L'eskétamine et son métabolite, la noreskétamine, empêchent de manière non sélective et non compétitive le neurotransmetteur excitateur glutamate de se lier aux récepteurs NMDA. Le mode d'action du médicament dans la dépression est inconnu. Dans une étude transversale menée auprès d'adultes atteints de DRT, l'administration de l'antagoniste des récepteurs opioïdes naltrexone avant la perfusion i.v. de kétamine a bloqué l'effet antidépresseur du médicament, mais pas ses effets dissociatifs; ces résultats laissent croire que l'effet antidépresseur est médié, du moins en partie, par l'activation des récepteurs opioïdes mu³.

ESSAIS CLINIQUES – Aucune des études cliniques ayant porté sur la forme intranasale d'eskétamine n'a contrôlé pour l'effet subjectif spectaculaire (« high ») produit par le médicament.

Dans une étude de 4 semaines (TRANSFORM-2; sous forme de résumé), 227 adultes de 18 à 64 ans souffrant de DRT modérée à sévère (score moyen à l'échelle MADRS [*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*] de 37; scores de 0 à 60, les valeurs plus élevées indiquent des symptômes dépressifs plus sévères) ont été répartis aléatoirement à l'eskétamine intranasale (posologie flexible; 56 ou 84 mg deux fois par semaine) ou à un placebo en plus d'un nouvel antidépresseur oral choisi par le médecin. La réduction moyenne du score MADRS au jour 28, soit le paramètre d'évaluation principal, a été plus marquée dans le groupe eskétamine que dans le groupe placebo (-19,8 c. -15,8; $p = 0,01$). La plus grande partie de l'effet thérapeutique de l'eskétamine était apparent 24 heures après la première dose⁴.

Dans une autre étude (SUSTAIN-1; sous forme d'affiche), après un traitement d'au moins 16 semaines par l'eskétamine intranasale et un antidépresseur oral, 176 adultes de 18 à 64 ans en rémission stable et 121 « répondeurs stables » ont été répartis aléatoirement à la poursuite du même traitement ou au passage à un vaporisateur nasal placebo en plus de leur antidépresseur oral. Une rechute était significativement moins probable dans le groupe poursuite de l'eskétamine que dans le groupe placebo, tant dans le groupe en rémission (26,7 c. 45,3 %; délai médian avant la rechute : non atteint sous l'eskétamine c. 273 jours sous le placebo) que dans le groupe des répondeurs (25,8 c. 57,6 %; délai médian avant la rechute : 635 c. 88 jours)⁵.

Dans une étude à répartition aléatoire menée auprès de 68 patients jugés être à risque imminent de suicide, les scores MADRS ont diminué de manière significativement plus marquée sous l'eskétamine deux fois par semaine que sous le placebo à 4 et à 24 heures, mais pas à 25 jours. Les pensées suicidaires se sont significativement estompées sous l'eskétamine à 4 heures, mais pas à 24 heures ni à 25 jours. L'estimation par les cliniciens du risque suicidaire n'était pas statistiquement différente dans les groupes eskétamine ou placebo à tous les points de mesure de l'étude⁶.

L'efficacité et l'innocuité de l'eskétamine chez les patients de > 65 ans et les patients atteints du syndrome de stress post-traumatique (SSPT) restent à déterminer.

EFFETS INDÉSIRABLES – Les effets indésirables les plus fréquemment liés à l'eskétamine dans les études cliniques (rapportés chez $\geq 5\%$ des patients et au moins deux fois plus

souvent que sous le placebo) étaient troubles dissociatifs, étourdissements, nausées, sédation, vertige, hypoesthésie, anxiété, léthargie, hausse de la tension artérielle, vomissements et sentiment d'ébriété. Des effets indésirables semblables ont été observés dans une étude d'innocuité de 52 semaines⁷. Des cystites interstitielles ont été rapportées à l'emploi prolongé.

