

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 21

10 février 2020

ML
1589

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Antiviraux contre la grippe.....	p. 163
Élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor (<i>Trikafta</i>) contre la fibrose kystique.....	p. 167
Corticostéroïdes dans la pneumonie extra-hospitalière.....	p. 169

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° 21 (ML 1589)

10 février 2020

ML
1589

DANS CE NUMÉRO

Antiviraux contre la grippe.....	p. 163
Éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor (<i>Trikafta</i>) contre la fibrose kystique.....	p. 167
Corticostéroïdes dans la pneumonie extra-hospitalière.....	p. 169

▶ Antiviraux contre la grippe

La grippe est généralement une maladie spontanément résolutive, mais la pneumonie, l'insuffisance respiratoire et le décès peuvent survenir. Les antiviraux homologués par Santé Canada et la FDA contre la grippe apparaissent au Tableau 2. Les inhibiteurs de la neuraminidase oseltamivir (*Tamiflu* et génériques) par voie orale et zanamivir (*Relenza*) en inhalation sont homologués en prophylaxie et pour le traitement de la grippe aiguë non compliquée. L'inhibiteur de la neuraminidase par voie i.v. péramivir (*Rapivab*; homologué, mais non commercialisé au Canada) et l'inhibiteur de la polymérase acide endonucléase par voie orale baloxavir marboxil (*Xofluza*; non homologué au Canada) sont homologués exclusivement pour le traitement^{1,2}. Tous ces médicaments sont actifs contre les virus de la grippe de type A et B. Des informations à jour sur l'activité de la grippe et la résistance aux antiviraux sont disponibles auprès de Santé Canada à www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/grippe-influenza/professionnels-sante.html et auprès des CDC à www.cdc.gov/flu.

INDICATIONS POUR LE TRAITEMENT – Le traitement antiviral est recommandé aussitôt que possible chez tous les patients atteints d'une infection grippale soupçonnée ou confirmée, qui sont hospitalisés pour une atteinte grave, compliquée ou évolutive, ou qui présentent un risque élevé de complications de la grippe (voir le Tableau 1)³⁻⁵. Certains tests de dépistage de la grippe pourraient donner lieu à des faux négatifs; les patients pour lesquels on soupçonne une infection grippale qui présentent une atteinte grave, compliquée ou évolutive, ou qui présentent un risque élevé de complications de la grippe doivent recevoir un traitement antiviral malgré un résultat négatif, surtout lorsqu'on sait que le virus de la grippe circule dans la collectivité⁶.

Tableau 1. Patients à risque élevé de complications de la grippe

- ▶ Enfants de < 5 ans (les enfants de < 2 ans sont les plus à risque)
- ▶ Patients de < 19 ans sous aspirine ou médicaments contenant des salicylés depuis longtemps
- ▶ Personnes de ≥ 65 ans
- ▶ Patients qui présentent une obésité morbide (IMC ≥ 40)
- ▶ Femmes enceintes ou ≤ 2 semaines après l'accouchement
- ▶ Personnes d'origine amérindienne ou autochtone de l'Alaska
- ▶ Résidents de maisons de soins infirmiers ou d'autres établissements de soins de longue durée
- ▶ Patients immunodéprimés ou atteints de problèmes de santé chroniques

Résumé : Traitement de la grippe

- ▶ Le traitement antiviral est recommandé chez les personnes atteintes de grippe soupçonnée ou confirmée à risque élevé de complications, les patients hospitalisés et les patients ambulatoires atteints d'une maladie grave, compliquée ou évolutive.
- ▶ Le traitement antiviral doit être instauré dès que possible; il est plus efficace lorsqu'il est débuté dans les 48 heures suivant l'apparition de la maladie.
- ▶ Le traitement antiviral peut être envisagé chez les personnes auparavant en bonne santé atteintes de grippe soupçonnée ou confirmée qui sont exemptes de risque de complications, s'il peut être entrepris dans les 48 heures suivant le début de la maladie.
- ▶ Les CDC recommandent l'oseltamivir oral, le zanamivir en inhalation, le péramivir i.v. ou le baloxavir oral dans le traitement des patients ambulatoires, à l'exception des femmes enceintes, atteints d'une grippe aiguë non compliquée.
- ▶ L'oseltamivir est l'antiviral de choix chez les femmes enceintes, les patients hospitalisés et les patients ambulatoires atteints de grippe grave, compliquée ou évolutive.

Un traitement antiviral peut être envisagé chez les personnes auparavant en bonne santé atteintes de grippe soupçonnée ou confirmée qui ne présentent pas un risque élevé de complications s'il peut être entrepris dans les 48 heures suivant le début de la grippe.

CHOIX DES MÉDICAMENTS – Pour le traitement des patients ambulatoires, outre les femmes enceintes, atteints de grippe aiguë non compliquée, les CDC recommandent l'oseltamivir, le zanamivir, le péramivir ou le baloxavir. Aucune donnée ne laisse croire à la supériorité d'un médicament ou l'autre chez ces patients. L'oseltamivir est le traitement de choix chez les femmes enceintes, les patients hospitalisés et les patients ambulatoires atteints de grippe grave, compliquée ou évolutive³.

PROPHYLAXIE – La prophylaxie antivirale est recommandée pour aider à juguler les éclosions dans les établissements, et peut être envisagée après l'exposition chez les personnes à risque élevé de complications qui n'ont pas reçu le vaccin cette saison ou qui l'ont reçu au cours des deux semaines précédentes, et chez celles dont la réponse au vaccin est improbable, comme les personnes immunodéprimées. La prophylaxie est déconseillée chez les personnes en bonne santé ayant été exposées à la grippe ou si > 48 heures se sont écoulées depuis l'exposition³.

EFFICACITÉ – Traitement – Les inhibiteurs de la neuraminidase ou le baloxavir utilisés dans le traitement de la grippe

Tableau 2. Antiviraux contre la grippe¹

Médicament	Présentations	Posologie thérapeutique habituelle	Posologie prophylactique habituelle	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ²⁰
Inhibiteurs de la neuraminidase					
Oseltamivir ³ – générique <i>Tamiflu</i> (Hoffmann La Roche; Genentech aux É.-U.)	caps. à 30, 45, 75 mg ⁴ ; susp. orale de 6 mg/mL ²¹	≥ 2 sem. - < 1 an : 3 mg/kg PO 2 f.p.j. ^{5,6} x 5 j ^{7,22}	< 1 an : 3 mg/kg PO 1 f.p.j. ^{6,8} x 7 j ^{9,10,22}	80,00 \$	31,20 \$
		1-12 ans : 30-75 mg PO 2 f.p.j. ^{6,11} x 5 j ⁷	1-12 ans : 30-75 mg PO 1 f.p.j. ^{6,11} x 7 j ^{9,10}	151,90	44,30
		≥ 13 ans : 75 mg PO 2 f.p.j. ⁶ x 5 j ⁷	≥ 13 ans : 75 mg PO 1 f.p.j. ⁶ x 7 j ^{9,10}		
		Insuffisance rénale : Voir référence 12	Insuffisance rénale : Voir référence 12		
Péramivir ¹³ – <i>Rapivab</i> (BioCryst)	fliales à usage unique de 200 mg/20 mL	2-12 ans : 12 mg/kg (max. 600 mg) IV une fois ^{7,14} ≥ 13 ans : 600 mg IV une fois ^{7,14} Insuffisance rénale : Voir référence 15	Non homologué par la FDA en prophylaxie	950,00	N.H.C.
Zanamivir ^{3,16} – <i>Relenza</i> (GSK)	poudre pour inhalation de 5 mg/coque ¹⁷	≥ 7 ans : 2 inhalations 2 f.p.j. x 5 j	≥ 5 ans : 2 inhalations 1 f.p.j. x 7 j ^{9,10,23}	59,00	39,20
Inhibiteur de la polymérase acide (PA) endonucléase					
Baloxavir marboxil ¹⁸ – <i>Xofluza</i> (Shionogi/Genentech)	co. à 20, 40 mg dans des plaquettes alvéolées de 2 co.	≥ 12 ans et < 80 kg : 40 mg PO une fois ¹⁹ ≥ 12 ans et ≥ 80 kg : 80 mg PO une fois ¹⁹	Non homologué par la FDA en prophylaxie	150,00	N.H.C.

