

# La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 45, N° 12

4 octobre 2021

ML  
1632

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

Traitement de l'infection à <i>Clostridioides difficile</i> .....	p. 89
Ibexafungerp ( <i>Brexafemme</i> ) contre la candidose vulvovaginale.....	p. 93
Riloncept ( <i>Arcalyst</i> ) contre la péricardite récidivante .....	p. 95

## 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° 12 (ML 1632)

4 octobre 2021

ML  
1632

### DANS CE NUMÉRO

Traitement de l'infection à <i>Clostridioides difficile</i> .....	p. 89
Ibrexafungerp ( <i>Brexafemme</i> ) contre la candidose vulvovaginale.....	p. 93
Rilonacept ( <i>Arcalyst</i> ) contre la péricardite récidivante .....	p. 95

## Traitement de l'infection à *Clostridioides difficile*

L'infection à *Clostridioides difficile* (anciennement *Clostridium difficile*) (ICD) est la cause infectieuse la plus fréquente de diarrhée liée aux soins de santé chez les adultes. Les lignes directrices sur la prise en charge de l'ICD ont récemment été mises à jour<sup>1-3</sup>.

**FACTEURS DE RISQUE** – Les facteurs de risque courants de l'ICD sont l'exposition aux antibiotiques (surtout la clindamycine, les céphalosporines de troisième ou quatrième génération, les fluoroquinolones, les carbapénèmes ou les associations d'antibiotiques), l'admission dans un établissement de santé, l'âge avancé, la gravité de la maladie sous-jacente, les maladies inflammatoires de l'intestin, les maladies hépatiques chroniques, l'immunosuppression et la suppression d'acide gastrique<sup>4,5</sup>.

**ÉPISODE INITIAL** – Il faut arrêter tout antibiotique potentiellement en cause aussitôt que possible après l'apparition de l'ICD<sup>6</sup>. Les anti-diarrhéiques ne réduisent ni la gravité ni la durée de l'ICD.

**Adultes** – Tous les adultes qui présentent un épisode initial d'ICD non fulminant doivent recevoir un traitement oral de 10 jours par la fidaxomicine (*Dificid*) ou la vancomycine à dose standard (*Vancocin*, *Firvanq* [non homologué au Canada] et génériques). La fidaxomicine est préférable; son spectre d'activité est plus étroit que celui de la vancomycine, ce qui limite l'effet sur le microbiome intestinal<sup>7</sup>, et elle est associée à un taux plus élevé de réponse soutenue et à un moins grand nombre de récurrences, mais elle est plus coûteuse. Dans une analyse groupée de 4 études comparatives avec répartition aléatoire totalisant 1721 patients atteints d'ICD, le taux de réponse soutenue à 4 semaines était significativement plus élevé sous la fidaxomicine que sous la vancomycine (73,2 c. 63,1 %; nombre de sujets à traiter [NST] : 9,9), mais les taux de guérison clinique initiale (85,6 c. 85,6 %) et de mortalité (7,8 c. 8,7 %) étaient comparables dans les deux groupes<sup>2</sup>.

Le métronidazole oral (*Flagyl* et génériques; *Flagyl* et autres aux É.-U.) n'est plus considéré une option de première intention pour le traitement de l'ICD non fulminant chez les adultes. Comparativement à la vancomycine orale, le taux de réponse clinique est plus faible et, chez les patients atteints d'ICD grave, il semble être moins efficace pour réduire la

### Recommandations : Infection à *Clostridioides difficile* (ICD)<sup>1</sup>

- ▶ Arrêter tout antibiotique potentiellement en cause aussitôt que possible après l'apparition de l'ICD.

