

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 45, N° 8

9 août 2021

ML
1628

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Aducanumab (<i>Aduhelm</i>) contre la maladie d'Alzheimer.....	p. 57
Sémaglutide (<i>Wegovy</i>) pour la perte pondérale.....	p. 58
Insectifuges.....	p. 60

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 45, N° 8 (ML 1628)

9 août 2021

ML
1628

DANS CE NUMÉRO

Aducanumab (<i>Aduhelm</i>) contre la maladie d'Alzheimer.....	p. 57
Sémaglutide (<i>Wegovy</i>) pour la perte pondérale.....	p. 58
Insectifuges.....	p. 60

▶ Aducanumab (*Aduhelm*) contre la maladie d'Alzheimer

L'anticorps monoclonal dirigé contre la bêta-amyloïde aducanumab-avwa (*Aduhelm* – Biogen/Eisai; non homologué au Canada) administré par voie intraveineuse a reçu l'homologation accélérée de la FDA pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Le traitement doit être instauré chez les patients atteints de déficit cognitif léger ou de démence légère. L'homologation reposait sur le critère de substitution de réduction des plaques de bêta-amyloïde dans le cerveau. Le fabricant est tenu de mener une autre étude avec répartition aléatoire et contrôlée pour établir le fait que la réduction des plaques de bêta-amyloïde par l'aducanumab améliore effectivement l'état clinique des patients atteints de maladie d'Alzheimer¹.

Le suffixe à quatre lettres «avwa» ne se prononce pas et est dénué de signification; de tels suffixes sont désormais ajoutés aux agents biologiques aux États-Unis pour distinguer les produits de référence de leur biosimilaire. Le suffixe n'est pas utilisé au Canada.

TRAITEMENT STANDARD – Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase donépézil, rivastigmine et galantamine ainsi que l'antagoniste des récepteurs NMDA mémantine sont les seuls médicaments homologués pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Ils ont modestement amélioré la cognition, les activités de la vie quotidienne et le comportement. Aucun de ces agents n'a montré pouvoir stopper ni inverser le processus neurodégénératif sous-jacent².

MODE D'ACTION – L'aducanumab est un anticorps monoclonal IgG1 humain qui cible les agrégats de protéine

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Anticorps monoclonal anti-amyloïde
Présentation	Flacons à dose unique de 170 mg/1,7 mL et 300 mg/3 mL
Voie d'administration	Intraveineuse
Métabolisme	Catabolisme en petits peptides et acides aminés
Demi-vie	24,8 jours

Points saillants : Aducanumab-avwa (*Aduhelm*)

- ▶ Anticorps dirigé contre la bêta-amyloïde homologué par la FDA pour le traitement i.v. de la maladie d'Alzheimer.
- ▶ Non homologué au Canada.
- ▶ L'homologation accélérée de la FDA s'appuyait sur la réduction des plaques de bêta-amyloïde dans le cerveau.
- ▶ Le traitement doit être instauré chez les patients atteints d'un déficit cognitif léger ou de démence légère.
- ▶ L'aducanumab s'est avéré être efficace pour réduire le critère de substitution de plaques de bêta-amyloïde dans le cerveau.
- ▶ Administré en perfusion i.v. d'environ 1 heure toutes les 4 semaines; après une période initiale d'augmentation posologique d'environ 6 mois, la dose d'entretien est de 10 mg/kg.
- ▶ (Edème cérébral, microhémorragies et sidérose superficielle surviennent fréquemment durant le traitement; des IRM en série sont recommandées pour détecter ces effets indésirables.
- ▶ Le traitement d'un an par *Aduhelm* devrait coûter 56 000 \$ US pour le médicament seulement.

bêta-amyloïde qui s'accumulent dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer¹. Le rôle des plaques de bêta-amyloïde dans la pathogenèse du déclin cognitif n'a pas été élucidé. De nombreuses études cliniques d'envergure portant sur d'autres agents n'ont pu démontrer que la réduction des plaques de bêta-amyloïde dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer entraînait un bienfait clinique significatif^{3,4}.

ÉTUDES CLINIQUES – L'efficacité de l'aducanumab a été évaluée dans le cadre de deux études à double insu non publiées (résumées sur la notice d'emballage) menées auprès de 3285 patients atteints de maladie d'Alzheimer (déficit cognitif léger ou démence légère [stade 3 ou 4]) qui ne prenaient pas d'anticoagulants. Les patients ont été répartis aléatoirement à une dose faible (3 ou 6 mg/kg) ou forte (10 mg/kg) d'aducanumab ou à un placebo par voie i.v. toutes les 4 semaines pendant 18 mois. Le principal paramètre d'évaluation était le ralentissement du déclin cognitif et de l'atteinte fonctionnelle sous l'aducanumab par rapport au placebo, mesuré par la variation du score CDR-SB (*Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes*)^{5,6}.

Les deux études ont été interrompues prématurément après qu'une première analyse ait conclu que le médicament n'était pas plus efficace que le placebo pour ralentir le déclin cognitif. Une analyse ultérieure a révélé

que dans une étude, mais pas dans l'autre, la dose la plus élevée d'aducanumab était associée à une amélioration statistiquement significative du score CDR-SB initial et d'autres tests de la fonction cognitive comparativement au placebo.

L'effet de l'aducanumab sur les plaques cérébrales de bêta-amyloïde a été évalué par TEP (tomographie par émission de positons) dans des analyses de sous-groupes totalisant 1073 patients issus des deux études cliniques, ainsi que dans une autre étude de détermination de la dose de 12 mois menée auprès de 197 patients atteints de démence légère. Dans les trois études, le traitement par l'aducanumab a réduit de façon significative les plaques de bêta-amyloïde.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans les deux études cliniques, les IRM en série ont mis en évidence un œdème cérébral chez 35 % des patients, des microhémorragies chez 19 % des patients et la sidérose superficielle chez 15 % des patients sous l'aducanumab à forte dose. Un angioœdème et une urticaire sont survenus chez un patient pendant la perfusion.

POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT – L'indication d'*Aduhelm* homologuée par la FDA n'exclut pas les patients sous anticoagulant. L'aducanumab s'administre en perfusion i.v. d'environ une heure toutes les 4 semaines, à raison de 1 mg/kg aux 2 premières perfusions, de 3 mg/kg aux 3^e et 4^e perfusions, de 6 mg/kg aux 5^e et 6^e perfusions et de 10 mg/kg par la suite. La monographie indique qu'une IRM cérébrale est nécessaire avant le début du traitement ainsi qu'avant les 7^e et 12^e perfusions afin de surveiller les effets indésirables. Le coût d'un traitement d'un an par *Aduhelm* devrait s'élever à 56 000 \$ US pour le médicament seulement.