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

- L'amantadine et la rimantadine ne sont pas recommandées, car les virus de la grippe de type A actuellement en circulation sont très résistants à ces médicaments; elles sont inactives contre les virus de la grippe de type B.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 5 jours par les capsules d'oseltamivir ou le zanamivir, ou pour une dose unique de péramivir ou de baloxavir à la dose habituelle chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 décembre 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Homologué par Santé Canada et la FDA dans le traitement de la grippe aiguë non compliquée et en prévention de la grippe. Non homologué par la FDA, mais utilisé hors indication, dans le traitement de la grippe grave ou compliquée.
- Les capsules peuvent être ouvertes et leur contenu mélangé dans un liquide sucré épais (p. ex. sirop au chocolat, sirop de maïs, caramel ou cassonade dissoute dans l'eau) pour masquer le goût amer du médicament, puis être consommées immédiatement.
- Bien que non homologué par la FDA chez les nouveau-nés de < 2 semaines, les CDC recommandent une posologie de 3 mg/kg 2 fois par jour chez les nouveau-nés de < 2 semaines. L'*American Academy of Pediatrics* recommande une posologie de 3,5 mg/kg chez les nourrissons de 9 à 11 mois en fonction des résultats d'une étude montrant qu'une posologie plus élevée est nécessaire pour atteindre l'exposition ciblée dans ce groupe d'âge (DW Kimberlin et coll. J Infect Dis 2013; 207:709). Pour le traitement des prématurés, il faut consulter les recommandations des CDC (www.cdc.gov/flu).
- Prendre l'oseltamivir avec des aliments pour en augmenter la tolérabilité.
- Les patients hospitalisés, gravement malades ou immunodéprimés pourraient nécessiter un traitement plus long par l'oseltamivir (p. ex. 10 jours). L'oseltamivir peut être administré par sonde orogastrique ou nasogastrique chez les patients qui sont incapables d'avaler. Un traitement i.v. par le péramivir (pendant au moins 5 jours) peut être envisagé chez les patients qui ne peuvent tolérer ni absorber l'oseltamivir par voie orale ou entérale en raison d'une stase gastrique, de malabsorption ou de saignement GI.
- Bien que non homologué par la FDA en prophylaxie chez les nourrissons de < 1 an, l'*American Academy of Pediatrics* et les CDC recommandent une posologie unique quotidienne de 3 mg/kg chez les nourrissons de 3 à 11 mois. La prophylaxie n'est en général pas recommandée chez les prématurés ou les nourrissons de < 3 mois, (consulter les recommandations des CDC à www.cdc.gov/flu).
- La durée de la prophylaxie recommandée par les CDC est de 7 jours après la dernière exposition connue. Elle est de 10 jours dans les monographies de l'oseltamivir et du zanamivir.
- Pour juguler les éclosions en établissement, les CDC recommandent d'administrer le médicament en prophylaxie pendant au moins deux semaines, et de poursuivre le traitement pendant une semaine après la fin de l'éclosion. Quelques experts cliniciens proposent d'administrer les posologies biquotidiennes en prophylaxie post-exposition chez les personnes très immunodéprimées.
- Doses homologuées par la FDA chez les enfants de 1 à 12 ans : ≤ 15 kg : 30 mg; 15-23 kg : 45 mg; > 23-40 kg : 60 mg; > 40 kg : 75 mg.
- Ajustement de la posologie de l'oseltamivir selon la fonction rénale chez les adultes et les enfants de > 40 kg (recommandé par les CDC) : ClCr > 30-60 mL/min : 30 mg 2 fois par jour pour le traitement et 30 mg 1 fois par jour pour la prophylaxie; ClCr > 10-30 mL/min : 30 mg 1 fois par jour pour le traitement et 30 mg tous les 2 jours pour la prophylaxie; hémodialyse : 30 mg après chaque séance pour le traitement (peut être commencé immédiatement si les symptômes de grippe apparaissent entre les séances d'hémodialyse) et 30 mg après une séance sur deux pour la prophylaxie (la dose initiale peut être administrée avant le début de la séance); dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) : 30 mg une fois immédiatement après l'échange pour le traitement et 30 mg 1 fois par semaine après l'échange pour la prophylaxie; néphropathie terminale sans hémodialyse : non recommandé pour le traitement ni en prophylaxie.
- Homologué par la FDA dans le traitement de la grippe aiguë non compliquée chez les patients par ailleurs en bonne santé. Non homologué par la FDA, mais utilisé hors indication, en prophylaxie ou pour le traitement de la grippe grave ou compliquée.
- Perfusé pendant 15-30 minutes.
- Ajustement de la posologie du péramivir selon la fonction rénale pour les patients de 2 à 12 ans : ClCr 30 à 49 mL/min : 4 mg/kg une fois; ClCr 10-29 mL/min : 2 mg/kg une fois. Pour les patients de ≥ 13 ans : ClCr 30-49 mL/min : 200 mg une fois; ClCr 10-29 mL/min : 100 mg une fois; hémodialyse : administrer la dose (ajustée selon la ClCr) après la séance.
- Le zanamivir par inhalation n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une maladie respiratoire sous-jacente (asthme, MPOC) ni chez les patients atteints de grippe grave, y compris les patients hospitalisés. Il est contre-indiqué chez les patients qui présentent des antécédents d'allergie aux protéines du lait.
- Conditionné dans des emballages contenant 5 disques *Rotadisk* (chaque *Rotadisk* contient 4 coques de 5 mg du médicament actif dans un excipient à base de lactose) et un dispositif d'inhalation *Diskhaler*. Le zanamivir ne doit pas être utilisé dans un nébuliseur.
- Homologué par la FDA dans le traitement de la grippe aiguë non compliquée chez les patients par ailleurs en bonne santé, et les patients qui présentent un risque élevé de complications liées à la grippe. Non homologué par la FDA pour la prophylaxie ou le traitement de la grippe grave ou compliquée. Les CDC ne recommandent pas le baloxavir en monothérapie chez les patients sévèrement immunodéprimés par crainte d'une éventuelle résistance causée par la réplication prolongée du virus de la grippe chez ces patients.
- La coadministration avec des produits laitiers, des boissons enrichies de calcium ou des produits contenant des cations polyvalents comme le calcium, l'aluminium, le fer, le magnésium, le sélénium ou le zinc doit être évitée.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 5 jours par les capsules d'oseltamivir ou le zanamivir à la posologie adulte en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, décembre 2019).
- La version générique de la suspension n'est pas commercialisée.
- Non homologué au Canada chez les enfants de < 1 an.
- Au Canada, enfants ≥ 7 ans : 2 inhalations 1 f.p.j. x 10 jours.

