

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 7

29 juillet 2019

ML
1575

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Dépistage du cancer colorectal.....	p. 49
Estradiol/progestérone (<i>Bijuva</i>) contre les symptômes vasomoteurs de la ménopause	p. 51
Tafénoquine (<i>Arakoda; Krintafel</i>) dans les cas de malaria	p. 53
Correction : Médicaments contre l'insuffisance cardiaque chronique.....	p. 56

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° 7 (ML 1575)

29 juillet 2019

ML
1575

DANS CE NUMÉRO

Dépistage du cancer colorectal.....	p. 49
Estradiol/progestérone (<i>Bijuva</i>) contre les symptômes vasomoteurs de la ménopause	p. 51
Tafénoquine (<i>Arakoda; Krintafel</i>) dans les cas de malaria	p. 53
Correction : Médicaments contre l'insuffisance cardiaque chronique.....	p. 56

► Dépistage du cancer colorectal

La plupart des cancers colorectaux proviennent des polypes adénomateux localisés, dans un processus pouvant prendre 10 ans ou davantage. La détection précoce et la résection des lésions précancéreuses (polypes) du côlon empêchent le cancer de se développer¹.

CHEZ QUELS PATIENTS EFFECTUER LE DÉPISTAGE?

– Le dépistage systématique du cancer colorectal est recommandé chez les patients asymptomatiques de 50 à 75 ans présentant un **risque moyen** (voir le Tableau 1)²⁻⁴. Certains spécialistes recommandent de débiter le dépistage à 45 ans chez les sujets de race noire parce que ces derniers présentent une incidence et un taux de mortalité plus élevés, et sont moins âgés à l'apparition du cancer⁴. L'*American Cancer Society* recommande dorénavant le dépistage à compter de 45 ans chez tous les patients à risque moyen en raison de l'augmentation du taux de cancer colorectal chez les adultes de moins de 50 ans^{5,6}.

La décision d'effectuer le dépistage chez les patients de 76 à 85 ans repose sur l'espérance de vie, l'état de santé général et les comorbidités, de même que sur l'historique du dépistage. Le dépistage est généralement déconseillé chez les patients dont l'espérance de vie est inférieure à 10 ans ou qui ont plus de 85 ans.

Chez les patients qui présentent des **antécédents familiaux positifs** d'adénome avancé ou de cancer colorectal (en général un parent du premier degré de moins de 60 ans ou deux parents du premier degré, quel que soit leur âge), le dépistage systématique doit commencer à 40 ans ou 10 ans avant l'âge auquel le diagnostic a été posé chez le plus jeune des parents, selon la première éventualité.

TESTS DE DÉPISTAGE – De nombreuses lignes directrices recommandent le dépistage régulier chez les patients asymptomatiques à risque moyen à l'aide d'un test à grande sensibilité de recherche de sang dans les selles ou d'un examen structurel (voir le Tableau 2). La coloscopie est en général la méthode de dépistage de choix. D'autres méthodes de dépistage sont envisagées lorsque la coloscopie n'est pas disponible ou le patient refuse l'examen. Une coloscopie est recommandée si les résultats d'un autre test de dépistage sont anormaux.

Tableau 1. Chez quels patients effectuer le dépistage?

Risque moyen¹

50-75 ans² : tous les patients

76-85 ans : selon l'espérance de vie, l'état de santé, les comorbidités et l'historique du dépistage

Espérance de vie < 10 ans ou âge > 85 ans : généralement déconseillé

Antécédents familiaux positifs³

Commencer le dépistage à 40 ans ou 10 ans avant l'âge auquel le diagnostic a été posé chez le parent le plus jeune, selon la première éventualité

1. Patients asymptomatiques. Absence d'antécédents personnels ou familiaux de cancer colorectal ou de cancer colorectal héréditaire (syndrome de Lynch) et absence d'antécédents personnels de maladie inflammatoire de l'intestin ou de radiothérapie abdominale ou pelvienne.
2. Chez les patients de race noire, la *Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer* recommande de commencer le dépistage à 45 ans. L'*American Cancer Society* recommande le dépistage à compter de 45 ans chez tous les patients à risque moyen.
3. Adénome avancé ou cancer colorectal chez un parent du premier degré de moins de 60 ans ou chez deux parents du premier degré, quel que soit leur âge.

TESTS DANS LES SELLES – Les tests dans les selles sont non invasifs, peuvent être effectués à domicile, ne nécessitent pas de préparation intestinale et sont relativement peu coûteux. Utilisés régulièrement, ils sont capables de détecter les cancers à croissance rapide. Leur utilité est limitée par leur incapacité à détecter les polypes non hémorragiques ou les cancers, par les faux positifs et faux négatifs, ainsi que par la nécessité de dépistages plus fréquents.

Les **tests de recherche de sang occulte dans les selles au gaïac** (RSOSg) détectent la présence de sang occulte dans les selles par réaction chimique. Ils sont moins précis que d'autres tests de dépistage dans les selles. Il est recommandé d'effectuer trois tests sur des selles évacuées sur trois jours différents⁷. L'apport de certains aliments ou médicaments, comme les viandes rouges, les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), les produits contenant du fer ou les doses de vitamine C supérieures à 250 mg/jour pourrait causer des faux positifs. Les RSOSg à grande sensibilité permettent d'obtenir des taux de détection de cancers et d'adénomes qui sont supérieurs aux autres tests au gaïac; seul un RSOSg commercialisé, soit *Hemoccult II SENS*, est jugé être à grande sensibilité.

Les **tests immunochimiques fécaux** (TIF) ont grandement remplacé les RSOSg pour le dépistage non invasif du cancer colorectal. Ces tests ont recours à des anticorps dirigés contre une protéine de l'hémoglobine humaine pour détecter le sang occulte dans les selles. Comme l'hémoglobine ne

Tableau 2. Tests de dépistage du cancer colorectal¹

Test	Fréquence	Certains avantages	Certains inconvénients
Tests dans les selles²			
Tous (RSOSg, TIF, ADN)	Voir chaque test	▶ Non invasifs ▶ Effectués à domicile ▶ N'exigent pas la préparation intestinale ni l'anesthésie ▶ Détectent les cancers à croissance rapide lorsqu'ils sont utilisés régulièrement ▶ Moins coûteux que les examens structurels	▶ Ne détectent pas les polypes non hémorragiques ni les cancers ▶ Faux positifs et faux négatifs ▶ Doivent être effectués plus fréquemment
RSOSg	Tous les ans ⁷	▶ Voir ci-dessus	▶ Voir ci-dessus ▶ Seul 1 test à grande sensibilité est commercialisé ▶ Moins précis que les autres tests dans les selles ▶ Exige 3 échantillons de selles ▶ Certains aliments et médicaments pourraient causer des faux positifs³
TIF	Tous les ans ⁷	▶ Voir ci-dessus ▶ Plus précis que le RSOSg ▶ Aucune restriction alimentaire ni médicamenteuse	▶ Voir ci-dessus
Test d'ADN à cibles multiples (<i>Cologuard</i>) ⁸	Tous les 3 ans	▶ Voir ci-dessus ▶ Plus précis que le RSOSg ▶ Plus sensible que le TIF ▶ Aucune restriction alimentaire ni médicamenteuse	▶ Voir ci-dessus ▶ Plus coûteux que les autres tests dans les selles
Examens structurels⁴			
Sigmoïdoscopie flexible	Tous les 5 ans ⁵	▶ N'exige pas la préparation intestinale complète ni la sédation ▶ Détecte les adénomes précancéreux et les cancers dans le côlon distal	▶ Ne détecte pas les lésions proximales ▶ Peut causer saignements et perforations intestinales
Coloscopie	Tous les 10 ans ⁶	▶ Détecte les adénomes précancéreux et les cancers distaux et proximaux ▶ Résection des polypes dès la détection	▶ Exige la préparation intestinale complète et la sédation ▶ Peut causer saignements et perforations intestinales
Colographie par TDM	Tous les 5 ans	▶ Détecte les adénomes précancéreux et les cancers distaux et proximaux ▶ Moins invasive que les autres examens structurels ▶ N'exige pas la sédation	▶ Exposition aux rayonnements ▶ Exige la préparation intestinale complète ▶ Omet parfois les lésions aplaties

