

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 44, N° 16

30 novembre 2020

ML
1610

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Antiviraux pour le traitement de la grippe 2020-2021	p. 121
Concentré d'albutérol à grand volume et sans agent de conservation	p. 125
En bref – Nouvelles mises en garde sur les benzodiazépines	p. 127
En bref – Nouvelles mises en garde sur l'usage d'AINS pendant la grossesse	p. 127
En bref – Budésonide à libération prolongée (<i>Ortikos</i>) pour traiter la maladie de Crohn	p. 128

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 44, N° 16 (ML 1610)

30 novembre 2020

ML
1610

DANS CE NUMÉRO

Antiviraux pour le traitement de la grippe 2020-2021.....	p. 121
Concentré d'albutérol à grand volume et sans agent de conservation	p. 125
En bref – Nouvelles mises en garde sur les benzodiazépines	p. 127
En bref – Nouvelles mises en garde sur l'usage d'AINS pendant la grossesse	p. 127
En bref – Budésonide à libération prolongée (<i>Ortikos</i>) pour traiter la maladie de Crohn.....	p. 128

▶ Antiviraux pour le traitement de la grippe 2020-2021

La grippe est généralement une maladie spontanément résolutive, mais la pneumonie, l'insuffisance respiratoire et le décès peuvent survenir, surtout chez les patients à risque accru de complications de la grippe (voir le Tableau 1). Les antiviraux recommandés cette saison pour le traitement et la chimioprophylaxie de la grippe apparaissent au Tableau 2. Des renseignements à jour sur l'activité de la grippe et la résistance aux antiviraux sont disponibles auprès de Santé Canada à <https://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 – Un traitement antiviral est envisagé chez les patients ambulatoires symptomatiques par ailleurs en bonne santé et sans risque accru de complications de la grippe qui sont atteints d'une grippe soupçonnée ou confirmée, s'il peut être instauré dans les 48 heures suivant le début de la maladie.

Le traitement antiviral est recommandé aussitôt que possible, sans attendre les résultats des tests, 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)¹⁻³. Certains tests de dépistage de la grippe pourraient donner lieu à des faux négatifs; les patients des groupes ci-dessus doivent

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, ou Autochtones du Canada.
- ▶ Résidents de centres de soins infirmiers ou d'autres établissements de soins de longue durée
- ▶ Patients immunodéprimés ou atteints de problèmes de santé chroniques (p. ex. asthme, diabète)

Résumé : Antiviraux contre la grippe en 2020-2021

- ▶ Le traitement antiviral doit être instauré dès que possible; il est le plus efficace lorsqu'il est instauré 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 confirmée ou soupçonnée qui ne sont pas à risque élevé de complications, s'il peut être entrepris dans les 48 heures suivant le début de la maladie.
- ▶ Le traitement antiviral de la grippe confirmée ou soupçonnée est recommandé chez les patients hospitalisés et ambulatoires à risque élevé de complications, ou qui sont atteints d'une maladie grave, compliquée ou évolutive.
- ▶ L'oseltamivir oral, le péramivir i.v., le zanamivir en inhalation ou le baloxavir oral sont utilisés dans le traitement des patients ambulatoires, à l'exception des femmes enceintes, atteints de grippe aiguë non compliquée. Le péramivir i.v. et le baloxavir sont homologués au Canada, mais ne sont pas commercialisés.
- ▶ 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.

recevoir un traitement antiviral malgré un résultat négatif, surtout lorsqu'on sait que le virus de la grippe circule dans la collectivité⁴.

COVID-19 – Étant donné que les virus de la grippe et le SRAS-CoV-2 circulent simultanément, les patients hospitalisés pour une atteinte respiratoire, les patients ambulatoires atteints de maladie respiratoire grave, compliquée ou évolutive, et les patients ambulatoires à risque accru de complications de la grippe qui présentent des symptômes respiratoires aigus (avec ou sans fièvre) doivent recevoir un traitement antiviral empirique contre la grippe aussitôt que possible, sans attendre les résultats des tests de dépistage de la grippe et/ou de la COVID-19. Aucun des médicaments homologués par Santé Canada ou la FDA pour traiter la grippe n'est doté d'une activité antivirale cliniquement significative contre le SRAS-CoV-2⁵.

TRAITEMENT – Deux classes de médicaments sont recommandées pour le traitement de la grippe cette saison : les inhibiteurs de la neuraminidase oseltamivir par voie orale, péramivir par voie i.v. et zanamivir en inhalation, et l'inhibiteur de la polymérase acide endonucléase par voie orale baloxavir. Ces deux classes de médicaments sont actives

contre les virus de la grippe de type A et B. Le péramivir i.v. et le baloxavir sont homologués au Canada, mais ne sont pas commercialisés.

Un inhibiteur de la neuraminidase ou le baloxavir sont utilisés chez les patients ambulatoires, à l'exception des femmes enceintes, atteints de grippe aiguë non compliquée.

L'oseltamivir est le traitement de choix chez les femmes enceintes, les patients hospitalisés et les patients ambulatoires atteints de grippe grave, compliquée ou évolutive¹.

Efficacité – Les inhibiteurs de la neuraminidase ou le baloxavir utilisés dans le traitement de la grippe non compliquée raccourcissent d'environ un jour la durée des symptômes chez les adultes⁶⁻⁹. Une méta-analyse d'études avec répartition aléatoire menées auprès d'enfants grippés a montré que le 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 des études qui avaient inscrit des enfants asthmatiques) 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}.