aiguë non compliquée raccourcissent d'environ un jour la durée des symptômes chez les adultes⁷⁻⁹. Une méta-analyse d'études à répartition aléatoire menées auprès d'enfants grippés a montré qu'un traitement par l'oseltamivir instauré dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes

raccourcissait généralement la maladie d'environ 18 heures (de 30 heures après exclusion de l'analyse des études qui avaient inscrit des enfants asthmatiques seulement) et diminuait le risque d'otite moyenne¹⁰. Même si la plupart des études contrôlées portant sur ces médicaments n'avaient

pas la puissance nécessaire pour évaluer leur efficacité en prévention des complications graves, les experts interprètent généralement les résultats combinés des études contrôlées, des études observationnelles et des méta-analyses comme montrant qu'un traitement précoce par un antiviral chez les patients grippés à risque élevé réduirait le risque de complications^{7,11-13}.

Dans les études cliniques menées auprès de patients ambulatoires de ≥ 12 ans par ailleurs en bonne santé atteints de grippe non compliquée, le baloxavir administré dans les 48 heures suivant l'apparition des symptômes a raccourci d'environ un jour la durée des symptômes de grippe comparativement à un placebo; le délai avant la disparition des symptômes a été à peu près le même sous le baloxavir et l'oseltamivir⁹. Des résultats comparables ont été rapportés dans une étude menée auprès de patients présentant un risque élevé de complications de la grippe¹⁴. Aucune étude contrôlée n'a porté sur l'emploi du baloxavir dans le traitement de la grippe chez les patients immunodéprimés ou hospitalisés, ou chez les patients atteints de grippe grave.

Prophylaxie – L'efficacité des inhibiteurs de la neuraminidase est généralement de 70 à 90 % lorsqu'ils sont utilisés en prophylaxie contre les souches sensibles des virus de la grippe saisonnière de types A et B³. Dans une étude (BLOCKSTONE; disponible sous forme de communiqué de presse seulement), une dose unique de baloxavir s'est révélée être efficace en prophylaxie, mais cet usage n'est pas homologué par la FDA.

CALENDRIER D'ADMINISTRATION – Traitement – Les inhibiteurs de la neuraminidase sont le plus efficaces lorsqu'ils sont instaurés dans les 48 heures suivant le début de la maladie, mais des complications de la grippe peuvent survenir plus de 48 heures après l'apparition des premiers symptômes. Les résultats de certaines études observationnelles menées auprès de patients hospitalisés et gravement malades laissent croire qu'un traitement entrepris jusqu'à 4-5 jours après la survenue des premiers symptômes réduirait le risque de complications telles que pneumonie, insuffisance respiratoire et décès¹⁵⁻¹⁷. Les adultes (hospitalisés ou non) atteints de pneumonie extra-hospitalière avec résultat positif au test de dépistage de la grippe doivent recevoir un traitement antiviral, quelle que soit la durée de la maladie¹⁸. Aucune donnée n'a porté sur l'efficacité du baloxavir instauré plus de 48 heures après l'apparition des symptômes.

Prophylaxie – Lorsqu'elle est indiquée, la prophylaxie par l'oseltamivir ou le zanamivir doit être instaurée dans les 48 heures suivant l'exposition au virus de la grippe et poursuivie pendant 7 jours après la dernière exposition connue. Dans les cas d'éclosion en milieu institutionnel, les CDC recommandent d'administrer la prophylaxie pendant au moins deux semaines et de la poursuivre jusqu'à une semaine après la fin de l'épidémie.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Les femmes enceintes présentent un risque accru de complications graves de la grippe, y compris de décès. L'oseltamivir et le zanamivir semblent être sûrs durant la grossesse^{19,20}. Un traitement prompt par l'oseltamivir est recommandé chez les femmes enceintes ou ≤ 2 semaines après l'accouchement qui

sont atteintes de grippe confirmée ou soupçonnée²¹⁻²³. L'oseltamivir, qui est excrété de façon minimale dans le lait maternel, est également préférable chez les femmes qui allaitent. Il n'existe aucune donnée relative à l'emploi du baloxavir pendant la grossesse ou l'allaitement.

La **prophylaxie** antivirale peut être envisagée chez les femmes enceintes qui ont eu un contact rapproché avec une personne susceptible d'avoir été infectée par le virus de la grippe. Le zanamivir serait préférable en raison de son absorption générale limitée, mais l'oseltamivir est une solution de rechange raisonnable, en particulier pour les femmes dont le risque de problèmes respiratoires est accru.

RÉSISTANCE – Presque toutes (> 99 %) les souches circulantes du virus de la grippe récemment testées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) étaient sensibles aux inhibiteurs de la neuraminidase²⁴. Une sensibilité réduite de quelques souches du virus de la grippe (en particulier du type A[H1N1]) à l'**oseltamivir** ou au **péramivir** peut faire surface durant ou après le traitement, en particulier chez les patients immunodéprimés qui excrètent le virus de manière prolongée et chez les jeunes enfants²⁵⁻²⁸. Les isolats résistants sont généralement sensibles au **zanamivir**, mais une sensibilité réduite au zanamivir a aussi été signalée^{29,30}. Chez les patients immunodéprimés, une double dose d'oseltamivir a réduit l'incidence de la résistance à l'oseltamivir par rapport à la dose standard, mais elle cause davantage d'effets indésirables³¹.

Le **baloxavir** est actif contre les souches du virus de la grippe résistantes aux inhibiteurs de la neuraminidase, y compris les virus de types A(H1N1), A(H5N1), A(H3N2) et B. Des substitutions d'acides aminés associées à une sensibilité réduite au baloxavir se sont produites après le traitement par une dose unique⁹. La sensibilité réduite au baloxavir semble être plus fréquente parmi les virus de type A(H3N2) et chez les enfants, et la transmission de souches résistantes d'une personne à l'autre est possible^{32,33}. Le baloxavir n'est pas recommandé chez les patients gravement immunodéprimés, car on craint que la réplication prolongée du virus chez ces patients n'entraîne l'apparition d'une résistance. L'oseltamivir et le péramivir seraient efficaces contre les souches de la grippe dont la sensibilité au baloxavir est réduite³⁴.