RSOSg : recherche de sang occulte dans les selles; TIF : test immunochimique fécal

1. Une coloscopie de suivi est recommandée dans les cas où les résultats aux autres méthodes de dépistage sont anormaux.

2. Les tests dans les selles sont plus sensibles pour détecter les cancers que les adénomes précancéreux. Les TIF sont préférables aux RSOSg.

3. Comme les viandes rouges, les AINS, les produits contenant du fer et la vitamine C (> 250 mg/jour).

4. Les examens structurels détectent aussi bien les adénomes précancéreux que les cancers.

5. Ou tous les 10 ans avec un TIF annuel (USPSTF. JAMA 2016; 315:2564).

6. Les patients qui présentent des antécédents familiaux de cancer colorectal ou d'adénome au stade avancé chez un parent du premier degré ayant reçu un diagnostic avant l'âge de 60 ans, ou chez deux parents du premier degré ayant reçu un diagnostic à n'importe quel âge doivent subir le dépistage tous les 5 ans.

7. Au Canada, recommandé tous les 2 ans (<http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/colorectal/screening/?region=on>).

8. Non commercialisé au Canada.

survit pas au passage dans les voies digestives hautes, les TIF sont plus spécifiques que les RSOSg pour les saignements colorectaux⁸. Il a été rapporté que le dépistage unique par TIF a une sensibilité de 79 % et une spécificité de 94 % pour détecter le cancer colorectal; le recueil de 2-3 échantillons n'augmente pas significativement la précision de la détection. De nombreux tests sont commercialisés avec sensibilité et spécificité qui varient⁹.

Le test d'ADN dans les selles à cibles multiples (MT-sDNA) Cologuard (non homologué au Canada) est le seul test actuellement commercialisé qui permette de dépister à la fois les modifications de l'ADN et le sang occulte dans les selles. Il s'agit d'une épreuve moléculaire de détection des biomarqueurs de l'ADN associés à la néoplasie colorectale

et d'une épreuve immunochimique d'analyse non ADN pour détecter la présence d'hémoglobine humaine¹⁰. La sensibilité de ce test est d'environ 92 % pour détecter le cancer colorectal et d'environ 42 % pour dépister des lésions précancéreuses avancées¹¹.

EXAMENS STRUCTURELS – La **sigmoïdoscopie flexible** permet de visualiser le rectum dans son ensemble, mais seulement 50 % du côlon. Des études d'envergure à répartition aléatoire et contrôlées ont montré que le risque de décès par cancer colorectal était inférieur de 26 à 31 % chez les patients qui avaient subi une sigmoïdoscopie par rapport aux patients qui n'avaient pas subi le dépistage^{12,13}. L'association de la sigmoïdoscopie et de la recherche de sang occulte dans les selles dépistera plus probablement les

polypes hémorragiques de grande taille et les cancers que la sigmoïdoscopie seulement. La sigmoïdoscopie flexible peut causer des saignements ou des perforations intestinales, mais elle ne nécessite pas de préparation intestinale complète ni de sédation.

La **coloscopie** détecte les lésions sur la totalité du côlon, y compris les lésions proximales qui auraient été omises par la sigmoïdoscopie. La coloscopie de dépistage est liée à une réduction de 67 % du risque de décès par rapport à l'absence de dépistage¹⁴. La coloscopie nécessite une préparation intestinale complète et généralement la sédation, et elle s'accompagne d'un risque plus élevé de perforation et de complications liées à la sédation que la sigmoïdoscopie.

La **colographie par tomodensitométrie**, aussi appelée coloscopie virtuelle, génère des images à deux et trois dimensions du côlon à l'aide des données de tomodensitométrie hélicoïdale. Il s'agit d'une méthode de dépistage moins invasive, mais il est souvent nécessaire de réaliser une coloscopie classique pour évaluer les lésions détectées. La sensibilité de la coloscopie virtuelle pour détecter les adénomes ou les cancers de ≥ 10 mm est de 90 % et sa spécificité de 86 %¹⁵. Contrairement à la coloscopie classique, la coloscopie virtuelle expose le patient aux rayonnements et elle détecterait moins bien les lésions aplaties. Elle n'exige pas la sédation, mais exige la préparation intestinale complète. ■

1. K Simon. Colorectal cancer development and advances in screening. Clin Interv Aging 2016; 11:967.
2. G Lopes et coll. Early detection for colorectal cancer: ASCO resource-stratified guideline. J Global Oncol 2019; 15:287.
3. US Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA 2016; 315:2564.
4. DK Rex et coll. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology 2017; 153:307.
5. AMD Wolf et coll. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. CA Cancer J Clin 2018; 68:250.
6. RGS Meester et coll. Trends in incidence and stage at diagnosis of colorectal cancer in adults aged 40 through 49 years, 1975-2015. JAMA 2019; 321:1933.
7. SH Elsafi et coll. The sensitivity, specificity, predictive values and likelihood ratios of fecal occult blood test for the detection of colorectal cancer in hospital settings. Clin Exp Gastroenterol 2015; 8:279.
8. S Hundt et coll. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. Ann Intern Med 2009; 150:162.
9. JK Lee et coll. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2014; 160:171.
10. Un test d'AND fécal (Cologuard) pour le dépistage du cancer colorectal. Lettre Médicale 2014; 38:76.
11. TF Imperiale et coll. Multitarget stool DNA testing for colorectal cancer screening. N Engl J Med 2014; 370:1287.
12. RE Schoen et coll. Colorectal-cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. N Engl J Med 2012; 366:2345.
13. O Holme et coll. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: a randomized trial. JAMA 2014; 312:606.
14. CA Doubeni et coll. Effectiveness of screening colonoscopy in reducing the risk of death from right and left colon cancer: a large community-based study. Gut 2018; 67:291.
15. C Moreno et coll. ACR appropriateness criteria colorectal cancer screening. J Am Coll Radiol 2018; 15:S56.

Estradiol/progestérone (*Bijuva*) contre les symptômes vasomoteurs de la ménopause

La FDA a homologué *Bijuva* (TherapeuticsMD; non homologué au Canada), une association à doses fixes d'estradiol et de progestérone pour le traitement oral des symptômes vasomoteurs (bouffées vasomotrices) modérés à sévères de la ménopause chez les femmes dont l'utérus est intact. Le fabricant commercialise *Bijuva* comme « la seule et unique association d'estradiol et de progestérone bioéquivalents dans une seule capsule à prise quotidienne orale à être homologuée par la FDA ».