CONCLUSION – Dans le cadre d'études cliniques menées auprès des patients atteints de déficit cognitif léger ou de démence légère liés à la maladie d'Alzheimer, le traitement i.v. toutes les quatre semaines par l'anticorps monoclonal dirigé contre les plaques de bêta-amyloïde aducanumab-avwa (*Aduhelm*; non homologué au Canada) a permis de réduire les plaques de bêta-amyloïde dans le cerveau. Reste à déterminer si ce médicament améliore l'état clinique. Le traitement par l'aducanumab cause l'œdème cérébral, les microhémorragies et la sidérose superficielle. ■

▶ Sémaglutide (*Wegovy*) pour la perte pondérale

L'agoniste des récepteurs du GLP-1 (peptide 1 apparenté au glucagon) sémaglutide par injection déjà homologué par Santé Canada et la FDA sous le nom d'*Ozempic* pour le traitement du diabète de type 2 (DT2) et la réduction du risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs chez les adultes atteints de DT2 et de maladie cardiovasculaire établie (indication non homologuée au Canada) est maintenant homologué à dose plus forte sous le nom de *Wegovy* (Novo Nordisk; non homologué au Canada) pour la gestion pondérale prolongée chez les adultes atteints ou non de DT2 dont l'indice de masse corporelle (IMC) est ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² avec ≥ 1 comorbidité liée au poids (p. ex. hypertension, dyslipidémie)¹. Une présentation orale de sémaglutide (*Rybelsus*) est commercialisée depuis 2020 (2019 aux É.-U.) pour le traitement du DT2, mais elle n'est pas homologuée pour la gestion pondérale². Le liraglutide (*Saxenda*), un autre agoniste des récepteurs du GLP-1 injecté en sous-cutané, a reçu l'homologation en 2015 pour la gestion pondérale prolongée³.

TRAITEMENT STANDARD – Le régime alimentaire, l'exercice physique et les modifications du comportement sont les méthodes privilégiées pour perdre du poids, mais lorsque ces interventions sont insuffisantes, l'ajout d'un médicament amaigrissant serait bénéfique. L'association à dose fixe de phentermine et de topiramate à libération prolongée (*Qsymia*; non homologué au Canada) par voie orale est l'agent amaigrissant homologué par la FDA le plus efficace; il entraîne une perte pondérale proportionnelle à la dose d'en moyenne 6 à 13 kg sur 56 semaines. Dans une étude avec répartition aléatoire, une dose unique quotidienne de liraglutide injectée en sous-cutané a produit une perte pondérale corrigée en fonction du placebo de 5,6 kg sur 56 semaines. La chirurgie bariatrique est le traitement le plus efficace pour perdre du poids à long terme et réduire les comorbidités liées à l'obésité⁴.

MODE D'ACTION – L'activation des récepteurs du GLP-1 dans le cerveau potentialise la sécrétion glucodépendante d'insuline, supprime la sécrétion du glucagon, ralentit la vidange gastrique et favorise la satiété⁵.

ÉTUDES CLINIQUES – Des études cliniques portant sur le sémaglutide ont été menées principalement auprès de femmes de race blanche très motivées à perdre du poids. Dans 2 études à double insu (STEP 1 et STEP 3) totalisant 2572 adultes en surpoids ou obèses **sans diabète de type 2**, la perte pondérale moyenne entre le départ et la semaine 68 était significativement plus marquée sous le sémaglutide à 2,4 mg une fois par semaine en sous-cutané que sous le placebo (voir le Tableau 1)^{6,7}. Dans une autre étude (STEP 4) menée auprès d'adultes en surpoids ou obèses non atteints de DT2, 803 patients ayant atteint la dose cible de 2,4 mg de sémaglutide une fois par semaine en sous-cutané pendant la phase préliminaire de 20 semaines ont été répartis aléatoirement pour poursuivre le traitement par le sémaglutide ou passer au placebo pendant 48 semaines. La perte pondérale moyenne était

1. FDA Summary Memorandum. *Aduhelm*. June 7, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3wTdwJV>. Consulté le 24 juin 2021.

2. Médicaments pour traiter les pertes cognitives et la démence. *Lettre Médicale* 2017; 42:107.

3. LK Huang et coll. Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease. *J Biomed Sci* 2020; 27:18.

4. J Shi et coll. Alzheimer's disease beyond amyloid: strategies for future therapeutic interventions. *BMJ* 2020; 371:m3684.

5. NIH. 221AD301 phase 3 study of aducanumab (BIIB037) in early Alzheimer's disease (ENGAGE). Accessible à : <https://bit.ly/3cKxfDI>. Consulté le 24 juin 2021.

6. NIH. 221AD302 phase 3 study of aducanumab (BIIB037) in early Alzheimer's disease (EMERGE). Accessible à : <https://bit.ly/3gF2ukE>. Consulté le 24 juin 2021.

Tableau 1. Résultats de quelques études cliniques de 68 semaines sur le sémaglutide

Étude	Traitement d'entretien	Variation pondérale moyenne (%) ¹
Patients sans diabète de type 2		
STEP 1 ² (N = 1961)	Sémaglutide ³	-15,3 kg (-14,9 %)*
	Placebo	-2,6 kg (-2,4 %)
STEP 3 ⁴ (N = 611)	Sémaglutide ³	-16,8 kg (-16,0 %)*
	Placebo	-6,2 kg (-5,7 %)
STEP 4 ⁵ (N = 803)	Sémaglutide ⁶	-7,1 kg (-7,9 %)*
	Placebo	+ 6,1 kg (+ 6,9 %)
Patients atteints de diabète de type 2		
STEP 2 ⁷ (N = 1210)	Sémaglutide ³	-9,7 kg (-9,6 %)*
	Placebo	-3,5 kg (-3,4 %)

* Différence statistiquement significative c. placebo.

