

# La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 11

23 septembre 2019

ML  
1579

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

|                                                                                                       |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Remarque : Manipulation des données sur <i>Zolgensma</i> .....                                        | p. 81 |
| Insectifuges.....                                                                                     | p. 81 |
| SolriamfétoI ( <i>Sunosi</i> ) contre la somnolence diurne excessive.....                             | p. 84 |
| Dolutégravir/lamivudine ( <i>Dovato</i> ) – Bithérapie complète contre l'infection à VIH-1.....       | p. 86 |
| En bref - Risque de thromboembolie pulmonaire et de décès avec le tofacitinib ( <i>Xeljanz</i> )..... | p. 88 |

## Message Important à propos du Copyright

Les publications du Medical Letter sont protégées 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° 11 (ML 1579)

23 septembre 2019

ML  
1579

### DANS CE NUMÉRO

|                                                                                                       |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Remarque : Manipulation des données sur <i>Zolgensma</i> .....                                        | p. 81 |
| Insectifuges.....                                                                                     | p. 81 |
| Solriamfétol ( <i>Sunosi</i> ) contre la somnolence diurne excessive.....                             | p. 84 |
| Dolutégravir/lamivudine ( <i>Dovato</i> ) – Bithérapie complète contre l'infection à VIH-1.....       | p. 86 |
| En bref - Risque de thromboembolie pulmonaire et de décès avec le tofacitinib ( <i>Xeljanz</i> )..... | p. 88 |

### Remarque

#### Manipulation des données sur *Zolgensma*

La FDA a publié récemment un communiqué sur des problèmes de manipulation et d'inexactitude des données relatives à *Zolgensma* (non homologué au Canada), une thérapie génique utilisant un vecteur adénoviral homologuée en administration i.v. unique chez les enfants de < 2 ans atteints d'amyotrophie spinale<sup>1</sup>. Nous avons traité de *Zolgensma* dans un article du numéro du 26 août<sup>2</sup>. Selon le communiqué de la FDA, les données manipulées concernaient le procédé de fabrication du produit et n'ont pas touché les résultats d'efficacité et d'innocuité des études cliniques menées chez l'homme. Notre article n'a donc pas besoin d'être modifié ■

1. FDA Statement. Statement on data accuracy issues with recently approved gene therapy. Accessible à : [www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-data-accuracy-issues-recently-approved-gene-therapy](http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-data-accuracy-issues-recently-approved-gene-therapy).

2. *Zolgensma* – Thérapie génique en dose unique contre l'amyotrophie spinale. Lettre Médicale 2019; 43:65.

### Insectifuges

Les CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) et l'EPA (*Environmental Protection Agency*) américains recommandent fortement d'utiliser les insectifuges pour prévenir les infections transmises par les moustiques et les tiques. Les insectifuges appliqués sur la peau exposée doivent être utilisés en association avec d'autres mesures préventives comme porter les pantalons et chemises à manches longues, ainsi qu'éviter les activités de plein air durant la période de pointe de piqûres de moustiques<sup>1</sup>. Les moustiques peuvent transmettre les virus Zika, chikungunya, de la fièvre dengue, de la fièvre du Nil occidental, de l'encéphalite équine de l'Est et de la fièvre jaune; ils peuvent aussi être vecteurs de la malaria. Les tiques transmettent la maladie de Lyme, les rickettsioses telles que la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses et des virus comme le virus Powassan.

**DEET** – L'insectifuge topique N,N-diéthyle-m-toluamide (DEET) est très efficace contre les piqûres de moustiques et de tiques<sup>2</sup>. Il éloigne aussi les aoûtats, les puces, les mouches et certaines mouches. Le DEET est

commercialisé en concentrations de 5 à 99 %; la protection est généralement plus longue aux concentrations les plus élevées<sup>3</sup>, mais il n'a pas été démontré que les concentrations supérieures à 50 % améliorent l'efficacité. Au Canada, le DEET est commercialisé en concentrations de 5 à 30 %. Aux concentrations de 30 à 34 %, les présentations de DEET liposomales ou à base de polymères à action prolongée ont montré avoir un effet insectifuge contre les moustiques pendant jusqu'à 12 heures. Les CDC recommandent les concentrations ≥ 20 % chez les adultes afin de se protéger à la fois contre les moustiques et les tiques.

Les revues d'innocuité et de toxicité portant sur le DEET indiquent qu'il est généralement sûr lorsqu'il est appliqué sur la peau<sup>4</sup>. Les réactions toxiques et allergiques au DEET sont peu fréquentes et les effets indésirables graves sont rares<sup>4</sup>. Des éruptions cutanées allant d'irritations légères à urticaires et des éruptions bulleuses ont été rapportés. Les patients trouvent que certaines présentations de DEET sont inconfortablement grasses ou collantes. Le DEET abîme les vêtements en fibres synthétiques ainsi que les plastiques des montures de lunettes ou des montres.

**Enfants** – L'*American Academy of Pediatrics* recommande le DEET à des concentrations de 10 à 30 % chez les

#### Résumé : Insectifuges

- ▶ Le DEET est généralement sûr et est très efficace contre les piqûres de moustiques et de tiques.
- ▶ L'icaridine (picaridine aux É.-U.) semble être aussi efficace contre les moustiques que les concentrations équivalentes de DEET et elle serait mieux tolérée sur la peau. Elle éloigne également les tiques.
- ▶ L'IR3535 (non homologué au Canada) à des concentrations ≥ 10 % et l'huile d'eucalyptus citronné sont efficaces pour éloigner les moustiques et les tiques.
- ▶ Les données publiées relatives à l'efficacité de la 2-undécane (non homologuée au Canada) sont limitées.
- ▶ Les insectifuges à base d'huile de citronnelle protègent brièvement la personne qui les portent contre les moustiques, mais pas contre les tiques. Les autres huiles essentielles offrent une protection limitée et variable contre les moustiques.
- ▶ Les vêtements traités avec l'insecticide perméthrine en plus d'appliquer le DEET ou la picaridine sur la peau exposée confère la meilleure protection contre les moustiques et les tiques.
- ▶ Les dispositifs à porter sur soi, comme les bracelets, sont inefficaces.

