

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 3

3 juin 2019

ML
1571

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Insulines dans le diabète de type 2	p. 17
Brexanolone (<i>Zulresso</i>) dans le traitement de la dépression du post-partum	p. 20
Siponimod (<i>Mayzent</i>) – Un nouveau médicament contre la sclérose en plaques	p. 22
En bref - Retour du tégasérod (<i>Zelnorm</i>)	p. 24

Message Important à propos du Copyright

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

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

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

Pour plus de renseignements, cliquez sur: [Subscriptions](#), [Site Licenses](#), [Reprints](#)

Ou appelez le service à la clientèle: 800-211-2769

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 3 (ML 1571)

3 juin 2019

ML
1571

DANS CE NUMÉRO

Insulines dans le diabète de type 2	p. 17
Brexanolone (<i>Zulresso</i>) dans le traitement de la dépression du post-partum	p. 20
Siponimod (<i>Mayzent</i>) – Un nouveau médicament contre la sclérose en plaques	p. 22
En bref - Retour du tégasérod (<i>Zelnorm</i>)	p. 24

▶ Insulines dans le diabète de type 2

TABLEAUX

Quelques insulines commercialisées	p. 18-19
Tableau développé : Quelques insulines commercialisées (en anglais)	en ligne

L'objectif du traitement du diabète de type 2 (DT2) consiste à atteindre et à maintenir un taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) quasi normal sans induire d'hypoglycémie; pour la plupart des patients, la cible d'HbA_{1c} est < 7 %¹. La metformine est le traitement de première intention préférentiel, mais la plupart des patients atteints de DT2 ont éventuellement besoin de plusieurs médicaments et/ou de l'insuline pour maîtriser la glycémie².

INSULINE BASALE – Lorsqu'une insuline est ajoutée à d'autres antihyperglycémiques, l'insuline basale est habituellement prescrite d'abord. Les insulines basales commercialisées sont l'insuline NPH, une insuline humaine à action intermédiaire, et les analogues d'insuline à action prolongée (détémir, glargine et dégludec), qui sont des analogues de l'ADN recombinant de l'insuline humaine.

L'insuline NPH (*Humulin N, Novolin ge NPH [Novolin N aux É.-U.]*) agit pendant 12 à 24 heures, et son effet culmine à 4 à 8 heures.

L'insuline détémir (*Levemir*) est absorbée lentement depuis son point d'injection et se lie de façon réversible à plus de 98 % à l'albumine présente dans le sang, ce qui prolonge son action et ralentit son élimination³. L'efficacité de l'insuline détémir semble diminuer après 12 heures; elle serait plus efficace en administration biquotidienne. Dans une étude de 26 semaines menée auprès de 457 patients atteints de DT2 mal maîtrisé par la metformine seule, l'ajout d'insuline détémir s'est avéré être légèrement moins efficace que l'ajout d'insuline glargine pour abaisser le taux d'HbA_{1c} (-0,48 c. -0,74 %)⁴.

L'insuline glargine à 100 unités/mL (*Lantus, Basaglar*⁵) forme des microprécipités dans les tissus sous-cutanés, ce qui prolonge son action jusqu'à en moyenne 24 heures, voire davantage. Avec cette insuline, l'effet ne culmine pas de façon prononcée.

L'insuline glargine à 300 unités/mL (*Toujeo*) est libérée plus graduellement et de façon plus prolongée que *Lantus* depuis le dépôt sous-cutané, ce qui entraîne une activité plus uniforme tout au long de l'intervalle posologique et une action prolongée. Dans les études cliniques, l'insuline glargine à 300 unités/mL

En résumé

- ▶ L'insuline basale associée à un analogue d'insuline à action prolongée (détémir, glargine ou dégludec) a moins de chance de causer l'hypoglycémie que l'insuline NPH.
- ▶ Une insuline régulière humaine ou un analogue d'insuline à action rapide (aspartate, glulisine ou lispro) administré aux repas est ajouté à l'insuline basale chez les patients qui ont besoin de mieux maîtriser la glycémie.
- ▶ Les analogues d'insuline à action rapide sont légèrement plus efficaces que l'insuline régulière pour abaisser le taux d'HbA_{1c} et elles causent moins d'hypoglycémies.
- ▶ L'insuline à inhaler agit rapidement, mais elle peut causer des problèmes pulmonaires.
- ▶ L'emploi d'associations d'insulines prémélangées peut diminuer le nombre d'injections, mais il est plus difficile d'ajuster la dose et les hypoglycémies sont plus fréquentes.
- ▶ Le prix élevé des insulines est problématique. Les insulines humaines sont généralement moins coûteuses que les analogues d'insuline.

était aussi efficace que l'insuline glargine à 100 unités/mL pour abaisser le taux d'HbA_{1c} et, dans certaines études, elle a causé moins d'hypoglycémies⁶. Le temps prolongé passé dans les tissus sous-cutanés réduirait cependant sa biodisponibilité. La dose quotidienne d'insuline glargine à 300 unités/mL doit être 10 à 15 % plus forte que celle de l'insuline glargine à 100 unités/mL.

L'insuline dégludec (*Tresiba*; à 100 et 200 unités/mL) forme des multihexamères dans les tissus sous-cutanés, ce qui retarde considérablement son absorption; de plus, elle se lie à l'albumine circulante, ce qui retarde son élimination. Sa durée d'action dépasse ainsi les 42 heures. Dans les études cliniques, l'insuline dégludec à 100 unités/mL était non inférieure à l'insuline glargine à 100 unités/mL ou à l'insuline détémir pour abaisser le taux d'HbA_{1c} et, dans certaines études, elle a causé moins d'hypoglycémies et d'hypoglycémies nocturnes que l'insuline glargine^{7,8}.

Insuline NPH c. analogues d'insuline à action prolongée – De nombreuses études prospectives et à répartition aléatoire ont montré que des réductions du taux d'HbA_{1c} sous l'insuline NPH et les analogues d'insuline à action prolongée étaient comparables, mais l'incidence d'hypoglycémies, surtout des hypoglycémies nocturnes, était plus élevée sous l'insuline NPH⁹⁻¹². Dans le cadre d'études d'observation rétrospectives récentes, les taux d'hypoglycémies graves et de consultations à l'urgence ou d'hospitalisations liées à l'hypoglycémie n'étaient pas significativement plus élevés sous l'insuline NPH que sous les analogues d'insuline à action prolongée^{13,14}. La question de savoir si la différence des taux d'hypoglycémies entre les deux formes d'insuline dans les études prospectives