EFFETS INDÉSIRABLES – Nausées, vomissements et céphalées sont les effets indésirables les plus fréquents liés à l'**oseltamivir**; la prise du médicament avec des aliments peut réduire les effets indésirables gastro-intestinaux. Des cas de diarrhée, de nausées, de sinusite, de fièvre et d'arthralgie ont été rapportés sous le **zanamivir**. L'inhalation du zanamivir peut causer un bronchospasme; le médicament ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de maladie respiratoire sous-jacente. Diarrhées et neutropénie se sont produites sous le **péramivir**. Des événements neuropsychiatriques, y compris l'automutilation et le délire ont été rapportés chez les patients sous inhibiteurs de la neuraminidase, mais une relation de cause à effet n'a pas été établie, et les troubles neuropsychiatriques sont des complications connues de la grippe³⁵.

Le **baloxavir** a été bien toléré dans les études cliniques. Il semble causer moins de nausées et de vomissements que l'oseltamivir².

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Les inhibiteurs de la neuraminidase ou le baloxavir administrés dans les 48 heures avant ou < 2 semaines après le vaccin antigrippal vivant atténué administré par voie intranasale (*FluMist Quadrivalent*; non commercialisé au Canada) peut inhiber la réplication des virus du vaccin et ainsi réduire l'efficacité du vaccin.

L'administration concomitante d'antiacides, de laxatifs, de multivitamines ou d'autres produits contenant des cations polyvalents comme le calcium, l'aluminium, le fer, le magnésium, le sélénium ou le zinc réduit les concentrations sériques du baloxavir et doit donc être évitée. ■

1. Péramivir (Rapivab) : un inhibiteur de la neuraminidase i.v. pour traiter la grippe. Lettre Médicale 2015; 38:125.
2. Baloxavir marboxil (Xofluza) dans le traitement de la grippe. Lettre Médicale 2018; 42:145.
3. CDC. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. Accessible à : www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm. Consulté le 20 décembre 2019.
4. T Uyeki et coll. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on diagnosis, treatment, chemo-prophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. Clin Infect Dis 2019; 68:e.
5. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2019-2020. Pediatrics 2019; 144:e20192478.
6. CDC. Information for clinicians on influenza virus testing. Accessible à : www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/index.htm. Consulté le 20 décembre 2019.
7. J Dobson et coll. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2015; 385:1729.
8. IDSA. IDSA statement on neuraminidase inhibitors. Accessible à : <http://bit.ly/34AdhEU>. Consulté le 20 décembre 2019
9. FG Hayden et coll. Baloxavir marboxil for uncomplicated influenza in adults and adolescents. N Engl J Med 2018; 379:913.
10. RE Malosh et coll. Efficacy and safety of oseltamivir in children: systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Infect Dis 2018; 66:1492.
11. En bref – Inquiétudes à propos de l'oseltamivir (Tamiflu). Lettre Médicale 2015; 38:122.
12. MK Doll et coll. Safety and effectiveness of neuraminidase inhibitors for influenza treatment, prophylaxis, and outbreak control: a systematic review of systematic reviews and/or meta-analyses. J Antimicrob Chemother 2017; 72:2990.
13. J Katzen et coll. Early oseltamivir after hospital admission is associated with shortened hospitalization: a 5-year analysis of oseltamivir timing and clinical outcomes. Clin Infect Dis 2019; 69:52.
14. MG Ison et coll. Phase 3 trial of baloxavir marboxil in high risk influenza patients (CAPSTONE-2 Study). Présenté à ID Week, San Francisco, CA, Oct 3-7, 2018. Abstract LB16. Accessible à : <http://bit.ly/2PCO3Bh>. Consulté le 20 décembre 2019.
15. JK Louie et coll. Neuraminidase inhibitors for critically ill children with influenza. Pediatrics 2013; 132:e1539.
16. SG Muthuri et coll. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. Lancet Respir Med 2014; 2:395.
17. JK Louie et coll. Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1)pdm09. Clin Infect Dis 2012; 55:1198.
18. JP Metlay et coll. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med 2019; 200:e45.
19. S Graner et coll. Neuraminidase inhibitors during pregnancy and risk of adverse neonatal outcomes and congenital malformations: population based European register study. BMJ 2017; 356:j629.
20. V Ehrenstein et coll. Oseltamivir in pregnancy and birth outcomes. BMC Infect Dis 2018; 18:519.
21. ACOG Committee Opinion No. 753: assessment and treatment of pregnant women with suspected or confirmed influenza. Obstet Gynecol 2018; 132:e169.
22. IK Oboho et coll. Benefit of early initiation of influenza antiviral treatment to pregnant women hospitalized with laboratory-confirmed influenza. J Infect Dis 2016; 214:507.
23. CDC. Recommendations for obstetric health care providers related to use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza. Accessible à : www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/avrec_ob.htm. Consulté le 20 décembre 2019.
24. A Lackenby et coll. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and status of novel antivirals, 2016-2017. Antiviral Res 2018; 157:38.
25. AC Hurt et coll. Characteristics of a widespread community cluster of H275Y oseltamivir-resistant A(H1N1)pdm09 influenza in Australia. J Infect Dis 2012; 206:148.
26. C Renaud et coll. H275Y mutant pandemic (H1N1) 2009 virus in immunocompromised patients. Emerg Infect Dis 2011; 17:653.
27. JW Tang et coll. Transmitted and acquired oseltamivir resistance during the 2018-2019 influenza season. J Infect 2019; 79:612.
28. R Roosenhoff et coll. Viral kinetics and resistance development in children treated with neuraminidase inhibitors: the Influenza Resistance Information Study (IRIS). Clin Infect Dis 2019 Sep 27 (epub).
29. E Takashita et coll. Influenza A(H1N1)pdm09 virus exhibiting enhanced cross-resistance to oseltamivir and peramivir due to a dual H275Y/G147R substitution, Japan, March 2016. Euro Surveill 2016; 21:pii=30258.
30. R Trebbien et coll. Development of oseltamivir and zanamivir resistance in influenza A(H1N1)pdm09 virus, Denmark, 2014. Euro Surveill 2017; 22:pii=30445.
31. E Mitha et coll. Safety, resistance, and efficacy results from a phase IIIb study of conventional- and double-dose oseltamivir regimens for treatment of influenza in immunocompromised patients. Infect Dis Ther 2019; 8:613.
32. E Takashita et coll. Influenza A (H3N2) virus exhibiting reduced susceptibility to baloxavir due to a polymerase acidic subunit 138T substitution detected from a hospitalized child without prior baloxavir treatment, Japan, January 2019. Euro Surveill 2019; 24:pii=1900170.
33. E Takashita et coll. Human-to-human transmission of influenza A(H3N2) virus with reduced susceptibility to baloxavir, Japan, February 2019. Emerging Infectious Diseases 2019; 25:2108.
34. M Seki et coll. Adult influenza A (H3N2) with reduced susceptibility to baloxavir or peramivir cured after switching anti-influenza agents. ID Cases 2019; 18:e00650.
35. S Toovey et coll. Post-marketing assessment of neuropsychiatric adverse events in influenza patients treated with oseltamivir: an updated review. Adv Ther 2012; 29:826.

Élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor contre la fibrose kystique

La FDA a homologué *Trikafta* (Vertex; non homologué au Canada), une association à doses fixes des modulateurs du régulateur de conductance transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR) élexacaftor, tézacaftor et ivacaftor, dans le traitement oral de la fibrose kystique (FK) chez les patients de ≥ 12 ans porteurs d'au moins une mutation Phe508del du gène CFTR. Quelque 90 % des patients atteints de fibrose kystique portent au moins une copie de la mutation Phe508del (aussi appelée F508del). Il s'agit de la première homologation pour l'élexacaftor. L'ivacaftor est commercialisé seul (*Kalydeco*)¹ et en bithérapie associée au tézacaftor (*Symdeko*) et au lumacaftor (*Orkambi*).

MODE D'ACTION – La protéine CFTR fonctionne comme un canal chlorure régulé. La FK est causée par des mutations du gène CFTR, lequel encode la protéine CFTR. Les modulateurs du CFTR corrigent les anomalies de la protéine CFTR dues à des mutations génétiques. La mutation Phe508del, la mutation CFTR la plus fréquente, entraîne des anomalies de repliement et d'acheminement de la protéine CFTR, ce qui se traduit par une quantité réduite de CFTR à la surface de la cellule et la perturbation de la perméabilité du canal. L'élexacaftor et le tézacaftor améliorent le traitement et l'acheminement cellulaire de Phe508del-CFTR, ce qui augmente la quantité de CFTR à la surface des cellules. L'ivacaftor stimule le transport du chlore à travers les canaux en augmentant la perméabilité des canaux².

Tableau 1. Pharmacologie

	Élexacaftor	Tézacaftor	Ivacaftor
T _{max} (médián)	6 heures	3 heures	4 heures
Métabolisme	Principalement hépatique par les CYP3A4/5	Principalement hépatique par les CYP3A4/5	Principalement hépatique par les CYP3A4/5
Élimination	Selles (87,3 %); Urine (0,23 %)	Selles (72 %); Urine (14 %)	Selles (87,8 %); Urine (6,6 %)
Demi-vie (moyenne effective)	29,8 heures	17,4 heures	15,0 heures

AUTRES ASSOCIATIONS – Les associations lumacaftor/ivacaftor et tézacaftor/ivacaftor ont montré pouvoir améliorer la fonction respiratoire et réduire les exacerbations pulmonaires chez environ 50 % des patients atteints de FK qui sont homozygotes pour la mutation Phe508del. L'association tézacaftor/ivacaftor s'utilise également chez les patients atteints de FK porteurs d'au moins une mutation CFTR répondant à l'association. L'association tézacaftor/ivacaftor cause moins d'interactions médicamenteuses que l'association lumacaftor/ivacaftor et elle semble aussi causer moins d'effets indésirables^{3,4}. Toutefois, ni l'une ni l'autre association ne rétablit adéquatement la fonction de Phe508del-CFTR chez les porteurs d'une seule mutation Phe508del et d'une mutation à fonction minimale (mutation du deuxième allèle entraînant l'absence de la protéine CFTR ou une protéine CFTR ne répondant pas à l'ivacaftor et au tézacaftor/ivacaftor).

Résumé : élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor (*Trikafta*)

- ▶ Homologué par la FDA dans le traitement oral de la fibrose kystique chez les patients de ≥ 12 ans porteurs d'au moins une mutation Phe508del du gène CFTR.
- ▶ Première association de modulateurs du CFTR pouvant être utilisée chez environ 90 % des patients atteints de fibrose kystique.
- ▶ Amélioration significative de la fonction respiratoire (ppVEMS) par rapport au placebo et à l'association tézacaftor/ivacaftor (*Symdeko*) dans les études cliniques à double insu.
- ▶ Les effets indésirables étaient infection des voies respiratoires supérieures, grippe, douleur abdominale, diarrhée, éruptions cutanées et hausse des transaminases hépatiques.
- ▶ À l'instar des autres associations contre la fibrose kystique, *Trikafta* est très coûteux (311 000 \$US/an) et doit être pris indéfiniment.

ESSAIS CLINIQUES – L'homologation de la trithérapie par la FDA reposait sur les résultats de deux études à répartition aléatoire et à double insu menées auprès de patients atteints de FK de ≥ 12 ans. L'étude 1 de 24 semaines a comparé l'association élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor à un placebo chez 403 patients porteurs d'une mutation Phe508del et d'une mutation à fonction minimale⁵. L'étude 2 de 4 semaines a comparé la trithérapie à l'association tézacaftor/ivacaftor auprès de 107 patients qui étaient homozygotes pour la mutation Phe508del⁶. Dans les deux études, la trithérapie comparée au placebo ou à l'association tézacaftor/ivacaftor a entraîné une amélioration significative par rapport aux valeurs initiales du pourcentage prévu du volume expiratoire maximal seconde (ppVEMS) moyen à 4 semaines (paramètre d'évaluation principal). Dans l'étude 1, l'amélioration du ppVEMS s'est maintenue jusqu'à la semaine 24 et le nombre d'exacerbations pulmonaires a été nettement plus faible jusqu'à la semaine 24 sous l'association (41 c. 113 sous le placebo). L'association a également entraîné une amélioration significative de la qualité de vie liée à la respiration, une baisse significative des concentrations de chlore dans la sueur et une prise pondérale.

Tableau 2. Résultats des études ayant porté sur *Trikafta*

Schéma thérapeutique	Variation du ppVEMS ¹ (% de patients)
Étude 1 (N = 403; 24 semaines)²	
Élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor comparativement au placebo	+13,8 à 4 semaines* +14,3 jusqu'à la semaine 24*
Étude 2 (N = 107; 4 semaines)³	
Élexacaftor/tézacaftor/ivacaftor comparativement au tézacaftor/ivacaftor	+10,0 à 4 semaines*

* Statistiquement significatif contre le comparateur ($p < 0,001$)

ppVEMS = pourcentage prévu du volume expiratoire maximal seconde

1. Différence selon la méthode des moindres carrés entre *Trikafta* et le comparateur pour la variation absolue du ppVEMS entre l'inclusion et la semaine 4 (paramètre d'évaluation principal des études 1 et 2) ou jusqu'à la semaine 24 (paramètre d'évaluation secondaire de l'étude 1). Le ppVEMS moyen à l'inclusion était de 61,4 % dans l'étude 1 et de 60,9 % dans l'étude 2.

2. Chez les patients porteurs d'une mutation Phe508del sur un des allèles et d'une mutation sur le second allèle résultant soit en l'absence de protéine CFTR, soit en une protéine CFTR ne répondant pas à l'ivacaftor et à l'association ivacaftor/tézacaftor. PG Middleton et coll. N Engl J Med 2019; 381:1809.