Oseltamivir c. baloxavir – Chez 173 enfants de 1 à 11 ans, le délai médian avant la disparition des symptômes était comparable sous une dose unique de baloxavir et un traitement de 5 jours par l'oseltamivir (138 c. 150 heures)¹⁴. L'oseltamivir est homologué par Santé Canada et la FDA pour le traitement de la grippe chez les patients de ≥ 1 an (≥ 2 semaines aux É.-U.); le baloxavir est en cours d'examen par la FDA pour le traitement de la grippe chez les enfants de < 12 ans.

Dans une étude avec répartition aléatoire et à double insu menée auprès de 2184 adolescents et adultes atteints de grippe qui présentaient un **risque élevé** de complications, le délai médian avant la disparition des symptômes était semblable sous une dose unique de baloxavir et un traitement de 5 jours par l'oseltamivir (instauré dans les 48 heures suivant le début de la maladie) chez les patients infectés par le virus de la grippe de type A(H3N2), et il était significativement plus court sous le baloxavir que sous l'oseltamivir chez les personnes infectées par le virus de la grippe de type B (différence médiane de 27,1 heures). Comparativement au placebo, ces deux médicaments étaient associés à un taux réduit de complications liées à la grippe et moins d'ordonnances d'antibiotiques⁶.

Calendrier d'administration – Les **inhibiteurs de la neuraminidase** sont le plus efficaces lorsqu'ils sont instaurés dans les 48 heures suivant le début de la maladie, mais 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 raccourcirait l'hospitalisation et réduirait le risque de complications telles que pneumonie, insuffisance respiratoire et décès¹⁵⁻¹⁸. On ne dispose d'aucune donnée sur l'efficacité du **baloxavir** lorsqu'il est instauré plus de 48 heures après l'apparition des symptômes.

Les adultes (ambulatoires ou hospitalisés) atteints de pneumonie extra-hospitalière dont le test de dépistage de la grippe est positif doivent recevoir un traitement antiviral, quelle que soit la durée de l'atteinte¹⁹.

CHIMIOPROPHYLAXIE – La prophylaxie post-exposition doit être envisagée chez les personnes à risque accru de complications de la grippe qui n'ont pas reçu le vaccin antigrippal cette saison, qui l'ont reçu dans les deux semaines précédentes ou qui pourraient ne pas répondre au vaccin, comme les personnes immunodéprimées, ou lorsque le vaccin et les souches en circulation ne sont pas appariés. La prophylaxie post-exposition n'est pas recommandée aux personnes en bonne santé exposées à la grippe ou lorsque plus de 48 heures se sont écoulées depuis l'exposition. La chimioprophylaxie antivirale est recommandée pour aider à juguler les éclosions de grippe en institution¹.

Efficacité – Les inhibiteurs de la neuraminidase ont généralement une efficacité d'environ 70-90 % pour prévenir la grippe due à des souches virales A ou B sensibles¹. L'oseltamivir et le zanamivir sont homologués par Santé Canada et la FDA pour la prophylaxie post-exposition, et le baloxavir fait actuellement l'objet d'un examen de la FDA pour cet usage. Dans une étude avec répartition aléatoire et à double insu menée auprès de 752 contacts familiaux de patients grippés, une dose unique de baloxavir s'est montré être efficace pour prévenir la grippe clinique²⁰.

Calendrier d'administration – Lorsqu'elle est indiquée, la chimioprophylaxie par l'oseltamivir ou le zanamivir doit être instaurée dans les 48 heures suivant l'exposition au virus de la grippe et poursuivie pendant 10 jours (7 jours aux É.-U.) après la dernière exposition connue. Dans les cas d'éclosions en institution, les CDC recommandent d'administrer la chimioprophylaxie pendant au moins deux semaines et de la poursuivre jusqu'à une semaine après la fin de l'éclosion.

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^{21,22}. Un **traitement** prompt par l'oseltamivir est recommandé chez les femmes enceintes ou ≤ 2 semaines après l'accouchement atteintes de grippe confirmée ou soupçonnée²³⁻²⁵. L'oseltamivir 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 **chimioprophylaxie** 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.