Tableau 1. Quelques insulines commercialisées

Médicament	Concentration	Quelques présentations	Début	Pic	Durée	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ²⁶
Insuline à action intermédiaire							
NPH – <i>Humulin N²</i> (Lilly)	100 unités/mL	flacons de 3 ²⁷ , 10 mL <i>KwikPen</i> de 3 mL ^{3,28} cartouches de 3 mL ²⁹	1-2 h	4-8 h	12-24 h	148,70 \$ 94,30 N.D.	26,00 \$ 10,20 10,20 ¹³
<i>Novolin ge NPH²</i> ; <i>Novolin N²</i> aux É.-U. (Novo Nordisk)	100 unités/mL	flacons de 10 mL cartouches de 3 mL ²⁹				137,70 N.D.	25,60 10,10 ¹³
<i>ReliOn/Novolin N²</i>	100 unités/mL	flacons de 10 mL ²⁹				24,90 ⁴	N.H.C.
Analogues d'insuline à action prolongée							
Insuline détémir – <i>Levemir</i> (Novo Nordisk)	100 unités/mL	flacons de 10 mL ²⁷ <i>FlexTouch</i> de 3 mL ³ <i>Penfill</i> de 3 mL	1-2 h	6-12 h	12-24 h	308,10 92,40 N.D.	N.H.C. 23,00 23,00
Insuline glargine – <i>Lantus</i> (Sanofi)	100 unités/mL	flacons de 10 mL <i>SoloStar</i> de 3 mL ³	1-4 h	pas de pic	~24 h	283,60 85,10	65,09 19,59
<i>Basaglar⁶</i> (Lilly)	100 unités/mL	<i>KwikPen</i> de 3 mL ³ cartouches de 3 mL ²⁹	1-4 h	pas de pic	~24 h ⁶	65,30 N.D.	N.H.C. 14,70 ¹³
<i>Toujeo</i> (Sanofi)	300 unités/mL	<i>SoloStar</i> de 1,5 mL ^{3,7} <i>Max SoloStar</i> de 3 mL ^{3,7,27}	1-6 h	pas de pic	24-36 h	129,60 ⁸	27,90 ⁸
Insuline dégludec – <i>Tresiba</i> (Novo Nordisk)	100, 200 ⁹ unités/mL	flacons de 10 mL ²⁷ <i>FlexTouch</i> de 3 mL ³	1-9 h	pas de pic	> 42 h	339,00 101,70 ¹⁰	N.H.C. 23,00 ¹⁰
Associations insuline à action prolongée/agoniste des récepteurs du GLP-1							
Insuline glargine/lixisénatide – <i>Soliqua</i> (Sanofi)	100 unités/33 µg/mL	stylos préremplis de 3 mL	1-4 h ¹¹	pas de pic	Référence 12	141,40	40,00
Insuline dégludec/liraglutide – <i>Xultophy</i> (Novo Nordisk)	100 unités/3,6 mg/mL	stylos préremplis de 3 mL	1-9 h ¹¹	pas de pic	Référence 12	208,00	65,20
Analogues d'insuline à action rapide							
Insuline aspartate – <i>NovoRapid</i> ; <i>Novolog</i> aux É.-U. (Novo Nordisk)	100 unités/mL	flacons de 10 mL cartouches de 3 mL ²⁹ <i>FlexPen</i> 3 mL ³	10-30 min	1-2 h	3-5 h	289,40 107,50 ¹³ 111,80	31,55 12,80 ¹³ 13,30
<i>Fiasp¹⁴</i> (Novo Nordisk)	100 unités/mL	flacons de 10 mL cartouches de 3 mL <i>FlexTouch</i> 3 mL ³	~2,5 min	~63 min	3-5 h	289,40 N.D. 111,80	31,63 12,80 ¹³ 13,40
Insuline glulisine – <i>Apidra</i> (Sanofi)	100 unités/mL	flacons de 10 mL cartouches de 3 mL ²⁹ <i>SoloStar</i> de 3 mL ³	10-30 min	60 min	4-5 h	284,00 N.D. 109,70	27,39 10,90 ¹³ 11,00
Insuline lispro – générique ¹⁵	100 unités/mL	flacons de 10 mL <i>KwikPen</i> de 3 mL ³	10-30 min	0,5-2 h	3-5 h	135,40 53,00	N.H.C. N.H.C.
<i>Humalog</i> (Lilly)	100, 200 ¹⁶ unités/mL	flacons de 3 mL ²⁷ , 10 mL cartouches de 3 mL ²⁹ <i>KwikPen</i> de 3 mL ³				274,70 102,10 ¹³ 212,20	31,30 12,30 ¹³ 12,40
<i>Admelog¹⁷</i> (Sanofi)	100 unités/mL	flacons de 3 mL ²⁷ , 10 mL cartouches de 3 mL ²⁹ <i>SoloStar</i> de 3 mL ³				233,50 N.D. 90,20	P.E.C. P.E.C. P.E.C.
Insuline régulière							
<i>Humulin R</i> (Lilly)	100 ² , 500 ¹⁸ unités/mL	flacons de 3 ²⁷ , 10, 20 ²⁷ mL ¹⁹ cartouches de 3 mL ²⁹ <i>KwikPen</i> de 3 mL ^{3,19} cartouches de 3 mL ³	30-60 min	1-5 h	4-12 h	148,70 N.D. 287,10	26,00 10,20 ¹³ N.H.C.
<i>Entuzity</i> (Lilly)	500 unités/mL	cartouches de 3 mL ³				N.D.	50,00 ¹³
<i>Novolin ge Toronto²</i> ; <i>Novolin R²</i> aux É.-U. (Novo Nordisk)	100 unités/mL	flacons de 10 mL cartouches de 3 mL ²⁹				137,70 N.D.	25,10 9,80 ¹³
<i>ReliOn/Novolin R²</i>	100 unités/mL	flacons de 10 mL				24,90 ⁴	N.H.C.
Insuline en poudre pour inhalation – <i>Afrezza</i> (Mannkind)	4, 8, 12 unités/inh.	cartouches de 4, 8, 12 unités ²⁰	12 min	~35-55 min	1,5-3 h	324,70 ²¹	N.H.C.

N.D. : non disponible aux É.-U.; N.H.C. : non homologué au Canada; P.E.C. : pas encore commercialisé

- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un flacon de 10 mL ou un stylo à usage unique à la concentration la plus faible; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly, 5 avril 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- En vente libre. Au Canada, toutes les insulines peuvent être achetées sans ordonnance.
- Stylo prérempli, à usage unique. Tous les stylos d'insuline à 100 unités/mL sont conditionnés dans des boîtes de 5 stylos. *Humalog* à 200 unités/mL, *Humulin R* à 500 unités/mL et *Toujeo Max* sont conditionnés dans des boîtes de 2 stylos. *Tresiba* à 200 unités/mL et *Toujeo* sont conditionnés dans des boîtes de 3 stylos. *Toujeo* est aussi présenté en emballages de 3 ou 5 stylos, *Tresiba U200* est conditionné en boîtes de 3 stylos.
- Vendu exclusivement chez Walmart aux É.-U. Prix approximatif pour 1 flacon.
- Basaglar* est un produit de suivi (biosimilaire au Canada) qui est similaire à *Lantus*; il n'est pas interchangeable avec *Lantus*.
- H Linnebjerg et coll. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19:33.
- Le stylo *Toujeo SoloStar* contient 450 unités d'insuline glargine, s'ajuste par paliers de 1 unité et peut administrer jusqu'à 80 unités par injection. Le stylo *Toujeo Max SoloStar* (non commercialisé au Canada) contient 900 unités d'insuline glargine, s'ajuste par paliers de 2 unités et peut administrer jusqu'à 160 unités par injection.
- Prix pour un stylo *Toujeo SoloStar* de 1,5 mL.
- La concentration de 100 unités/mL est présentée en flacons de 10 mL et en stylos de 3 mL. La concentration de 200 unités/mL est présentée en stylos de 3 mL.
- Prix pour un stylo de 100 unités/mL.