- Variation pondérale moyenne entre l'inclusion et la semaine 68 dans les études STEP 1 à 3. Variation pondérale moyenne entre les semaines 20 et 68 dans l'étude STEP 4 (paramètre d'évaluation principal).
- En plus d'un régime hypocalorique, de l'activité physique et des conseils chez les adultes dont l'IMC était ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² avec ≥ 1 comorbidité liée au poids. JPH Wilding et coll. N Engl J Med 2021; 384:989.
- La dose a été augmentée pendant 16 semaines pour atteindre 2,4 mg s.c. 1 fois par semaine. Des doses d'entretien plus faibles étaient autorisées si les patients présentaient des effets indésirables inacceptables sous la dose de 2,4 mg. L'étude STEP 2 comprenait également un groupe de traitement sous le sémaglutide à 1,0 mg; la dose de 2,4 mg s'est montré être significativement plus efficace pour réduire le poids que la dose de 1,0 mg.
- En plus d'une thérapie comportementale énergique et des substituts de repas hypocaloriques (1000-1200 kcal/jour) pendant les 8 premières semaines, suivis d'un régime classique chez des adultes dont l'IMC était ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² avec ≥ 1 comorbidité liée au poids. TA Wadden et coll. JAMA 2021; 325:1403.
- En plus d'une intervention sur le mode de vie chez des adultes dont l'IMC était ≥ 30 kg/m² ou ≥ 27 kg/m² avec ≥ 1 comorbidité liée au poids. D Rubino et coll. JAMA 2021; 325:1414.
- La dose a été augmentée pendant 16 semaines pour atteindre 2,4 mg s.c. 1 fois par semaine, puis le traitement s'est poursuivi jusqu'à la semaine 20. Les patients ont ensuite été répartis aléatoirement pour poursuivre le traitement par le sémaglutide ou passer au placebo. Des doses d'entretien plus faibles étaient autorisées si les patients ne toléraient pas la dose de 2,4 mg.
- En plus d'une intervention sur le mode de vie chez des adultes dont l'IMC était ≥ 27 kg/m². M Davies et coll. Lancet 2021; 397:971.

significativement plus marquée sur le plan statistique sous le sémaglutide à 2,4 mg que sous le placebo, et les sujets qui sont passés au placebo ont pris du poids⁸.

Dans une étude (STEP 2) menée auprès de 1210 patients en surpoids ou obèses **atteints de diabète de type 2**, la perte pondérale était aussi significativement plus marquée sous les injections sous-cutanées de 2,4 mg de sémaglutide une fois par semaine que sous le placebo⁹.

Dans les 4 études, les patients sous le sémaglutide ont également vu leurs facteurs de risque cardiométaboliques et leur condition physique s'améliorer de manière plus importante que les patients sous le placebo.

Dans une étude de phase II, le sémaglutide a semblé être plus efficace que le liraglutide pour la perte pondérale¹⁰.

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans les études STEP 1 à 3, 6,8 % des participants ont arrêté de prendre le sémaglutide en raison d'effets indésirables, comparativement à 3,2 % des participants sous le placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment liés au sémaglutide étaient les suivants : nausées (44 %), diarrhées (30 %), vomissements (24 %), constipation (24 %), douleur abdominale (20 %), céphalée

(14 %), fatigue (11 %), dyspepsie (9 %), étourdissements (8 %), distension abdominale (7 %) et éructations (7 %). Des cas de pancréatite aiguë et de cholélithiase ont été rapportés sous le sémaglutide, mais n'ont pas été observés durant les études STEP. Hypoglycémie, insuffisance rénale aiguë, réactions au point d'injection, réactions d'hypersensibilité graves et accélération de la fréquence cardiaque ont été rapportées. Il faut surveiller les patients pour dépister d'éventuels comportements et idées suicidaires, qui ont été rapportés avec d'autres médicaments utilisés pour la gestion pondérale, dont le liraglutide. Des complications de la rétinopathie diabétique associées à une baisse rapide de la glycémie ont été signalées à l'emploi du sémaglutide sous-cutané¹¹. Les agonistes des récepteurs du GLP-1 ralentissent la vidange gastrique.

Comme c'est le cas pour la plupart des autres agonistes des récepteurs du GLP-1, la monographie du sémaglutide inclut une mise en garde encadrée relative au risque de cancer des cellules C de la thyroïde (basé sur des données animales non corroborées par des données chez l'homme). Le médicament est contre-indiqué chez les patients qui présentent des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde et chez ceux qui présentent des antécédents de néoplasies endocriniennes multiples de type 2.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – En ralentissant la vidange gastrique, le sémaglutide retarde l'absorption des médicaments oraux dans l'intestin grêle.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – L'administration de sémaglutide à des animales gravides pendant l'organogenèse a causé la mort de l'embryon, des anomalies structurales et un retard de croissance qui coïncidaient avec la perte pondérale marquée chez la mère. Le sémaglutide est présent dans le sérum pendant environ 5 semaines après la dernière dose; il faut arrêter le médicament au moins 2 mois avant une grossesse planifiée et il n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Le sémaglutide a été détecté dans le lait de rates qui allaitent. Il n'existe pas de données relatives à sa présence dans le lait maternel ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – La dose initiale recommandée de *Wegovy* est de 0,25 mg une fois par semaine, injectée en sous-cutané dans l'abdomen, la cuisse ou le bras. La dose est augmentée à 0,5 mg pendant les semaines 5 à 8, à 1 mg pendant les semaines 9 à 12, à 1,7 mg pendant les semaines 13 à 16 et à 2,4 mg ensuite. Chez les patients qui ne tolèrent pas la dose de 2,4 mg, la posologie peut être temporairement réduite à 1,7 mg par semaine pendant 4 semaines, après quoi elle doit de nouveau passer à 2,4 mg par semaine; si le patient ne tolère toujours pas la dose de 2,4 mg, il faut mettre fin au traitement par *Wegovy*. Si une dose est oubliée et que la prochaine dose est prévue dans > 2 jours, le sémaglutide doit être administré dès que possible; si la prochaine dose est prévue dans les 48 prochaines heures, il faut sauter la dose oubliée.

CONCLUSION – L'injection sous-cutanée hebdomadaire de l'agoniste des récepteurs du GLP-1 (peptide 1 apparenté

Tableau 2. Agonistes des récepteurs du GLP-1 homologués par la FDA pour la perte pondérale

Médicament	Quelques préparations ¹	Posologie d'entretien habituelle (adultes)	Coût aux É.-U.	Coût au Canada ⁶
Liraglutide – Saxenda (Novo Nordisk)	stylos préremplis de 18 mg/3 mL ²	3 mg SC 1 f.p.j.	1349,00 ³ \$	403,20 \$
Sémaglutide – Wegovy (Novo Nordisk)	stylos à usage unique de 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg/0,5 mL; 1,7 mg, 2,4 mg/0,75 mL ⁴	2,4 mg SC 1 f.p.s.	1349,00 ⁵	N.H.C.