Tableau 2. Antiviraux contre la grippe en 2020-2021

Médicament/Présentations	Posologie habituelle	Commentaires	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ¹⁰
Inhibiteurs de la neuraminidase				
Osetamivir – générique <i>Tamiflu</i> (Genentech) caps. à 30, 45, 75 mg; susp. orale de 6 mg/mL ²	Traitement¹¹ : ≥ 2 sem. < 1 an : 3 mg/kg PO 2 f.p.j. ³ x 5 jours ⁴ 1-12 ans : 30-75 mg PO 2 f.p.j. ⁵ x 5 jours ⁴ ≥ 13 ans : 75 mg PO 2 f.p.j. x 5 jours ⁴ Insuffisance rénale : Voir note 6 Chimioprophyllaxie¹¹ : < 1 an : 3 mg/kg PO 1 f.p.j. ⁷ x 7 jours ⁸ 1-12 ans : 30-75 mg PO 1 f.p.j. ⁵ x 7 jours ⁸ ≥ 13 ans : 75 mg PO 1 f.p.j. x 7 jours ⁸ Insuffisance rénale : Voir note 6	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Homologué par la FDA pour le traitement de la grippe aiguë non compliquée chez les patients de ≥ 2 semaines ▶ Homologué par Santé Canada et la FDA en prophylaxie de la grippe chez les patients de ≥ 1 an ▶ Traitement de choix de la grippe chez les femmes enceintes, les patients hospitalisés et les patients ambulatoires dont l'atteinte est grave, compliquée ou évolutive ▶ La tolérabilité de l'oseltamivir est améliorée lorsqu'il est pris avec des aliments ▶ Le contenu des capsules peut être mélangé à un liquide sucré épais pour en masquer le goût amer et doit être consommé immédiatement ▶ L'oseltamivir est homologué par Santé Canada pour le traitement de la grippe chez les patients de ≥ 1 an 	59,50 \$ 151,90	20,80 \$ 44,20
Péramivir – <i>Rapivab</i> (BioCryst) flacons à usage unique de 200 mg/20 mL	Traitement : 2-12 ans : 12 mg/kg (max. 600 mg) IV sur 15-30 min une fois ⁴ ≥ 13 ans : 600 mg IV une fois sur 15-30 min une fois ⁴ Insuffisance rénale : Voir note 9 Chimioprophyllaxie : Non homologué par la FDA en prophylaxie	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Homologué par la FDA pour le traitement de la grippe aiguë non compliquée chez les patients de ≥ 2 ans 	950,00	N.H.C.
Zanamivir – <i>Relenza</i> (GSK) poudre pour inhalation en coques de 5 mg	Traitement : ≥ 7 ans : 2 inh. 2 f.p.j. x 5 jours Chimioprophyllaxie : ≥ 5 ans ¹² : 2 inh. 1 f.p.j. x 7 jours ⁸	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Homologué par Santé Canada et la FDA pour le traitement de la grippe aiguë non compliquée chez les patients de ≥ 7 ans ▶ Homologué par Santé Canada et la FDA en prophylaxie de la grippe chez les patients de ≥ 7 ans (≥ 5 ans aux É.-U.) ▶ Contre-indiqué chez les patients allergiques aux protéines du lait ▶ Non recommandé chez les patients atteints de grippe grave ou d'une maladie respiratoire sous-jacente 	59,00	40,60
Inhibiteur de la polymérase acridique endonucléase				
Baloxavir marboxil – <i>Xofluza</i> (Genentech) co. à 20, 40 mg dans des plaquettes alvéolées de 2 co.	Traitement : ≥ 12 ans et 40- < 80 kg : 40 mg (2 co. à 20 mg) PO une fois ≥ 12 ans et ≥ 80 kg : 80 mg (2 co. à 40 mg) PO une fois Chimioprophyllaxie : Non homologué par la FDA en prophylaxie	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Homologué par la FDA pour le traitement de la grippe aiguë non compliquée chez les patients de ≥ 12 ans qui sont autrement en bonne santé ou qui sont à risque de développer des complications de la grippe ▶ Aucune donnée chez les patients atteints de grippe grave, les patients hospitalisés ou les femmes enceintes ▶ Non recommandé chez les patients gravement immunodéprimés ▶ À l'étude par la FDA pour le traitement de la grippe chez les enfants < 12 ans et en prophylaxie post-exposition de la grippe ▶ Éviter de l'administrer avec des produits laitiers, des boissons fortifiées au calcium ou des produits contenant des cations polyvalents 	150,00	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 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 octobre 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.				
2. L'oseltamivir peut être administré par sonde orogastrique ou nasogastrique aux patients incapables d'avaler.				
3. Bien qu'il ne soit pas 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' <i>American Academy of Pediatrics</i> 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). Non homologué au Canada chez les enfants de < 1 an. La Société canadienne de pédiatrie recommande d'évaluer individuellement l'usage dans ce groupe d'âge.				
4. Les patients hospitalisés, gravement malades ou immunodéprimés pourraient nécessiter un traitement plus long par l'oseltamivir (p. ex. 10 jours). 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.				
5. Doses homologuées par Santé Canada et 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.				
6. 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 31-60 mL/min : 30 mg 2 fois par jour pour le traitement et 30 mg 1 fois par jour pour la prophylaxie; ClCr 11-30 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 HD sur deux pour la prophylaxie (la dose initiale peut être administrée avant le début de l'HD); dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) : 30 mg immédiatement après l'échange pour le traitement et 30 mg 1 fois par semaine après l'échange pour la prophylaxie; insuffisance rénale terminale sans HD : non recommandé en traitement ni en prophylaxie.				
7. Bien que non homologuée par Santé Canada ou la FDA en chimioprophyllaxie chez les nourrissons de < 1 an, l' <i>American Academy of Pediatrics</i> et les CDC recommandent une posologie unique quotidienne de 3 mg/kg chez les nourrissons de 3 à 11 mois. La chimioprophyllaxie 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).				
8. La durée de la chimioprophyllaxie 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. Au Canada, l'Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada recommande une prophylaxie de 10 jours. Pour juguler les éclosions en établissement, les CDC recommandent d'administrer le médicament en chimioprophyllaxie 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.				
9. Ajustement de la posologie de 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 (HD) : administrer la dose (ajustée selon la ClCr) après la séance.				
10. 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 en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, octobre 2020).				
11. Non homologué au Canada chez les enfants de < 1 an. La Société canadienne de pédiatrie recommande d'évaluer individuellement l'usage dans ce groupe d'âge.				
12. Homologué au Canada exclusivement en prophylaxie chez les enfants de ≥ 7 ans.				

RÉSISTANCE – Presque toutes (> 99 %) les souches circulantes du virus de la grippe récemment testées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) se sont montrées sensibles aux inhibiteurs de la neuraminidase²⁶. 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 enfants²⁷⁻³². Les isolats résistants demeurent habituellement sensibles au **zanamivir**, mais une sensibilité réduite au zanamivir a aussi été signalée³³. 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 indésirables³⁴.