Tableau 1. Quelques insulines commercialisées (suite)

Médicament	Concentration	Quelques présentations	Début	Pic	Durée	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ²⁶
Insulines prémélangées							
<i>Humalog Mix 25²²</i> ; <i>Humalog Mix 75/25²²</i> aux É.-U. (Lilly)	100 unités/mL	flacons de 10 mL ²⁷ cartouches de 3 mL ²⁹ <i>KwikPen</i> de 3 mL ³	5-15 min	2-4 h	14-24 h	284,70 \$ N.D. 106,10	N.H.C. 12,60 ¹³ \$ 12,50
<i>Humalog Mix 50²³</i> ; <i>Humalog Mix 50/50²³</i> aux É.-U. (Lilly)	100 unités/mL	flacons de 10 mL ²⁷ cartouches de 3 mL ²⁹ <i>KwikPen</i> de 3 mL ³	5-15 min	2-4 h	14-24 h	284,70 N.D. 106,10	N.H.C. 12,40 ¹³ 12,30
<i>NovoMix 30²⁴</i> ; <i>Novolog Mix 70/30²⁴</i> aux É.-U. (Novo Nordisk)	100 unités/mL	flacons de 10 mL ²⁷ cartouches de 3 mL ²⁹ <i>FlexPen</i> de 3 mL ³	5-15 min	2-4 h	14-24 h	300,10 N.D. 111,80	N.H.C. 11,80 ¹³ N.H.C.
<i>Humulin 70/30²⁵</i> (Lilly)	100 unités/mL	flacons de 10 mL cartouches de 3 mL ²⁹ <i>KwikPen</i> de 3 mL ³	30-60 min	2-12 h	12-24 h	148,70 N.D. 94,30	26,00 10,20 ¹³ N.H.C.
<i>Novolin ge 70/30^{25,28}</i> ; <i>Novolin 70/30^{25,28}</i> aux É.-U. (Novo Nordisk)	100 unités/mL	flacons de 10 mL cartouches de 3 mL ²⁹ <i>FlexPen</i> de 3 mL ³	30-60 min	2-12 h	12-24 h	137,70 N.D. 52,10	25,80 10,00 ¹³ N.H.C.
<i>ReliOn/Novolin 70/30²⁵</i> (Novo Nordisk)	100 unités/mL	flacons de 10 mL				24,90 ⁴	N.H.C.

11. Début d'action de l'insuline seulement.
12. Fait référence aux composants individuels seuls.
13. Prix pour une cartouche de 3 mL.
14. *Fiasp* est une insuline aspartate à laquelle ont été ajoutés deux excipients : le nicotinamide, destiné à accélérer l'absorption initiale, et l'arginine, qui augmente la stabilité. *Fiasp* n'est pas interchangeable avec *Novolog*.
15. Produit générique autorisé d'*Humalog* fabriqué par Lilly. On s'attend à ce qu'il soit lancé en 2019.
16. Présenté en stylo prérempli à usage unique seulement.
17. *Admelog* est un produit de suivi (appelé biosimilaire au Canada) qui est similaire à *Humalog*; il n'est pas interchangeable avec *Humalog*.
18. Une seringue d'insuline de 500 U est maintenant commercialisée.
19. La concentration de 100 unités/mL est présentée en flacons de 3 et de 10 mL. La concentration de 500 unités/mL est présentée en flacons de 20 mL et en stylos préremplis de 3 mL (*KwikPen*).
20. Administré par inhalateur actionné par la respiration.
21. Prix pour un emballage contenant 90 cartouches de 4 unités d'*Afrezza* et 2 inhalateurs.
22. 75 % d'insuline lispro protamine en suspension et 25 % d'insuline lispro pour injection.
23. 50 % d'insuline lispro protamine en suspension et 50 % d'insuline lispro pour injection.
24. 70 % d'insuline aspartate protamine en suspension et 30 % d'insuline aspartate pour injection.
25. 70 % d'insuline NPH humaine isophane en suspension et 30 % d'insuline humaine régulière pour injection.
26. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un flacon de 10 mL ou un stylo à usage unique à la concentration la plus faible en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, avril 2019).
27. Cette présentation n'est pas commercialisée au Canada.
28. Les autres produits prémélangés *Novolin* commercialisés au Canada sont *Novolin ge 40/60* (40 % d'insuline humaine régulière et 60 % d'insuline humaine isophane en suspension pour injection) et *Novolin ge 50/50* (50 % d'insuline humaine régulière et 50 % d'insuline humaine isophane en suspension pour injection).
29. Commercialisé en emballages de 5 cartouches.
30. *Entuzity* est commercialisé en emballages de 2.

est suffisamment significative du point de vue clinique pour justifier le prix plus élevé des analogues d'insuline à action prolongée est controversée¹⁵.

Posologie et administration – En général, lorsque l'insuline basale (NPH ou insuline détémir, glargine ou dégludec) est ajoutée à un antihyperglycémiant oral ou par injection, la dose initiale est de 10 unités par jour ou 0,1-0,2 unité/kg/jour, habituellement injectée au coucher (le matin ou le soir dans les cas de l'insuline glargine ou dégludec). Si l'hyperglycémie à jeun persiste, la dose peut être augmentée de 2 unités tous les 3 jours pour atteindre une glycémie à jeun de 3,9 à 7,2 mmol/L (70-130 mg/dL). L'administration biquotidienne est généralement nécessaire à l'emploi des insulines NPH et détémir, et occasionnellement pour l'insuline glargine à 100 unités/mL. L'insuline NPH peut être mélangée aux insulines à action rapide (sauf *Fiasp*); les insulines glargine, détémir et dégludec ne peuvent être mélangées à d'autres insulines.

INSULINE PRANDIALE – Une insuline régulière humaine (*Humulin R*, *Novolin ge Toronto* [*Novolin R* aux É.-U.]) ou un analogue d'insuline à action rapide peut être ajouté aux repas à l'insuline basale chez les patients qui ont besoin de mieux maîtriser la glycémie. Les analogues d'insuline à action rapide agissent plus rapidement et plus brièvement que l'insuline régulière et sont généralement administrés aux repas ou juste avant. L'insuline régulière est habituellement injectée

environ 30 minutes avant les repas. En général, les analogues d'insuline à action rapide comme l'**insuline aspartate** (*NovoRapid* [*Novolog* aux É.-U.], *Fiasp*¹⁶), l'**insuline glulisine** (*Apidra*) et l'**insuline lispro** (*Humalog* et génériques [aucun générique commercialisé au Canada], *Admelog*¹⁷) seraient légèrement plus efficaces que l'insuline régulière pour abaisser le taux d'HbA_{1c} et ce, avec moins d'hypoglycémies¹⁸⁻²². Il n'y a pas de différence clinique significative entre les trois analogues d'insuline à action rapide.