#### ADULTES

- ▶ **Épisode initial d'ICD non fulminant** : Le traitement oral par fidaxomicine (de préférence) ou vancomycine à dose standard est recommandé. La fidaxomicine est plus efficace que la vancomycine, mais elle est plus coûteuse.
- ▶ **ICD fulminant** : Vancomycine orale à forte dose avec ou sans métronidazole i.v. En cas d'iléus, la vancomycine par voie rectale peut être ajoutée.
- ▶ **Première récurrence** : Les options sont fidaxomicine à dose standard, fidaxomicine à doses pulsées et en traitement prolongé, vancomycine orale à dose standard, et vancomycine orale à doses pulsées et dégressives. Le schéma thérapeutique doit être différent du traitement initial.
- ▶ **Récurrences subséquentes** : Les autres options sont vancomycine orale à dose standard suivie de la rifaximine, et de la transplantation du microbiote fécal.
- ▶ **Prévention des récurrences subséquentes** : Chez les patients sans antécédents d'insuffisance cardiaque qui ont une récurrence d'ICD moins de 6 mois après la récurrence précédente, il est recommandé d'ajouter une dose i.v. unique de bezlotoxumab (non homologué au Canada) à l'antibiothérapie standard.

#### ENFANTS

- ▶ **Épisode initial d'ICD non grave** : Fidaxomicine orale<sup>2</sup>, vancomycine ou métronidazole.
- ▶ **ICD grave ou fulminant** : La vancomycine orale avec ou sans métronidazole i.v. est recommandée. En cas d'iléus, la vancomycine par voie rectale peut être ajoutée.
- ▶ **Première récurrence** : Vancomycine orale ou métronidazole.
- ▶ **Récurrences subséquentes** : Vancomycine orale à doses pulsées et dégressives, vancomycine à dose standard suivie de rifaximine et transplantation du microbiote fécal.

1. LC McDonald et coll. Clin Infect Dis 2018; 66:e1. S Johnson et coll. Clin Infect Dis 2021 June 24 (epub).  
2. J Wolf. et coll. Clin Infect Dis 2020; 71:2581.

mortalité<sup>8-10</sup>. Le métronidazole peut être envisagé chez les patients atteints d'ICD non grave (c.-à-d. numération leucocytaire  $\leq 15 \times 10^9/L$  [ $\leq 15\,000$  cellules/mL] et créatinine sérique  $< 133 \mu\text{mol/L}$  [ $< 1,5$  mg/d]) si la fidaxomicine et la vancomycine ne peuvent être utilisées.

Les adultes atteints d'ICD fulminant (anciennement ICD grave et compliqué; ces patients peuvent présenter hypotension, choc, iléus et/ou mégacolon) doivent recevoir la réanimation

liquidienne et la vancomycine à forte dose (par voie orale ou sonde nasogastrique) avec ou sans métronidazole i.v.; le métronidazole i.v. ajouté à la vancomycine orale est associé à une réduction de la mortalité, mais les données sont contradictoires<sup>11,12</sup>. En cas d'iléus, on peut envisager des doses supplémentaires de vancomycine par voie rectale sous forme de lavement de rétention (hors indication)<sup>13</sup>. Il n'existe aucune donnée étayant l'efficacité de la fidaxomicine pour le traitement de l'ICD fulminante. Chez les patients atteints d'ICD fulminante qui ne répondent pas rapidement à la vancomycine et au métronidazole, une colectomie ou une iléostomie en trompe permet de réduire la mortalité<sup>14,15</sup>.

**Enfants** – Les lignes directrices de l'IDSA recommandent que les enfants qui présentent un premier épisode d'ICD non grave reçoivent un traitement de 10 jours par vancomycine ou métronidazole oral. Aucune étude avec répartition aléatoire n'a comparé la vancomycine au métronidazole chez des enfants atteints d'ICD, mais dans une étude observationnelle menée auprès de 192 enfants hospitalisés dont l'atteinte était non grave, le taux d'amélioration clinique au jour 5 était significativement plus élevé sous la vancomycine que sous le métronidazole<sup>16</sup>.

En 2020, la FDA a homologué la fidaxomicine chez les enfants de  $\geq 6$  mois (non homologuée au Canada chez les patients  $< 18$  ans) en s'appuyant sur une étude avec répartition aléatoire (SUNSHINE) l'ayant comparée à la vancomycine orale auprès de 148 enfants atteints d'ICD. Comparativement aux enfants sous la vancomycine, les enfants sous la fidaxomicine ont obtenu un taux de réponse clinique semblable (77,6 c. 70,5 %) et un taux significativement plus élevé de réponse soutenue 30 jours après le traitement (68,4 c. 50,0 %)<sup>17</sup>.