Le **baloxavir** est actif contre les souches du virus de la grippe de type A et B résistantes aux inhibiteurs de la neuraminidase, y compris les virus de types A(H1N1), A(H5N1), A(H3N2) et A(H7N9). Des substitutions d'acides aminés associées à une sensibilité réduite au baloxavir se sont produites après le traitement par une dose unique^{9,35}. La sensibilité réduite au baloxavir semble être plus fréquente chez les personnes atteintes des virus de la grippe de type A(H3N2) et A(H1N1)pdm09, surtout chez les enfants et les personnes immunodéprimées^{36,37}. La monothérapie par le baloxavir n'est pas recommandée 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 du virus de la grippe dont la sensibilité au baloxavir est réduite³⁸.

Les adamantanes **amantadine** et **rimantadine** (non homologuées au Canada) sont actives contre les virus de la grippe de type A, mais pas contre les virus de type B. Tout comme durant les saisons précédentes, la résistance à ces médicaments est élevée (> 99 %) parmi les virus de type A(H3N2) et A(H1N1)pdm09 en circulation; par conséquent, ni l'amantadine ni la rimantadine ne sont recommandées en traitement antiviral ou en chimioprophylaxie des virus de la grippe de type A actuellement en circulation.

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**³⁹. 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 grippe⁴⁰.

Le **baloxavir** a été bien toléré dans les études cliniques. Il semble causer moins de nausées et de vomissements que l'oseltamivir⁴¹. Des événements neuropsychiatriques ont également été rapportés à l'emploi du baloxavir, mais une relation de cause à effet n'a pas été établie.

Des réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie, ont été rapportées à l'emploi de tous ces médicaments.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – L'utilisation de l'oseltamivir ou du zanamivir dans les 48 heures qui précèdent, du péramivir dans les 5 jours qui précèdent, ou du baloxavir dans les 17 jours qui précèdent ou dans les 2 semaines qui suivent l'administration du vaccin antigrippal vivant atténué intranasal (*FluMist Quadrivalent*) pourrait inhiber la réplication du virus vaccinal et en réduire ainsi l'efficacité; elle n'est donc pas recommandée⁴². Il est recommandé que les personnes qui reçoivent l'un de ces antiviraux dans les deux semaines suivant l'administration du vaccin intranasal contre la grippe soient revaccinées avec un vaccin antigrippal inactivé ou recombinant⁴³.

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. ■

Contenu additionnel à consulter en ligne

Tableau développé : antiviraux contre la grippe en 2020-2021 (en anglais)

<http://medicalletter.org/TML-article-1610f>

1. CDC. Influenza antiviral medications: summary for clinicians. Accessible à : <https://bit.ly/34iCy9x>. Consulté le 22 octobre 2020.
2. TM Uyeki et coll. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 update on diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management of seasonal influenza. *Clin Infect Dis* 2019; 68:e1.
3. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2019-2020. *Pediatrics* 2019; 144:e20192478.
4. CDC. Information for clinicians on influenza virus testing. Accessible à : <https://bit.ly/34ieMdx>. Consulté le 22 octobre 2020.
5. DA Solomon et coll. Influenza in the COVID-19 era. *JAMA* 2020 August 14 (epub).
6. MG Ison et coll. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:1204.
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 22 octobre 2020.
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. J Baker et coll. Baloxavir marboxil single-dose treatment in influenza-infected children: a randomized, double-blind, active controlled phase 3 safety and efficacy trial (miniSTONE-2). *Pediatr Infect Dis J* 2020; 39:700.
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. 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.
19. 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.
20. H Ikematsu et coll. Baloxavir marboxil for prophylaxis against influenza in household contacts. *N Engl J Med* 2020; 383:309.
21. 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.
22. V Ehrenstein et coll. Oseltamivir in pregnancy and birth outcomes. *BMC Infect Dis* 2018; 18:519.
23. ACOG Committee Opinion No. 753: assessment and treatment of pregnant women with suspected or confirmed influenza. *Obstet Gynecol* 2018; 132:e169.
24. 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.
25. CDC. Recommendations for obstetric health care providers related to use of antiviral medications in the treatment and prevention of influenza. Accessible à : <https://bit.ly/35nzZIN>. Consulté le 22 octobre 2020.
26. E Takashita et coll. Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir, 2017-2018. *Antiviral Res* 2020; 175:104718.
27. 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.
28. C Renaud et coll. H275Y mutant pandemic (H1N1) 2009 virus in immunocompromised patients. *Emerg Infect Dis* 2011; 17:653.
29. JW Tang et coll. Transmitted and acquired oseltamivir resistance during the 2018-2019 influenza season. *J Infect Dis* 2019; 79:612.
30. R Roosenhoff et coll. Viral kinetics and resistance development in children treated with neuraminidase inhibitors: the Influenza Resistance Information Study (IRIS). *Clin Infect Dis* 2020; 71:1186.
31. B Lina et coll. Five years of monitoring for the emergence of oseltamivir resistance in patients with influenza A infections in the Influenza Resistance Information Study. *Influenza Other Respir Viruses* 2018; 12:267.
32. 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.
33. R Trebbien et coll. Development of oseltamivir and zanamivir resistance in influenza A(H1N1)pdm09 virus, Denmark, 2014. *Euro Surveill* 2017; 22:pii=30445.
34. 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.
35. T Uehara et coll. Treatment-emergent influenza variant viruses with reduced baloxavir susceptibility: impact on clinical and virologic outcomes in uncomplicated influenza. *J Infect Dis* 2020; 221:346.
36. 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.
37. E Takashita et coll. Human-to-human transmission of influenza A(H3N2) virus with reduced susceptibility to baloxavir, Japan, February 2019. *Emerg Infect Dis* 2019; 25:2108.
38. 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.
39. Péramivir (Rapivab) : un inhibiteur de la neuraminidase IV pour traiter la grippe. *Lettre Médicale* 2015; 38:125.
40. 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.
41. Baloxavir marboxil (Xofluza) dans le traitement de la grippe. *Lettre Médicale* 2019; 42:145.
42. Vaccins antigrippaux 2020-2021. *Lettre Médicale* 2020; 44:97.
43. LA Grohskopf et coll. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2020-21 influenza season. *MMWR Recomm Rep* 2020; 69:1.