Une forme recombinante d'insuline régulière humaine à action rapide en poudre sèche à inhaler (*Afrezza*; non homologuée au Canada) atteint le pic des concentrations plus rapidement que l'insuline lispro²³. Elle ne doit pas être utilisée chez les fumeurs ni chez les patients atteints du cancer du poumon, et elle est contre-indiquée chez les patients atteints de maladie pulmonaire chronique comme l'asthme ou la MPOC; un test de spirométrie est de mise avant d'entreprendre un traitement par *Afrezza*, dont la dose peut seulement être ajustée par paliers de 4 unités.

Posologie et administration – Les patients incapables d'atteindre la cible de la glycémie malgré une insuline basale peuvent entreprendre un traitement par insuline prandiale à raison de 2-4 unités par jour ou 10 % de la dose d'insuline basale administrée au repas principal ou au repas suivi de la plus grande excursion de la glycémie postprandiale. Il est nécessaire de réduire la dose d'insuline basale chez certains patients.

L'insuline régulière est le plus efficace lorsqu'elle est prise environ 30 minutes avant un repas. Les analogues d'insuline à action rapide sont généralement efficaces lorsqu'ils sont pris 15 minutes avant un repas. L'insuline par inhalation s'administre au début du repas.

ASSOCIATIONS PRÉMÉLANGÉES – Les associations d'insulines prémélangées simplifient l'administration, mais l'ajustement posologique est plus difficile, et les hypoglycémies sont plus fréquentes que lorsque les insulines sont administrées individuellement. Les associations ne sont pas recommandées chez les patients n'ayant jamais pris d'insuline.

ASSOCIATIONS INSULINE À ACTION PROLONGÉE/AGONISTE DU RÉCEPTEUR DU GLP-1 – *Soliqua*, une association à doses fixes d'insuline glargine et de l'agoniste du récepteur du GLP-1 lixisénatide, et *Xultophy*, une association à doses fixes d'insuline dégludec et de l'agoniste des récepteurs du GLP-1 liraglutide, sont homologuées par Santé Canada et la FDA dans le traitement du DT2^{24,25}. Ces associations abaissent davantage le taux d'HbA_{1c} que leurs composants individuels et améliorent l'observance du traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES – Toutes les insulines, y compris les présentations à action prolongée causent des hypoglycémies et la prise pondérale. Les autres effets indésirables sont réactions allergiques, réactions au point d'injection, lipodystrophie, prurit, éruption cutanée et œdème.

Une toux transitoire et un mal de gorge sont fréquents sous l'insuline par inhalation. Une baisse moyenne du VEMS de 40 mL a été rapportée dans le cadre des études cliniques de plus de deux ans; les patients atteints de maladie respiratoire chronique avaient été exclus de ces études. Un bronchospasme aigu s'est produit chez les patients atteints d'asthme ou de MPOC.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – L'insuline est le médicament de choix dans le traitement des femmes enceintes atteintes de DT2 insuffisamment maîtrisé par un régime alimentaire et l'exercice¹. L'insuline est un ingrédient normal du lait maternel et une bonne maîtrise de la glycémie est nécessaire pour la production de lait. Les femmes sous insuline exogène, qui passe dans le lait maternel, peuvent allaiter.

PRIX – Le prix élevé des insulines est aujourd'hui un enjeu significatif⁵. La plupart des prix qui apparaissent au Tableau 1 représentent le prix d'achat en gros ou le prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un flacon ou un stylo prérempli, ce qui n'est pas suffisant pour un traitement d'un mois chez la plupart des patients. Les patients sous-assurés ou sans assurance peuvent payer le prix d'achat en gros ou plus. L'insuline régulière humaine, l'insuline NPH et une association prémélangée sont vendues en flacons de 10 mL chez Walmart pour 24,90 \$ US par flacon. ■

Contenu additionnel à consulter en ligne

Tableau développé : Quelques insulines commercialisées (en anglais)
<http://medicalletter.org/TML-article-1571e>

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2019. *Diabetes Care* 2019; 42(Suppl):S1.
2. Médicaments pour traiter le diabète de type 2. *Lettre Médicale* 2017; 40:135.
3. Insuline détémir (Levemir), une nouvelle insuline à longue durée d'action. *Lettre Médicale* 2006; 30:30.

4. L Meneghini et coll. Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15:729.
5. Une autre insuline glargine (Basaglar) dans le traitement du diabète. *Lettre Médicale* 2017; 40:129.
6. Insuline glargine concentrée (Toujeo) pour traiter le diabète. *Lettre Médicale* 2015; 39:27.
7. Insuline dégludec (Tresiba) – Une nouvelle insuline à action prolongée pour traiter le diabète. *Lettre Médicale* 2013; 39:121.
8. C Wysham et coll. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: the SWITCH 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318:45.
9. MC Riddle et coll. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26:3080.
10. J Rosenstock et coll. Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised, open-label study. *Diabetologia* 2009; 52:1778.
11. K Horvath et coll. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2:CD005613.
12. K Hermansen et coll. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1269.
13. KJ Lipska et coll. Association of initiation of basal insulin analogs vs neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin with hypoglycemia-related emergency department visits or hospital admissions and with glycemic control in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2018; 320:53.
14. J Luo et coll. Implementation of a health plan program for switching from analogue to human insulin and glycemic control among Medicare beneficiaries with type 2 diabetes. *JAMA* 2019; 321:374.
15. KJ Lipska et coll. Insulin analogues for type 2 diabetes. *JAMA* 2019; 321:350.
16. Fiasp – Une autre insuline aspartate dans le traitement du diabète. *Lettre Médicale* 2018; 41:168.
17. En bref : Une autre insuline lispro (Admelog) dans le traitement du diabète. *Lettre Médicale* 2018; 42:e61.
18. SR Singh et coll. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009; 180:385.
19. Analogues de l'insuline rapide. *Lettre Médicale* 2010; 33:74.
20. Insuline glulisine (Apidra) une nouvelle insuline à action rapide. *Lettre Médicale* 2006; 30:9.
21. E Mannucci et coll. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11:53.
22. S Heller et coll. Meta-analysis of insulin aspart versus regular human insulin used in a basal-bolus regimen for the treatment of diabetes mellitus. *J Diabetes* 2013; 5:482.
23. Insuline en inhalation (Afrezza). *Lettre Médicale* 2015; 38:142.
24. Insuline dégludec/liraglutide (Xultophy 100/3,6) dans le diabète de type 2. *Lettre Médicale* 2017; 41:99.
25. Le lixisénatide dans le traitement du diabète de type 2. *Lettre Médicale* 2017; 40:145.