HORMONES BIOÉQUIVALENTES – Le terme « hormone bioéquivalente » désigne les hormones exogènes chimiquement semblables aux hormones endogènes, comme l'estradiol et la progestérone¹. Des présentations orales, transdermiques et vaginales d'estradiol homologuées par la FDA sont commercialisées depuis des années dans le traitement des symptômes vasomoteurs de la ménopause, seul ou associé à un progestatif. La progestérone est présentée en capsules orales (voir le Tableau 1). La pratique de reconstituer des doses personnalisées d'hormones bioéquivalents a pris de l'ampleur depuis quelques années. Ces préparations ne sont pas assujetties aux règlements de Santé Canada et de la FDA et varient sur les plans de la puissance et de la pureté². Aucune donnée acceptable n'indique que les hormones bioéquivalents (homologuées par Santé Canada ou la FDA ou les composés) soient plus efficaces ou plus sûres que les hormones conjuguées ou entièrement synthétiques^{3,4}.

HORMONOTHÉRAPIE – Les œstrogènes à action générale (par voie orale, vaginale, transdermique) sont le traitement le plus efficace des symptômes vasomoteurs de la ménopause; ils réduisent en effet les bouffées vasomotrices de 50 à 100 % en 4 semaines⁵. Les femmes dont l'utérus est intact qui prennent un œstrogène à action générale doivent aussi recevoir un progestatif pour réduire le risque d'hyperplasie de l'endomètre et d'adénocarcinome. Les présentations transdermiques sont aussi efficaces que les œstrogènes oraux pour atténuer les symptômes vasomoteurs et seraient aussi plus sûres^{6,7}.

Résumé : Estradiol et progestérone (*Bijuva*)

- ▶ Association orale à doses fixes d'estradiol et de progestérone (1 mg/100 mg par capsule).
- ▶ Homologué par la FDA dans le traitement des symptômes vasomoteurs modérés à sévères de la ménopause chez les femmes dont l'utérus est intact.
- ▶ Comparativement au placebo, a significativement réduit la fréquence et la sévérité des symptômes vasomoteurs entre le départ et 4 et 12 semaines.
- ▶ Aucune donnée n'indique qu'il soit plus sûr ou plus efficace que les autres produits contenant des œstrogènes oraux homologués par la FDA.
- ▶ Les associations transdermiques d'estradiol et de progestérone semblent être aussi efficaces que les œstrogènes oraux et seraient aussi plus sûres.
- ▶ Un traitement d'un mois par *Bijuva* coûte 214,50 \$ US.

Tableau 1. Quelques hormones contre les symptômes vasomoteurs de la ménopause

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ¹⁶
Œstrogènes par voie orale²				
Œstrogènes conjugués ³ – <i>Premarin</i> (Pfizer) ⁴	co. à 0,3, 0,45, 0,625, 0,9, 1,25 mg ¹⁷	0,3-0,625 mg PO 1 f.p.j.	168,70 \$	11,20 \$
Œstrogènes estérifiés – <i>Menest</i> (Pfizer) ⁴	co. à 0,3, 0,625, 1,25, 2,5 mg	1,25 mg PO 1 f.p.j.	104,40	N.H.C.
Estradiol – générique	co. à 0,5, 1, 2 mg	1-2 mg PO 1 f.p.j.	7,30 ²⁶	12,30
Progestatifs par voie orale				
Progestérone (micronisée) – générique	caps. à 100, 200 mg	100 mg PO 1 f.p.j. ²⁷	25,90	43,10
<i>Prometrium</i> (Virtus)			316,50	50,50
Médroxyprogestérone – générique	co. à 2,5, 5, 10 mg	5-10 mg PO 1 f.p.j. x12-14 jours/mo	2,50	1,00
<i>Provera</i> (Pfizer)			45,10 ²⁶	5,90
Associations œstrogène et progestatif par voie orale				
Œstrogènes conjugués ³ /médroxyprogestérone – <i>Prempro</i> (Pfizer) ^{4,5}	co. à 0,3/1,5, 0,45/1,5, 0,625/2,5, 0,625/5 mg	0,3/1,5-0,625/5 mg PO 1 f.p.j.	193,10	N.H.C.
Estradiol/progestérone – <i>Bijuva</i> (TherapeuticsMD)	caps. à 1/100 mg	1/100 mg PO 1 f.p.j.	214,50	N.H.C.
Estradiol/drospirénone – <i>Angeliq</i> (Bayer) ^{6,18}	co. à 0,5/0,25, 1/0,5 mg ¹⁹	0,5/0,25 ou 1/0,5 mg PO 1 f.p.j. ²⁰	186,20	24,80
Estradiol/noréthindrone ⁷ – <i>Activella</i> (NovoNordisk; Gemini aux É.-U.) ^{6,21}	co. à 0,5/0,1, 1/0,5 mg ²²	0,5/0,1 ou 1/0,5 mg PO 1 f.p.j.	255,60	79,50
Éthinylestradiol/noréthindrone ⁷ – <i>Femhrt</i> (Allergan)	co. à 2,5 µg/0,5 mg	2,5 µg/0,5 mg PO 1 f.p.j.	156,90	N.H.C.
Œstrogène et modulateur sélectif de la recapture de l'œstrogène par voie orale				
Œstrogènes conjugués ³ /bazedoxifène – <i>Duavee</i> ; <i>Duavee</i> aux É.-U. (Pfizer)	co. à 0,45/20 mg	0,45/20 mg PO 1 f.p.j.	176,80	94,60
Œstrogènes par voie transdermique²				
Estradiol, timbres ⁷ – <i>Alora</i> (Allergan) ⁴	timbres de 0,025, 0,05, 0,075, 0,1 mg/jour	timbre de 0,05 mg/jour 2 f.p.s.	113,00	N.H.C.
<i>Climara</i> (Bayer) ⁴	timbres de 0,025, 0,0375, 0,05, 0,06, 0,075, 0,1 mg/jour ²³	timbre de 0,025 mg/jour 1 f.p.s.	131,80	24,20
<i>Estradot</i> ; <i>Vivelle-DOT</i> aux É.-U. (Novartis) ⁴	timbres de 0,025, 0,0375, 0,05, 0,075, 0,1 mg/jour	timbre de 0,0375 mg/jour 2 f.p.s.	121,30	26,00
Estradiol, gelée – <i>EstroGel</i> (Merck; Ascend Therapeutics aux É.-U.) ⁴	0,75 mg/actionnement (30 doses/unité) ^{8,24}	0,75 mg appliqué 1 f.p.j.	121,30 ⁹	43,80 ²⁵
<i>Divigel</i> (Searchlight Pharma; Vertical aux É.-U.)	0,25, 0,5, 1 mg/sachet	0,25-1 mg appliqué 1 f.p.j.	87,00	26,70
<i>Elestrin</i> (Meda)	0,52 mg/actionnement (100 doses/unité) ¹⁰	0,52 mg appliqué 1 f.p.j.	100,90 ¹¹	N.H.C.
Estradiol, vaporisateur transdermique – <i>Evamist</i> (Perrigo)	1,53 mg/vaporisation (56 vapo./unité)	1,53 mg appliqué 1 f.p.j.	123,80 ¹²	N.H.C.
Associations œstrogène/progestatif par voie transdermique				
Estradiol/lévonorgestrel – <i>Climara Pro</i> (Bayer)	timbres de 0,045/0,015 mg/jour	timbre de 0,045/0,015 mg/jour 1 f.p.s.	211,30	N.H.C.
Estradiol/noréthindrone – <i>CombiPatch</i> (Noven) ⁴	timbres de 0,05/0,14, 0,05/0,25 mg/jour	timbre de 0,05/0,14 ou de 0,05/0,25 mg/jour 2 f.p.s. ¹³	191,60	N.H.C.
Œstrogènes par voie vaginale²				
Estradiol, anneau vaginal – <i>Femring</i> (Allergan) ⁴	anneaux vaginaux de 0,05, 0,1 mg/jour	0,05 ou 0,1 mg/jour ¹⁴	485,40 ¹⁵	N.H.C.