▶ **Concentré d'albutérol à grand volume et sans agent de conservation**

L'agoniste bêta₂ à action brève sulfate d'albutérol (salbutamol au Canada) a récemment été commercialisé en concentré à grand volume (20 mL) et sans agent de conservation (solution d'albutérol pour inhalation à 0,5 % – Nephron Pharmaceuticals; non homologuée au Canada) pour préparer des solutions d'albutérol en nébulisation continue. L'albutérol en nébulisation continue est fréquemment utilisé (hors indication) pour le traitement aigu des exacerbations graves de l'asthme chez les patients hospitalisés, surtout les enfants¹. De nombreux hôpitaux utilisent à cette fin un flacon multidoses de 20 mL (flacon de 10 mL au Canada) d'albutérol à 0,5 % qui contient l'agent de conservation chlorure de benzalkonium (CBA). Jusqu'à présent, l'albutérol sans agent de conservation n'était commercialisé qu'en flacons unidoses de 0,5 mL.

CHLORURE DE BENZALKONIUM – Des provocations par inhalation ont montré que le CBA déclenche un bronchospasme chez les patients asthmatiques. Le mode d'action exact est inconnu; il pourrait faire intervenir la libération par les mastocytes de la paroi bronchique de médiateurs spasmogènes, comme l'histamine^{2,3}.

Résumé : Concentré d'albutérol à grand volume et sans agent de conservation

- ▶ Un concentré d'albutérol à 0,5 % sans agent de conservation est maintenant commercialisé en flacons de 20 mL pour préparer des solutions d'albutérol en nébulisation continue chez les patients hospitalisés pour une exacerbation aiguë grave de l'asthme.
- ▶ Les préparations d'albutérol contenant l'agent de conservation chlorure de benzalkonium (CBA) sont utilisées pour préparer les solutions d'albutérol en nébulisation continue, mais le CBA déclenche un bronchospasme chez les patients asthmatiques et prolonge la nébulisation continue d'albutérol.
- ▶ Non homologué au Canada.

Études cliniques – Le bronchospasme paradoxal a été signalé chez les patients sous les solutions d'albutérol contenant du CBA; dans certains cas, les symptômes respiratoires se sont atténués lorsque les patients sont passés à un produit sans agent de conservation^{2,4}.

Dans une étude de cohorte rétrospective menée auprès de patients de < 18 ans ayant reçu une préparation d'albutérol contenant du CBA (n = 236) ou non (n = 241) en nébulisation continue pour la prise en charge d'exacerbations graves de l'asthme, la durée médiane de la nébulisation continue d'albutérol (paramètre d'évaluation principal) était significativement prolongée dans le groupe CBA par rapport au groupe sans CBA (9 c. 6 heures). Après 24 heures, 15,7 % des patients du groupe CBA avaient encore besoin de la nébulisation continue, comparativement à 5,8 % des patients sous la préparation sans CBA. La nébulisation continue avec CBA était également associée à une supplémentation respiratoire de durée médiane significativement plus longue (16 c. 8 heures) et à une dose totale d'albutérol significativement plus forte (moyenne de 185 c. 86 mg)⁵.

Dose – Chaque dose de 2,5 mg d'albutérol provenant d'un flacon multidoses de 20 mL contient 50 µg de CBA. Comme la dose d'albutérol utilisée pour la nébulisation continue varie généralement de 10 à 20 mg à l'heure, un patient traité pendant 4 heures recevrait 800 à 1600 µg de CBA. Dans une étude de provocation par inhalation, le seuil posologique de CBA pour déclencher un bronchospasme était d'environ 300 µg³.

Mise en garde de la FDA – La FDA a exigé qu'on ajoute sur les notices d'emballage des flacons multidoses d'albutérol contenant du CBA une mise en garde pour indiquer que le CBA est lié au bronchospasme de façon proportionnelle à la dose (Santé Canada n'a pas exigé cette mise en garde). Si le bronchospasme ne disparaît pas chez les patients sous fortes doses (nébulisation continue) d'une solution d'albutérol contenant du CBA, il est recommandé de faire l'essai d'un bronchodilatateur à action brève sans agent de conservation.

ALBUTÉROL SANS AGENT DE CONSERVATION – Une étude a évalué la stérilité et la stabilité d'une solution d'albutérol à grand volume et sans agent de conservation préparée à partir de flacons à dose unique. Entreposée à température ambiante ou au réfrigérateur, la solution est demeurée stérile et stable jusqu'à 168 heures après sa préparation⁶.

Pour préparer une solution devant administrer 10 à 20 mg/heure d'albutérol en nébulisation continue pendant 4 heures, il suffit de tirer 8 ou 16 mL du nouveau concentré à 5 mg/mL une seule fois. Lorsqu'on utilise les flacons à dose unique de 2,5 mg d'albutérol sans agent de conservation pour préparer la même solution, il faut tirer le concentré de 16 à 32 flacons, ce qui retarde le traitement.