Brexanolone (Zulresso) dans le traitement de la dépression du post-partum

La FDA a homologué le modulateur des récepteurs GABA_A, brexanolone (*Zulresso* – Sage Therapeutics; non homologué au Canada) pour le traitement i.v. de la dépression du post-partum (DPP). La brexanolone est le premier médicament à recevoir l'homologation de la FDA dans cette indication.

DPP – La dépression du post-partum toucherait jusqu'à 20 % des femmes après l'accouchement. Elle est associée

à une déficience du lien mère-enfant et à des effets indésirables sur le développement cognitif, comportemental et émotionnel de l'enfant.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont généralement utilisés en traitement initial de la DPP modérée à grave, mais les données relatives à leur efficacité dans cette indication sont contradictoires et l'effet maximal ne se fait sentir que plusieurs semaines après le début du traitement. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et les antidépresseurs tricycliques sont aussi utilisés, mais les données sur leur efficacité sont limitées. L'électroconvulsivothérapie (ECT) agit rapidement et s'est montrée efficace dans le traitement de la DPP réfractaire¹.

PHARMACOLOGIE – La brexanolone module positivement l'activation neuronale des récepteurs inhibiteurs GABA_A. Elle est chimiquement identique au stéroïde neuroactif endogène allopregnanolone, le métabolite principal de la progestérone. Le taux d'allopregnanolone augmente durant la grossesse, culmine au troisième trimestre, puis chute rapidement après l'accouchement².

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Modulateur des récepteurs GABA _A
Présentation	Flacons à usage unique de 100 mg/20 mL
Voie d'administration	Intraveineuse
Métabolisme	Cétoréduction, glucuronidation et sulfonation en métabolites inactifs
Élimination	Selles (47 %, principalement sous forme de métabolites) Urine (42 %, < 1 % sous forme inchangée)
Demi-vie	~ 9 heures

ESSAIS CLINIQUES – L'homologation de la brexanolone reposait sur les résultats de deux études à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo totalisant 246 femmes adultes en post-partum depuis ≤ 6 mois et chez lesquelles des symptômes dépressifs majeurs étaient apparus au troisième trimestre de la grossesse ou ≤ 4 semaines après l'accouchement. Les femmes de l'étude 1 présentaient une DPP grave (définie par un score ≥ 26 à l'échelle HAM-D [*Hamilton Depression Rating Scale*]); les femmes de l'étude 2 présentaient une DPP modérée (score HAM-D entre 20 et 25). Dans les deux études, les scores HAM-D moyens étaient significativement plus faibles à la fin d'une perfusion de 60 heures de brexanolone qu'à la fin d'une perfusion placebo (paramètre d'évaluation principal). À 30 jours, les scores HAM-D des femmes qui avaient reçu la brexanolone étaient toujours significativement plus faibles chez les femmes de l'étude 1, mais pas chez celles de l'étude 2 (voir le Tableau 2)³.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment observés sous la brexanolone (chez ≥ 5 % des patientes et plus fréquemment que sous le placebo) étaient sédation/somnolence, céphalées, étourdissements, présyncopes/vertiges, sécheresse buccale, bouffées vasomotrices et pertes de conscience. Un avertissement encadré dans la monographie de la brexanolone énonce que les femmes qui reçoivent le

La brexanolone en résumé (Zulresso)

- ▶ Modulateur des récepteurs GABA_A, structurellement identique au stéroïde neuroactif endogène allopregnanolone.
- ▶ Premier médicament à avoir reçu l'homologation de la FDA dans le traitement de la DPP.
- ▶ Administré en perfusion i.v. continue sur 60 heures dans un établissement de soins certifié.
- ▶ A réduit de façon significativement plus marquée qu'un placebo les symptômes dépressifs à 60 heures chez les femmes aux prises avec une DPP modérée à grave.
- ▶ A réduit de façon significativement plus marquée qu'un placebo les symptômes dépressifs à 30 jours chez les femmes aux prises avec une DPP grave, mais pas chez les femmes aux prises avec une DPP modérée.
- ▶ Peut causer une sédation excessive et une perte de conscience soudaine; il est nécessaire de surveiller continuellement les patientes pendant l'administration.
- ▶ Cinq flacons de brexanolone, soit la quantité nécessaire pour un traitement chez une femme de < 90 kg, coûtent 34 000 \$ US.

médicament soient surveillées pour détecter une sédation excessive et une perte de conscience soudaine, qu'elles soient placées sous oxymétrie pulsée continue, et qu'elles soient accompagnées durant leurs interactions avec leurs enfants. Toutes les patientes dépressives doivent être surveillées pour l'apparition d'idées ou de comportement suicidaires.

REMS – En raison du risque de blessures associé à la sédation excessive ou à la perte de conscience soudaine, la FDA a mis en place un programme REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*) exigeant que les pharmacies et les établissements de santé qui achètent, dispensent et/ou administrent la brexanolone soient certifiés pour le faire, et que seules les femmes inscrites au programme reçoivent le médicament.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – La brexanolone ne doit pas être utilisée chez les femmes enceintes; une toxicité développementale a été observée chez les fœtus d'animaux ayant reçu la brexanolone à des doses supérieures aux doses recommandées chez l'homme. La biodisponibilité orale de la brexanolone est faible; on ne s'attend donc pas à ce qu'elle cause des effets indésirables chez les nourrissons des femmes sous le médicament qui allaitent.

Tableau 2. Résultats des études cliniques portant sur la brexanolone

Schéma thérapeutique	Variation du score à 60 heures ¹	Variation du score à 30 jours ¹
Étude 1² (N = 138); DPP grave		
Brexanolone (max. 90 µg/kg/h)	- 17,7*	- 17,6*
Brexanolone (max. 60 µg/kg/h)	- 19,5*	- 19,5*
Placebo	- 14,0	- 13,8
Étude 2² (N = 108); DPP modérée		
Brexanolone (max. 90 µg/kg/h)	- 14,6*	- 14,7
Placebo	- 12,1	- 15,2

*p < 0,05 c. placebo

1. Variation moyenne du score HAM-D (*Hamilton Depression Rating Scale*) par rapport à l'inclusion. Les scores HAM-D moyens à l'inclusion étaient de 29 dans l'étude 1 et de 23 dans l'étude 2.

2. S Meltzer-Brody et coll. Lancet 2018; 392:1058.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – La brexanolone administrée avec d'autres déprimeurs du SNC aurait des effets additifs. Dans les études cliniques, la coadministration de brexanolone et d'autres antidépresseurs était liée à un risque accru d'événements liés à la sédation.

Tableau 3. Posologie de la brexanolone

Heures	Dose
0-4	30 µg/kg/h
4-24	60 µg/kg/h
24-52	90 µg/kg/h ¹
52-56	60 µg/kg/h
56-60	30 µg/kg/h

1. Si cette dose n'est pas tolérée, on peut envisager de réduire la dose à 60 µg/kg/heure.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – *Zulresso* s'administre en établissement de santé en perfusion continue à vitesse variable durant 60 heures (voir le Tableau 3).