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

- Le liraglutide est aussi commercialisé sous le nom de *Victoza* pour le traitement sous-cutané du diabète de type 2. Le sémaglutide est aussi commercialisé sous le nom d'*Ozempic* pour le traitement sous-cutané du diabète de type 2 et la réduction du risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs chez les adultes atteints de diabète de type 2 et de maladie cardiovasculaire avérée (indication non homologuée au Canada), et sous le nom de *Rybelsus* pour le traitement oral du diabète de type 2.
- Chaque stylo administre des doses de 0,6, 1,2, 1,8, 2,4 ou 3,0 mg. Les stylos sont conditionnés en emballages de 3 ou 5 (en emballages de 5 stylos au Canada).
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie d'entretien habituelle chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source: AnalySource® Monthly 5 juin 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Conditionnés en emballages de 4.
- Selon le fabricant, le prix de catalogue de *Wegovy* sera semblable à celui de *Saxenda*.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la posologie d'entretien habituelle chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, juin 2021).

au glucagon) sémaglutide (*Wegovy*; non homologué au Canada) en plus d'une intervention sur le mode de vie, a permis une perte pondérale significative chez les patients en surpoids ou obèses atteints ou non de DT2. Elle offre une alternative thérapeutique plus pratique et possiblement plus efficace à l'injection sous-cutanée quotidienne de liraglutide (*Saxenda*), l'autre agoniste des récepteurs du GLP-1 homologué pour la gestion pondérale prolongée. Les données relatives aux résultats cardiovasculaires chez les patients sans DT2 ne sont pas encore disponibles pour l'un ou l'autre de ces médicaments. Les agonistes des récepteurs du GLP-1 causent fréquemment des effets indésirables gastro-intestinaux. ■

- Sémaglutide (*Ozempic*) – Un autre agoniste du récepteur du GLP-1 par injection dans le diabète de type 2. Lettre Médicale 2018; 41:181.
- Sémaglutide oral (*Rybelsus*) dans le diabète de type 2. Lettre Médicale 2019; 43:118.
- Le liraglutide (*Saxenda*) pour la perte pondérale. Lettre Médicale 2015; 39:47.
- Régimes, médicaments, dispositifs médicaux et chirurgie pour la gestion du poids. Lettre Médicale 2018; 42:43.
- SE Kanoski et coll. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016; 310:R885.
- JPH Wilding et coll. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021; 384:989.
- TA Wadden et coll. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on

body weight in adults with overweight or obesity: the STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325:1403.

- D Rubino et coll. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: the STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA* 2021; 325:1414.
- M Davies et coll. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397:971.
- PM O'Neil et coll. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet* 2018; 392:637.
- T Wang et coll. Assessing the association between GLP-1 receptor agonist use and diabetic retinopathy through the FDA adverse event reporting system. *Diabetes Care* 2019; 42:e21.

► Insectifuges

Les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) et l'*Environmental Protection Agency* (EPA; au Canada recommandation de Santé Canada) recommandent d'utiliser des insectifuges pour prévenir les maladies transmises par les moustiques et les tiques. Les insectifuges appliqués sur la peau exposée doivent être utilisés en association avec d'autres mesures préventives comme porter les pantalons et chemises à manches longues, ainsi qu'éviter les activités de plein air durant la période de pointe de piqûres de moustiques¹. Les moustiques peuvent transmettre des pathogènes vecteurs de maladies tels que le virus Zika, Chikungunya, de la fièvre dengue, de la fièvre du Nil occidental, de l'encéphalite équine de l'Est et de la fièvre jaune, ainsi que le parasite de la malaria. Les tiques transmettent la bactérie qui cause la maladie de Lyme, les rickettsioses causant la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses et des virus comme le virus Powassan. Quelques insectifuges contenant des ingrédients actifs homologués par l'EPA (au Canada, inscrits auprès de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire) sont énumérés au Tableau 1.

DEET – L'insectifuge N,N-diéthyl-m-toluamide (DEET) est très efficace contre les moustiques et les tiques². Il éloigne également les aoûtas, les puces, les moucheron et certaines mouches. Le DEET est commercialisé en concentrations de 5 à 99 % (au Canada, le DEET est commercialisé en concentrations allant jusqu'à 34 %, mais Santé Canada recommande d'utiliser des produits contenant des concentrations de DEET maximales de 30 %); la protection est généralement plus longue aux concentrations les plus élevées³, mais il n'a pas été démontré que les concentrations supérieures à 50 % améliorent l'efficacité. À des concentrations de 30 à 34 %, les préparations liposomales ou à base de polymères de DEET à action prolongée ont montré repousser les moustiques pendant jusqu'à 12 heures.

L'application topique du DEET est généralement sécuritaire⁴. Les réactions toxiques et allergiques au DEET sont peu fréquentes et les effets indésirables graves sont

Points saillants : Insectifuges

- ▶ Le DEET est généralement sûr et très efficace contre les moustiques et les tiques.
- ▶ L'icaridine (picaridine aux É.-U.) semble être aussi efficace contre les moustiques que les concentrations équivalentes de DEET et elle serait mieux tolérée sur la peau. Elle éloigne également les tiques.
- ▶ L'IR3535 (non homologué au Canada) à des concentrations $\geq 10\%$ et l'huile d'eucalyptus citronné (p-menthane-3,8-diol [PMD]) sont efficaces pour éloigner les moustiques et les tiques.
- ▶ La 2-undécane (non homologuée à titre d'insectifuge au Canada) repousse les moustiques et les tiques; les données publiées relatives à son efficacité sont limitées.
- ▶ Les insectifuges à base d'huile de citronnelle (non commercialisés au Canada) protègent brièvement contre les moustiques, mais pas contre les tiques. Les autres huiles essentielles offrent une protection limitée contre les moustiques.
- ▶ Porter les vêtements traités avec l'insecticide perméthrine en plus d'appliquer le DEET ou l'icaridine sur la peau exposée confèrent la meilleure protection contre les moustiques et les tiques.
- ▶ Les dispositifs à porter sur soi, comme les bracelets et timbres, sont inefficaces.

rares⁴. Des éruptions cutanées allant d'irritations légères à urticaires et éruptions bulleuses ont été rapportées. Une analyse des données d'une étude de cohorte menée auprès d'un échantillon national représentatif d'adultes américains a révélé qu'il n'y avait pas de corrélation significative entre les taux urinaires d'un métabolite du DEET et les biomarqueurs d'inflammation systémique ou de fonction immunitaire, hépatique ou rénale⁵.

Les patients trouvent que certaines présentations de DEET sont inconfortablement grasses ou collantes. Le DEET abîme les vêtements en fibres synthétiques ainsi que les plastiques des montures de lunettes ou des montres.

Enfants – L'*American Academy of Pediatrics* recommande les produits contenant du DEET à des concentrations ne dépassant pas 30 % chez les enfants et les nourrissons de > 2 mois. Des effets indésirables neurologiques ont été observés chez les enfants et les nourrissons, en particulier à l'emploi prolongé ou excessif ayant parfois inclus l'ingestion du produit.

PICARIDINE (icaridine au Canada) – La picaridine offre une protection contre les moustiques, les tiques, les mouches, les puces et les aoûtats. Elle est commercialisée en concentrations de 5 à 20 %; la protection est généralement plus longue aux concentrations les plus élevées⁶. La picaridine semble être au moins aussi efficace contre les moustiques que le DEET à des concentrations semblables⁷.