Le prix d'un flacon de 20 mL de solution de sulfate d'albutérol à 0,5 % pour inhalation est d'environ 27 \$ US pour le produit sans agent de conservation, par rapport à 48 \$ US pour une préparation contenant du CBA⁷.

CONCLUSION – Un concentré à grand volume et sans agent de conservation d'albutérol à 0,5 % pour inhalation (non homologué au Canada) est désormais commercialisé aux États-Unis. Cette présentation devrait être tout aussi pratique et plus sûre que la préparation d'albutérol multidose contenant l'agent de conservation chlorure de benzalkonium pour préparer des solutions d'albutérol en nébulisation continue destinées aux patients hospitalisés souffrant d'une exacerbation aiguë grave de l'asthme. Le CBA peut déclencher un bronchospasme chez les personnes asthmatiques et semble prolonger la nébulisation continue d'albutérol lors des exacerbations de l'asthme. ■

1. P Kulal et coll. Continuous versus intermittent short-acting β 2-agonists nebulization as first-line therapy in hospitalized children with severe asthma exacerbation: a propensity score matching analysis. *Asthma Res Pract* 2020; 6:6.
2. M George et coll. Paradoxical bronchospasm from benzalkonium chloride (BAC) preservative in albuterol nebulizer solution in a patient with acute severe asthma. A case report and literature review of airway effects on BAC. *Respir Med Case Rep* 2017; 21:39.
3. YG Zhang et coll. Effect of inhaled preservatives on asthmatic subjects. II. Benzalkonium chloride. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:1405.
4. S Prabhakaran et coll. Benzalkonium chloride: a bronchoconstricting preservative in continuous albuterol nebulizer solutions. *Pharmacotherapy* 2017; 37:607.
5. MC Pertzborn et coll. Continuous albuterol with benzalkonium in children hospitalized with severe asthma. *Pediatrics* 2020; 145:e20190107.
6. SL Gulley et coll. Sterility and stability testing of preservative-free albuterol. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2019; 24:53.
7. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source: Analysource® Monthly. 5 octobre 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

EN BREF

Nouvelles mises en garde sur les benzodiazépines

Santé Canada et la FDA exigent désormais que les notices d'emballage des benzodiazépines comportent une mise en garde encadrée sur le risque d'usage abusif et de mauvais usage, et de toxicomanie et de dépendance physique¹. Depuis 2016, les monographies des benzodiazépines comportent une mise en garde encadrée sur le risque d'interactions médicamenteuses graves avec les opioïdes².

Les benzodiazépines agissent en potentialisant les effets du neurotransmetteur inhibiteur GABA dans le SNC. Bien que leur potentiel d'abus soit inférieur à celui des opioïdes, les benzodiazépines sont souvent utilisées à mauvais escient en même temps que les opioïdes et l'alcool, ce qui augmente considérablement le risque de surdose et de décès. Les patients qui présentent des antécédents d'usage abusif de drogues ou d'alcool sont plus vulnérables à un trouble lié à la consommation de benzodiazépines. L'arrêt brusque des benzodiazépines après un usage prolongé entraîne des effets indésirables graves, potentiellement mortels, tels que des crises convulsives. Aux États-Unis, le DEA a inscrit les benzodiazépines à l'annexe IV des substances contrôlées. Au Canada, les benzodiazépines sont inscrites à l'annexe G de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*.

Les données de pharmacovigilance et la littérature des dix dernières années ont montré un taux croissant de morbidité et de mortalité associé aux benzodiazépines. En 2016, on a compté davantage de visites aux services d'urgence américains liées à la consommation de benzodiazépines par rapport à la consommation d'opioïdes (167 845 c. 129 863)³ et en 2018, on estimait que 5,4 millions d'Américains de ≥ 12 ans avaient fait un usage abusif ou inapproprié de benzodiazépines au cours des 12 mois précédents⁴. De 2010 à 2017, le nombre annuel de décès liés aux benzodiazépines a été multiplié par 8,9 aux États-Unis pour atteindre 11 537. L'emploi simultané d'autres drogues intervenait dans la plupart des effets indésirables graves liés aux benzodiazépines et des visites à l'urgence^{3,5}.

Les benzodiazépines doivent être utilisées à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible, et il faut surveiller les patients sous cette classe de médicaments pour détecter les troubles de consommation de drogues. La dose doit être réduite progressivement lors de l'arrêt d'un traitement prolongé⁶. ■

1. FDA drug safety communication: FDA requiring Boxed Warning updated to improve safe use of benzodiazepine drug class. September 23, 2020. Accessible à : <https://bit.ly/3nJJzle>. Consulté le 22 octobre 2020.
2. FDA drug safety communication: FDA warns about serious risks and death when combining opioid pain or cough medicines with benzodiazepines; requires its strongest warning. Accessible à : <https://bit.ly/33V1pjB>. Consulté le 22 octobre 2020.
3. Al Geller et coll. U.S. emergency department visits resulting from non-medical use of pharmaceuticals, 2016. *Am J Prev Med* 2016; 56:639.
4. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. 2018 NSDUH detailed tables. Accessible à : <https://bit.ly/3khrqPU>. Consulté le 22 octobre 2020.
5. CDC. National Vital Statistics System: mortality statistics. Accessible à : <https://bit.ly/3lZgAhQ>. Consulté le 22 octobre 2020.
6. M Soyka. Treatment of benzodiazepine dependence. *N Engl J Med* 2017; 376:1147.