- N.H.C. : non homologué au Canada; f.p.s. : fois par semaine; f.p.j. : fois par jour
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours ou de 4 semaines à la dose quotidienne habituelle la plus faible; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 juin 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
 - Il est recommandé d'ajouter un progestatif chez les femmes dont l'utérus est intact. La progestérone micronisée est présentée en capsules à 100 et 200 mg.
 - Les œstrogènes conjugués sont extraits de l'urine de juments portantes.
 - Également homologués par Santé Canada (dans le cas des produits commercialisés au Canada) et la FDA dans le traitement de l'atrophie vulvovaginale associée à la ménopause.
 - Aussi commercialisé sous le nom de *Premphase*, qui contient 14 comprimés d'œstrogènes conjugués/médroxyprogestérone et 14 comprimés d'œstrogènes conjugués.
 - Les comprimés à 1/0,5 mg sont également homologués par la FDA dans le traitement de l'atrophie vulvovaginale associée à la ménopause.
 - Présenté en version générique.
 - Chaque actionnement administre 1,25 g de gelée, qui contient 0,75 mg d'estradiol.
 - Prix d'un flacon de 50 g.
 - Chaque dose mesurée administre 0,87 g de gelée, qui contient 0,52 mg d'estradiol.
 - Prix d'un flacon de 26 g.
 - Prix d'un flacon de 8,1 mL.
 - Peut aussi être utilisé en association avec un système transdermique contenant de l'estradiol seulement qui est porté pendant les 14 premiers jours d'un cycle de 28 jours puis remplacé tous les 3-4 jours par un timbre *CombiPatch* pendant les 14 autres jours.
 - L'anneau doit rester en place pendant 90 jours consécutifs. Un nouvel anneau peut ensuite être inséré, mais il faut réévaluer la nécessité de poursuivre le traitement tous les 3 à 6 mois.
 - Prix d'un anneau.
 - Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours ou de 4 semaines à la dose quotidienne habituelle la plus faible en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, juin 2019).
 - Commercialisé au Canada en comprimés à 0,3, 0,625 et 1,25 mg.
 - Aussi homologué au Canada dans les cas d'atrophie vulvovaginale associée à la ménopause.
 - Aussi commercialisé au Canada en comprimés à 1,1 mg.
 - Au Canada, 1/1 mg PO une fois par jour.
 - Les comprimés à 1/0,5 sont homologués par Santé Canada dans le traitement de l'atrophie vulvovaginale associée à la ménopause.
 - Les comprimés à 0,5/0,1 mg sont commercialisés au Canada sous le nom d'*Activelle L.D.*
 - Aussi commercialisé au Canada en timbres de 0,025, 0,05, 0,075, 0,1 mg.
 - Commercialisé en pompe-doseuse de 80 g.
 - Prix d'une pompe doseuse de 80 g.
 - Disponible auprès de certaines pharmacies au prix de \$4 pour un traitement de 30 jours.
 - 200 mg PO 1 f.p.j. x 12 jours par cycle de 28 jours est une autre option.

ESSAIS CLINIQUES – Dans une étude à double insu (REPLENISH) menée auprès de femmes ménopausées présentant des symptômes vasomoteurs modérés à sévères (≥ 7 bouffées par jour ou ≥ 50 par semaine) ayant été réparties aléatoirement à 1 des 4 doses d'estradiol et progestérone (0,25/50, 0,5/50, 0,5/100 ou 1/100 mg) ou à un placebo, la fréquence et la sévérité des symptômes vasomoteurs à

4 et 12 semaines étaient significativement réduites sous les associations d'estradiol et progestérone à 0,5/100 mg (non commercialisée) et à 1/100 mg comparativement au placebo (voir le Tableau 2)⁸. Une analyse de sous-groupe a montré que *Bijuva* n'était pas significativement plus efficace qu'un placebo pour réduire la fréquence des symptômes vasomoteurs chez les patientes de race noire⁹.

Tableau 2. Résultats des études cliniques sur *Bijuva*¹

	Estradiol/progestérone à 1/100 mg	Placebo
Fréquence hebdomadaire des symptômes vasomoteurs modérés à sévères		
Départ	74,4	72,3
À 4 semaines ²	-40,6*	-26,4
À 12 semaines ²	-55,1*	-40,2
Sévérité des symptômes vasomoteurs³		
Départ	2,54	2,52
À 4 semaines ²	-0,48*	-0,34
À 12 semaines ²	-1,12*	-0,56

*p < 0,05 c. placebo

1. N = 276 (estradiol/progestérone à 1/100 mg et placebo). RA Lobo et coll. *Obstet Gynecol* 2018; 132:161.

2. Variation moyenne des scores hebdomadaires par rapport au départ.

3. Basé sur le nombre de symptômes légers, modérés ou sévères rapportés par les patientes durant les 7 jours précédents. Légers = 1, modérés = 2 et sévères = 3.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans les études de la WHI (*Women's Health Initiative*), qui ont réparti aléatoirement des femmes ménopausées à des œstrogènes équinés conjugués par voie orale avec ou sans progestatif ou à un placebo, le risque de thromboembolie veineuse (TEV) était significativement supérieur sous l'hormonothérapie. Dans une étude auprès de ces femmes avec suivi médian de 18 ans, l'hormonothérapie n'était pas liée à une hausse du risque de mortalité d'origine cardiovasculaire ou toutes causes¹⁰. Dans une étude cas-témoins, l'hormonothérapie substitutive par voie transdermique n'a pas été liée à une hausse du risque de TEV¹¹.

Dans l'étude REPLENISH, les effets indésirables les plus fréquents liés à l'association estradiol/progestérone à 1/100 mg étaient sensibilité mammaire, céphalées, douleurs pelviennes, et saignements et écoulements vaginaux. Dans une analyse d'innocuité comptant 281 patientes sous l'association estradiol/progestérone à 1/100 mg pendant 52 semaines, on a observé un cas d'hyperplasie de l'endomètre dans le groupe estradiol/progestérone et aucun dans le groupe placebo.