La sédation et les effets psychologiques tels que troubles dissociatifs et de la perception, déréalisation et dépersonnalisation, surviennent fréquemment à l'emploi de l'eskétamine. Une étude transversale et contrôlée par placebo menée auprès de 24 volontaires en bonne santé a montré que la performance à un test de la fonction cognitive était altérée 40 minutes après l'administration intranasale de 84 mg d'eskétamine, mais pas deux heures après la dose⁸. Dans une étude contrôlée par placebo menée auprès de 25 adultes dépressifs (résumée sur la notice d'emballage), 2 patients sous l'eskétamine ont interrompu un examen pratique de conduite 8 heures après la dose en raison d'effets indésirables liés au médicament.

L'eskétamine élève la tension artérielle; l'effet culmine 40 minutes après l'administration et persiste environ 4 heures. Dans les études cliniques, 8 à 17 % des patients sous l'eskétamine ont présenté une hausse de > 40 mm Hg de la TA systolique ou une hausse de > 25 mm Hg de la TA diastolique durant les 90 minutes suivant l'administration, et ce, pendant les 4 premières semaines de traitement. L'eskétamine est contre-indiquée chez les patients atteints de maladie vasculaire anévrysmale, ou qui présentent des malformations artérioveineuses ou des antécédents d'hémorragie cérébrale.

Trois patients ayant reçu l'eskétamine durant les études cliniques se sont suicidés; on ignore si ces suicides sont liés à l'eskétamine. La monographie de tous les antidépresseurs homologués par Santé Canada et la FDA, y compris l'eskétamine, comporte une mise en garde (mise en garde encadrée aux É.-U.) à propos du risque accru de pensées et de comportements suicidaires chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes; aucune augmentation des suicides n'a été documentée parmi les patients traités par un antidépresseur oral. Tous les patients dépressifs doivent faire l'objet d'une surveillance visant à détecter les idées ou comportements suicidaires.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – L'eskétamine n'est pas recommandée pendant la grossesse. L'administration de kétamine à des animaux gravides a causé la toxicité neurologique et squelettique chez les fœtus. Les femmes en âge de procréer qui nécessitent un traitement par l'eskétamine doivent utiliser une méthode de contraception efficace; si une femme sous traitement par l'eskétamine devient enceinte, il faut mettre fin au traitement et la renseigner sur les risques pour le fœtus.

Les femmes sous l'eskétamine ne doivent pas allaiter. La neurotoxicité a été observée chez les petits allaités d'animaux ayant reçu des antagonistes des récepteurs du NMDA, y compris la kétamine.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – La coadministration d'eskétamine et de dépresseurs du SNC intensifie la sédation. La coadministration d'eskétamine et d'un stimulant comme le méthylphénidate ou d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) augmente le risque de hausse de la tension artérielle.

Tableau 2. Eskétamine et kétamine contre la DRT

Médicament	Posologie d'entretien habituelle	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ⁴
Eskétamine – <i>Spravato</i> (Janssen)	56 ou 84 mg par voie nasale q1 ou 2 semaines	1180,00 \$ ²	N.H.C.
Kétamine ³ – générique <i>Ketalar</i> (Erfar; Par aux É.-U.)	0,5 mg/kg par perfusion IV 2 fois par semaine	3,70 4,70	83,20 \$ 287,00

N.H.C. : non homologué au Canada

1. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 4 semaines à la dose d'entretien habituelle la plus faible; le prix exclut le coût de la perfusion ou de la visite au médecin, le cas échéant; 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. Prix selon le fabricant.

3. Non homologué par Santé Canada ou la FDA dans cette indication.

4. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 4 semaines à la dose d'entretien habituelle la plus faible en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, mars 2019). Le prix exclut le coût de la perfusion ou de la visite au médecin, le cas échéant.