La picaridine irrite la peau et les yeux, mais elle semble être mieux tolérée sur la peau que le DEET. Elle est inodore, non grasseuse et n'endommage pas les vêtements ni les plastiques, mais elle décolore le cuir et le vinyle. Dans une revue des données des centres antipoison américains, l'ingestion d'insectifuges à base de picaridine a causé des effets toxiques mineurs (irritation orale ou oculaire et vomissements) qui n'ont pas nécessité de consultation dans un établissement médical⁸.

Enfants – L'*American Academy of Pediatrics* recommande les présentations de picaridine de jusqu'à 10 % chez les

enfants. Au Canada, Santé Canada recommande d'éviter l'icaridine chez les nourrissons de < 6 mois.

IR3535 – L'IR3535 (acide éthyl-ester 3-[N-butyl-N-acétyl]-aminopropionique; non homologué au Canada), une version synthétique de la β -alanine, éloigne les moustiques, les tiques à pattes noires et les mouches. Il est commercialisé aux États-Unis en concentrations de 7,5 et 20 %. Les concentrations $\geq 10\%$ se sont montrées être efficaces pour prévenir les piqûres de moustiques pendant plusieurs heures⁹. Deux études ont montré que la concentration de 7,5 % procurait une protection limitée (≤ 1 heure)^{3,10}. L'IR3535 irrite les yeux et peut endommager les vêtements et les plastiques².

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

HUILE D'EUCALYPTUS CITRONNÉ – L'huile d'eucalyptus citronné (p-menthane-3,8-diol [PMD]), qui éloigne les moustiques, les tiques, les mouches, les moucheron et les brûlots, est produite naturellement par l'eucalyptus citronné². L'huile extraite est raffinée pour augmenter sa teneur en PMD, son ingrédient actif. (Une forme synthétique de PMD est également l'ingrédient actif de certains autres insectifuges commercialisés.) Dans des études sur le terrain contre des moustiques vecteurs de la malaria, l'huile d'eucalyptus citronné a protégé les sujets pendant jusqu'à 6 heures contre les piqûres de moustiques⁹. Elle a montré être d'efficacité équivalente au DEET contre les moustiques dans quelques études de laboratoire et sur le terrain^{11,12}. L'huile d'eucalyptus citronné irrite la peau et les yeux, et peut causer des réactions cutanées allergiques¹³.

Enfants – Les produits à base d'huile d'eucalyptus citronné ne sont pas recommandés chez les enfants de < 3 ans en raison d'un manque de données d'innocuité chez ce groupe d'âge.

2-UNDÉCANONE – La 2-undécane (non homologuée comme insectifuge au Canada) est un insectifuge dérivé de la tomate sauvage qui est relativement récent. Une forme synthétique est commercialisée en vaporisateur de 7,75 % (*BioUD*). Les données publiées portant sur l'efficacité de la 2-undécane sont limitées. Selon la monographie du produit, le vaporisateur repousse les moustiques pendant jusqu'à 5 heures et les tiques pendant jusqu'à 2 heures. Dans des études de laboratoire, son efficacité s'est montré être comparable à celle du DEET à des concentrations de 7 à 15 %¹⁴. *BioUD* est appliqué sur la peau, les vêtements et l'équipement de plein air. Son odeur est prononcée.

NOOTKATONE – Un nouvel ingrédient actif, appelé nootkatone (non homologué au Canada), a été mis au point par les CDC en partenariat avec la société Evolve. Elle repousse et tue les tiques et les moustiques, et a récemment été inscrite comme biopesticide par l'EPA comme ingrédient des insecticides et insectifuges¹⁵. La nootkatone est un composé naturel trouvé dans le pamplemousse et le cèdre jaune d'Alaska; elle est utilisée depuis de nombreuses années pour fabriquer des parfums et des eaux de Cologne, et comme arôme alimentaire. Les insectifuges à base de nootkatone devraient être commercialisés en 2022.

CITRONNELLE – Les insectifuges à base d'huile de citronnelle (non commercialisés au Canada) confèrent

Tableau 1. Quelques insectifuges¹²

Insectifuge	Présentation	Durée de la protection ¹	Commentaires
DEET (N,N-diéthyle-m-toluamide)			
<i>Cutter All Family</i> [†]	lingettes de 7,15 %	2 h	Répulsif à large spectre très efficace; sûr chez les femmes enceintes et les enfants de > 2 mois; possible sensation huileuse sur la peau ¹³ .
<i>Off! Family Care Smooth & Dry</i> ; <i>Off! Family Care I</i> [†] aux É.-U.	aérosol de 15 %	6 h	
<i>Sawyer Family Controlled Release</i> [†]	bâton de 20 %	11 h	
<i>Off! Deep Woods</i> ; <i>Off! Deep Woods VII</i> aux É.-U.	pompe distributrice de 25 %	8 h	
<i>Repel Sportsmen</i> [†]	bâton de 30 %	8 h	
<i>Sawyer Ultra 30</i> ^{2†}	lotion de 30 %	11 h	
<i>Ultrathon</i> ³	lotion de 34 %	12 h	
<i>Repel 100</i> [†]	pompe distributrice de 98,11 % ⁴	10 h	
Picaridine (icaridine au Canada)			
<i>Avon Skin So Soft Bug Guard Plus Icaridin</i> ; <i>Avon Skin So Soft Bug Guard Plus Picaridin</i> aux É.-U.	aérosol de 10 % ¹⁴	6 h	Semble être aussi efficace contre les moustiques que les concentrations semblables de DEET; éloigne aussi les tiques; sûre chez les femmes enceintes et les enfants de > 2 mois; inodore, non grasseuse ¹⁵ .
<i>Natrapel Picaridin</i> [†]	pompe distributrice de 20 %	12 h	
<i>Sawyer Icaridin Insect Repellent Pressurized Spray</i> ; <i>Sawyer Picaridin Lotion</i> aux É.-U.	lotion de 20 % ¹⁶	14 h	
IR3535 (acide éthyl-ester 3-[N-butyl-N-acétyl]-aminopropionique)			
<i>Avon Skin So Soft Bug Guard Plus Gentle Breeze IR3535</i> ^{5†}	lotion de 7,5 %	2 h	Efficace contre les moustiques et les tiques; sûr chez les femmes enceintes et les enfants de > 2 mois.
<i>Coleman Skin Smart</i> [†]	aérosol de 20 %	8 h	
Huile d'eucalyptus citronné (p-menthane-3,8-diol [PMD])⁶			
<i>Coleman Botanicals</i> [†]	aérosol de 30 %	6 h	Efficace pour éloigner les moustiques et les tiques; à éviter chez les enfants de < 3 ans; sûr les femmes enceintes.
<i>Cutter Lemon Eucalyptus</i> [†] chez	pompe distributrice de 30 %	6 h	
<i>Repel Lemon Eucalyptus</i> [†]	pompe distributrice de 30 %	6 h	
<i>Natrapel Eucalyptus Lemon Insect Repellent Spray</i>	pompe distributrice de 30 %	6 h	
p-menthane-3,8-diol (PMD)			
<i>Off! Botanicals</i> ⁷	lotion de 10 %	2 h	Efficace pour éloigner les moustiques; à éviter chez les enfants de < 3 ans; sûr chez les femmes enceintes
2-undécane (méthyl-nonylcétone)			
<i>HOMS Bite Blocker BioUD Insect Repellent and Clothing Treatment</i> [†]	pompe distributrice de 7,75 %	5 h	Efficace pour éloigner les moustiques et les tiques, aurait une forte odeur.
Huile de citronnelle⁸			
<i>Buzz Away</i> [†]	pompe distributrice de 5,0 % ⁹	2-3 h	Efficacité à court terme contre les moustiques; probablement inefficace contre les tiques.
Perméthrine			
<i>Repel Permethrin Clothing and Gear</i> [†]	aérosol de 0,5 %	voir réf. 10	À utiliser sur les vêtements et l'équipement; ne pas appliquer sur la peau exposée; efficace contre les moustiques et les tiques
<i>Sawyer Premium Permethrin Clothing</i> [†]	pompe distributrice de 0,5 %	voir réf. 11	