CONTRE-INDICATIONS – *Bijuva* doit être évité chez les femmes qui présentent un saignement génital anormal d'origine inconnue, une néoplasie dépendante des œstrogènes, une atteinte hépatique ou une thrombophilie, ou chez les femmes atteintes de thrombose veineuse profonde, d'embolie pulmonaire ou de maladie thromboembolique artérielle ou qui ont des antécédents de ces maladies.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Les œstrogènes et les progestatifs sont partiellement métabolisés par les isoenzymes du CYP3A4. Les inhibiteurs du CYP3A4 comme l'érythromycine et le jus de pamplemousse augmentent les concentrations sériques de *Bijuva* et le risque d'effets indésirables. La prise concomitante d'inducteurs du CYP3A4 comme le millepertuis ou la rifampine pourrait abaisser les concentrations sériques des hormones et en diminuer l'efficacité¹².

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – *Bijuva* est présenté en capsules contenant 1 mg d'estradiol et 100 mg de progestérone. La dose recommandée est d'une capsule tous les soirs avec des aliments.

CONCLUSION – L'association orale à doses fixes d'estradiol et de progestérone (*Bijuva*; non homologué au Canada) réduit la fréquence et la sévérité des symptômes vasomoteurs chez les femmes ménopausées. Aucune donnée n'indique qu'elle soit plus sûre ou plus efficace que les autres hormones homologuées par la FDA dans le traitement des symptômes vasomoteurs de la ménopause. Les associations transdermiques d'estradiol/progestatif sont probablement aussi efficaces et seraient aussi plus sûres. ■

1. ACOG. Committee Opinion No. 532: compounded bioidentical menopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2012; 120 (2 Pt 1):411.
2. FZ Stanczyk et coll. Determination of estradiol and progesterone content in capsules and creams from compounding pharmacies. *Menopause* 2019 June 3 (epub).
3. N Santoro et coll. Compounded bioidentical hormones in endocrinology practice: an Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:1318.
4. AM Gaudard et coll. Bioidentical hormones for women with vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 8:CD010407.
5. Médicaments pour traiter les symptômes de la ménopause. *Lettre Médicale* 2016; 40:104.
6. JL Shifren et coll. Menopausal hormone therapy. *JAMA* 2019 May 30 (epub).
7. RH Cobin et coll. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on menopause – 2017 update. *Endocr Pract* 2017; 23:869.
8. RA Lobo et coll. A 17beta-estradiol–progesterone oral capsule for vasomotor symptoms in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2018; 132:161.
9. FDA Summary Review. Accessible à : www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210132Orig1s000SumR.pdf. Consulté le 20 juin 2019.
10. JE Manson et coll. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the women's health initiative randomized trials. *JAMA* 2017; 318:927.
11. Y Vinogradova. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2019; 364:k4810.
12. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2017 March 12 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.

▶ Tafénoquine (*Arakoda*; *Krintafel*) dans les cas de malaria

L'antipaludéen succinate de tafénoquine, un analogue à action prolongée de la primaquine par voie orale, a reçu l'homologation de la FDA à deux concentrations différentes. *Arakoda* (comprimés à 100 mg; Sixty Degrees; non homologué au Canada) est indiqué en prévention de la malaria (paludisme) chez les adultes. *Krintafel* (comprimés à 150 mg; GSK; non homologué au Canada) est indiqué en prévention des rechutes (guérison radicale) de la malaria à *Plasmodium vivax* chez les patients de ≥ 16 ans sous traitement pour une infection aiguë à *P. vivax*.

PRÉVENTION DE LA MALARIA – Le risque de malaria est le plus élevé chez les personnes qui voyagent en Afrique, mais la transmission est aussi possible en Amérique centrale et du Sud, dans certaines parties des Caraïbes, en Asie, en Europe de l'Est et dans le Pacifique Sud¹. Aucun médicament

Tableau 1. Primaquine et tafénoquine contre la malaria

Médicament	Présentation	Posologie habituelle (adultes) ¹	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ¹⁰
Phosphate de primaquine – générique (Sanofi-Aventis)	co. à 26,3 mg (équivalent à 15 mg de primaquine base)	Prophylaxie ³⁻⁶ Dose de charge : 30 mg de primaquine base 1 f.p.j. x 1-2 jours Dose d'entretien : 30 mg de primaquine base 1 f.p.j. Dose terminale : 30 mg de primaquine base 1 f.p.j. x 1 sem. Prévention des rechutes à <i>P. vivax</i> ^{4,6,7} 30 mg de primaquine base 1 f.p.j. x 14 jours	81,20 \$ 31,60	33,40 \$ 13,00
Tafénoquine – <i>Arakoda</i> (Sixty Degrees)	co. à 100 mg (équivalent à 125,5 mg de succinate de tafénoquine)	Prophylaxie ^{3,4,8} Dose de charge : 200 mg 1 f.p.j. x 3 jours Dose d'entretien : 200 mg 1 f.p.s. (débutant 7 jours après la dernière dose de charge) Dose terminale : 200 mg une fois (7 jours après la dernière dose d'entretien)	285,00	N.H.C.
<i>Krintafel</i> (GSK)	co. à 150 mg (équivalent à 188,2 mg de succinate de tafénoquine)	Prévention des rechutes à <i>P. vivax</i> ^{4,9} 300 mg une fois	32,00	N.H.C.

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

- Avant d'instaurer le traitement, tous les patients doivent être soumis au dépistage d'un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD).
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour la prophylaxie en vue d'un voyage de 4 semaines à la dose habituelle la plus faible chez les adultes ou pour un traitement de prévention des rechutes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnallySource® Monthly. 5 juin 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Tous les schémas de prophylaxie antipaludéenne comprennent une dose de charge avant le départ, une dose d'entretien pendant le voyage et une dose terminale après le retour. Il est déconseillé d'administrer *Arakoda* continuellement pendant plus de 6 mois.
- Doit être pris avec des aliments pour réduire les effets indésirables gastro-intestinaux.
- Non homologuée par Santé Canada ni la FDA en prévention de la malaria. Recommandée par les CDC en prophylaxie primaire dans les régions où la malaria à *P. vivax* est > 90 %.
- La posologie pédiatrique recommandée par les CDC est de 0,5 mg/kg de primaquine base 1 fois par jour.
- Posologie recommandée par les CDC (la dose homologuée par Santé Canada et la FDA est de 15 mg de primaquine base par jour pendant 14 jours). Si la primaquine est utilisée en prévention primaire, la prévention des rechutes n'est pas nécessaire.
- Non homologué par la FDA chez les patients de < 18 ans.
- Non homologué par la FDA chez les patients de < 16 ans.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour la prophylaxie en vue d'un voyage de 4 semaines en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, juin 2019).

n'est entièrement efficace pour prévenir la malaria; en plus du traitement médicamenteux, les voyageurs doivent utiliser des mesures de protection contre les piqûres de moustiques.

La chloroquine est généralement le médicament de choix en prévention de la malaria dans les quelques régions où le parasite y est encore sensible, comme l'Amérique centrale et certaines parties des Caraïbes. L'association atovaquone/proguanil (*Malarone* et autres), la méfloquine ou la doxycycline (*Doryx* et autres [génériques au Canada]) sont recommandées aux voyageurs canadiens et américains en prévention de la malaria dans les régions de résistance à la chloroquine. La primaquine est efficace contre les infections à *P. vivax*; elle est un peu moins efficace contre *P. falciparum*. La primaquine peut aussi prévenir les rechutes de parasitémie à *P. vivax* et *P. ovale*, issues du stade hypnozoïte latent dans le foie².