Tableau 1. Quelques insectifuges

| Insectifuge                                                                   | Présentation                                | Durée de la protection <sup>1</sup> | Commentaires                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DEET (N,N–diéthyle-m-toluamide)                                               |                                             |                                     |                                                                                                                                                                                                         |
| Cutter All Family Mosquito Wipes <sup>†</sup>                                 | lingettes de 7,15 %                         | 2 h                                 | Répulsif à large spectre très efficace; sûr chez les femmes enceintes et les enfants de > 2 mois; possible sensation huileuse sur la peau                                                               |
| Off! Family Care                                                              | aérosol de 15 %                             | 6 h                                 |                                                                                                                                                                                                         |
| Off! Deep Woods VII <sup>†</sup>                                              | pompe distributrice de 25 %                 | 8 h                                 |                                                                                                                                                                                                         |
| Sawyer Family Controlled Release <sup>†</sup>                                 | lotion de 20 %                              | 11 h                                |                                                                                                                                                                                                         |
| Ultrathon <sup>1,2</sup>                                                      | lotion de 34 %                              | 12 h                                |                                                                                                                                                                                                         |
| Repel 100 <sup>†</sup>                                                        | pompe distributrice de 98,11 % <sup>3</sup> | 10 h                                |                                                                                                                                                                                                         |
| Picaridine (icaridine au Canada)                                              |                                             |                                     |                                                                                                                                                                                                         |
| Cutter Advanced <sup>†</sup>                                                  | lingettes de 5,75 %                         | 8 h                                 | Semble être aussi efficace contre les moustiques que les concentrations semblables de DEET; éloigne aussi les tiques; sûre chez les femmes enceintes et les enfants de > 2 mois; inodore, non grasseuse |
| Avon Skin So Soft Bug Guard Plus Picaridin <sup>8</sup>                       | aérosol de 10 %                             | 6 h                                 |                                                                                                                                                                                                         |
| Natrapel 8 hour <sup>†</sup>                                                  | pompe distributrice de 20 %                 | 8 h                                 |                                                                                                                                                                                                         |
| Sawyer Picaridin Lotion <sup>†</sup>                                          | lotion de 20 %                              | 14 h                                |                                                                                                                                                                                                         |
| IR3535 (acide éthyl-ester 3-[N-butyl-N-acétyl]-aminopropionique) <sup>†</sup> |                                             |                                     |                                                                                                                                                                                                         |
| Avon Skin So Soft Bug Guard Plus IR3535 <sup>†,4</sup>                        | lotion de 7,5 %                             | 2 h                                 | Les concentrations ≥ 10 % sont efficaces contre les moustiques; éloigne aussi les tiques; sûr chez les femmes enceintes et les enfants > 2 mois                                                         |
| Coleman Skin Smart <sup>†</sup>                                               | aérosol de 20 %                             | 8 h                                 |                                                                                                                                                                                                         |
| Huile d'eucalyptus citronné (p-menthane-3,8-diol [PMD]) <sup>5</sup>          |                                             |                                     |                                                                                                                                                                                                         |
| Off! Botanicals <sup>†</sup>                                                  | pompe distributrice de 10 %                 | 2 h                                 | Efficace pour éloigner les moustiques et les tiques; à éviter chez les enfants < 3 ans; sûre chez les femmes enceintes                                                                                  |
| Coleman Botanicals                                                            | pompe distributrice de 30 %                 | 6 h                                 |                                                                                                                                                                                                         |
| Repel Lemon Eucalyptus <sup>9</sup>                                           | pompe distributrice de 30 %                 | 6 h                                 |                                                                                                                                                                                                         |
| 2-undécaneone <sup>†</sup>                                                    |                                             |                                     |                                                                                                                                                                                                         |
| HOMS Bite Blocker BioUD Insect Repellent and Clothing Treatment <sup>†</sup>  | pompe distributrice de 7,75 %               | 5 h                                 | Les données sont limitées; aurait une forte odeur                                                                                                                                                       |
| Citronelle <sup>6</sup>                                                       |                                             |                                     |                                                                                                                                                                                                         |
| Buzz Away Extreme                                                             | pompe distributrice de 1,0 % <sup>7</sup>   | 2 h                                 | Efficacité à court terme contre les moustiques; probablement inefficace contre les tiques                                                                                                               |
| Perméthrine                                                                   |                                             |                                     |                                                                                                                                                                                                         |
| Sawyer Premium Permethrin Clothing <sup>†</sup>                               | pompe distributrice de 0,5 %                | —                                   | À utiliser sur les vêtements et l'équipement; ne pas appliquer sur la peau exposée; efficace contre les moustiques et les tiques                                                                        |
| Repel Permethrin Clothing and Gear <sup>†</sup>                               | aérosol de 0,5 %                            | —                                   |                                                                                                                                                                                                         |

<sup>†</sup>Non commercialisé au Canada

1. Durée approximative de la protection contre les moustiques des insectifuges appliqués sur la peau exposée, selon la durée de la protection homologuée par l'EPA indiquée sur l'étiquette des produits; pour la plupart des produits, on s'attend à ce que la durée de la protection contre les tiques soit comparable (sauf pour la 2-undécaneone qui éloigne les tiques pendant 2 heures). Les produits qui figurent dans cette base de données portent un numéro d'enregistrement auprès de l'EPA, ce qui indique que le fabricant a fourni à l'EPA des renseignements techniques sur l'innocuité et l'efficacité du produit contre les moustiques et/ou les tiques. Bien que ces renseignements techniques soient conformes aux lignes directrices en matière de tests scientifiques et de méthodes d'étude approuvées, les durées de la protection qui en découlent varient en fonction des conditions de tests. La durée de la protection serait influencée par la température ambiante, le niveau d'activité, la transpiration, l'exposition à l'eau et d'autres facteurs. Accessible à : [www.epa.gov/insect-repellents/find-insect-repellent-right-you](http://www.epa.gov/insect-repellents/find-insect-repellent-right-you). Consulté le 15 août 2019.

2. Présentation à action prolongée à base de polymères mise au point pour l'armée américaine.

3. Il n'a pas été démontré que les concentrations de DEET supérieures à 50 % soient plus efficaces.

4. Contient de l'IR3535 associé à un écran solaire; les produits composés à la fois d'un insectifuge et d'un écran solaire sont déconseillés puisque l'écran solaire doit être réappliqué plus souvent et en plus grande quantité que l'insectifuge.

5. L'huile d'eucalyptus citronné n'est pas identique à l'huile essentielle pure d'eucalyptus citronné, qui n'est pas recommandée à titre d'insectifuge.

6. La citronnelle est aussi disponible sous divers noms commerciaux qui ne sont pas enregistrés auprès de l'EPA.

7. Contient également de l'huile de ricin (8 %), de géranium (6 %), de soja (3 %), de menthe poivrée (0,5 %) et de citronnelle (0,25 %).

8. *Avon Skin So Soft Bug Guard Plus Icaridin* au Canada.

9. *Natrapel Lemon Eucalyptus Spray* au Canada.

enfants et les nourrissons âgés de > 2 mois. Santé Canada recommande d'utiliser un produit ne contenant pas plus de 10 % de DEET chez les enfants âgés de 6 mois à 12 ans<sup>26</sup>. Des effets indésirables neurologiques ont été observés chez les enfants et les nourrissons, en particulier à l'emploi prolongé et excessif ayant parfois inclut l'ingestion du produit.

**PICARIDINE** – La picaridine (icaridine au Canada) offre une protection contre les moustiques, les tiques, les mouches, les puces et les aoûtats. Elle est commercialisée en concentrations de 5 à 20 %; la protection est généralement plus longue aux concentrations les plus élevées<sup>5</sup>. La

picaridine semble être au moins aussi efficace contre les moustiques que le DEET à des concentrations semblables<sup>6</sup>.

La picaridine irrite la peau et les yeux, mais elle semble être mieux tolérée sur la peau que le DEET. Elle est inodore, non grasseuse et n'endommage pas les vêtements ni les plastiques, mais elle décolore le cuir et le vinyle. Dans une revue des données des centres antipoison américains, l'ingestion d'insectifuges à base de picaridine a causé des effets toxiques mineurs (irritation orale ou cutanée légère, symptômes gastro-intestinaux légers) qui n'ont pas nécessité de consultation médicale<sup>7</sup>.

**Enfants** – L'*American Academy of Pediatrics* recommande les présentations de picaridine à 5-10 % pour remplacer le DEET chez les enfants.

**IR3535** – L'IR3535 (acide éthyl-ester 3-[N-butyl-N-acétyl]-aminopropionique), une version synthétique de la  $\beta$ -alanine, éloigne les moustiques, les tiques à pattes noires et les mouches. Il est commercialisé aux États-Unis en concentrations de 7,5 et 20 % (voir le Tableau 1). Les concentrations  $\geq 10$  % se sont montrées être efficaces pour prévenir les piqûres de moustiques pendant plusieurs heures<sup>8</sup>. Deux études ont montré que la concentration de 7,5 % était inefficace<sup>39</sup>. L'IR3535 irrite les yeux et peut endommager les vêtements et les plastiques.