[†]Non commercialisé au Canada

1. Durée maximale de la protection contre les moustiques des insectifuges appliqués sur la peau exposée, selon la durée de la protection homologuée par l'EPA indiquée sur l'étiquette des produits; pour la plupart des produits, on s'attend à ce que la durée de la protection contre les tiques soit comparable (sauf pour la 2-undécane qui éloigne les tiques pendant 2 heures). Les produits qui figurent dans cette base de données portent un numéro d'enregistrement auprès de l'EPA, ce qui indique que le fabricant a fourni à l'EPA des renseignements techniques sur l'innocuité et l'efficacité du produit contre les moustiques et/ou les tiques. Bien que ces renseignements techniques soient conformes aux lignes directrices en matière de tests scientifiques et de méthodes d'étude approuvées, les durées de la protection qui en découlent varient en raison de différences quant aux conditions de tests. La durée de la protection serait influencée par la température ambiante, le niveau d'activité, la transpiration, l'exposition à l'eau et d'autres facteurs. Accessible à : www.epa.gov/insect-repellents/find-insect-repellent-right-you. Consulté le 24 juin 2021.

2. Présentation à action prolongée à base de liposome.

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

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

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

6. L'huile d'eucalyptus citronné n'est pas identique à l'huile essentielle pure d'eucalyptus citronné, qui n'est pas recommandée à titre d'insectifuge. Le PMD est l'ingrédient actif synthétique de l'huile d'eucalyptus citronné.

7. L'ingrédient actif est le p-menthane-3,8-diol synthétisé de l'extrait d'huile de pin.

8. La citronnelle est aussi commercialisée sous divers noms commerciaux, qui ne sont pas enregistrés auprès de l'EPA.

9. Contient également de l'huile essentielle de cèdre, de menthe poivrée, de citronnelle et d'eucalyptus.

10. Persiste pendant au moins 2 semaines après plusieurs lavages à la machine.

11. Persiste pendant jusqu'à 6 semaines ou après 6 lavages à la machine (selon la première éventualité).

12. Consulter : <https://bit.ly/2U3jkCc> pour connaître les insectifuges homologués par Santé Canada. Consulté le 24 juin 2021.

13. Santé Canada recommande d'utiliser des produits contenant un maximum de 10 % de DEET chez les enfants de ≤ 12 ans.

14. Commercialisé au Canada en lingettes, aérosol et pompe distributrice.

15. Santé Canada recommande d'éviter l'icaridine chez les nourrissons de < 6 mois.

16. Commercialisé au Canada en vaporisateur de 20 %.

une brève protection contre les moustiques, mais ils sont probablement inefficaces contre les tiques. Dans des études en laboratoire, la durée moyenne de la protection de l'huile de citronnelle a été beaucoup moins longue que celle du DEET pour prévenir les piqûres de moustique¹⁶. La durée de la protection de la plupart des produits contenant de l'huile de citronnelle est de 2 heures ou moins, et ces produits peuvent irriter la peau.

AUTRES HUILES ESSENTIELLES – Les huiles essentielles extraites de plantes, y compris le clou de girofle, le géraniole, le romarin et la menthe poivrée offrent une protection variable contre les moustiques. Cinq insectifuges commercialisés en vaporisateur contenant des mélanges d'huiles essentielles ont été mis à l'essai dans un environnement contrôlé de laboratoire; l'attraction des moustiques pour les humains a été réduite pendant 30 minutes avec quatre produits et pendant 60 minutes avec un produit¹⁷. Les fortes concentrations irritent la peau¹⁸.

FACTEURS AFFECTANT LA DURÉE DE PROTECTION – La durée réelle de protection conférée par un insectifuge dépend de multiples facteurs, notamment la concentration de l'ingrédient actif dans la préparation, la quantité appliquée, le degré d'activité de l'utilisateur et les conditions environnementales. Des études ont montré que les consommateurs appliquent des doses d'insectifuges généralement beaucoup plus faibles que celles utilisées durant les tests en laboratoire sur la durée de l'efficacité. L'efficacité d'un produit serait également réduite par l'évaporation à la surface de la peau et l'élimination par la sueur, ainsi que par la pluie, le vent et les températures élevées^{9,12}.

UTILISATION AVEC LES ÉCRANS SOLAIRES – Les insectifuges topiques peuvent s'utiliser avec les écrans solaires; l'insectifuge doit être appliqué après l'écran solaire. Il a été démontré que l'application de DEET après l'écran solaire réduisait le facteur de protection solaire (FPS), mais l'application de l'écran solaire en second augmenterait l'absorption du DEET¹⁹. Les produits associant un écran solaire et un insectifuge sont déconseillés, car l'écran solaire doit être réappliqué plus souvent et en plus grande quantité que l'insectifuge.