3. Chez les patients qui étaient homozygotes pour la mutation Phe508del. HG Heijerman et coll. Lancet 2019; 394:1940.

Tableau 3. Modulateurs du gène CFTR dans la fibrose kystique

Médicament	Indications homologuées par la FDA	Présentations	Posologie habituelle ¹	Coût aux É.-U. ²	Coût au Canada ⁸
Ivacaftor – <i>Kalydeco</i> (Vertex)	≥ 6 mois porteurs d'une mutation sensible ^{3,9}	co. à 150 mg; sachets de granules de 50, 75 mg ⁴	6 mois- < 6 ans : selon le poids ^{5,10} ≥ 6 ans : 150 mg q12 h ¹¹	23 896 \$	24 931 \$
Lumacaftor/ivacaftor – <i>Orkambi</i> (Vertex)	≥ 2 ans, homozygotes pour le Phe508del	co. à 100/125, 200/125 mg; sachets de granules de 100/125, 150/188 mg ⁴	2-5 ans : selon le poids ⁶ 6-11 ans : 200/250 mg q12 h ≥ 12 ans : 400/250 mg q12 h	20 919	20 246
Tézacaftor/ivacaftor – <i>Symdeko</i> (Vertex)	≥ 6 ans, homozygotes pour le Phe508del ou hétérozygotes pour le Phe508del et une autre mutation sensible ^{3,12}	co. à 50/75, 100/150 mg conditionnés avec co. à 75 ou 150 mg d'ivacaftor	≥ 6-11 ans (< 30 kg) : 50/75 mg qAM, puis 75 mg d'ivacaftor le soir ≥ 6 ans (> 30 kg) : 100/150 mg le matin, puis 150 mg d'ivacaftor le soir ¹³	22 400	23 349
Éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor – <i>Trikafta</i> (Vertex)	≥ 12 ans, homozygotes pour le Phe508del ou hétérozygotes pour le Phe508del	co. à 100/50/75 mg conditionnés avec co. à 150 mg d'ivacaftor	≥ 12 ans : 200/100/150 mg qAM, puis 150 mg d'ivacaftor le soir ⁷	23 896	N.H.C.

N.H.C. : non homologué au Canada

- Chaque dose doit être prise avec des aliments gras. Il est nécessaire de réduire la dose dans les cas d'insuffisance hépatique modérée à grave.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 4 semaines à la dose habituelle chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 décembre 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. © 2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Les mutations sensibles sont celles pour lesquelles on s'attend à ce que le transport du chlore augmente jusqu'à au moins 10 % des valeurs normales d'avant le traitement, selon des données cliniques ou *in vitro*.
- Les granules doivent être mélangés dans 5 mL de liquide à température ambiante ou avec des aliments semi-liquides ou liquides froids, puis consommés dans l'heure.
- Chez les patients de 6 mois à < 6 ans, la dose recommandée est de 25 mg toutes les 12 heures pour un poids de 5 à < 7 kg, de 50 mg toutes les 12 heures pour un poids de 7 à < 14 kg, et de 75 mg toutes les 12 heures pour un poids de ≥ 14 kg.
- Chez les patients de 2 à 5 ans, la dose recommandée est de 100/125 mg toutes les 12 heures pour un poids de < 14 kg, et de 150/188 mg toutes les 12 heures pour un poids de ≥ 14 kg.
- Trikafta* ne doit pas être administré aux patients atteints d'insuffisance hépatique grave.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 4 semaines à la dose habituelle chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens obtenus auprès du fabricant.
- Chez les patients de ≥ 12 mois porteurs d'une mutation sensible au Canada.
- Au Canada, chez les patients de ≥ 12 mois : selon le poids. 7-14 kg : 150 mg toutes les 12 heures; ≥ 14 à < 25 kg : 75 mg toutes les 12 heures.
- Au Canada, ≥ 25 kg : 150 mg toutes les 12 heures.

EFFETS INDÉSIRABLES – Les effets indésirables liés à l'association éléxacaftor/tézacaftor/ivacaftor survenus plus souvent que sous le placebo dans l'étude de 24 semaines étaient les infections des voies respiratoires supérieures (16 c. 12 %), la grippe (7 c. 1 %), les douleurs abdominales (14 c. 9 %), la diarrhée (13 c. 7 %) et les éruptions cutanées (10 c. 5 %). Le traitement a été interrompu en raison d'effets indésirables chez 1 % des patients sous l'association et 0 % des patients sous le placebo. Les éruptions cutanées étaient plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes, surtout chez celles qui prenaient également des contraceptifs hormonaux. Des opacités du cristallin ont été observées chez les enfants qui recevaient des schémas thérapeutiques contenant l'ivacaftor.

Dans l'étude de 24 semaines, la trithérapie était associée à une hausse du taux de transaminases hépatiques (11 c. 4 %), du taux sérique de bilirubine > 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) (4 c. < 1 %) et du taux de créatine phosphokinase > 5 fois la LSN (10 c. 5 %) comparativement au placebo. De légères hausses de la tension artérielle ont été signalées sous l'association.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – L'éléxacaftor, le tézacaftor et l'ivacaftor sont des substrats du CYP3A. La trithérapie ne doit pas être prise avec un inducteur puissant du CYP3A, et il est nécessaire de réduire la dose lorsqu'elle est administrée avec un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A. Les aliments ou les boissons contenant du pamplemousse inhibent le CYP3A et doivent être évités⁷.

L'ivacaftor est un faible inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp) et l'éléxacaftor inhibe la captation par les OATP1B1/3 *in vitro*; les concentrations sériques des substrats de ces

transporteurs pourraient augmenter s'ils sont utilisés en concomitance avec la trithérapie.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Il n'existe pas d'études adéquates sur l'emploi de l'éléxacaftor, du tézacaftor ou de l'ivacaftor chez les femmes enceintes et il n'existe pas d'études de reproduction animale portant sur les 3 médicaments administrés en concomitance. Aucun effet tératogène ni effet indésirable sur le développement n'ont été signalés chez les animales gravides exposées séparément à l'éléxacaftor, au tézacaftor ou à l'ivacaftor; une baisse du poids corporel fœtal a été observée chez les animaux exposés à des doses qui ont produit des concentrations 1 à 5 fois supérieures aux concentrations produites à la dose maximale recommandée chez l'humain.

Dans une enquête sur l'emploi de modulateurs du CFTR (ivacaftor seul ou en association avec le lumacaftor ou le tézacaftor) pendant la grossesse, à laquelle ont participé 35 femmes, 27 naissances vivantes ont été signalées (3 grossesses se sont terminées par des fausses couches; 1 a été interrompue pour des raisons de santé maternelle; 4 en étaient au troisième trimestre). Aucune complication liée au traitement n'est survenue chez les nourrissons exposés, et aucune complication n'a été rapportée chez 5 nourrissons exposés aux modulateurs du CFTR durant l'allaitement⁸.

L'éléxacaftor, le tézacaftor et l'ivacaftor sont excrétés dans le lait des rates qui allaitent. Le lumacaftor et l'ivacaftor ont été détectés dans le lait maternel humain.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – *Trikafta* est présenté en comprimés à doses fixes contenant 100 mg d'éléxacaftor, 50 mg de tézacaftor et 75 mg d'ivacaftor, conditionnés avec des

comprimés contenant 150 mg d'ivacaftor seul. La posologie recommandée est de 2 comprimés de l'association chaque matin, suivis d'un comprimé d'ivacaftor environ 12 heures plus tard. Chaque dose doit être prise avec des aliments gras.

La fonction hépatique doit être mesurée avant d'instaurer le traitement, tous les trimestres pendant la première année, puis annuellement. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), *Trikafta* doit être utilisé avec prudence et à posologie réduite; la dose du soir d'ivacaftor doit être omise. *Trikafta* ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh).