**Enfants** – Selon l'EPA, l'IR3535 est sûr chez les enfants âgés de  $> 2$  mois.

**HUILE D'EUCALYPTUS CITRONNÉ** – L'huile d'eucalyptus citronné (p-menthane-3,8-diol [PMD]), qui éloigne les moustiques, les tiques, les mouches, les moucheron et les brûlots est produite naturellement par l'eucalyptus citronné<sup>2</sup>. Une forme synthétique est utilisée comme insectifuge aux fins commerciales. Dans des études sur le terrain contre des moustiques vecteurs de la malaria, l'huile d'eucalyptus citronné a protégé les sujets pendant jusqu'à 6 heures contre les piqûres de moustiques<sup>8</sup>. Elle a montré être d'efficacité équivalente au DEET contre les moustiques dans quelques études de laboratoire et sur le terrain<sup>10</sup>. L'huile d'eucalyptus citronné irrite la peau et les yeux, et peut causer des réactions cutanées allergiques<sup>11</sup>.

**Enfants** – Les produits à base d'huile d'eucalyptus citronné ne sont pas recommandés chez les enfants de  $< 3$  ans.

**2-UNDÉCANONE** – La 2-undécaneone (non homologuée au Canada) est un insectifuge dérivé de la tomate sauvage qui est relativement récent<sup>12</sup>. Une forme synthétique est commercialisée en vaporisateur de 7,75 % (*BioUD*). Les données publiées portant sur l'efficacité de la 2-undécaneone sont limitées<sup>2</sup>. Selon la monographie du produit, *BioUD* est efficace pendant jusqu'à 4,5 heures contre les moustiques et jusqu'à 2 heures contre les tiques. Son odeur est prononcée.

**CITRONNELLE** – Les insectifuges à base d'huile de citronnelle confèrent une brève protection contre les moustiques, mais ils sont probablement inefficaces contre les tiques. Dans des études en laboratoire, la durée de la protection de diverses concentrations de citronnelle a été moins longue que celle du DEET pour prévenir les piqûres de moustique<sup>13</sup>. La durée de la protection de la plupart des produits contenant de l'huile de citronnelle est de 2 heures ou moins, et ces produits irritent la peau.

**AUTRES HUILES ESSENTIELLES** – Les huiles essentielles extraites de plantes, y compris le clou de girofle, le géraniole, la cataïre et le patchouli offrent une protection variable contre les moustiques. Les fortes concentrations irritent la peau<sup>14,15</sup>.

**ÉCRANS SOLAIRES ET INSECTIFUGES** – Les insectifuges topiques peuvent s'utiliser avec les écrans solaires; l'insectifuge doit être appliqué après l'écran solaire. Il a été démontré que l'application de DEET après l'écran solaire réduisait le facteur de protection solaire (FPS), mais l'application de l'écran solaire en second augmenterait l'absorption du DEET. Les CDC ne recommandent pas les produits associant un écran solaire et un insectifuge parce

que l'écran solaire doit parfois être réappliqué plus souvent et en plus grande quantité que l'insectifuge.

**PERMÉTHRINE** – La perméthrine, un insecticide de contact synthétique de la famille des pyréthroides, peut être vaporisée sur les vêtements, moustiquaires, tentes et sacs de couchage pour éloigner et tuer les moustiques et les tiques. Des vêtements imprégnés de perméthrine sont commercialisés (pour les adultes au Canada); l'activité de la perméthrine persiste pendant plusieurs semaines, même après plusieurs lavages, et ce, avec transfert minime vers la peau<sup>16</sup>. Une étude en laboratoire a montré que les sujets portant des espadrilles et des bas traités à la perméthrine présentaient un risque 73,6 fois plus faible d'être piqués par une tique que les sujets qui portaient des chaussures non traitées<sup>17</sup>. Des études menées auprès de travailleurs de plein air en Caroline du Nord qui portaient des uniformes commerciaux imprégnés de perméthrine à action prolongée ont montré que ces vêtements protégeaient les travailleurs des piqûres de moustiques et des morsures de tiques pendant au moins un an<sup>18,19</sup>. Aucun effet indésirable significatif n'a été rapporté lors du port de vêtements traités à la perméthrine<sup>11</sup>.

**DISPOSITIFS À PORTER SUR SOI** – De nombreux insectifuges, y compris le DEET, l'huile d'eucalyptus citronné et la citronnelle sont commercialisés sous forme de dispositifs à porter comme des bracelets. Ces dispositifs ne sont pas efficaces<sup>20,21</sup>.

**GROSSESSE** – Les CDC considèrent que les présentations de DEET, de picaridine, d'IR3535, d'huile d'eucalyptus citronné et de 2-undécaneone enregistrées auprès de l'EPA sont sûres pendant la grossesse<sup>22</sup>. Selon l'EPA, aucune donnée n'indique que l'exposition à la perméthrine cause des effets indésirables chez les femmes enceintes ou qui allaitent, ou qu'elle entraîne des troubles du développement chez les enfants<sup>23</sup>. Dans ses lignes directrices sur la prévention du virus Zika, l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* recommande aux femmes enceintes qui voyagent dans des régions où le virus Zika est présent d'utiliser un produit à base de DEET enregistré auprès de l'EPA et des vêtements imprégnés de perméthrine, de couvrir la peau exposée et de rester à l'intérieur ou dans des locaux climatisés<sup>24,25</sup>. ■

1. CDC/EPA. Joint statement on insect repellents from the Environmental Protection Agency and the Centers for Disease Control and Prevention. July 17, 2014. Accessible à : [www.epa.gov](http://www.epa.gov). Consulté le 15 août 2019.
2. QD Nguyen et coll. Insect repellents: an updated review for the clinician. *J Am Acad Dermatol* 2018 Nov 2 (epub).
3. MS Fradin et JF Day. Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites. *N Engl J Med* 2002; 347:13.
4. Chen-Hussey et coll. Assessment of methods used to determine the safety of the topical insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). *Parasit Vectors* 2014; 7:173.
5. Picaridine – Un nouveau produit pour éloigner les insectes. *Lettre Médicale* 2005; 29:21.
6. L Goodyer et S Schofield. Mosquito repellents for the traveller: does picaridin provide longer protection than DEET? *J Travel Med* 2018; 25(suppl\_1):S10.
7. NP Charlton et coll. The toxicity of picaridin containing insect repellent reported to the National Poison Data System. *Clin Toxicol (Phila)* 2016; 54:655.
8. LI Goodyer et coll. Expert review of the evidence base for arthropod bite avoidance. *J Travel Med* 2010; 17:182.
9. SP Frances et coll. Comparative field evaluation of repellent formulations containing DEET and IR3535 against mosquitoes in Queensland, Australia. *J Am Mosq Control Assoc* 2009; 25:511.