REMS – La kétamine est consommée de manière abusive depuis plusieurs années pour ses effets hallucinogènes. La kétamine et l'eskétamine sont inscrites à l'annexe III des substances contrôlées aux É.-U. Dans le cadre d'un programme REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*), la FDA a exigé que les pharmacies et établissements de soins qui achètent, dispensent et/ou supervisent l'administration d'eskétamine soient certifiés, que seuls les patients inscrits au programme REMS puissent recevoir le médicament, et qu'ils soient sous surveillance lors de l'administration et pendant au moins deux heures ensuite. L'eskétamine ne doit jamais être dispensée directement aux patients aux fins d'usage à domicile.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – *Spravato* doit être administré sous supervision directe d'un professionnel de la santé. Le médicament est conditionné dans des trousse contenant deux (trousse pour la dose de 56 mg) ou trois (trousse pour la dose de 84 mg) ampoules en verre scellées, et insérées dans un vaporisateur nasal. Chaque ampoule contient 28 mg d'eskétamine, qui doit être administrée en deux pulvérisations (une dans chaque narine). Un indicateur affiche une lumière verte pour chaque dose qu'il reste dans l'appareil. La première dose doit être de 56 mg; les doses subséquentes peuvent être de 56 ou 84 mg, selon l'efficacité et la tolérabilité. Les patients doivent se reposer pendant 5 minutes après l'utilisation de chaque vaporisateur de 28 mg.

L'eskétamine doit être administrée deux fois par semaine pendant les quatre premières semaines, une fois par semaine pendant les quatre semaines suivantes, puis une fois par semaine ou tous les 15 jours selon la réponse clinique. En raison de la possibilité de nausées et de vomissements, les patients ne doivent ni manger durant les deux heures avant l'administration, ni boire pendant les 30 minutes précédant chaque dose. Un corticostéroïde ou un décongestionnant nasal ne doit pas être utilisé dans l'heure qui précède l'administration d'eskétamine. Les patients doivent être surveillés pendant au moins deux heures après la prise de

l'eskétamine, accompagnés à domicile et informés de ne pas entreprendre d'activités dangereuses comme la conduite automobile avant le lendemain, soit après une nuit de sommeil réparateur.

La tension artérielle doit être mesurée avant chaque dose d'eskétamine, 40 minutes après, puis subséquentement selon l'état clinique; il faut aussi surveiller les symptômes de crise hypertensive ou d'encéphalopathie chez les patients. Si la tension artérielle est élevée avant l'administration (TA systolique > 140 mm Hg ou TA diastolique > 90 mm Hg), la monographie recommande de soupeser le risque que la tension artérielle augmente encore plus par rapport au bienfait attendu de la dose.

CONCLUSION – Le traitement adjuvant par l'eskétamine en vaporisateur nasal (*Spravato*; non homologué au Canada) peut produire une réponse antidépressive transitoire chez les patients atteints de dépression réfractaire au traitement. Pour maintenir l'amélioration, il est nécessaire de poursuivre le traitement par ce médicament très coûteux et son potentiel de dépendance et d'usage abusif est préoccupant. L'eskétamine peut causer des effets indésirables cardiovasculaires et psychologiques graves et son efficacité ainsi que son innocuité n'ont pas été démontrées en traitement prolongé. ■

1. Médicaments pour traiter la dépression. Lettre Médicale 2016; 40:47.
2. G Sanacora et coll. A consensus statement on the use of ketamine in the treatment of mood disorders. *JAMA Psychiatry* 2017; 74:399.
3. NR Williams et coll. Attenuation of antidepressant effects of ketamine by opioid receptor antagonism. *Am J Psychiatry* 2018; 175:1205.
4. V Popova et coll. S111. Randomized, double-blind study of flexibly-dosed intranasal esketamine plus oral antidepressant vs. active control in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2018; 83:S390.
5. E Daly et coll. Esketamine nasal spray combined with an oral antidepressant for relapse prevention in treatment-resistant depression: results of a double-blind, randomized withdrawal, multicenter study (SUSTAIN-1). Affiche présentée au congrès de l'European College of Neuropsychopharmacology (ECNP); 7 octobre 2018; Barcelone, Espagne. Accessible à : https://2018.ecnp.eu/programme/programme_overview. Consulté le 27 mars 2019.
6. CM Canuso et coll. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2018; 175:620.
7. E Wajs et coll. Long-term safety of esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: SUSTAIN-2 phase 3 study. Affiche présentée au congrès de l'European College of Neuropsychopharmacology (ECNP); 6-9 octobre 2018; Barcelone, Espagne. Accessible à : https://2018.ecnp.eu/programme/programme_overview. Consulté le 27 mars 2019.
8. RL Morrison et coll. Effect of intranasal esketamine on cognitive functioning in healthy participants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)* 2018; 235:1107.