Les femmes sous la brexanolone doivent faire l'objet d'une surveillance par oxymétrie pulsée continue munie d'une alarme; en cas d'hypoxémie, il faut mettre fin au traitement sans possibilité de reprise. Les femmes sous le médicament doivent aussi être surveillées toutes les deux heures pour détecter toute sédation excessive durant les périodes prévues d'éveil. En cas de sédation excessive, il faut interrompre la perfusion jusqu'à ce que les symptômes disparaissent; le traitement peut ensuite reprendre à la même posologie ou à une dose inférieure.

Zulresso ne doit pas être utilisé chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale terminale (DFGe < 15 mL/min/1,73 m²) en raison de l'accumulation possible de l'agent solubilisant bétadex sulfobutyle éther sodique.

COÛT – Au moins 5 flacons de *Zulresso* sont nécessaires pour un traitement complet de 60 heures (des flacons supplémentaires sont nécessaires pour les femmes de ≥ 90 kg). Cinq flacons de *Zulresso* coûtent 34 000 \$ US⁴.

CONCLUSION – Administré en perfusion i.v. continue pendant 60 heures, le modulateur des récepteurs GABA_A brexanolone (*Zulresso*; non homologué au Canada) est légèrement plus efficace qu'un placebo pour réduire les scores des symptômes dépressifs après la perfusion chez les femmes aux prises avec une dépression du post-partum modérée à grave. La durabilité de son effet antidépresseur est inconnue. La brexanolone peut causer une sédation excessive et une perte de conscience, et les femmes doivent être surveillées durant toute la perfusion. Ce médicament n'a pas été comparé aux autres antidépresseurs, qui sont beaucoup moins coûteux et ne nécessitent pas une perfusion continue de 60 heures. ■

1. A Frieder et coll. Pharmacotherapy of postpartum depression: current approaches and novel drug development. *CNS Drugs* 2019; 33:265.
2. ST Wilkinson et G Sanacora. A new generation of antidepressants: an update on the pharmaceutical pipeline for novel and rapid-acting therapeutics in mood disorders based on glutamate/GABA neurotransmitter systems. *Drug Discov Today* 2019; 24:606.
3. S Meltzer-Brody et coll. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet* 2018;392:1058.
4. Coût selon le fabricant.

► Siponimod (*Mayzent*) – Un nouveau médicament contre la sclérose en plaques

La FDA a homologué le modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P) siponimod (*Mayzent* – Novartis; non homologué au Canada) pour le traitement oral des adultes atteints d'une forme récidivante de sclérose en plaques (SP), y compris le syndrome clinique isolé (épisode neurologique initial), la SP cyclique (aussi appelée récurrente-rémittente) et la SP progressive secondaire (SPPS) évolutive. Le siponimod est le deuxième modulateur des récepteurs S1P à recevoir l'homologation aux États-Unis; le premier était le fingolimod (*Gilenya*; et génériques au Canada), qui est homologué pour le traitement par voie orale des patients de ≥ 10 ans atteints d'une forme récidivante de SP. L'antimétabolite analogue des purines cladribine (*Mavenclad*) a également reçu l'homologation récente dans le traitement oral des formes récidivantes de la SP; il fera l'objet d'un article dans un prochain numéro.

SP CYCLIQUE – Environ 85 % des patients atteints de SP ont une atteinte cyclique. Beaucoup d'entre eux développent une SPPS et l'aggravation de l'incapacité indépendamment des rechutes.

Médicaments parentéraux – L'interféron bêta (*Avonex*, *Plegridy* et autres) et l'acétate de glatiramère (*Copaxone*, *Glatect* [*Glatopa* aux É.-U.] et génériques) sont utilisés depuis des années en première ligne contre la SP cyclique, mais ils sont moins efficaces que certains des nouveaux médicaments pour réduire le taux de rechute. Le natalizumab (*Tysabri*) est très efficace, mais il est associé à la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), une infection potentiellement mortelle causée par le virus JC. L'ocrelizumab (*Ocrevus*) et l'alemtuzumab (*Lemtrada*), qui est recommandé seulement chez les patients n'ayant pas obtenu une réponse optimale à ≥ 2 autres médicaments modificateurs de la maladie, sont efficaces, mais ils sont également associés à un risque accru d'infection^{1,2}.

Médicament oraux – Le fingolimod, le tériflunomide (*Aubagio*) et le fumarate de diméthyle (*Tecfidera*) sont des solutions de rechange pratiques aux médicaments parentéraux, mais ils sont moins efficaces que l'alemtuzumab et le natalizumab pour réduire le taux de rechutes^{1,3}.

MODE D'ACTION – Le fingolimod et le siponimod modulent les récepteurs S1P, ce qui empêche les lymphocytes des ganglions lymphatiques de migrer vers la circulation périphérique et réduit l'infiltration du SNC par les lymphocytes T^{4,5}. Contrairement au fingolimod, qui module les récepteurs S1P de types 1, 3, 4 et 5, le siponimod module sélectivement les récepteurs de types 1 et 5; l'absence d'affinité du siponimod pour les récepteurs S1P3 réduirait les effets indésirables cardiaques.

ESSAIS CLINIQUES – La FDA a homologué le siponimod en fonction des résultats d'une étude à double insu et contrôlée par placebo (EXPAND) menée auprès de 1645 patients atteints de SPPS présentant une incapacité modérée à grave, avec antécédents d'atteinte cyclique, progression de l'incapacité confirmée dans les deux années précédentes et absence

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Modulateur des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P)
Présentation	Comprimés à 0,25 et 2 mg
Voie d'administration	Orale
Métabolisme	Hépatique, principalement par le CYP2C9 et dans une moindre mesure par le CYP3A4
Élimination	Principalement dans les selles
Demi-vie	30 heures ¹

1. La demi-vie du fingolimod est de 6,9 jours.

de rechute dans les 3 mois antérieurs. Le pourcentage de patients ayant eu une progression confirmée de l'incapacité à 3 mois, soit le paramètre d'évaluation principal, était significativement plus faible sous le siponimod que sous le placebo (26 c. 32 %); l'effet était significatif chez les patients atteints de SPPS évolutive, mais pas chez les patients dont l'atteinte était non évolutive. Comparativement au placebo, le taux de rechute annualisé était inférieur sous le siponimod (0,07 c. 0,16). Le pourcentage de patients avec aggravation ≥ 20 % par rapport aux valeurs initiales au test de marche de 25 pieds (7,65 m) chronométré n'était pas significativement différent sous le siponimod et le placebo (40 c. 41)⁶.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans l'étude clinique, bradycardie et bradyarythmie à l'instauration du traitement, lymphopénie, hausse des transaminases hépatiques, œdème maculaire, hypertension, zona et convulsions se sont produits plus fréquemment sous le siponimod que sous le placebo. Des infections mortelles ou potentiellement mortelles, comme la méningite cryptococcique ont été rapportées. Une baisse proportionnelle à la dose de la fonction respiratoire s'est produite; on ignore si elle est réversible à l'arrêt du

Tableau 2. Modulateurs des récepteurs de la S1P dans le traitement de la SP

Médicament	Posologie d'entretien habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ³
Fingolimod – générique <i>Gilenya</i> (Novartis)	0,5 mg PO 1 f.p.j.	N.D. 99 896,10 \$	26 977,00 \$ 33 483,30
Siponimod – <i>Mayzent</i> (Novartis)	2 mg PO 1 f.p.j. ²	88 500,00	N.H.C.