10. SP Carroll et J Loya. PMD, a registered botanical mosquito repellent with DEET-like efficacy. *J Am Mosq Control Assoc* 2006; 22:507.
11. JH Diaz. Chemical and plant-based insect repellents: efficacy, safety, and toxicity. *Wilderness Environ Med* 2016; 27:153.
12. BE Witting-Bissinger et coll. Novel arthropod repellent, BioUD, is an efficacious alternative to DEET. *J Med Entomol* 2008; 45:891.
13. C Kongkaew et coll. Effectiveness of citronella preparations in preventing mosquito bites: systematic review of controlled laboratory experimental studies. *Trop Med Int Health* 2011; 16:802.
14. Y Trongtokit et coll. Comparative repellency of 38 essential oils against mosquito bites. *Phytother Res* 2005; 19:303.
15. MY Lee. Essential oils as repellents against arthropods. *Biomed Res Int*. 2018 Oct 2 (epub).
16. KM Sullivan et coll. Bioabsorption and effectiveness of long-lasting permethrin-treated uniforms over three months among North Carolina outdoor workers. *Parasit Vector* 2019; 12:52.
17. NJ Miller et coll. Tick bite protection with permethrin-treated summer-weight clothing. *J Med Entomol* 2011; 48:327.
18. MF Vaughn et coll. Long-lasting permethrin impregnated uniforms: a randomized-controlled trial for tick bite prevention. *Am J Prev Med* 2014; 46:473.
19. B Londono-Renteria et coll. Long-lasting permethrin-impregnated clothing protects against mosquito bites in outdoor workers. *Am J Trop Med Hyg* 2015; 93:869.
20. SD Rodriguez et coll. Efficacy of some wearable devices compared with spray-on insect repellents for the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae). *J Insect Sci* 2017; 17:24.
21. RV Patel et coll. EPA-registered repellents for mosquitoes transmitting emerging viral disease. *Pharmacotherapy* 2016; 36:1272.
22. CDC. Zika virus. Prevent mosquito bites. Accessible à : [www.cdc.gov/zika/prevention/prevent-mosquito-bites.html](http://www.cdc.gov/zika/prevention/prevent-mosquito-bites.html). Consulté le 15 août 2019.
23. US Environmental Protection Agency. Repellent-treated clothing. Last updated March 29, 2016. Accessible à : [www.epa.gov/insect-repellents/repellent-treated-clothing](http://www.epa.gov/insect-repellents/repellent-treated-clothing). Consulté le 15 août 2019.
24. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice advisory interim guidance for care of obstetric patients during a Zika virus outbreak. Accessible à : [www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Practice-Advisories/Practice-Advisory-Interim-Guidance-for-Care-of-Obstetric-Patients-During-a-Zika-Virus-Outbreak#prevention](http://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Practice-Advisories/Practice-Advisory-Interim-Guidance-for-Care-of-Obstetric-Patients-During-a-Zika-Virus-Outbreak#prevention). Consulté le 15 août 2019.
25. BJ Wylie et coll. Insect repellents during pregnancy in the era of the Zika virus. *Obstet Gynecol* 2016; 128:1111.
26. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/sujet-pesticides/insectifuges.html>.

## ► Solriamfétol (*Sunosi*) contre la somnolence diurne excessive

La FDA a homologué l'inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline (IRDN) solriamfétol (*Sunosi* – Jazz; non homologué au Canada) pour prolonger l'éveil chez les adultes aux prises avec une somnolence diurne excessive associée à la narcolepsie ou à l'apnée obstructive du sommeil (AOS). Un prochain numéro traitera de l'antagoniste/agoniste inverse des récepteurs H3 pitolisant (*Wakix*; non homologué au Canada), qui a récemment reçu l'homologation de la FDA dans le traitement de la somnolence diurne excessive chez les patients atteints de narcolepsie.

**MÉDICAMENTS CONTRE LA SOMNOLENCE DIURNE EXCESSIVE** – Le stimulant du SNC modafinil (*Provigil*; génériques au Canada) ou son énantiomère R l'armodafinil (*Nuvigil*; non homologué au Canada) sont généralement utilisés en première intention pour traiter la somnolence diurne excessive secondaire à la narcolepsie ou à l'AOS; ils favoriseraient l'éveil en inhibant la recapture de la dopamine. Les autres options thérapeutiques sont les

### Résumé : Solriamfétol (*Sunosi*; non homologué au Canada)

- Inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline homologué par la FDA dans le traitement unique quotidien de la somnolence diurne excessive associée à la narcolepsie ou à l'apnée obstructive du sommeil.
- Dans les études à double insu, le solriamfétol a prolongé l'éveil diurne et réduit la probabilité d'assoupissement comparativement au placebo.
- Aucune étude n'a directement comparé le solriamfétol à d'autres médicaments contre la somnolence diurne excessive.
- Cause une hausse de la tension artérielle et l'accélération de la fréquence cardiaque, céphalées, nausées, perte d'appétit, anxiété et insomnies.
- Inscrit à l'annexe IV des substances contrôlées.
- Un approvisionnement de 30 jours coûte 660,00 \$ US.

stimulants sympathomimétiques comme les sels mixtes d'amphétamines (*Adderall XR* [*Adderall* aux É.-U.] et génériques) et le méthylphénidate (*Ritalin* et autres), qui favorisent la libération de noradrénaline et de dopamine et en inhibent la recapture. Le dépresseur du SNC oxybate de sodium (*Xyrem*) est homologué par Santé Canada et la FDA dans le traitement de la somnolence diurne excessive associée à la narcolepsie, mais il entraîne des effets indésirables graves sur le SNC, y compris la dépression respiratoire, et il a été utilisé à mauvais escient pour faciliter les agressions sexuelles<sup>1-3</sup>.

**MODE D'ACTION** – Le mode d'action par lequel le solriamfétol améliore l'éveil n'a pas été élucidé, mais il serait lié à l'inhibition de la recapture des neurotransmetteurs stimulants que sont la dopamine et la noradrénaline, ce qui en augmente le taux dans les synapses et donc la stimulation des récepteurs postsynaptiques<sup>4</sup>. Le solriamfétol n'a pas d'effet sur la recapture de la sérotonine.

**ESSAIS CLINIQUES** – Pour homologuer le solriamfétol, la FDA s'est appuyée sur les résultats de deux études d'efficacité à double insu de 12 semaines, l'une menée auprès de patients atteints de narcolepsie<sup>5</sup> et l'autre auprès de patients atteints d'AOS<sup>6</sup>, ainsi que de deux études avec phase de sevrage, dont une de 6 semaines à double insu menée auprès de patients atteints d'AOS<sup>7</sup> et l'autre de 52 semaines (non publiée, mais résumée sur la notice dans l'emballage) menée en mode ouvert auprès de patients atteints de narcolepsie ou d'AOS.

Dans les études d'efficacité (TONES 2 et 3), les patients ont été répartis aléatoirement à diverses doses de solriamfétol ou à un placebo. Les coparamètres d'évaluation principale étaient la variation des scores au test du maintien de l'éveil MWT (*Maintenance of Wakefulness Test*) et à l'échelle de

**Tableau 1. Pharmacologie**

|                       |                                                                         |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Classe                | Inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline (IRDN) |
| Voie d'administration | Orale                                                                   |
| Présentation          | Comprimés à 75 et 150 mg                                                |
| T <sub>max</sub>      | ~2 heures                                                               |
| Métabolisme           | Minime                                                                  |
| Excrétion             | Urine (95 % sous forme inchangée)                                       |
| Demi-vie              | ~7,1 heures                                                             |

**Tableau 3. Quelques médicaments pour traiter la somnolence diurne excessive**

| Médicament                                                                                     | Annexe | Présentations                         | Posologie d'entretien habituelle (adultes) | Coût aux É.-U. <sup>1</sup> | Coût au Canada <sup>4</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Armodafinil – générique<br>Nuvigil (Teva)                                                      | C-IV   | co. à 50, 150, 200, 250 mg            | 150-250 mg 1 f.p.j.                        | 65,90 \$<br>264,50          | N.H.C.<br>N.H.C.            |
| Modafinil – générique<br>Provigil (Cephalon)                                                   | C-IV   | co. à 100, 200 mg                     | 200-400 mg 1 f.p.j.                        | 60,10<br>1113,70            | 55,80 \$<br>N.H.C.          |
| Méthylphénidate <sup>2</sup> – générique<br>Ritalin (Novartis)                                 | C-II   | co. à 5, 10, 20 mg                    | 20-30 mg fractionnée 2 f.p.j.              | 14,60<br>65,70              | 4,90<br>28,10               |
| Sels mixtes d'amphétamines <sup>2</sup> – générique<br>Adderall XR; Adderall aux É.-U. (Shire) | C-II   | co. à 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 20, 30 mg | 20-60 mg fractionnée 2 f.p.j.              | 20,20<br>703,60             | 36,60<br>154,60             |
| Oxybate de sodium <sup>2,3</sup> – Xyrem (Jazz)                                                | C-III  | sol. à boire de 500 mg/mL             | 4,5-9 g fractionnée 2 f.p.j.               | 9419,60                     | 900,00 <sup>5</sup>         |
| Solriamfétol – Sunosi (Jazz)                                                                   | C-IV   | co. à 75, 150 mg                      | 37,5-150 mg 1 f.p.j.                       | 660,00                      | N.H.C.                      |