CONCLUSION – L'homologation de *Trikafta* (non homologué au Canada), une association des modulateurs du régulateur de la conductance transmembranaire de la fibrose kystique (CFTR) élexacaftor, tézacaftor et ivacaftor, semble être une découverte importante pour le traitement de la fibrose kystique. L'association a significativement amélioré la fonction respiratoire et réduit les exacerbations chez les patients de ≥ 12 atteints de fibrose kystique porteurs d'un seul allèle Phe508del et a été significativement plus efficace que l'association tézacaftor/ivacaftor (*Symdeko*) chez les patients qui étaient homozygotes pour la mutation Phe508del. Environ 90 % des patients atteints de FK peuvent être traités avec la trithérapie. Cette proportion était de quelque 50 à 60 % pour les associations lumacaftor/ivacaftor (*Orkambi*) et tézacaftor/ivacaftor. L'efficacité et l'innocuité de *Trikafta* chez les enfants de < 12 ans atteints de FK sont en cours d'investigation. Tous les modulateurs du CFTR sont très coûteux et doivent être pris indéfiniment. ■

1. Ivacaftor (Kalydeco) pour traiter la mucoviscidose. Lettre Médicale 2012; 36:5
2. JL Taylor-Cousar et coll. Clinical development of triple-combination CFTR modulators for cystic fibrosis patients with one or two F508del alleles. ERJ Open Res 2019; 5:00082-2019.
3. Lumacaftor/ivacaftor (Orkambi) pour traiter la fibrose kystique. Lettre Médicale 2016; 40:3.
4. Tézacaftor/ivacaftor (Symdeko) contre la fibrose kystique. Lettre Médicale 2018; 42:126.
5. PG Middleton et coll. Elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor for cystic fibrosis with a single Phe508del allele. N Engl J Med 2019; 381:1809.
6. HGM Heijerman et coll. Efficacy and safety of the elexacaftor plus tezacaftor plus ivacaftor combination regimen in people with cystic fibrosis homozygous for the F508del mutation: a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet 2019; 394:1940.
7. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. Med Lett Drugs Ther 2019 November 6 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.
8. J Taylor-Cousar et coll. Outcomes of CFTR modulator use during pregnancy – an international survey. Pediatr Pulmonol 2019; 54 (suppl 2):s364. Abstract 553.

▶ Corticostéroïdes dans la pneumonie extra-hospitalière

La récente mise à jour des lignes directrices de l'*American Thoracic Society* (ATS) et de l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) s'est penchée sur le recours aux corticostéroïdes en appoint aux antibiotiques dans le traitement de la pneumonie extra-hospitalière (PEH)¹.

ESSAIS CLINIQUES – PEH grave – Les données étayant un bienfait cliniquement significatif des corticostéroïdes sur la mortalité chez les patients atteints de PEH grave sont limitées. Certaines méta-analyses ont montré une réduction du risque de décès à l'emploi des corticostéroïdes chez ces patients²⁻⁴, mais certaines autres non^{5,6}, et la qualité des études de même que la définition de la PEH grave variaient entre les études incluses dans les méta-analyses.

Dans une étude à double insu, 46 patients souffrant de PEH grave ont été répartis aléatoirement à l'hydrocortisone i.v. (un bolus de 200 mg, puis 10 mg/heure) ou au placebo pendant 7 jours en plus du traitement standard. Comparativement au placebo, le traitement par l'hydrocortisone a permis de raccourcir significativement la durée médiane sous ventilateur (4 c. 10 jours) et de l'hospitalisation (13 c. 21 jours). Sept patients du groupe placebo sont décédés par rapport à aucun du groupe hydrocortisone⁷.

Le raccourcissement de la ventilation mécanique et des hospitalisations a également été observé à l'emploi de l'hydrocortisone i.v. par rapport au placebo dans une étude à simple insu menée auprès de 80 patients hospitalisés aux soins intensifs en raison d'une PEH, mais les taux sériques de créatinine et d'urée étaient plus élevés à l'inclusion dans le groupe placebo⁸. L'insuffisance rénale chronique est associée à un risque accru de morbidité et de mortalité durant une pneumonie⁹.

Dans une autre étude à double insu, 785 patients hospitalisés en raison d'une PEH ont été répartis aléatoirement à la prednisone orale à 50 mg ou au placebo administrés une fois par jour pendant 7 jours. Le délai avant la stabilité clinique, soit le paramètre d'évaluation principal, était significativement raccourci sous la prednisone par rapport au placebo (3,0 c. 4,4 jours), mais la prednisone n'a pas significativement amélioré les autres résultats cliniques, tels que le taux de mortalité et la récurrence de pneumonie, et elle a significativement augmenté le risque d'hyperglycémie (19 c. 11 %). On ignore

Résumé : Corticostéroïdes dans la PEH

- ▶ Les études cliniques visant à déterminer si les corticostéroïdes en appoint améliorent les taux de morbidité et de mortalité dans les cas de PEH grave ont donné des résultats contradictoires.
- ▶ Aucune donnée n'étaye l'amélioration des résultats à l'ajout de corticostéroïdes dans le traitement de la PEH légère à modérée.
- ▶ Les corticostéroïdes augmentent le risque d'hyperglycémie, et ils ont été liés à un taux accru de saignements, d'infection secondaire et de réhospitalisations.
- ▶ Les lignes directrices déconseillent les corticostéroïdes en appoint dans le traitement de la PEH ou de la pneumonie grippale, sauf chez les patients qui présentent une indication pour leur emploi.

si la différence observée du paramètre d'évaluation principal montre un bienfait réel lié à la prednisone ou s'il s'agit d'un artefact de ses effets sur certains marqueurs de la stabilité clinique (p. ex. la température et la tension artérielle)¹⁰.

Dans une autre étude à double insu, 120 patients atteints de PEH grave qui présentaient une réponse inflammatoire marquée (protéine C réactive > 150 mg/L) ont été répartis aléatoirement à la méthylprednisolone à 0,5 mg/kg i.v. ou au placebo toutes les 12 heures pendant 5 jours. L'échec thérapeutique, soit le paramètre d'évaluation principal, a été observé significativement moins fréquemment sous la méthylprednisolone que sous le placebo (13 c. 31 %). Cette différence était principalement due à un taux plus faible de progression radiographique tardive sous la méthylprednisolone (2 c. 15 %); le médicament n'a pas significativement réduit la mortalité à l'hôpital, le délai avant la stabilité clinique ni la durée du séjour¹¹.

PEH légère à modérée – Il n'existe aucune donnée selon laquelle les corticostéroïdes réduisent le taux de mortalité ou d'autres événements cliniques indésirables chez les patients atteints de PEH légère à modérée. Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu menée auprès de 816 patients hospitalisés atteints de PEH de gravité variable, une intervention groupée comportant l'acétate de prednisolone à 50 mg/jour pendant 7 jours n'a pas raccourci le séjour, ni réduit le taux de mortalité ou de réadmission par rapport au traitement standard et elle était liée à un risque accru de saignement gastro-intestinal (2,2 c. 0,7 %)¹².