EN BREF

Nouvelles mises en garde sur l'usage d'AINS durant la grossesse

Santé Canada et la FDA ont exigé une nouvelle mise en garde sur les monographies des produits sur ordonnance et en vente libre qui contiennent des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), pour en déconseiller l'emploi pendant la grossesse à partir de la 20^e semaine de gestation en raison du risque de dysfonctionnement rénal chez le fœtus pouvant entraîner l'oligoamnios (faible volume de liquide amniotique) et l'insuffisance rénale néonatale¹. La monographie des AINS contenait déjà une mise en garde sur l'usage de ces médicaments à partir de la 30^e semaine de gestation en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'hypertension pulmonaire néonatale persistante.

À compter de la 20^e semaine de gestation environ, la grande partie du liquide amniotique est produite par les reins du fœtus. Les AINS inhibent les prostaglandines rénales et réduisent le débit sanguin rénal. L'usage d'AINS par la mère entraîne le dysfonctionnement rénal chez le fœtus et une baisse de la production de liquide amniotique, ce qui peut avoir un impact sur le développement des poumons, du tube digestif et de la musculature et entraîner des malformations, un retard de croissance et la naissance prématurée².

Une étude de la FDA a montré que la plupart des cas d'oligoamnios publiés et associés à l'usage d'AINS se sont produits au cours du troisième trimestre après un traitement de plusieurs jours ou plusieurs semaines, mais certains cas semblent être apparus dès la 20^e semaine de gestation et après un traitement d'à peine 48 heures. L'oligoamnios était généralement réversible en 3 à 6 jours suivant l'arrêt de l'AINS. Parmi les cas relevés par la revue figuraient 20 rapports publiés de dysfonctionnement rénal néonatal suivant l'exposition *in utero* aux AINS et 35 cas d'oligoamnios ou de dysfonctionnement rénal néonatal grave liés à l'emploi d'AINS par la mère qui avaient été enregistrés dans le système de notification des événements indésirables de la FDA. Un décès néonatal découlant de l'insuffisance rénale ou de complications de la dialyse est survenu dans 8 des cas publiés¹.

À l'exception des préparations ophtalmiques et de l'aspirine à faible dose (81 mg/jour), les AINS ne doivent pas être pris pendant la grossesse après 30 semaines de gestation, et il faut les éviter dans la mesure du possible entre 20 et 30 semaines. Si un AINS doit être utilisé après la 20^e semaine de gestation, il doit être pris à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible. La surveillance échographique du liquide amniotique doit être envisagée s'il est nécessaire de prendre un AINS pendant plus de 48 heures. ■

1. FDA Drug safety communication: FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid. October 15, 2020. Accessible à : <https://bit.ly/31npNbS>. Consulté le 22 octobre 2020.
2. LN Petrozella et coll. Clinical significance of borderline amniotic fluid index and oligohydramnios in preterm pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011; 117:338.

EN BREF

Budésone à libération prolongée (*Ortikos*) pour traiter la maladie de Crohn

Une préparation orale à libération prolongée du corticostéroïde budésone (*Ortikos* – Ferring; non homologuée au Canada) est maintenant commercialisée aux États-Unis pour le traitement univoquant de la maladie de Crohn évolutive légère à modérée de l'iléon et/ou du côlon ascendant chez les patients de ≥ 8 ans et pour le maintien de la rémission pendant jusqu'à 3 mois chez les adultes. *Ortikos* est la deuxième préparation orale (une seule préparation orale homologuée au Canada) de budésone à avoir reçu l'homologation dans cette indication; la préparation à libération iléale *Entocort* (*Entocort EC* aux É.-U.) était la première¹. Une troisième préparation orale de budésone (*Cortiment*; *Uceris* aux É.-U.) est homologuée pour induire la rémission chez les patients atteints de colite ulcéreuse évolutive légère à modérée.

Les corticostéroïdes sont efficaces pour maîtriser les symptômes à court terme ainsi que pour induire la rémission de la maladie de Crohn légère à modérée. Le budésone est un corticostéroïde synthétique doté d'une forte affinité pour les récepteurs glucocorticoïdes et dont le rapport entre les effets anti-inflammatoires locaux et généraux est élevé².

Aucune nouvelle étude clinique n'a été nécessaire pour homologuer *Ortikos*; l'homologation s'est appuyée sur des études antérieures portant sur *Entocort EC* chez les patients atteints de maladie de Crohn légère à modérée.

Le budésone oral est un substrat du CYP3A4; la coadministration d'inhibiteurs du CYP3A4, y compris le jus de pamplemousse, pourrait augmenter les concentrations sériques du budésone et éventuellement sa toxicité³.

Tableau 1. Budésone oral contre la maladie de Crohn

Médicament	Quelques préparations	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ⁴
<i>Entocort</i> (Tillots Pharma); <i>Entocort EC</i> (Perrigo) aux É.-U. générique	caps. LR à 3 mg ^{2,3,5}	Induction : 9 mg PO 1 f.p.j. x 8 sem.	1380,90 \$	121,60 \$
<i>Ortikos</i> (Ferring)	caps. ER à 6,9 mg ²	Entretien : 6 mg PO 1 f.p.j. (max. 3 mois)	285,90 1200,00	N.H.C. N.H.C.

LR : libération retardée; ER : libération prolongée; N.H.C. : non homologué au Canada; f.p.j. : fois par jour

- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement d'entretien de 30 jours; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 octobre 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy
- Les gélules doivent être avalées entières; elles ne doivent pas être écrasées ni croquées.
- Les gélules peuvent être ouvertes et leur contenu saupoudré sur une cuillère à soupe de compote de pommes puis consommé immédiatement.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement d'entretien de 30 jours en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, octobre 2020).
- Commercialisé au Canada en capsules à libération retardée à 3 mg.