N.H.C. : non homologué 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 30 jours à la posologie 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 août 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
2. Non homologué par Santé Canada ni la FDA dans le traitement de la somnolence diurne excessive associée à l'apnée obstructive du sommeil.
3. Disponible seulement dans le cadre d'un programme REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*).
4. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie 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, août 2019).
5. Prix obtenu auprès du fabricant (août 2019).

somnolence d'Epworth (ESE) entre le départ et la semaine 12. Dans l'étude sur la narcolepsie, le score MWT s'est amélioré de façon significativement plus marquée par rapport au placebo dans les groupes sous le solriamfétol à 150 et 300 mg, mais pas dans le groupe sous la dose de 75 mg, et le score ESE s'est amélioré de façon significativement plus marquée dans les 3 groupes sous traitement actif. Dans l'étude sur l'AOS, les variations des scores MWT et ESE comparativement au placebo étaient toutes deux statistiquement significatives dans les 4 groupes de traitement (voir le Tableau 2)<sup>5,6</sup>.

Dans les études avec phase de sevrage (TONES 4 et 5), les patients ayant manifesté une réponse clinique sous une dose stable de solriamfétol ont été répartis aléatoirement pour poursuivre le traitement ou passer au placebo. La somnolence a augmenté de façon statistiquement significative chez les

patients qui sont passés au placebo comparativement aux patients qui avaient poursuivi le traitement actif<sup>7</sup>.

Aucune étude n'a comparé le solriamfétol aux autres médicaments contre la somnolence diurne excessive.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Les effets indésirables les plus fréquents observés sous le solriamfétol durant les études cliniques étaient céphalées transitoires (16 %) survenant généralement pendant les deux premières semaines. Nausées, perte d'appétit, sécheresse buccale, anxiété et insomnies sont survenues chez  $\geq 5$  % des patients sous le médicament. Le solriamfétol entraîne une hausse proportionnelle à la dose de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque; l'hypertension artérielle préexistante doit être maîtrisée avant d'entreprendre le traitement; en outre, il faut surveiller la tension artérielle ainsi que la fréquence cardiaque avant le traitement et périodiquement pendant celui-ci. Des effets indésirables psychiatriques comme l'agitation, l'irritabilité, le bruxisme et les impatiences surviennent rarement à l'emploi du solriamfétol. Le médicament n'a pas fait l'objet d'études chez les patients qui présentent des antécédents psychiatriques<sup>4</sup>. Le solriamfétol est inscrit à l'annexe IV des substances contrôlées.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – Il n'existe pas de données adéquates portant sur l'utilisation du solriamfétol chez les femmes enceintes. Dans des études animales, tératogénicité et toxicité fœtale et maternelle sont survenues après l'administration de doses supérieures à la dose maximale recommandée chez l'homme.

Il n'existe pas de données relatives à la présence du solriamfétol dans le lait maternel ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait. Le médicament est sécrété dans le lait des rates qui allaitent.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** – L'utilisation du solriamfétol dans les 14 jours précédant ou suivant la prise d'un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) augmente le risque de réactions hypertensives et est contre-indiquée. La prise concomitante du solriamfétol et d'autres médicaments qui augmentent la tension artérielle, la fréquence cardiaque ou le tonus dopaminergique n'a pas été étudiée.

**Tableau 2. Efficacité du solriamfétol dans les études cliniques de 12 semaines**

| Traitement                                         | Score MWT<br>Départ/Variation <sup>1</sup> | Score ESE<br>Départ/Variation <sup>2</sup> |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>TONES-2 – Narcolepsie (N = 239)<sup>3</sup></b> |                                            |                                            |
| Solriamfétol à 75 mg                               | 7,5/+4,7                                   | 17,3/-3,8*                                 |
| Solriamfétol à 150 mg                              | 7,7/+9,8*                                  | 16,9/-5,4*                                 |
| Solriamfétol à 300 mg <sup>4</sup>                 | 8,7/+12,3*                                 | 17,2/-6,4*                                 |
| Placebo                                            | 6,1/+2,1                                   | 17,3/-1,6                                  |
| <b>TONES-3 – AOS (N = 476)<sup>5</sup></b>         |                                            |                                            |
| Solriamfétol à 37,5 mg                             | 13,6/+4,7*                                 | 15,1/-5,1*                                 |
| Solriamfétol à 75 mg                               | 13,1/+9,1*                                 | 14,8/-5,0*                                 |
| Solriamfétol à 150 mg                              | 12,5/+11,0*                                | 15,1/-7,7*                                 |
| Solriamfétol à 300 mg <sup>4</sup>                 | 12,0/+13,0*                                | 15,2/-7,9*                                 |
| Placebo                                            | 12,4/+0,2                                  | 15,6/-3,3                                  |

\* Différence statistiquement significative c. placebo.

1. Valeurs moyennes à 12 semaines. Évaluation au moyen du test de maintien de l'éveil (MWT; *Maintenance of Wakefulness Test*), qui mesure le temps en minutes pendant lequel un participant reste éveillé durant la journée dans un environnement sombre et calme.
2. Valeurs moyennes à 12 semaines. Évaluation au moyen de l'échelle de somnolence d'Epworth; les valeurs les plus élevées indiquent une plus grande probabilité d'assoupissement durant les activités de la vie quotidienne.
3. MJ Thorpy et coll. Ann Neurol 2019; 85:359.
4. Dose non homologuée par la FDA.
5. PK Schweitzer et coll. Am J Respir Crit Care Med 2019; 199:1421.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – La posologie initiale recommandée de solriamfétol est de 75 mg une fois par jour contre la narcolepsie et de 37,5 mg une fois par jour dans les cas d'AOS. La dose peut être doublée tous les 3 jours jusqu'à un maximum de 150 mg par jour. Le médicament doit être pris au réveil et au plus tard 9 heures avant l'heure du coucher.

**CONCLUSION** – Dans deux études cliniques, à double insu de 12 semaines, l'inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline solriamfétol (*Sunosi*; non homologué au Canada) s'est montré plus efficace qu'un placebo pour prolonger l'éveil chez les adultes aux prises avec une somnolence diurne excessive secondaire à la narcolepsie ou à l'apnée obstructive du sommeil. Le solriamfétol peut causer céphalées, anxiété, insomnie, et une augmentation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque. Aucune étude n'a comparé le solriamfétol aux médicaments plus anciens et moins coûteux utilisés dans cette indication. ■

1. JF Pagel. Excessive daytime sleepiness. *Am Fam Physician* 2009; 79:391.
2. TI Morgenthaler et coll. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep* 2007; 30:1705.
3. Nouvelle indication pour le gamma-hydroxybutyrate lors de narcolepsie. *Lettre Médicale* 2006; 29:91.
4. CJ Watson et coll. Neuropharmacology of sleep and wakefulness. *Sleep Med Clin* 2010; 5:513.
5. MJ Thorpy et coll. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy. *Ann Neurol* 2019; 85:359.
6. PK Schweitzer et coll. Solriamfetol for excessive sleepiness in obstructive sleep apnea (TONES 3). A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199:1421.
7. PJ Strollo Jr. et coll. Solriamfetol for the treatment of excessive sleepiness in OSA: a placebo-controlled randomized withdrawal study. *Chest* 2019; 155:364.