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:

Raymond Bietry, M.D. has no disclosure or potential conflict of interest to report.
Michael Viscusi, Pharm.D., 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. Explain the current approach to the management of chronic heart failure.
2. Discuss the pharmacologic options available for treatment of chronic heart failure and compare them based on their efficacy, dosage, potential adverse effects, drug interactions, and cost.
3. Determine the most appropriate therapy given the clinical presentation of an individual patient with chronic heart failure.
4. Review the efficacy and safety of esketamine nasal spray (*Spravato*) for treatment-resistant depression.

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 1569 Questions

(Correspond to questions #61-70 in Comprehensive Exam #80, available July 2019)

Drugs for Chronic Heart Failure

1. Patients are considered to have heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) when their left ventricular ejection fraction (LVEF) is less than or equal to:
 - a. 55%
 - b. 50%
 - c. 45%
 - d. 40%
2. ACE inhibitors should be used with caution in patients with:
 - a. diastolic blood pressure >90 mm Hg
 - b. serum sodium >145 mEq/L
 - c. serum potassium >5.0 mEq/L
 - d. serum creatinine >1.5 mg/dL
3. Unlike ACE inhibitors, ARBs do not typically cause:
 - a. cough
 - b. hypotension
 - c. hyperkalemia
 - d. renal insufficiency
4. A 61-year-old white man with NYHA class III HFrEF has been stable on enalapril and carvedilol, but he now developed angioedema. You recommend that he switch from enalapril to valsartan but he requests *Entresto* because he has seen ads for it on television. You could tell him that:
 - a. valsartan has been shown to be more effective than *Entresto* for treatment of heart failure
 - b. he should start *Entresto* within 24 hours of his last dose of enalapril
 - c. *Entresto* is contraindicated for use with carvedilol
 - d. patients with a history of angioedema should not take *Entresto*
5. In addition to an ACE inhibitor, ARB, or ARNI, all patients with HFrEF should take a beta blocker. Which of the following statements about the use of beta blockers for this indication is true?
 - a. metoprolol is more likely than carvedilol to cause hypotension
 - b. all beta blockers have been shown to reduce hospitalizations and mortality
 - c. the beta blocker should be discontinued if there is no significant improvement in symptoms within the first week
 - d. beta blockers should be used cautiously, if at all, in patients with severe bradycardia

6. The most common adverse effect of loop diuretics is:
 - a. hypokalemia
 - b. hyponatremia
 - c. renal insufficiency
 - d. angioedema
 7. In patients with NYHA class II-IV heart failure with a LVEF \leq 35%, addition of a mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) such as eplerenone or spironolactone to standard therapy:
 - a. provides symptomatic relief, but has not been shown to increase survival
 - b. is contraindicated in patients taking a loop diuretic
 - c. can cause hypokalemia
 - d. has been shown to reduce mortality and the risk of hospitalization
 8. A 56-year-old black man with NYHA class IV HFrEF is taking enalapril, carvedilol, furosemide, and eplerenone, but still has symptoms at rest. In black patients, addition of isosorbide dinitrate/hydralazine:
 - a. has not been shown to improve symptoms
 - b. has been shown to improve symptoms, but has not been shown to prevent hospitalization
 - c. has been shown to improve symptoms and prevent a first hospitalization, but has not been shown to reduce mortality
 - d. has been shown to improve symptoms and reduce mortality and the risk of a first hospitalization
- #### Esketamine Nasal Spray (*Spravato*) for Treatment-Resistant Depression
9. Adverse effects associated with use of esketamine nasal spray include:
 - a. dissociative and perceptual changes
 - b. a feeling of drunkenness
 - c. increases in blood pressure
 - d. all of the above
 10. For the first 4 weeks of use in patients with treatment-resistant depression, esketamine nasal spray is administered:
 - a. twice daily
 - b. twice weekly
 - c. once weekly
 - d. once every other week

APC UPN: Per Issue Exam: 0379-0000-19-569-H01-P; Release: April 8, 2019, Expire: April 8, 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:** Elise 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
Téloc.: 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.