S1P : sphingosine-1-phosphate; N.D. : non commercialisé aux É.-U.; N.H.C. : non commercialisé au Canada; 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 1 an à la dose d'entretien 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 avril 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

2. La posologie doit être augmentée progressivement sur 5 jours, en commençant avec 0,25 mg aux jours 1 et 2, puis en augmentant à 0,5 mg au jour 3, à 0,75 mg au jour 4 et à 1,25 mg au jour 5; la posologie est de 2 mg 1 fois par jour par la suite. Les patients avec les génotypes CYP2C9*1/*3 ou *2/*3 doivent recevoir 0,25 mg aux jours 1 et 2, 0,5 mg au jour 3, 0,75 mg au jour 4 et 1 mg une fois par jour par la suite.

3. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 1 an à la dose d'entretien habituelle la plus faible chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, avril 2019).

Le siponimod en résumé (*Mayzent*)

- ▶ Deuxième modulateur oral des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P) homologué pour traiter la SP; le premier était le fingolimod (*Gilenya*).
- ▶ Homologué par la FDA dans le traitement des adultes atteints d'une forme récidivante de SP, y compris le syndrome clinique isolé, la SP récurrente-rémittente (cyclique) et la SP progressive secondaire (SPPS) évolutive.
- ▶ Dans le cadre d'une étude clinique, a ralenti la progression de l'incapacité et réduit le taux de rechute chez les patients atteints de SPPS évolutive.
- ▶ Peut causer la bradycardie et la bradyarythmie à l'instauration du traitement, la lymphopénie, la hausse des transaminases hépatiques, l'œdème maculaire, l'hypertension, le zona, des convulsions et des infections graves.
- ▶ Sa demi-vie est plus courte que celle du fingolimod (30 h c. 6,9 jours), ce qui accélérerait la résolution des effets indésirables après l'arrêt du médicament.
- ▶ Le génotypage du CYP2C9, formule sanguine complète, tests de la fonction hépatique, ECG, sérologie du zona et examen ophtalmologique sont recommandés avant d'instaurer le traitement.
- ▶ L'efficacité et l'innocuité du siponimod n'ont pas été comparées à celles du fingolimod.
- ▶ Un traitement d'un an coûte 88 500 \$ US.

traitement. Des cas de LEMP, du syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) et d'aggravation sévère de la SP ont été rapportés à l'arrêt du traitement par le fingolimod.

CONTRE-INDICATIONS – *Mayzent* est contre-indiqué chez les métaboliseurs lents du CYP2C9 avec génotype CYP2C9*3/*3. Il est également contre-indiqué chez les patients ayant déjà subi un infarctus du myocarde (IM), un AVC ou un accident ischémique transitoire, une insuffisance cardiaque décompensée ayant nécessité l'hospitalisation ou une insuffisance cardiaque de classe III/IV selon la NYHA dans les 6 mois précédents, de même que chez les patients avec un bloc de conduction cardiaque du deuxième degré de type Mobitz, un bloc auriculo-ventriculaire (AV) du troisième degré ou une maladie du sinus, à moins qu'ils soient porteurs d'un stimulateur cardiaque fonctionnel.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – L'emploi concomitant d'un inhibiteur modéré du CYP2C9 et d'un inhibiteur modéré ou puissant du CYP3A4 augmente les concentrations sériques du siponimod et n'est pas recommandé⁷. L'emploi en concomitance d'un inducteur modéré du CYP2C9 et d'un inducteur puissant du CYP3A4 abaisse les concentrations sériques du siponimod et n'est pas recommandé. L'emploi concomitant du siponimod et d'inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4 n'est pas recommandé chez les patients de génotypes CYP2C9*1/*3 ou *2/*3. Le siponimod pourrait réduire l'efficacité des vaccins; il faut interrompre le traitement 1 semaine avant la vaccination et celui-ci peut être repris 4 semaines après le vaccin. Pour réduire le risque d'infection, les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés pendant le traitement par le siponimod et pendant les 4 semaines qui en suivent l'arrêt. L'emploi de siponimod avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT ou ralentissent la fréquence cardiaque n'est pas recommandé. En raison du risque d'effets immunosuppresseurs additifs, le siponimod ne doit pas être entrepris après un traitement par l'alemtuzumab.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Dans les études animales, le siponimod s'est montré embryotoxique, fœtotoxique et tératogène. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par le siponimod et pendant les 10 jours après l'avoir arrêté. Le siponimod a été détecté dans le lait des rates allaitantes.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Avant d'instaurer un traitement par le siponimod, tous les patients doivent subir le génotypage du CYP2C9, une formule sanguine complète, le dosage des enzymes hépatiques, un ECG, la sérologie du zona et un examen ophtalmologique.

Pour réduire le risque de bradycardie et de troubles de freinage de la conduction AV, la posologie du siponimod doit être augmentée progressivement sur 5 jours jusqu'à la dose quotidienne de 2 mg (voir le Tableau 1). Chez les patients avec un génotype CYP2C9*1/*3 ou *2/*3, la posologie doit être augmentée progressivement sur 4 jours jusqu'à la dose quotidienne de 1 mg à compter du jour 5. Si durant l'ajustement posologique, une dose est oubliée pendant > 24 heures ou que le traitement d'entretien est interrompu pendant ≥ 4 jours, le traitement doit reprendre au jour un du calendrier d'augmentation progressive de la dose.

Les patients qui présentent une bradycardie sinusale (fréquence cardiaque < 55 bpm), un bloc AV du premier ou deuxième degré, ou des antécédents d'IM ou d'insuffisance cardiaque doivent être surveillés pendant 6 heures après la première dose dans un établissement de santé pour détecter une bradycardie; un ECG doit être effectué à la fin de la journée. Les patients diabétiques ou avec des antécédents d'uvéïte présentent un risque accru de développer un œdème maculaire sous le siponimod; des examens ophtalmologiques réguliers sont recommandés pendant le traitement.