Les enfants atteints d'ICD grave ou fulminante doivent recevoir la vancomycine orale avec ou sans métronidazole i.v. En cas d'iléus, on peut envisager des doses supplémentaires de vancomycine par voie rectale sous forme de lavement de rétention (hors indication)<sup>13</sup>.

**RÉCIDIVE** – Le taux de récurrence après une première ICD est généralement de 20 à 25 %. Les patients qui ont une récurrence présentent un risque de jusqu'à 35 % d'en avoir une autre, et ceux qui ont eu  $\geq 3$  ICD présentent un risque de jusqu'à 65 % de récurrences supplémentaires<sup>18</sup>. La plupart des récurrences d'ICD apparaissent dans les 60 premiers jours après l'arrêt du traitement; le risque est le plus élevé durant les deux premières semaines.

**Adultes** – Les adultes qui présentent des ICD récurrents doivent recevoir un traitement différent des traitements administrés contre les épisodes précédents. Les options sont fidaxomicine à dose standard, fidaxomicine en administration prolongée et à doses pulsées, vancomycine orale à doses pulsées et dégressives, et (si le métronidazole a été utilisé pour traiter l'ICD initiale) la vancomycine à dose standard. Chez les patients atteints d'ICD récurrent, la fidaxomicine s'est avérée être plus efficace que la vancomycine orale pour produire la guérison clinique durable et prévenir les récurrences ultérieures<sup>19,20</sup>.

Chez les adultes qui présentent des récurrences multiples, la vancomycine orale à dose standard suivie d'un traitement de 20 jours (hors indication) par le dérivé de la rifamycine à

absorption minimale rifaximine (*Zaxine*; *Xifaxan* aux É.-U.) est une autre option. Une méta-analyse de deux petites études avec répartition aléatoire laisse penser que la rifaximine réduirait le risque de récurrence d'ICD, mais les données sont limitées et la rifaximine pourrait théoriquement favoriser la résistance microbienne aux dérivés de la rifamycine<sup>21</sup>.

La transplantation du microbiote fécal (TMF) est recommandée chez les patients qui présentent des récurrences multiples d'ICD réfractaires à l'antibiothérapie standard. Certains experts préconisent la TMF chez tout adulte qui présente des récurrences multiples d'ICD<sup>3</sup>. Dans le cadre d'études avec répartition aléatoire menées auprès d'adultes qui présentaient des ICD récurrents, la TMF s'est avérée être plus efficace que la vancomycine seule pour induire la réponse clinique soutenue 10 semaines après le traitement<sup>22,23</sup>. En cas d'échec du traitement dans les 8 semaines suivant une première TMF, elle peut être reprise<sup>24</sup>.

**Enfants** – Les données relatives au traitement de l'ICD récurrent chez les enfants sont limitées. Selon les lignes directrices de l'IDSA, les enfants qui présentent une première récurrence d'ICD non grave doivent recevoir un deuxième traitement oral de 10 jours par vancomycine ou métronidazole. Pour les récurrences subséquentes, on peut faire l'essai de la vancomycine orale à dose standard suivie de la rifaximine (non homologuée par la FDA chez les enfants de  $< 12$  ans; non homologuée au Canada chez les patients de  $< 18$  ans) ou la vancomycine orale à doses pulsées et dégressives. Si l'antibiothérapie standard échoue, la TMF est recommandée.

**PRÉVENTION DES RÉCIDIVES** – Il est recommandé d'ajouter une dose unique i.v. de l'anticorps anti-toxine B de *C. difficile* bezlotoxumab (*Zinplava*; non homologué au Canada) à l'antibiothérapie en prévention des ICD subséquentes chez les adultes qui présentent une récurrence d'ICD moins de 6 mois après la précédente. Cette recommandation s'applique également aux adultes aux prises avec une ICD initiale qui présentent des facteurs de risque de récurrence de la maladie (p. ex.  $\geq 65$  ans, ICD grave, traitement immunosuppresseur). Le bezlotoxumab exacerbe l'insuffisance cardiaque (IC); chez les patients qui présentent des antécédents d'IC, il est recommandé seulement si le bienfait de la prévention de nouvelles récurrences l'emporte sur le risque.