PERMÉTHRINE – La perméthrine à 0,5 %, un insecticide de contact synthétique de la famille des pyréthroides, peut être vaporisée sur les vêtements et l'équipement (p. ex. moustiquaires, tentes et sacs de couchage) pour éloigner et tuer les moustiques et les tiques. Au Canada, les produits et vaporisateurs contenant la perméthrine permettant aux consommateurs de traiter leurs propres vêtements ne sont pas homologués par Santé Canada). La perméthrine ne doit pas être appliquée directement sur la peau. Des vêtements imprégnés de perméthrine qui demeurent actifs après de nombreux lavages sont commercialisés. Au Canada, les vêtements imprégnés de perméthrine sont déconseillés chez les enfants de < 16 ans. Une étude en laboratoire a montré que les sujets qui portaient des chaussures et des chaussettes traitées à la perméthrine présentaient un risque 73,6 fois plus faible d'être piqués par une tique que les sujets qui portaient des chaussures et des chaussettes non traitées²⁰. Des études ont été menées auprès de travailleurs de plein

air. Ils portaient des uniformes imprégnés de perméthrine à l'usine qui avaient une action prolongée; ces vêtements protégeaient les travailleurs des piqûres de moustiques et de tiques pendant au moins un an²¹⁻²³.

Le port de vêtements traités à la perméthrine entraîne une absorption cutanée, mais la dose de perméthrine absorbée reste inférieure aux niveaux recommandés par l'EPA pendant jusqu'à 3 mois d'utilisation²⁴; aucun effet indésirable significatif n'a été signalé^{13,23}. Une analyse d'échantillons d'urine provenant d'une cohorte nationale représentative d'adultes américains a montré que les personnes qui présentaient les taux urinaires les plus élevés d'un métabolite pyréthroïde (en raison d'une exposition environnementale par ingestion, inhalation et/ou absorption cutanée) présentaient un risque accru de mortalité toutes causes et d'origine cardiovasculaire par rapport aux personnes présentant des taux urinaires inférieurs du métabolite (RRI : 1,56 et 3,00, respectivement)²⁵.

DISPOSITIFS À PORTER SUR SOI – De nombreux insectifuges, y compris le DEET, l'huile d'eucalyptus citronné et la citronnelle sont commercialisés sous forme de dispositifs comme des bracelets et des timbres. Ces dispositifs ont montré procurer une faible protection, voire aucune, contre les piqûres de moustiques^{26,27}.

GROSSESSE – Les CDC considèrent que les présentations de DEET, de picaridine, d'IR3535, d'huile d'eucalyptus citronné, de PMD et de 2-undécaneone inscrites auprès de l'EPA sont sûres pendant la grossesse^{28,29}. Selon l'EPA, aucune donnée n'indique que l'exposition à la perméthrine cause des effets indésirables chez les femmes enceintes ou qui allaitent, ou qu'elle entraîne des troubles du développement chez les enfants³⁰. L'*American College of Obstetricians and Gynecologists* recommande aux femmes enceintes qui voyagent dans des régions où le virus Zika est présent d'utiliser un insectifuge inscrit auprès de l'EPA, de couvrir la peau non traitée durant la journée et la nuit et de rester à l'intérieur ou dans des locaux climatisés dans la mesure du possible³¹. ■

1. CDC/EPA. Joint statement on insect repellents from the Environmental Protection Agency and the Centers for Disease Control and Prevention. July 17, 2014. Accessible à : www.epa.gov. Consulté le 24 juin 2021.
2. QD Nguyen et coll. Insect repellents: an updated review for the clinician. *J Am Acad Dermatol* 2018 Nov 2 (epub).
3. MS Fradin et JF Day. Comparative efficacy of insect repellents against mosquito bites. *N Engl J Med* 2002; 347:13.
4. V Chen-Hussey et coll. Assessment of methods used to determine the safety of the topical insect repellent N,N-diethyl-m-toluamide (DEET). *Parasit Vectors* 2014; 7:173.
5. ZM Haleem et coll. Exposure to N,N-diethyl-m-toluamide insect repellent and human health markers: population based estimates from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103:812.
6. Picaridine – un nouveau produit pour éloigner les insectes. *Lettre Médicale* 2005; 29:22.
7. L Goodyer et S Schofield. Mosquito repellents for the traveller: does picaridin provide longer protection than DEET? *J Travel Med* 2018; 25(suppl_1):S10.

8. NP Charlton et coll. The toxicity of picaridin containing insect repellent reported to the National Poison Data System. *Clin Toxicol (Phila)* 2016; 54:655.
9. LI Goodyer et coll. Expert review of the evidence base for arthropod bite avoidance. *J Travel Med* 2010; 17:182.
10. SP Frances et coll. Comparative field evaluation of repellent formulations containing DEET and IR3535 against mosquitoes in Queensland, Australia. *J Am Mosq Control Assoc* 2009; 25:511.
11. SD Rodriguez et coll. The efficacy of some commercially available insect repellents for *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) and *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *J Insect Sci* 2015; 15:140.
12. L Goodyer et coll. Characterisation of actions of p-menthane-3,8-diol repellent formulations against *Aedes aegypti* mosquitoes. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2020; 114:687.
13. JH Diaz. Chemical and plant-based insect repellents: efficacy, safety, and toxicity. *Wilderness Environ Med* 2016; 27:153.
14. BE Witting-Bissinger et coll. Novel arthropod repellent, BioUD, is an efficacious alternative to DEET. *J Med Entomol* 2008; 45:891.
15. CDC Division of Vector-Borne Diseases (DVBD). Nootkatone: a new active ingredient for developing insecticides and insect repellents. August 7, 2020. Accessible à : <https://bit.ly/3xCMiYj>. Consulté le 24 juin 2021.
16. C Kongkaew et coll. Effectiveness of citronella preparations in preventing mosquito bites: systematic review of controlled laboratory experimental studies. *Trop Med Int Health* 2011; 16:802.
17. S Mitra et coll. Efficacy of active ingredients from the EPA 25(B) list in reducing attraction of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) to humans. *J Med Entomol* 2020; 57:477.
18. MY Lee. Essential oils as repellents against arthropods. *Biomed Res Int* 2018; 2018:6860271.
19. L-M Yiin et coll. Assessment of dermal absorption of DEET-containing insect repellent and oxybenzone-containing sunscreen using human urinary metabolites. *Environ Sci Pollut Res Int* 2015; 22:7062.
20. NJ Miller et coll. Tick bite protection with permethrin-treated summer-weight clothing. *J Med Entomol* 2011; 48:327.
21. MF Vaughn et coll. Long-lasting permethrin impregnated uniforms: a randomized-controlled trial for tick bite prevention. *Am J Prev Med* 2014; 46:473.
22. B Londono-Renteria et coll. Long-lasting permethrin-impregnated clothing protects against mosquito bites in outdoor workers. *Am J Trop Med Hyg* 2015; 93:869.
23. C Mitchell et coll. Protective effectiveness of long-lasting permethrin impregnated clothing against tick bites in an endemic Lyme disease setting: a randomized control trial among outdoor workers. *J Med Entomol* 2020; 57:1532.
24. KM Sullivan et coll. Bioabsorption and effectiveness of long-lasting permethrin-treated uniforms over three months among North Carolina outdoor workers. *Parasit Vector* 2019; 12:52.
25. W Bao et coll. Association between exposure to pyrethroid insecticides and risk of all-cause and cause-specific mortality in the general US adult population. *JAMA Intern Med* 2020; 180:367.
26. SD Rodriguez et coll. Efficacy of some wearable devices compared with spray-on insect repellents for the yellow fever mosquito, *Aedes aegypti* (L.) (Diptera: Culicidae). *J Insect Sci* 2017; 17:24.
27. RV Patel et coll. EPA-registered repellents for mosquitoes transmitting emerging viral disease. *Pharmacotherapy* 2016; 36:1272.
28. CDC. Zika virus. Prevent mosquito bites. December 4, 2019. Accessible à <https://bit.ly/3wwwF4v>. Consulté le 24 juin 2021.
29. BJ Wylie et coll. Insect repellents during pregnancy in the era of the Zika virus. *Obstet Gynecol* 2016; 128:1111.
30. US Environmental Protection Agency. Repellent-treated clothing. February 26, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3gERGD4>. Consulté le 24 juin 2021.
31. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of patients in the context of Zika virus. ACOG Committee Opinion, number 784. *Obstet Gynecol* 2019; 134:e64.