CONCLUSION – Le modulateur oral des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate siponimod (*Mayzent*; non homologué au Canada) est plus efficace qu'un placebo pour ralentir la progression de l'incapacité et réduire les rechutes chez les patients atteints de SP progressive secondaire (SPPS) évolutive. Tout comme le fingolimod (*Gilenya*), le siponimod peut causer bradycardie et troubles de freinage de la conduction AV, infections et autres effets indésirables graves. Le siponimod n'a pas été comparé au fingolimod ni aux autres médicaments utilisés dans le traitement de la SP. ■

1. Médicaments pour traiter la sclérose en plaques. Lettre Médicale 2016; 40:33.
2. Ocrélizumab (Ocrevus) dans le traitement de la sclérose en plaques. Lettre Médicale 2017; 41:50.
3. V Hamidi et coll. A multiple treatment comparison of eleven disease-modifying drugs for multiple sclerosis. *J Clin Med Res* 2018; 10:88.
4. BZ Chaudhry et coll. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators for the treatment of multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2017; 14:859.
5. N Behrangi et coll. Mechanism of siponimod: anti-inflammatory and neuroprotective mode of action. *Cells* 2019; 8:24.
6. L Kappos et coll. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018; 391:1263.
7. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2017 September 18 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.

EN BREF

Retour du tégasérod (*Zelnorm*)

L'agoniste partiel des récepteurs 5-HT₄ maléate de tégasérod (*Zelnorm*) qui stimule la motilité gastro-intestinale a reçu l'homologation de Santé Canada et de la FDA en 2002 pour le traitement à court terme du syndrome du côlon irritable avec constipation (SCI-C) chez les femmes, et en 2004 pour le traitement de la constipation chronique idiopathique (CCI) chez les adultes de < 65 ans.

En 2007, le fabricant (Novartis) s'est conformé à une demande de Santé Canada et de la FDA de retirer le médicament du marché en raison d'une analyse rétrospective non publiée d'études cliniques sur le SCI-C et autres troubles de la motilité intestinale qui avait donné lieu à une incidence accrue d'événements cardiovasculaires ischémiques (y compris décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde [IM] non mortels et AVC non mortels) chez les patients sous le tégasérod comparativement aux patients sous un placebo. Parmi plus de 11 600 patients sous le tégasérod pendant 1 à 3 mois, 13 (0,11 %) ont subi un événement ischémique confirmé par rapport à un seul (0,01 %) parmi plus de 7000 patients sous le placebo¹.

Le mécanisme par lequel le tégasérod induirait l'ischémie cardiovasculaire est inconnu; les agonistes des récepteurs 5-HT₁ utilisés dans le traitement de la migraine, comme le sumatriptan (*Imitrex* et autres), causeraient la contraction des artères coronaires, et le tégasérod est doté d'une certaine affinité pour les récepteurs 5-HT₁¹.

Après réexamen des données ayant entraîné le retrait du tégasérod et en raison de la demande continue pour un médicament doté de ce mode d'action pour traiter le SCI-C, un comité consultatif de la FDA a recommandé d'autoriser une nouvelle application de nouveau médicament soumise par un autre commanditaire (Sloan). Le médicament est maintenant homologué aux É.-U. seulement dans le traitement du SCI-C chez les femmes de < 65 ans et il est contre-indiqué chez les patientes qui présentent des antécédents d'IM, d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'angine.

L'agoniste sélectif des récepteurs 5-HT₄ prucalopride (*Resotran*; *Motegrity* aux É.-U.) a récemment reçu l'homologation de la FDA dans le traitement de la CCI et sera présenté dans un prochain numéro. Son affinité pour les récepteurs 5-HT₁ est moindre que celle du tégasérod². ■

1. En bref – Retrait du tégasérod. Lettre Médicale 2007; 31:16.
2. J Tack et coll. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT₄ agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35:745.

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.

Susan Daron, Pharm.D., Associate Editor - The Medical Letter; 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. Review the insulin products available for treatment of type 2 diabetes and compare them based on their efficacy, adverse effects, and cost.
2. Review the efficacy and safety of brexanolone (*Zulresso*) for treatment of postpartum depression.
3. Review the efficacy and safety of siponimod (*Mayzent*) for treatment of multiple sclerosis.
4. Discuss the availability of tegaserod (*Zelnorm*) and review its indication for use and potential adverse effects.

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

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

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

Questions on next page

The Medical Letter®

Online Continuing Medical Education

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

Issue 1571 Questions

(Correspond to questions #81-90 in Comprehensive Exam #80, available July 2019)

<p>Insulins for Type 2 Diabetes</p> <ol style="list-style-type: none">1. NPH insulin is:<ol style="list-style-type: none">a. a recombinant DNA analog of human insulinb. a rapid-acting insulin analogc. an intermediate-acting human insulind. a concentrated form of insulin glargine2. Insulin detemir:<ol style="list-style-type: none">a. is a rapid-acting insulin analogb. was significantly more effective than insulin glargine in lowering A1C in clinical trialsc. may be most effective when dosed twice dailyd. causes significantly more nocturnal hypoglycemia than NPH3. Compared to insulin glargine 100 units/mL, insulin degludec 100 units/mL:<ol style="list-style-type: none">a. has a longer duration of actionb. was noninferior in lowering A1C in clinical trialsc. caused less hypoglycemia in some clinical trialsd. all of the above4. Compared to regular insulin, rapid-acting insulin analogs:<ol style="list-style-type: none">a. are less effective in lowering A1Cb. have slower onsets of actionc. have longer durations of actiond. are less likely to cause hypoglycemia5. In addition to hypoglycemia, all insulins can cause:<ol style="list-style-type: none">a. weight gainb. hypothyroidismc. nephrotoxicityd. DRESS syndrome	<p>Brexanolone (Zulresso) for Postpartum Depression</p> <ol style="list-style-type: none">6. Brexanolone is administered:<ol style="list-style-type: none">a. orallyb. subcutaneouslyc. intramuscularlyd. intravenously7. Adverse effects of brexanolone in postpartum women include:<ol style="list-style-type: none">a. lupusb. thrombocytopeniac. sudden loss of consciousnessd. ischemic stroke <p>Siponimod (Mayzent) – A New Drug for Multiple Sclerosis</p> <ol style="list-style-type: none">8. In patients with secondary progressive MS, siponimod has been shown to:<ol style="list-style-type: none">a. reduce the rate of disability progression compared to placebob. reduce annualized relapse rates compared to fingolimodc. delay time to $\geq 20\%$ worsening from baseline on a timed 25-foot walk test significantly more than placebod. all of the above9. In the EXPAND trial, siponimod-treated patients were more likely than those who took placebo to experience:<ol style="list-style-type: none">a. lymphopeniab. bradyarrhythmia at treatment initiationc. macular edemad. all of the above <p>In Brief: Tegaserod (Zelnorm) Returns</p> <ol style="list-style-type: none">10. A 45-year-old woman with IBS-C and a history of multiple transient ischemic attacks has heard that tegaserod is returning to the market. You should tell her that the drug is not approved for patients:<ol style="list-style-type: none">a. >40 years oldb. who have taken it previouslyc. who have had transient ischemic attacksd. all of the above
--	--

ACPE UPN: Per Issue Exam: 0379-0000-19-571-H01-P; Release: May 6, 2019, Expire: May 6, 2020
Comprehensive Exam 80: 0379-0000-19-080-H01-P; Release: July 2019, Expire: July 2020

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

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

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

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

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

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

Services d'abonnement

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

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

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

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

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