Dans deux études à double insu (MODIFY I et II) menées auprès de patients ayant eu une première ICD et qui avaient obtenu la guérison clinique, le taux de récurrence à 12 semaines était significativement plus faible après l'ajout du bezlotoxumab à l'antibiothérapie qu'à l'ajout d'un placebo (22 c. 33 % et 19 c. 33 %). Le bezlotoxumab est associé à une réduction du risque de réhospitalisation, mais il n'a pas montré pouvoir réduire la mortalité<sup>25,26</sup>. Ce médicament n'est pas homologué par la FDA chez les enfants.

Des **probiotiques** ont été employés pour prévenir les récurrences d'ICD, mais les données d'innocuité et d'efficacité sont insuffisantes pour les recommander; de plus, ils pourraient causer des infections chez les personnes immunodéprimées<sup>1,3</sup>.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – La **vancomycine** orale est généralement peu absorbée, mais l'exposition systémique

Tableau 1. Quelques médicaments pour traiter l'infection à *Clostridioides difficile* (ICD)

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle (adultes) <sup>1</sup>	Posologie habituelle (enfants) <sup>1</sup>	Coût aux É.-U. <sup>2</sup>	Coût au Canada <sup>15</sup>
<b>Traitement</b>					
Fidaxomicine – <i>Dificid</i> (Merck)	co. à 200 mg <sup>16</sup> ; granules de 5,45 g pour suspension orale de 40 mg/mL	<b>Standard</b> : 200 mg PO 2 f.p.j. x 10 jours <b>Prolongée/pulsée</b> : 200 mg PO 2 f.p.j. x 5 jours, puis 200 mg tous les 2 jours x 20 jours	200 mg PO 2 f.p.j. x 10 jours <sup>3,17</sup>	4262,20 \$	1996,10 \$
Vancomycine – générique <i>Vancocin</i> (Searchlight Pharma; Ani aux É.-U.)	caps. à 125, 250 mg <sup>4</sup>	<b>Standard</b> : 125 mg PO 4 f.p.j. x 10 jours <b>Fort dose</b> : 500 mg PO 4 f.p.j. x 10 jours <sup>5</sup> <b>Pulsée/dégressive</b> : 125 mg PO 4 f.p.j. x 10-14 jours, puis dégressive <sup>6</sup>	<b>Standard</b> : 10 mg/kg (max. 125 mg) PO 4 f.p.j. x 10 jours <sup>7</sup> <b>Pulsée/dégressive</b> : 10 mg/kg (max. 125 mg) PO 4 f.p.j. x 10-14 jours, puis dégressive <sup>6</sup>	200,00 3444,90	103,60 107,00
générique <i>Firvanq</i> (Azurity)	sol. orale de 50 mg/mL <sup>4</sup> sol. orale de 25, 50 mg/mL <sup>4</sup>			461,20 <sup>8</sup> 142,30 <sup>8</sup>	N.H.C. N.H.C.
Métronidazole – générique <i>Flagyl</i> (Odan Labs; Pfizer aux É.-U.)	co. à 250, 500 mg; caps. à 375 mg; sol. IV de 500 mg/100 mL <sup>18</sup> co. à 500 mg; caps. à 375 mg <sup>19</sup>	500 mg PO/IV 3 f.p.j. x 10-14 jours <sup>9</sup>	<b>Non grave</b> : 7,5 mg/kg (max. 500 mg) PO 3 f.p.j. x 10 jours <b>Grave</b> : 10 mg/kg (max. 500 mg) IV 3 f.p.j. x 10 jours <sup>10</sup>	15,00 <sup>11</sup> 22,60	16,40 <sup>11</sup> 16,40
<i>Metro IV</i> (B.Braun)	sol. IV de 500 mg/100 mL			3,00	N.H.C.
Rifaximine <sup>12</sup> – <i>Zaxine; Xifaxan</i> aux É.-U. (Salix)	co. à 200 mg <sup>20</sup>	400 mg PO 3 f.p.j. x 20 jours <sup>13,21</sup>	<b>≥ 12 ans</b> : 400 mg PO 3 f.p.j. x 20 jours <sup>13,17</sup> <b>&lt; 12 ans</b> : 5-10 mg/kg (max. 400 mg) PO 3 f.p.j. x 20 jours <sup>13,14,17</sup>	2893,30	347,40
<b>Prévention</b>					
Bezlotoxumab – <i>Zinplava</i> (Merck)	flacons à dose unique de 1000 mg/40 mL	perfusion IV unique de 10 mg/kg pendant 60 minutes	Non homologué par la FDA	3800,00	N.H.C.