EFFETS INDÉSIRABLES – L'hyperglycémie survient fréquemment à l'emploi des corticostéroïdes et elle peut être significative sur le plan clinique^{3,5}. Les corticostéroïdes sont également liés à une hausse de l'incidence de saignements, d'infections secondaires et de réhospitalisations^{5,12,13}. Une méta-analyse a montré un risque accru de décès à l'emploi de corticostéroïdes dans de petites études rétrospectives menées auprès de patients atteints d'une pneumonie grippale¹⁴.

LIGNES DIRECTRICES – Les nouvelles lignes directrices de l'ATS/IDSA déconseillent la corticothérapie d'appoint dans le traitement de la PEH ou de la pneumonie grippale, sauf chez les patients qui présentent une indication pour leur emploi, comme l'asthme, la MPOC ou une maladie auto-immune. Elles entérinent la recommandation des lignes directrices actuelles sur la septicémie qui conseille l'administration de l'hydrocortisone à 200 mg/jour i.v. aux patients atteints de PEH en choc septique réfractaire à la réanimation liquidienne et au soutien vasopresseur, même si les lignes directrices sur la septicémie classent cette recommandation comme faible et la qualité des données probantes qui l'étayaient comme inférieure¹⁵.

CONCLUSION – Les données visant à déterminer si la corticothérapie d'appoint améliore les résultats cliniques chez les patients atteints de pneumonie extra-hospitalière (PEH) grave sont contradictoires; d'ici à ce qu'on dispose de davantage de données probantes, il est déconseillé d'y avoir recours de façon systématique, mais elle devrait être administrée aux patients en choc septique réfractaire. Les corticostéroïdes causent l'hyperglycémie significative sur le plan clinique. Aucune donnée n'étaye leur emploi dans le traitement de la PEH légère à modérée. ■

1. JP Metlay et coll. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200:e45.
2. N Horita et coll. Adjunctive systemic corticosteroids for hospitalized community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis 2015 update. *Sci Rep* 2015; 5:14061.
3. RA Siemieniuk et coll. Corticosteroid therapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015; 163:519.
4. S Jiang et coll. Efficacy and safety of glucocorticoids in the treatment of severe community-acquired pneumonia: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98:e16239.
5. M Briel et coll. Corticosteroids in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: systematic review and individual patient data metaanalysis. *Clin Infect Dis* 2018; 66:346.
6. LP Chen et coll. Efficacy and safety of glucocorticoids in the treatment of community-acquired pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Emerg Med* 2015; 6:172.
7. M Confalonieri et coll. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:242.
8. RM Nafae et coll. Adjuvant role of corticosteroids in the treatment of community-acquired pneumonia. *Egypt J Chest Dis Tuberc* 2013; 62:439.
9. MT James et coll. CKD and risk of hospitalization and death with pneumonia. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:24.
10. CA Blum et coll. Adjunct prednisone therapy for patients with community-acquired pneumonia: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385:1511.
11. A Torres et coll. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313:677.
12. M Lloyd et coll. Effectiveness of a bundled intervention including adjunctive corticosteroids on outcomes of hospitalized patients With community-acquired pneumonia: a stepped-wedge randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 179:1052.
13. AK Waljee et coll. Short-term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population-based cohort study. *BMJ* 2017; 357:j1415.
14. C Rodrigo et coll. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3:CD010406.
15. A Rhodes et coll. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017; 43:304.

INDEX DE FIN D'ANNÉE 2019

Pour obtenir une copie électronique de l'index 2019 (en anglais), rendez-vous à l'adresse : www.medicalletter.org/downloads/tmlcanindex2019.pdf. Pour obtenir un exemplaire papier de l'index, veuillez nous faire parvenir votre demande par courriel à : custserv@medicalletter.org.

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 01/01/2020. 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 activity has been reviewed by the AAPA Review Panel and is compliant with AAPA CME Criteria. This activity is designated for 52.00 AAPA Category 1 CME credits. Approval is valid for one year from 01/01/2020. PAs should only claim credit commensurate with the extent of their participation.



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.

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 2019-2020 recommendations for antiviral treatment and prophylaxis of seasonal influenza.
2. Review the efficacy and safety of elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor (*Trikaftra*) for treatment of cystic fibrosis.
3. Discuss the role of adjunctive corticosteroid use in patients with community-acquired pneumonia.

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 1589 Questions

(Correspond to questions #1-10 in Comprehensive Activity #82, available July 2020)

Antiviral Drugs for Influenza

- Which of the following drugs is active against both influenza A and influenza B viruses?
 - oseltamivir
 - zanamivir
 - baloxavir
 - all of the above
- Which of the following otherwise healthy persons is at high risk for complications of influenza?
 - a 4-year-old boy
 - a 15-year-old American Indian girl
 - a 68-year-old woman
 - all of the above
- A 32-year-old pregnant woman presents with runny nose, cough, chills, and a temperature of 101°F. Physical examination indicates that she does not have pneumonia. She says that several of her coworkers have the flu. You should tell her that she should:
 - get a flu test
 - take 650 mg of acetaminophen and get some rest
 - take baloxavir
 - take oseltamivir
- A 66-year-old man with COPD has had influenza symptoms for 4 days. He asks whether he should be treated with an antiviral drug. You should tell him that he should:
 - only be treated if his influenza test is positive
 - take zanamivir
 - take oseltamivir
 - not be treated with an antiviral drug because he has been sick for too long
- Use of a neuraminidase inhibitor or baloxavir for treatment of uncomplicated influenza shortens the duration of symptoms by about:
 - 12 hours
 - 24 hours
 - 36 hours
 - 48 hours

- What percentage of recently circulating influenza viruses tested by the World Health Organization has been susceptible to neuraminidase inhibitors?
 - 60%
 - 70%
 - 80%
 - >99%

Elxacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor (Trikafta) for Cystic Fibrosis

- What percentage of patients with cystic fibrosis has at least one copy of the Phe508del mutation and could potentially benefit from taking Trikafta?
 - 40%
 - 60%
 - 80%
 - 90%
- Trikafta:
 - must be taken indefinitely
 - has improved pulmonary function and reduced pulmonary exacerbations in cystic fibrosis patients with a single Phe508del allele
 - should be taken with fat-containing food
 - all of the above

Corticosteroids in Community-Acquired Pneumonia

- Randomized, double-blind trials in patients with mild to moderate community-acquired pneumonia have found that corticosteroid treatment:
 - decreased mortality rates
 - reduced time to clinical stability
 - reduced the risk of treatment failure
 - none of the above
- New American Thoracic Society/Infectious Disease Society of America guidelines do not recommend routine use of corticosteroids in patients with community-acquired or influenza pneumonia, except in:
 - those who have other indications for corticosteroid use
 - children <12 years old
 - those with severe hepatic impairment (Child-Pugh C)
 - all of the above

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-20-589-H01-P; Release: January 13, 2020, Expire: January 13, 2021
Comprehensive Activity 82: 0379-0000-20-082-H01-P; Release: July 2020, Expire: July 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, 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; 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; **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DES VENTES:** Elaine Reaney-Tomaselli **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA COMMUNICATION COMMERCIALE:** Joanne F. Valentino; **ÉDITRICE INTÉRIMAIRE:** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.

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
Télex.: 914-632-1733
Courriel: custserv@medicalletter.org
www.medicalletter.org

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

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

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