## ► Dolutégravir/lamivudine - Bithérapie complète contre l'infection à VIH-1

La FDA a homologué *Dovato* (ViiV; non homologué au Canada), une association à doses fixes de l'inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase (ITBI) dolutégravir (*Tivicay*) et de l'inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) lamivudine (3TC [*Epivir* aux É.-U.] et génériques), en traitement quotidien complet du VIH-1 chez les adultes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral et exempts de substitution thérapeutique connue liée à une résistance à l'un ou l'autre des médicaments. L'association dolutégravir/lamivudine est la première thérapie complète composée de deux plutôt que de trois antirétroviraux à recevoir l'homologation de la FDA en traitement initial de l'infection à VIH-1. *Juluca*, une association à doses fixes de dolutégravir et de l'inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) rilpivirine (*Edurant*) a reçu l'homologation en 2018 dans le traitement du VIH-1 chez les adultes qui reçoivent déjà une dose stable d'un traitement antirétroviral supprimeur<sup>1</sup>.

**Tableau 1. Traitement initial recommandé pour la plupart des personnes infectées par le VIH-1<sup>1</sup>**

|                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------|
| Bictégravir/ténofovir alafénamide/emtricitabine <sup>2</sup> ( <i>Biktarvy</i> ) |
| Dolutégravir/abacavir <sup>3</sup> /lamivudine <sup>2</sup> ( <i>Triumeq</i> )   |
| Dolutégravir ( <i>Tivicay</i> ) plus ténofovir/emtricitabine <sup>2,4</sup>      |
| Raltégravir ( <i>Isentress</i> ) plus ténofovir/emtricitabine <sup>2,4</sup>     |

1. Panel of Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Accessible à : [aidsinfo.nih.gov](https://aidsinfo.nih.gov). Consulté le 15 août 2019.
2. La lamivudine peut être remplacée par l'emtricitabine et vice versa.
3. Contre-indiqué chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B\*5701.
4. Une association à doses fixes de ténofovir alafénamide et d'emtricitabine est commercialisée sous le nom de *Descovy* et une association à doses fixes de fumarate de ténofovir disoproxil et d'emtricitabine est commercialisée sous le nom de *Truvada*.

**TRAITEMENT STANDARD** – Le traitement antirétroviral initial de l'infection à VIH-1 comprend généralement deux INTI plus un ITBI, un inhibiteur de la protéase (IP) pharmacologiquement potentialisé ou un INNTI. Les lignes directrices en vigueur actuellement aux États-Unis recommandent l'un des quatre traitements à base d'ITBI en traitement initial chez la plupart des patients (voir le Tableau 1); l'un des deux INTI de tous ces traitements est le fumarate de ténofovir disoproxil (FTD), le ténofovir alafénamide (TAF) ou l'abacavir (ABC)<sup>2</sup>. L'association dolutégravir/lamivudine est une option thérapeutique recommandée en traitement initial de l'infection à VIH-1 lorsque l'ABC, le FTD et le TAF ne peuvent pas être utilisés<sup>2</sup>. Certains facteurs pouvant exclure ces INTI apparaissent au Tableau 2.

**ESSAIS CLINIQUES** – Dans deux études de non-infériorité à double insu (GEMINI-1 et 2), un total de 1441 adultes infectés par le VIH-1 n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral, porteurs de  $\leq 500\,000$  copies/mL d'ARN du VIH-1 et exempts de toute mutation de résistance aux INTI, INNTI ou IP ont été répartis aléatoirement au traitement initial par le dolutégravir et la lamivudine ou par le dolutégravir et l'association FTD/emtricitabine. Le taux de suppression virologique (ARN du VIH-1  $< 50$  copies/mL) à la semaine 48 (paramètre d'évaluation principal) était de 91 % dans le groupe sous la bithérapie et de 93 % dans le groupe sous la trithérapie; l'association dolutégravir/lamivudine répondait aux critères de non-infériorité prédéfinis<sup>3</sup>. Chez les patients dont la numération de CD4+ était  $\leq 200$  cellules/ $\mu$ L, le taux de réponse était plus faible chez les patients sous l'association dolutégravir/lamivudine que chez les patients sous la trithérapie (79 c. 93 %).

**Tableau 2. Quelques facteurs excluant l'ABC, le FTD ou le TAF**

|                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Abacavir (ABC)</b>                                                                                                                              |
| ► Contre-indiqué chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701                                                                                 |
| ► Contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave (classes B et C de Child-Pugh)                               |
| <b>Fumarate de ténofovir disoproxil (FTD)</b>                                                                                                      |
| ► Potentiellement néphrotoxique; certains experts recommandent d'éviter le FTD chez les patients dont le DFG est $< 60$ mL/min/1,73 m <sup>2</sup> |
| ► Réduit la densité minérale osseuse (DMO) et ne doit pas être utilisé chez les patients ostéoporotiques                                           |
| <b>Ténofovir alafénamide (TAF)</b>                                                                                                                 |
| ► Non recommandé chez les patients dont la ClCr est $< 30$ mL/min                                                                                  |

**Résumé : Association dolutégravir/lamivudine (Dovato; non homologuée au Canada)**

- ▶ Association à doses fixes de l'inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase (ITBI) dolutégravir et de l'inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) lamivudine.
- ▶ Homologué par la FDA en traitement unique quotidien complet du VIH-1 chez les adultes n'ayant jamais reçu de traitement antirétroviral et exempts de toute substitution thérapeutique connue liée à une résistance à l'un ou l'autre des médicaments.
- ▶ Première bithérapie complète à recevoir l'homologation en traitement initial du VIH-1.
- ▶ Non inférieur au dolutégravir ajouté au fumarate de ténofovir disoproxil/emtricitabine dans deux études cliniques.
- ▶ Des données d'efficacité à long terme sont nécessaires avant que Dovato puisse être recommandé en traitement antirétroviral de première intention.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – L'association dolutégravir/lamivudine a été généralement bien tolérée dans les études GEMINI-1 et 2; à peine 2 % des patients ont interrompu le traitement en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables les plus fréquents étaient céphalées, diarrhées, nausées, insomnie et fatigue.

Les traitements antirétroviraux incluant le **dolutégravir** sont associés à l'hépatotoxicité, à des effets indésirables psychiatriques, y compris la suicidalité (en particulier chez les patients déjà atteints d'un trouble psychiatrique) et à des réactions cutanées et allergiques sévères. Le syndrome de reconstitution immunitaire peut survenir durant tous les traitements antirétroviraux.

L'acidose lactique et l'hépatomégalie grave avec stéatose se sont produites sous la **lamivudine**. Le virus de l'hépatite B (VHB) est devenu résistant à la lamivudine chez certains patients infectés par le VIH-1 et le VHB qui avaient reçu un traitement antirétroviral incluant la lamivudine. Le dépistage de l'hépatite B doit être effectué avant d'instaurer un traitement par *Dovato*; les patients co-infectés doivent recevoir un traitement additionnel contre le VHB ou passer à un autre traitement antirétroviral. Les patients co-infectés qui mettent fin au traitement par la lamivudine doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant plusieurs mois au moins pour détecter une exacerbation aiguë de l'hépatite B.