ACTIVITÉ – La tafénoquine est un antipaludéen de type 8-aminoquinoline qui est actif contre tous les stades du

parasite et toutes les espèces de malaria. Elle prévient le développement initial du parasite dans le foie, est active contre les parasites sanguins et, tout comme la primaquine, elle agit contre le stade hypnozoïte latent de *P. vivax*³.

ESSAIS CLINIQUES – *Arakoda* – Dans deux études à répartition aléatoire et à double insu menées auprès d'adultes **semi-immuns** vivant dans des zones endémiques d'Afrique, la tafénoquine à raison de 200 mg/semaine s'est montrée significativement plus efficace que le placebo en **prévention de la malaria à *P. falciparum*** (voir le Tableau 3).

Tableau 3. Résultats des études cliniques sur *Arakoda* : prophylaxie antipaludéenne

Étude	Absence de parasitémie à <i>P. falciparum</i> (%) ¹	Efficacité protectrice ^{1,2}
Étude 1 (15 semaines; N = 123)^{3,4}		
Tafénoquine à 200 mg/sem.	75,4 %*	73,3 %*
Placebo	8,1 %	
Étude 2 (12 semaines; N = 187)^{4,5}		
Tafénoquine à 200 mg/sem.	73,1 %*	71,3 %*
Placebo	6,4 %	

*p < 0,05 c. placebo

- Résultats décrits sur la notice d'emballage d'*Arakoda* (les patients dont les données étaient manquantes ont été jugés être des échecs).
- Réduction de l'incidence de la parasitémie par rapport au placebo.
- Chez des adultes semi-immuns en bonne santé de 18 à 55 ans vivant au Kenya. GD Shanks et coll. Clin Infect Dis 2001; 33:1968
- Avant d'entreprendre la prophylaxie, tous les patients ont reçu un traitement curatif pour éliminer tous les cas de parasitémie préexistante.
- Chez des adultes semi-immuns de 18 à 60 ans (hommes) ou de 50 à 60 ans (femmes) vivant au Ghana. BR Hale et coll. Clin Infect Dis 2003; 36:541.

Tableau 2. Pharmacologie

Classe	Antipaludéen de type 8-aminoquinoline
Présentation	Comprimés à 100 mg (<i>Arakoda</i>) Comprimés à 150 mg (<i>Krintafel</i>)
Voie d'administration	Orale
T _{max}	12-15 heures
Métabolisme	Négligeable
Élimination	Inconnue; sous forme inchangée dans l'urine (faible)
Demi-vie	~15 jours

Dans l'étude 2, l'incidence des parasitémiées à *P. falciparum* sous la tafénoquine a été comparable à celle observée sous la méfloquine, qui était incluse comme comparateur de référence^{4,5}.

Dans une autre étude, des soldats australiens **non immuns** déployés au Timor oriental ont été répartis aléatoirement à la prophylaxie de la malaria à *P. falciparum* et *P. vivax* par la tafénoquine ou la méfloquine; aucun cas de malaria n'a été diagnostiqué dans les deux groupes pendant les 26 semaines du traitement prophylactique⁶. Dans une petite étude (résumée sur la notice d'emballage), des érythrocytes contenant des parasites *P. falciparum* ont été inoculés à des volontaires adultes non immuns en bonne santé après qu'ils aient reçu la prophylaxie par la tafénoquine (200 mg une fois par jour pendant 3 jours, puis 200 mg au jour 10) ou un placebo; aucun des sujets du groupe tafénoquine n'a développé une parasitémie alors que tous les sujets du groupe placebo ont présenté une parasitémie.

Krintafel – Dans trois études à répartition aléatoire et à double insu, des patients atteints d'une infection avérée à *P. vivax* ont reçu pendant trois jours un traitement par la chloroquine associée à la tafénoquine, à la primaquine ou (dans les études 1 et 2) à un placebo. L'ajout de la tafénoquine a entraîné un risque significativement inférieur de **récidive de parasitémie à *P. vivax*** à 6 mois comparativement au placebo (voir le Tableau 4)^{7,8}. L'efficacité de la tafénoquine a été comparée à celle de la primaquine dans le cadre d'une méta-analyse des résultats des études 2 et 3 (population conforme au protocole); la tafénoquine ne s'est pas montrée non inférieure à la primaquine pour prévenir les récurrences de parasitémiées à *P. vivax* à 6 mois (67,0 c. 72,8 %)⁹.

Tableau 4. Résultats des études cliniques sur Krintafel : prévention des récurrences à *P. vivax*¹

Médicament ²	Étude 1 (N = 161) ³	Étude 2 (N = 522) ⁴	Étude 3 (N = 251) ⁵
Tafénoquine à 300 mg une fois	89,2 % ⁶	62,4 % ⁶	72,7 %
Primaquine à 15 mg/j x 14 jours	77,3 %	69,6 %	75,1 %
Placebo	37,5 %	27,7 %	s.o.

s.o. : sans objet

1. Clairance de l'infection initiale à *P. vivax* confirmée par microscopie sans nouvelle parasitémie à *P. vivax* et sans autres antipaludéens durant le suivi, plus un frottis sanguin négatif à l'évaluation à 6 mois (population en intention de traiter).
2. Tous les patients ont aussi reçu un traitement de trois jours par la chloroquine.
3. Étude DETECTIVE (phase IIb) auprès de patients de ≥ 16 ans au Brésil, au Pérou, en Thaïlande et en Inde. A Llanos-Cuentas et coll. Lancet 2014; 383:1049.
4. Étude DETECTIVE (phase III) auprès de patients de ≥ 16 ans en Éthiopie, au Brésil, au Pérou, au Cambodge, en Thaïlande et aux Philippines. MV Lacerda et coll. N Engl J Med 2019; 380:215.
5. Étude GATHER auprès de patients de ≥ 16 ans au Brésil, au Pérou, en Colombie, au Vietnam et en Thaïlande. A Llanos-Cuentas et coll. N Engl J Med 2019; 380:229.
6. $p < 0,05$ c. placebo. Les études n'avaient pas la puissance pour comparer l'efficacité entre la tafénoquine et la primaquine.