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

- Posologies basées sur les lignes directrices de l'IDSA/SHEA, sauf indication contraire (LC McDonald et coll. Clin Infect Dis 2018; 66:e1.S Johnson et coll. Clin Infect Dis 2021 June 24 [epub]).
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement standard à la posologie habituelle la plus faible chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly 5 août 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- J Wolf et coll. Clin Infect Dis 2020; 71:2581.
- La vancomycine est également présentée en poudre pour injection. La solution diluée peut être administrée par voie rectale (hors indication aux É.-U. et au Canada).
- Pour le traitement de l'ICD fulminante. En cas d'iléus, des doses supplémentaires de vancomycine (p. ex. 500 mg dans 100 mL de solution saline 4 fois par jour) peuvent être administrées par voie rectale sous forme de lavement de rétention.
- Autre schéma posologique hors indication pour traiter les ICD récidivantes. Exemple de schéma dégressif : 2 f.p.j. pendant 7 jours, puis 1 f.p.j. pendant 7 jours, puis tous les 2 ou 3 jours pendant à 2 à 8 semaines.
- Chez les enfants atteints d'ICD grave ou fulminante, on peut envisager des doses supplémentaires de vancomycine par voie rectale sous forme de lavement de rétention.
- Prix pour un flacon de 50 mg/mL (150 mL).
- Le métronidazole peut être administré par voie i.v. en association avec la vancomycine orale (et, en cas d'iléus, rectale) pour le traitement de l'ICD fulminante chez les adultes. Il est administré par voie i.v. en association avec la vancomycine orale (et rectale) pour le traitement initial de l'ICD grave ou fulminante chez les enfants. Le métronidazole peut également être envisagé comme autre solution à la fidaxomicine et à la vancomycine pour le traitement initial de l'ICD non grave chez les adultes si la fidaxomicine et la vancomycine ne sont pas disponibles.
- En plus de la vancomycine orale ou rectale.
- Prix des comprimés oraux.
- Non homologué par Santé Canada ou la FDA pour le traitement de l'ICD.
- Après un traitement de 10 jours par la vancomycine chez les patients ayant eu  $\geq 2$  récurrences d'ICD.
- La rifaximine n'est pas homologuée par la FDA pour le traitement chez les enfants de < 12 ans. Ces posologies s'appuient sur des données limitées.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement standard à la posologie habituelle la plus faible chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, août 2021).
- Commercialisé au Canada en comprimés à 200 mg.
- Non homologué au Canada chez les patients de < 18 ans.
- Commercialisé au Canada en comprimés à 250 mg, en capsules à 500 mg et en solution i.v. de 500 mg/100 mL.
- Commercialisé au Canada en capsules à 500 mg.
- Commercialisé au Canada en comprimés à 550 mg.
- Au Canada, la dose de 550 mg 2 f.p.j. procurerait une dose quotidienne semblable à la dose de 400 mg 3 f.p.j. utilisée dans les études cliniques.

est possible, surtout sous de fortes doses (> 500 mg/jour) ou durant un traitement prolongé (> 10 jours), ainsi que chez les patients atteints d'insuffisance rénale, d'affections gastro-intestinales inflammatoires ou d'ICD grave<sup>27</sup>. Les effets indésirables les plus fréquents sont nausées, douleur abdominale et hypokaliémie.

La **fidaxomicine** est également peu absorbée. Elle cause nausées, vomissements, douleur abdominale, hémorragie gastro-intestinale, anémie et neutropénie. Des réactions d'hypersensibilité ont été signalées.

Le **métronidazole** cause fréquemment un goût métallique, des troubles gastro-intestinaux et des céphalées. Des effets indésirables neurologiques, notamment convulsions et neuropathie, ont été signalés, surtout sous de fortes doses et durant l'emploi répétitif ou prolongé.