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:** Joanna Esterow, PA-C, Mordechai Sacks, DMSc, PA-C, 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 INTERIMAIRE:** 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
Télec.: 914-632-1733
Courriel: custserv@medicalletter.org
www.medicalletter.org

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

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

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

Connectez-vous:  

Copyright 2021. 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!

- ▶ **Free Individual Exams** – Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Answer 10 questions per issue and submit answers online. Earn 2 credits/exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam.
- ▶ **Comprehensive Exam** – Available online or in print to Medical Letter subscribers, this 130 question exam enables you to earn 26 credits immediately upon successful completion of the test. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Our comprehensive exams allow you to test at your own pace in the comfort of your home or office. Comprehensive exams are offered every January and July enabling you to earn up to 52 credits per year. \$79.50/exam.
- ▶ **Paid Individual Exams** – Available to non-subscribers. Answer 10 questions per issue and submit answers online. Earn 2 credits/exam. \$15/exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam.

ACCREDITATION INFORMATION:

ACCME: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education to provide continuing medical education for physicians. The Medical Letter designates this enduring material for a maximum of 2 AMA PRA Category 1 Credits™. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. This CME activity was planned and produced in accordance with the ACCME Essentials and Policies.

ABIM MOC: Successful completion of this CME activity, which includes participation in the evaluation component, enables the participant to earn up to 2 MOC points in the American Board of Internal Medicine's (ABIM) Maintenance of Certification (MOC) program. Participants will earn MOC points equivalent to the amount of CME credits claimed for the activity. It is the CME activity provider's responsibility to submit participant completion information to ACCME for the purpose of granting ABIM MOC credit. Your participation information will be shared with ABIM through PARS.

AAFP: The AAFP has reviewed The Medical Letter Continuing Education Program, and deemed it acceptable for AAFP credit. Term of approval is from 01/01/2021 to 12/31/2021. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. Credit approval includes the following session(s): 2.00 Enduring Materials, Self-Study AAFP Prescribed Credit(s) – The Medical Letter Continuing Education Program - Issue 1628.

AAPA: This activity has been reviewed by the AAPA Review Panel and is compliant with AAPA CME Criteria. This activity is designated for 52 AAPA Category 1 CME credits. Approval is valid from 5/2/2021 to 12/31/2022. PAs should only claim credit commensurate with the extent of their participation. AAPA reference number: CME-202250. 

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.

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.

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. Review the efficacy and safety of aducanumab (*Aduhelm*) for treatment of Alzheimer's disease.
2. Review the efficacy and safety of semaglutide (*Wegovy*) for chronic weight management in adults who are overweight or obese.
3. Review the available options for prevention of mosquito and tick bites in adults, children, and pregnant women.

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 version 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

Note: The participant should read the post-activity questions prior to beginning the activity. After careful review of the text, tables, and cited references, the participant should take time to reflect on how the newly acquired knowledge will be applied to clinical practice, affect patient care, and improve outcomes.

Issue 1628 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #1-10 in Comprehensive Activity #85, available January 2022)

Aducanumab (*Aduhelm*) for Alzheimer's Disease

1. The FDA granted accelerated approval of aducanumab for treatment of Alzheimer's disease based on:
 - a. an improvement in Mini Mental Status Exam scores compared to placebo in two trials in patients with moderate dementia
 - b. a slower rate of cognitive decline compared to placebo in two trials in patients with severe dementia
 - c. a reduction in amyloid beta plaques in the brain in three trials in patients with mild dementia
 - d. all of the above
2. Aducanumab is administered by IV infusion:
 - a. once weekly
 - b. every 2 weeks
 - c. every 4 weeks
 - d. every 12 weeks
3. Adverse effects of aducanumab include:
 - a. cerebral edema
 - b. cerebral microhemorrhages
 - c. superficial siderosis
 - d. all of the above

Semaglutide (*Wegovy*) for Weight Loss

4. Semaglutide is classified as:
 - a. an SGLT2 inhibitor
 - b. a GLP-1 receptor agonist
 - c. a DPP-4 inhibitor
 - d. an alpha-glucosidase inhibitor
5. In the STEP 1 trial in patients without type 2 diabetes, the mean weight change reported with semaglutide at 68 weeks was:
 - a. -6.2 kg
 - b. -10.6 kg
 - c. -15.3 kg
 - d. -16.8 kg
6. The most common adverse effect reported with semaglutide in the STEP trials was:
 - a. nausea
 - b. dizziness
 - c. hypoglycemia
 - d. injection-site redness

Insect Repellents

7. According to the American Academy of Pediatrics, what is the maximum concentration of DEET recommended for children and infants >2 months old?
 - a. 7%
 - b. 15%
 - c. 30%
 - d. 50%
8. Which of the following statements is true?
 - a. compared to DEET, citronella oil-based repellents provide a shorter duration of protection against mosquito bites
 - b. applied directly to skin, permethrin is more effective than DEET in repelling mosquitoes
 - c. wearable devices containing DEET are as effective as topically-applied DEET in repelling mosquitoes
 - d. all of the above
9. Which of the following statements about using sunscreens and insect repellents together is true?
 - a. a single product containing both ingredients is preferred
 - b. the sunscreen should be applied first
 - c. the insect repellent should be applied first
 - d. they should not be used within 24 hours of each other
10. According to the CDC, pregnant women can safely use insect repellents containing which of the following EPA-registered active ingredients?
 - a. DEET
 - b. picaridin
 - c. IR3535
 - d. any of the above