EFFETS INDÉSIRABLES – Tout comme la primaquine, la tafénoquine peut causer l'anémie hémolytique chez les personnes présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD); elle est donc contre-indiquée chez les sujets atteints d'un déficit en G6PD et ceux pour qui le statut en G6PD est inconnu. Avant d'entreprendre un traitement par la tafénoquine, les patients doivent se soumettre à un dépistage du déficit en G6PD (les tests commercialisés pourraient omettre certaines personnes à risque d'hémolyse; il est recommandé de surveiller les patients à la recherche de signes d'hémolyse aiguë, comme ictère, pâleur et urine

Résumé : Tafénoquine (Arakoda et Krintafel)

- ▶ Analogue de la primaquine à action prolongée.
- ▶ Homologuée par la FDA sous le nom d'*Arakoda* en prévention hebdomadaire de la malaria chez les adultes.
- ▶ Homologuée par la FDA sous le nom de *Krintafel* en prise unique pour prévenir les rechutes chez les patients de ≥ 16 ans atteints de malaria à *Plasmodium vivax* confirmée.
- ▶ Active contre tous les stades du parasite et toutes les espèces de la malaria.
- ▶ Contre-indiquée chez les personnes qui présentent un déficit en G6PD en raison du risque d'anémie hémolytique.
- ▶ Significativement plus efficace qu'un placebo et comparable à la méfloquine dans les études cliniques sur la prévention de la malaria à *P. falciparum*.
- ▶ Significativement plus efficace qu'un placebo et généralement comparable à la primaquine (bien que la non-infériorité n'ait pas été prouvée) dans les études cliniques sur la prévention des récurrences d'infection à *P. vivax*.
- ▶ Doit être prise avec des aliments pour atténuer les effets indésirables gastro-intestinaux.
- ▶ Des dépôts cornéens (kératoplastie en vortex) ont été observés durant l'emploi prophylactique. Des effets indésirables psychiatriques et des réactions d'hypersensibilité ont été rapportés.
- ▶ Non recommandée durant la grossesse.

foncée). Dans le cadre des études cliniques, une baisse du taux d'hémoglobine supérieure à 30 g/L a été observée chez 2 à 5 % des patients sous la tafénoquine. Dans les études portant sur *Krintafel*, la baisse du taux d'hémoglobine a été plus fréquente sous la tafénoquine que sous la primaquine (3,9 c. 1,5 %). Une méthémoglobinémie asymptomatique a été rapportée chez 13 % des patients sous *Arakoda*.

Dans les études cliniques, les effets indésirables gastro-intestinaux ont été fréquents sous la tafénoquine. Dans les études qui comprenaient des évaluations ophtalmologiques, des dépôts cornéens (kératoplastie en vortex) ont été observés chez 21 à 93 % des patients sous *Arakoda*; chez tous les patients, les dépôts ont disparu dans l'année ayant suivi l'arrêt du traitement. Les dépôts cornéens entraînent rarement une perte de la vision (aucun patient sous la tafénoquine n'a rapporté une modification fonctionnelle de la vision), mais certains patients pourraient percevoir un halo et des anneaux colorés autour des sources lumineuses. Des effets indésirables psychiatriques, y compris troubles du sommeil, dépression et anxiété se sont produits rarement sous la tafénoquine. *Arakoda* est contre-indiqué chez les patients qui présentent des antécédents de trouble psychotique ou des symptômes psychotiques évolutifs. Des réactions d'hypersensibilité, y compris œdème de Quincke et urticaire se sont également produites. En raison de la demi-vie prolongée de la tafénoquine, les effets indésirables peuvent être tardifs et/ou durer plus longtemps. Les antipaludéens de type quinoline sont associés à un allongement de l'intervalle QT; aux doses recommandées, la tafénoquine ne prolonge par l'intervalle QT.

Contrairement à la primaquine, la tafénoquine ne semble pas nécessiter une métabolisation médiée par le CYP2D6 pour être efficace¹⁰.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – La tafénoquine inhibe le transporteur 2 des cations organiques (OCT2) et les transporteurs d'extrusion de multiples médicaments

et toxines (MATE)¹¹. L'administration de tafénoquine avec des substrats de ces transporteurs, comme la metformine (*Glucophage* et autres) ou l'antiarythmique dofétilide (*Tykosin* et génériques) peut augmenter les concentrations de ces substrats et doit donc être évitée.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Le traitement par la tafénoquine n'est pas recommandé pendant la grossesse. Un test de grossesse doit être effectué chez les femmes en âge de procréer avant d'instaurer le traitement.

La tafénoquine peut causer l'anémie hémolytique chez les nourrissons allaités présentant un déficit en G6PD. Les femmes ne doivent pas allaiter un nourrisson déficient en G6PD ou dont le statut en G6PD est inconnu lorsqu'elles prennent la tafénoquine et pendant les 3 mois suivant la dernière dose.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – *Arakoda* est conditionné en deux plaquettes alvéolées contenant 8 comprimés à 100 mg chacune. Pour la **prophylaxie de la malaria** chez les adultes, une dose de charge de 200 mg (2 comprimés) doit être prise une fois par jour pendant les 3 jours avant le départ dans une région impaludée, suivie d'une dose d'entretien de 200 mg par semaine pendant le séjour dans les zones endémiques, à compter de 7 jours après la dose de charge. Une dose terminale unique de 200 mg, 7 jours après la dernière dose d'entretien, est recommandée après avoir quitté la région infectée. La durée maximale recommandée du traitement continu est de 6 mois. La notice d'emballage contient des instructions pour remplacer les doses oubliées.

Krintafel est conditionné en emballages d'unités posologiques de 2 comprimés à 150 mg. Pour la **prévention des rechutes de la malaria à *P. vivax*** chez les patients de ≥ 16 ans, une dose unique de 300 mg (2 comprimés) doit être coadministrée avec un traitement antipaludéen approprié, comme la chloroquine, au premier ou deuxième jour du traitement.

Les comprimés de tafénoquine doivent être pris avec des aliments pour atténuer les effets indésirables gastro-intestinaux; ils ne doivent pas être brisés, écrasés ni mâchés.

CONCLUSION – L'antipaludéen oral tafénoquine (*Arakoda*; *Krintafel*; ni l'un ni l'autre n'est homologué au Canada), un analogue de la primaquine à action prolongée a reçu l'homologation de la FDA en deux concentrations différentes dans deux indications distinctes. Dans les études cliniques, l'efficacité d'*Arakoda* administré une fois par semaine a semblé être comparable à celle de la méfloquine administrée une fois par semaine en prévention de la malaria à *P. falciparum*; le médicament n'a pas été comparé aux autres antipaludéens utilisés dans cette indication. L'administration d'une dose unique de *Krintafel* prévient la récurrence d'infection à *P. vivax* et est plus pratique que la prise quotidienne de primaquine pendant 14 jours. Comme c'est le cas avec la primaquine, tous les patients doivent se soumettre au dépistage du déficit en G6PD avant d'entreprendre un traitement par la tafénoquine. La tafénoquine est associée à des effets indésirables gastro-intestinaux, à des dépôts cornéens et à des réactions d'hypersensibilité. ■

Contenu additionnel à consulter en ligne

Tableau développé : Médicaments en prophylaxie de la malaria (en anglais)
<http://medicalletter.org/TML-article-1575e>