La **rifaximine** est généralement bien tolérée. Une hausse du taux d'ALAT et des myalgies liées à l'augmentation du taux sérique de créatinine phosphokinase ont été rapportées. Des réactions d'hypersensibilité sont survenues dans de rares cas.

Le **bezlotoxumab** cause nausées, fièvre et céphalées. Chez les patients qui présentent des antécédents d'IC, le bezlotoxumab est associé à une incidence plus élevée d'IC et de décès.

La **transplantation du microbiote fécal (TMF)** a rarement entraîné la transmission d'*Escherichia coli* pathogène entre donneur et receveur conduisant au décès<sup>28,29</sup>. Elle pourrait théoriquement transmettre le SRAS-CoV-2<sup>30</sup>.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** – La **vancomycine orale** et la **fidaxomicine orale** sont peu absorbées et il est peu

probable qu'elles interagissent avec d'autres médicaments. Le **bezlotoxumab** ne devrait pas non plus interagir avec d'autres médicaments.

Le **métronidazole** inhibe le CYP2C9; il augmente les concentrations sériques et la toxicité des substrats du CYP2C9, comme la warfarine<sup>31</sup>. Le métronidazole diminue la clairance rénale du lithium. L'emploi de métronidazole avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT augmenterait le risque d'allongement du QT et de torsades de pointes<sup>32</sup>. Le métronidazole causerait une réaction à l'alcool du même type que celle causée par le disulfirame.

La coadministration d'un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp) pourrait augmenter l'absorption de la **rifaximine** et sa toxicité<sup>31</sup>. Chez les patients sous warfarine, la coadministration de la rifaximine pourrait modifier le RIN.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – L'utilisation de la **vancomycine** ou de la **fidaxomicine** par voie orale chez les femmes enceintes ou qui allaitent ne devrait pas exposer significativement le fœtus ou le nourrisson allaité au médicament<sup>33</sup>.

Le **métronidazole** est généralement considéré être sûr pendant la grossesse. Un lien entre l'exposition *in utero* au métronidazole et les fentes labiales a été rapporté dans une étude cas-témoins, mais n'a pas été signalé dans de nombreuses autres études observationnelles et méta-analyses<sup>34</sup>. Le métronidazole est sécrété dans le lait maternel. La notice d'emballage recommande aux femmes qui allaitent de tirer et de jeter leur lait pendant la prise du médicament et 24 heures après la dernière dose.

La **rifaximine** n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Il est peu probable qu'elle soit absorbée significativement, mais des effets tératogènes ont été observés chez les petits de rates et de lapines gravides ayant reçu la rifaximine à des doses supérieures à celles recommandées chez l'humain.

Le **bezlotoxumab** n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes ou les animaux en gestation ou qui allaitent. Il est peu probable que les anticorps monoclonaux traversent le placenta au cours du premier trimestre, mais cela pourrait être le cas par la suite<sup>35</sup>. ■

1. LC McDonald et coll. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis 2018; 66:e1.
2. S Johnson et coll. Clinical practice guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 focused update guidelines on management of Clostridioides difficile infection in adults. Clin Infect Dis 2021 June 24 (epub).
3. CR Kelly et coll. ACG clinical guidelines: prevention, diagnosis, and treatment of Clostridioides difficile infections. Am J Gastroenterol 2021; 116:1124.
4. AD Harris et coll. Electronically available comorbid conditions for risk prediction of healthcare-associated Clostridium difficile infection. Infect Control Hosp Epidemiol 2018; 39:297.
5. MD Zilberberg et coll. Development and validation of a risk score for Clostridium difficile infection in medicare beneficiaries: a population-based cohort study. J Am Geriatr Soc 2016; 64:1690.