Le seul avantage apparent d'*Ortikos* sur *Entocort EC* est que les patients peuvent prendre une seule capsule une fois par jour au lieu de 2 ou 3. ■

- Médicaments contre la maladie inflammatoire de l'intestin. *Lettre Médicale* 2018; 42:59.
- GR Lichtenstein et coll. ACG clinical guideline: management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2018; 113:481.
- Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2020 September 10 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.

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 spécial pour les groupes d'abonnement.

Connectez-vous:  

Copyright 2020. ISSN 1532-8120

La Lettre Médicale

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 post-activity questions, and submit answers online. 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 upon successful completion of a 130-question post-activity exam. Comprehensive activities are offered every January and July (total 52 credits per year). \$79.50/activity or \$74.50/activity with AutoRenew.

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.



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.



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.

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.

DISCLOSURE:

Principal Faculty for this Activity:

Mark Abramowicz, M.D., President: no disclosure or potential conflict of interest to report.
Jean-Marie Pflomm, Pharm.D., Editor in Chief: no disclosure or potential conflict of interest to report.
Brinda M. Shah, Pharm.D., Consulting Editor: no disclosure or potential conflict of interest to report.
F. Peter Swanson, M.D., Consulting Editor: 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: no disclosure or potential conflict of interest to report.
Michael Viscusi, Pharm.D., Associate Editor: no disclosure or potential conflict of interest to report.

LEARNING OBJECTIVES FOR THIS ACTIVITY:

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 2020-2021 recommendations for antiviral treatment and prophylaxis of seasonal influenza.
2. Discuss the advantages of the new large-volume, preservative-free albuterol concentrate for treatment of asthma exacerbations.
3. Discuss the new FDA warnings concerning use of benzodiazepines.
4. Discuss the risks of NSAID use in pregnant women after 20 weeks' gestation.
5. Compare the new oral, extended-release formulation of budesonide (*Ortikos*) with other available oral budesonide formulations for treatment of Crohn's disease.

CREDIT:

Participants who complete this activity and achieve a score of 70% or higher on the post-activity exam will be awarded 2 credits.

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 1610 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #81-90 in Comprehensive Activity #83, available January 2021)

Antiviral Drugs for Influenza for 2020-2021

- Which of the following otherwise healthy persons is at increased risk for complications of influenza?
 - a 5-year-old boy of Alaska Native heritage
 - a 40-year-old pregnant woman
 - a 30-year-old man with a BMI of 45
 - all of the above
- A 30-year-old pregnant woman presents with fever, shortness of breath, cough, and fatigue. Influenza viruses are currently circulating in the community and she was in close contact with a person who tested positive for COVID-19 2 days ago. While waiting for influenza and SARS-CoV-2 test results, which of the following should you recommend?
 - no treatment because none of the currently available drugs approved for treatment of influenza have antiviral activity against SARS-CoV-2
 - only supportive care until test results are available
 - empiric treatment of influenza with oseltamivir
 - empiric treatment of influenza and SARS-CoV-2 with remdesivir
- All currently available neuraminidase inhibitors:
 - have antiviral activity against both influenza A and B viruses
 - are FDA-approved for treatment and prophylaxis of influenza
 - are administered orally
 - all of the above
- Use of a neuraminidase inhibitor or baloxavir for treatment of acute uncomplicated influenza in adults has been shown to shorten the duration of symptoms by about:
 - 12 hours
 - 24 hours
 - 48 hours
 - 72 hours
- Post-exposure antiviral chemoprophylaxis should be considered for patients at increased risk for influenza complications who:
 - have not received an influenza vaccine this season
 - received an influenza vaccine within the previous 2 weeks
 - might not respond to vaccination against influenza
 - all of the above

- Baloxavir:
 - is dosed once daily for 5 days
 - is FDA-approved for treatment of influenza in patients ≥ 12 years old who are at increased risk for influenza complications
 - was associated with a longer time to improvement of symptoms compared to oseltamivir in one trial in adolescents and adults with influenza who were at high risk of developing influenza complications
 - all of the above

Large-Volume, Preservative-Free Albuterol Concentrate

- Use of nebulized albuterol solutions containing the preservative benzalkonium chloride:
 - depletes the ozone layer of the atmosphere
 - has carcinogenic effects on the lungs
 - can cause bronchospasm in asthma patients
 - can cause pulmonary fibrosis

New Benzodiazepine Warnings

- Benzodiazepine use has been associated with:
 - an increased risk of overdose when taken with opioids and alcohol
 - an increasing number of deaths over the past decade
 - development of withdrawal reactions upon abrupt discontinuation
 - all of the above

New Warnings on NSAID Use in Pregnancy

- Maternal use of an NSAID after 20 weeks' gestation:
 - can cause fetal renal dysfunction
 - can decrease amniotic fluid production
 - has been associated with neonatal death due to renal failure
 - all of the above

Extended-Release Budesonide (*Ortikos*) for Crohn's Disease

- Which of the following is an advantage of *Ortikos* over *Entocort EC*?
 - patients can take fewer capsules
 - it costs much less
 - it has been shown to be more effective
 - it is less likely to cause constipation

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-20-610-H01-P; Release: October 29, 2020, Expire: October 29, 2021
Comprehensive Activity 83: 0379-0000-21-083-H01-P; Release: January 2021, Expire: January 2022