1. CDC. Yellow fever vaccine & malaria prophylaxis information, by country. Accessible à : <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever-malaria-information-by-country>. Consulté le 19 juin 2019.
2. Conseils pour les voyageurs. Lettre Médicale 2015; 39:10.
3. DO Freedman. Tafenoquine: integrating a new drug for malaria prophylaxis into travel medicine practice. J Travel Med 2019; 26:(4).
4. GD Shanks et coll. A new primaquine analogue, tafenoquine (WR 238605), for prophylaxis against Plasmodium falciparum malaria. Clin Infect Dis 2001; 33:1968.
5. B Hale et coll. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of tafenoquine for weekly prophylaxis against Plasmodium falciparum. Clin Infect Dis 2003; 36:541.
6. PE Nasveld et coll. Randomized, double-blind study of the safety, tolerability, and efficacy of tafenoquine versus mefloquine for malaria prophylaxis in nonimmune subjects. Antimicrob Agents Chemother 2010; 54:792.
7. MVG Lacerda et coll. Single-dose tafenoquine to prevent relapse of Plasmodium vivax malaria. N Engl J Med 2019; 380:215.
8. A Llanos-Cuentas et coll. Tafenoquine plus chloroquine for the treatment and relapse prevention of Plasmodium vivax malaria (DETECTIVE): a multicentre, double-blind, randomised, phase 2b dose-selection study. Lancet 2014; 383:1049.
9. A Llanos-Cuentas et coll. Tafenoquine versus primaquine to prevent relapse of Plasmodium vivax malaria. N Engl J Med 2019; 380:229.
10. P St. Jean et coll. Impact of CYP2D6 on primaquine and tafenoquine efficacy in Plasmodium vivax malaria phase 3 clinical trials. Presented at ASTMH annual meeting 2018. Abstract 1734. Accessible à : <https://www.astmh.org/ASTMH/media/Documents/2018-Abstract-Book-FINAL-11-13.pdf>.
11. H Motohashi et K Inui. Organic cation transporter OCTs (SLC22) and MATEs (SLC47) in the human kidney. AAPS J 2013; 15:581.

Correction : Médicaments contre l'insuffisance cardiaque chronique

Dans notre article traitant des médicaments contre l'insuffisance cardiaque chronique¹, notre description de l'étude PARADIGM-HF ayant comparé l'association de l'ARA valsartan et de l'inhibiteur de la néprilysine sacubitril (*Entresto*) à l'inhibiteur de l'ECA énalapril dans le traitement de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite (ICFer) a désigné la dose d'énalapril comme étant « sous-optimale ». Certains lecteurs se sont opposés à cette affirmation.

La dose d'énalapril homologuée par la FDA dans le traitement de l'ICFer est de 2,5 à 20 mg deux fois par jour. Dans l'étude PARADIGM-HF, la posologie était plafonnée à 10 mg deux fois par jour, une dose largement utilisée ayant montré pouvoir réduire la mortalité chez les patients atteints d'ICFer². Dans l'étude, l'incidence des décès d'origine cardiovasculaire ou des hospitalisations pour insuffisance cardiaque était significativement plus faible sous l'association valsartan/sacubitril que sous l'énalapril à 10 mg deux fois par jour (21,8 c. 26,5 %). Il apparaît donc raisonnable de se demander si l'augmentation de la dose à 20 mg deux fois par jour aurait modifié les résultats de l'étude, mais aucune donnée probante directe n'indique qu'une dose plus élevée soit plus efficace dans cette indication³. Nous avons enlevé le mot « sous-optimal » dans l'article publié en ligne. ■

1. Lettre Médicale 2019; 43:1
2. JJ McMurray et coll. N Engl J Med 2014; 371:993.
3. N Bartell et WH Frishman. Cardiol Rev 2017; 25:315.

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!

- **Issue-based CME** – Each activity is based on a single issue of *The Medical Letter*. Read the issue, answer 10 questions, and submit answers online. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Earn 2 credits/activity. Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Nonsubscribers: \$15/2 credits.
- **Comprehensive Activities** – Available online or in print to Medical Letter subscribers. Earn 26 credits immediately upon successful completion of the 130-question post-activity exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Our comprehensive activities allow you to learn at your own pace in the comfort of your home or office. Comprehensive activities are offered every January and July enabling you to earn up to 52 credits per year. \$79.50/activity.

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:

Amy Faucard, MLS, Associate Editor - The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.
Cynthia Covey has disclosed that her spouse is employed by a company that has pharmaceutical companies as clients and his work relates to the development of marketing materials for companies such as Merck and BMS.

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 activity, the participant will be able to:

1. Discuss the recommendations for colorectal cancer screening and compare the advantages and disadvantages of the available screening methods.
2. Review the efficacy and safety of the oral fixed-dose combination of estradiol and progesterone (*Bijuva*) for treatment of menopausal vasomotor symptoms.
3. Review the efficacy and safety of tafenoquine (*Arakoda*; *Krintafel*) for prophylaxis of malaria and for prevention of *Plasmodium vivax* recurrence.

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 PAGE

To earn credit, go to:

medicalletter.org/CMEstatus

Issue 1575 Questions

(Correspond to questions #121-130 in Comprehensive Activity #80, available July 2019)

Colorectal Cancer Screening

- Colorectal cancer screening is recommended for:
 - an average-risk 41-year-old black woman
 - a 40-year-old woman whose uncle was diagnosed with colon cancer at age 66
 - a 38-year-old woman whose sister was diagnosed with colon cancer at age 42
 - all of the above
- High-sensitivity guaiac fecal occult blood tests (gFOBTs):
 - require testing a single stool sample
 - can detect nonbleeding polyps
 - are less accurate than other stool tests
 - all of the above
- CT colonography:
 - may not detect flat lesions
 - requires sedation
 - does not require complete bowel preparation
 - can only detect distal lesions

Estradiol/Progesterone (*Bijuva*) for Menopausal Vasomotor Symptoms

- The route of administration of *Bijuva* is:
 - oral
 - transdermal
 - vaginal
 - parenteral
- In the REPLENISH trial, estradiol/progesterone 1/100 mg:
 - significantly reduced both the frequency and severity of vasomotor symptoms compared to transdermal estrogen
 - was not significantly more effective than placebo in reducing the frequency of vasomotor symptoms in black women in a subgroup analysis
 - significantly reduced the severity but not the frequency of vasomotor symptoms compared to placebo
 - was associated with an increased risk of venous thromboembolism

- A 54-year-old woman with severe menopausal vasomotor symptoms following a total hysterectomy asks if she should take *Bijuva*. You could tell her that:
 - bioidentical hormones are safer than synthetic hormones
 - a transdermal patch would be more effective than *Bijuva* in reducing vasomotor symptoms
 - orally-administered bioidentical hormones are more likely to cause vaginal bleeding than transdermal estrogen
 - she should not take *Bijuva* because she does not have an intact uterus

Tafenoquine (*Arakoda*; *Krintafel*) for Malaria

- Tafenoquine is a long-acting analog of:
 - chloroquine
 - mefloquine
 - primaquine
 - quinacrine
- In clinical trials in semi-immune adults residing in malarious areas of Africa, the protective efficacy of tafenoquine for prevention of *Plasmodium falciparum* parasitemia was about:
 - 35-37%
 - 52-54%
 - 71-73%
 - 89-91%
- Tafenoquine:
 - is safe for use in persons with G6PD deficiency
 - has been associated with development of corneal deposits
 - significantly prolongs the QT interval at recommended doses
 - requires CYP2D6-mediated metabolism to be effective
- For prevention of relapse of *Plasmodium vivax* malaria, the dosage of tafenoquine is:
 - 300 mg once
 - 200 mg once daily for 3 days
 - 300 mg once daily for 14 days
 - 200 mg once weekly for 4 weeks

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-19-575-H01-P; Release: July 1, 2019, Expire: July 1, 2020
Comprehensive Activity 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
Télec.: 914-632-1733
Courriel: custserv@medicalletter.org
www.medicalletter.org

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

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

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