**GROSSESSE** – L'emploi de **dolutégravir** par la mère à la conception ou au début du premier trimestre est associé à une légère augmentation du risque d'anomalie du tube neural chez le fœtus (3 pour 1000 naissances c. 1 pour 1000 naissances à l'exposition aux autres antirétroviraux à la conception)<sup>4</sup>; l'exposition fœtale au médicament plus tard durant la grossesse ne semble pas être associée à un risque semblable<sup>5</sup>. La **lamivudine** n'est pas associée à des effets tératogènes chez l'homme; elle est généralement considérée comme sûre durant la grossesse.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** – Les médicaments contenant des cations polyvalents (sucralfate, médicaments tamponnés, antiacides et suppléments de calcium, de magnésium ou de fer) réduisent l'absorption du **dolutégravir**. *Dovato* doit être pris dans la mesure du possible 2 heures avant ou 6 heures après l'un ou l'autre de ces médicaments. Il peut être administré simultanément avec les suppléments contenant du calcium et/ou du fer s'il est pris avec un

repas. Les inducteurs de l'UGT1A1 et/ou du CYP3A comme la rifampine et la carbamazépine peuvent abaisser les concentrations sériques de dolutégravir et en diminuer l'efficacité. Le dolutégravir inhibe le transporteur rénal des cations organiques 2 (OCT2) et par conséquent la sécrétion tubulaire des médicaments éliminés par l'OCT2, comme la metformine et l'antiarythmique dofétilide; l'emploi concomitant de *Dovato* et du dofétilide (non homologué au Canada) est contre-indiqué.

Le laxatif sorbitol réduit l'exposition à la **lamivudine**; la coadministration doit être évitée.

**RÉSISTANCE** – À la semaine 48 des études GEMINI-1 et 2, 6 patients sous le dolutégravir et la lamivudine et 4 sous le dolutégravir ajouté à l'association FTD et emtricitabine répondaient aux critères d'échec virologique confirmé; aucune substitution thérapeutique liée à une résistance à un ITBI ou à un INTI n'a été retrouvée chez ces patients<sup>3</sup>.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – *Dovato* est présenté en comprimés contenant 50 mg de dolutégravir et 300 mg de lamivudine. La dose recommandée est d'un comprimé une fois par jour avec ou sans aliments. Si la carbamazépine ou la rifampine doit être coadministrée, un comprimé supplémentaire de dolutégravir à 50 mg administré 12 heures après *Dovato* doit être pris chaque jour. *Dovato* n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) ou dont la clairance de la créatinine est < 50 mL/min.

**CONCLUSION** – *Dovato* (non homologué au Canada), une association à doses fixes de l'inhibiteur de transfert de brin de l'intégrase (ITBI) dolutégravir et de l'inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (INTI) lamivudine, est la première bithérapie complète à recevoir l'homologation de la FDA en traitement initial de l'infection à VIH-1. Des données d'efficacité à long terme sont nécessaires avant que *Dovato* puisse être recommandé en traitement antirétroviral de première intention. ■

**Tableau 3. *Dovato* et ses composants**

| Médicament                                                 | Quelques présentations                                   | Posologie habituelle (adultes)     | Coût aux É.-U. <sup>1</sup> | Coût au Canada <sup>3</sup> |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Dolutégravir – <i>Tivicay</i> (ViiV)                       | co. à 10, 25, 50 mg                                      | 50 mg 1 f.p.j. <sup>2</sup>        | 1740,50 \$                  | 627,90 \$                   |
| Lamivudine – générique 3TC; <i>Epivir</i> aux É.-U. (ViiV) | co. à 150, 300 mg; sol. à boire de 10 mg/mL <sup>4</sup> | 300 mg 1 f.p.j. ou 150 mg 2 f.p.j. | 191,80 415,70               | 217,60 335,50               |
| Dolutégravir/lamivudine – <i>Dovato</i> (ViiV)             | co. à 50/300 mg                                          | 50/300 mg 1 f.p.j.                 | 2295,00                     | N.H.C.                      |

N.H.C. : non homologué 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 30 jours; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 août 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

2. Posologie pour les patients n'ayant jamais reçu d'ITBI.

3. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, août 2019).

4. La solution n'est pas commercialisée au Canada.

1. Juluca – Une bithérapie complète dans le traitement du VIH. Lettre Médicale 2018; 42:e155.
2. Panel of Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Accessible à : [aidsinfo.nih.gov](http://aidsinfo.nih.gov). Consulté le 20 juin 2019.
3. P Cahn et coll. Dolutegravir plus lamivudine versus dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (GEMINI-1 and GEMINI-2): week 48 results from two multicentre, double-blind, randomised, non-inferiority, phase 3 trials. Lancet 2019; 393:143.
4. R Zash et coll. Neural-tube defects and antiretroviral treatment regimens in Botswana. N Engl J Med 2019 July 22 (epub).
5. FDA Drug Safety Communication: FDA to evaluate potential risk of neural tube birth defects with HIV medicine dolutegravir (Juluca, Tivicay, Triumeq). Accessible à : [www.fda.gov](http://www.fda.gov). Consulté le 20 juin 2019.
6. Panel of Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women with HIV infection and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. Department of Health and Human Services. Accessible à : [aidsinfo.nih.gov](http://aidsinfo.nih.gov). Consulté le 20 juin 2019.

#### À venir sous peu

- Médicaments contre la fibrillation auriculaire
- Ezallor Sprinkle – Une nouvelle présentation de rosuvastatine
- Glucagon nasal (Baqsimi) contre l'hypoglycémie
- Vaccin antigrippal 2019-2020

#### Nous voulons savoir

Y a-t-il des sujets que vous aimeriez voir traités dans un prochain numéro? Vos suggestions sont les bienvenues à : [articles@medicalletter.org](mailto:articles@medicalletter.org)

#### EN BREF

### Risque de thromboembolie pulmonaire et de décès avec le tofacitinib (Xeljanz)

La FDA des États-Unis a exigé une mise à jour de la monographie de l'inhibiteur de la janus kinase (JAK) tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR) en raison de résultats intermédiaires d'une étude de pharmacovigilance ayant montré un risque accru de thromboembolie pulmonaire et de décès sous la dose biquotidienne de 10 mg<sup>1</sup>. Le tofacitinib est homologué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR)<sup>2</sup>, du rhumatisme psoriasique et de la colite ulcéreuse.

Dans l'étude de pharmacovigilance, les patients atteints de PR de  $\geq 50$  ans sous le méthotrexate qui présentaient au moins un facteur de risque cardiovasculaire ont été répartis aléatoirement au traitement adjuvant par le tofacitinib à raison de 5 mg deux fois par jour (posologie homologuée par Santé Canada et la FDA contre la PR et le rhumatisme psoriasique), le tofacitinib à raison de 10 mg deux fois par jour (posologie homologuée contre la colite ulcéreuse) ou un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale (TNF). Durant l'analyse intermédiaire (données représentant 3900 années-patients dans chaque groupe) en janvier 2019, une thromboembolie pulmonaire était survenue chez 19 patients sous le tofacitinib à 10 mg deux fois par jour et 3 patients sous un inhibiteur du TNF; 45 patients sous le tofacitinib à 10 mg deux fois par jour et 25 patients sous un inhibiteur du TNF étaient décédés. Après l'analyse intermédiaire, les patients sous la dose la plus forte de tofacitinib ont été transférés au groupe sous 5 mg deux fois par jour; l'étude se poursuit<sup>3</sup>.

Des effets indésirables thromboemboliques graves, parfois mortels, se sont également produits sous le baricitinib (Olmiant)<sup>4</sup>, un autre inhibiteur de la JAK homologué par la FDA dans le traitement de la PR. On ignore si le risque accru de thromboembolie est un effet de classe des inhibiteurs de la JAK; la PR elle-même est associée à une hausse du risque de thromboembolie<sup>5</sup>.

La notice d'emballage du tofacitinib commercialisé aux É.-U. comporte maintenant un avertissement encadré décrivant l'augmentation du risque de thrombose et de mortalité sous la dose biquotidienne de 10 mg et insiste également sur le fait que cette dose ou la dose unique quotidienne de 22 mg de Xeljanz XR n'est pas recommandée contre la PR ou le rhumatisme psoriasique. Dans le traitement de la colite ulcéreuse, le tofacitinib est maintenant indiqué exclusivement chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate aux inhibiteurs du TNF ou qui ne les tolèrent pas; chez ces patients, la dose de 10 mg deux fois par jour est toujours recommandée pendant les 8 semaines du traitement d'induction (pouvant être poursuivi jusqu'à 16 semaines) et pendant le traitement d'entretien en cas de perte de réponse sous la dose de 5 mg deux fois par jour. ■

1. FDA drug safety communication: FDA approves boxed warning about increased risk of blood clots and death with higher dose of arthritis and ulcerative colitis medicine tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR). July 26, 2019. Accessible à : [www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-boxed-warning-about-increased-risk-blood-clots-and-death-higher-dose-arthritis-and](http://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-boxed-warning-about-increased-risk-blood-clots-and-death-higher-dose-arthritis-and). Consulté le 15 août 2019.
2. Tofacitinib (Xeljanz) contre la polyarthrite rhumatoïde. Lettre Médicale 2013; 365:81.
3. FDA drug safety communication: Safety trial finds risk of blood clots in the lungs and death with higher dose of tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR) in rheumatoid arthritis patients; FDA to investigate. February 25, 2019. Accessible à : <https://www.fda.gov/media/120485/download>. Consulté le 15 août 2019.
4. Baricitinib (Olmiant) contre la polyarthrite rhumatoïde. Lettre Médicale 2018; 42:72.
5. IC Scott et coll. Thromboembolism with Janus kinase (JAK) inhibitors for rheumatoid arthritis: how real is the risk? Drug Saf 2018; 41:645.

# The Medical Letter®

## Continuing Medical Education Program

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

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

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

- **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:

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, Pfizer and BMS.

Michael Viscusi, Pharm.D., Associate Editor – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.

Amy Faucard, MLS, Associate Editor – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.

#### MISSION:

The mission of The Medical Letter's Continuing Medical Education Program is to support the professional development of healthcare providers including physicians, nurse practitioners, pharmacists, and physician assistants by providing independent, unbiased drug information and prescribing recommendations that are free of industry influence. The program content includes current information and unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs, their mechanisms of action, clinical trials, dosage and administration, adverse effects, and drug interactions. The Medical Letter delivers educational content in the form of self-study material.

The expected outcome of the CME program is to increase the participant's ability to know, or apply knowledge into practice after assimilating, information presented in materials contained in *The Medical Letter*.

The Medical Letter will strive to continually improve the CME program through periodic assessment of the program and activities. The Medical Letter aims to be a leader in supporting the professional development of healthcare providers through Core Competencies by providing continuing medical education that is unbiased and free of industry influence. The Medical Letter does not sell advertising or receive any commercial support.

#### GOAL:

Through this program, The Medical Letter expects to provide the healthcare community with unbiased, reliable, and timely educational content that they will use to make independent and informed therapeutic choices in their practice.

#### LEARNING OBJECTIVES:

Activity participants will read and assimilate unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs and other treatment modalities. Activity participants will be able to select and prescribe, or confirm the appropriateness of the prescribed usage of, the drugs and other therapeutic modalities discussed in *The Medical Letter* with specific attention to clinical trials, pathophysiology, dosage and administration, drug metabolism and interactions, and patient management. Activity participants will make independent and informed therapeutic choices in their practice.

Upon completion of this activity, the participant will be able to:

1. Review the available options for prevention of mosquito and tick bites in adults, children, and pregnant women.
2. Discuss the efficacy and safety of solriamfetol (*Sunosi*) for treatment of excessive daytime sleepiness in patients with narcolepsy or obstructive sleep apnea.
3. Discuss the efficacy and safety of the fixed-dose combination of dolutegravir and lamivudine (*Dovato*) for treatment of HIV-1 infection.
4. Describe the changes to the labeling of tofacitinib (*Xeljanz*) and discuss the appropriate use of the drug in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or ulcerative colitis.

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

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

**Have any questions?** Call us at 800-211-2769 or 914-235-0500 or e-mail us at: [custserv@medicalletter.org](mailto:custserv@medicalletter.org)

**Questions on next page**

# The Medical Letter®

## Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS PAGE

To earn credit, go to:  
[medicalletter.org/CMEstatus](http://medicalletter.org/CMEstatus)

### Issue 1579 Questions

(Correspond to questions #31-40 in Comprehensive Activity #81, available January 2020)

#### Insect Repellents

- Which of the following statements about DEET is true?
  - it does not protect against tick bites
  - increasing the concentration above 50% has not been shown to improve efficacy
  - it is highly effective against mosquito bites, but frequently causes serious adverse effects
  - all of the above
- Picaridin:
  - appears to be at least as effective in preventing mosquito bites as similar concentrations of DEET
  - provides protection against mosquitoes, but not against ticks
  - is more toxic than DEET
  - can damage fabric or plastics
- Which of the following statements about the use of insect repellents in children is true?
  - the American Academy of Pediatrics recommends avoiding use of DEET on children <12 years old
  - the American Academy of Pediatrics recommends picaridin in concentrations of 5-10% for use on children as an alternative to DEET
  - oil of lemon eucalyptus is recommended for children >1 year old
  - wearable bracelets containing citronella are effective in preventing tick and mosquito bites in children and are preferred to topically applied insect repellents
- A 26-year-old woman in her second trimester of pregnancy is traveling to Brazil, where Zika virus transmission has been reported. Which of the following insect repellents is preferentially recommended by the American College of Obstetricians and Gynecologists for use on pregnant women traveling to areas of potential Zika virus exposure?
  - DEET
  - picaridin
  - oil of lemon eucalyptus
  - citronella

#### Solriamfetol (Sunosi) for Excessive Daytime Sleepiness

- Solriamfetol is a:
  - selective serotonin reuptake inhibitor
  - dopamine receptor agonist
  - dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor
  - serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor

- Which of the following statements about solriamfetol is true?
  - it was more effective than placebo in improving response time during driving simulation studies in patients with excessive daytime sleepiness due to obstructive sleep apnea
  - like methylphenidate and amphetamines, it is classified as a schedule II controlled substance
  - it has not been studied in patients with a history of a psychiatric disorder
  - all of the above
- The most common adverse effect of solriamfetol has been:
  - headache
  - diarrhea
  - orthostatic hypotension
  - rash

#### Dolutegravir/Lamivudine (Dovato) – A Two-Drug Complete Regimen for HIV-1 Infection

- Which of the following best describes dolutegravir/lamivudine (Dovato) for treatment of HIV-1 infection?
  - a fixed-dose combination for patients who have not achieved virologic suppression with first-line antiretroviral treatment
  - a once-daily complete regimen for antiretroviral treatment-naïve patients
  - the third fixed-dose combination for initial treatment that contains just 2 antiretroviral drugs
  - a more effective alternative to dolutegravir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine for initial treatment
- Dolutegravir-containing antiretroviral regimens have been associated with:
  - hepatotoxicity
  - suicidality
  - severe hypersensitivity reactions
  - all of the above

#### In Brief: Risk of Pulmonary Embolism and Death with Tofacitinib (Xeljanz)

- The updated labeling of tofacitinib warns against:
  - use of 10 mg twice daily to treat rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis
  - use of the drug to treat ulcerative colitis
  - use of the drug after taking a TNF inhibitor
  - all of the above

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-19-579-H01-P; Release: August 26, 2019, Expire: August 26, 2020  
Comprehensive Activity 81: 0379-0000-20-081-H01-P; Release: January 2020, Expire: January 2021

**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, M.D., 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; 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](mailto:custserv@medicalletter.org)  
[www.medicalletter.org](http://www.medicalletter.org)

**Permissions:**  
Pour reproduire une portion de ce numéro, demandez une autorisation préalable à:  
[permissions@medicalletter.org](mailto:permissions@medicalletter.org)

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

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