6. KW Garey et coll. Meta-analysis to assess risk factors for recurrent Clostridium difficile infection. J Hosp Infect 2008; 70:298.
7. TJ Louie et coll. Fidaxomicin preserves the intestinal microbiome during and after treatment of Clostridium difficile infection (CDI) and reduces both toxin reexpression and recurrence of CDI. Clin Infect Dis 2012; 55(Suppl 2):S132.
8. S Johnson et coll. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for Clostridium difficile infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. Clin Infect Dis 2014; 59:345.
9. FA Zar et coll. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile -associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis 2007; 45:302.
10. VW Stevens et coll. Comparative effectiveness of vancomycin and metronidazole for the prevention of recurrence and death in patients with Clostridium difficile infection. JAMA Intern Med 2017; 177:546.
11. Y Wang et coll. Does addition of intravenous metronidazole to oral vancomycin improve outcomes in Clostridioides difficile infection? Clin Infect Dis 2020; 71:2414.
12. KEE Rokas et coll. The addition of intravenous metronidazole to oral vancomycin is associated with improved mortality in critically ill patients with Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2015; 61:934.
13. A Apisarnthanarak et coll. Adjunctive intracolonic vancomycin for severe Clostridium difficile colitis: case series and review of the literature. Clin Infect Dis 2002; 35:690.
14. MD Neal et coll. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated Clostridium difficile associated disease. Ann Surg 2011; 254:423.
15. F Lamontagne et coll. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant Clostridium difficile colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. Ann Surg 2007; 245:267.
16. J Yin et coll. Oral vancomycin may be associated with earlier symptom resolution than metronidazole for hospitalized children with nonsevere Clostridioides difficile infections. Open Forum Infect Dis 2019; 6:ofz492.
17. J Wolf et coll. Safety and efficacy of fidaxomicin and vancomycin in children and adolescents with Clostridioides (Clostridium) difficile infection: a phase 3, multicenter, randomized, single-blind clinical trial (SUNSHINE). Clin Infect Dis 2020; 71:2581.
18. DN Gerding et coll. Treatment of Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2008; 46(Suppl 1):S32.
19. B Guery et coll. Extended-pulsed fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection in patients 60 years and older (EXTEND): a randomised, controlled, open-label, phase 3b/4 trial. Lancet Infect Dis 2018; 18:296.
20. OA Cornely et coll. Treatment of first recurrence of Clostridium difficile infection: fidaxomicin versus vancomycin. Clin Infect Dis 2012; 55(Suppl 2):S154.
21. G Major et coll. Follow-on rifaximin for the prevention of recurrence following standard treatment of infection with Clostridium difficile (RAPID): a randomised placebo controlled trial. Gut 2019; 68:1224.
22. E Van Nood et coll. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med 2013; 368:407.
23. G Cammarota et coll. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent Clostridium difficile infection. Aliment Pharmacol Ther 2015; 41:835.
24. JR Allegretti et coll. Risk factors that predict the failure of multiple fecal microbiota transplantations for Clostridioides difficile infection. Dig Dis Sci 2021; 66:213.
25. MH Wilcox et coll. Bezlotoxumab for prevention of recurrent Clostridium difficile infection. N Engl J Med 2017; 376:305.
26. Bezlotoxumab (Zinplava) pour prévenir les infections récidivantes à Clostridium difficile. Lettre Médicale 2017; 41:1.
27. NN Pettit et coll. Risk factors for systemic vancomycin exposure following administration of oral vancomycin for the treatment of Clostridium difficile infection. Pharmacotherapy 2015; 35:119.

28. FDA. Important safety alert regarding use of fecal microbiota for transplantation and risk of serious adverse reactions due to transmission of multi-drug resistant organisms. June 13, 2019. Accessible à : <https://bit.ly/3INJIMo>. Consulté le 13 août 2021.
29. FDA. Update to March 12, 2020 safety alert regarding use of fecal microbiota for transplantation and risk of serious adverse events likely due to transmission of pathogenic organisms. March 13, 2020. Accessible à : <https://bit.ly/3ltqZW7>. Consulté le 13 août 2021.
30. FDA. Safety alert regarding use of fecal microbiota for transplantation and additional safety protections pertaining to SARS-CoV-2 and COVID-19. March 23, 2020. Accessible à : <https://bit.ly/3rV0oQ>. Consulté le 13 août 2021.
31. 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](http://medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf).
32. RL Woosley et KA Romero. QT drugs list. Accessible à : [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org). Consulté le 13 août 2021.
33. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Fidaxomicin. [Updated 2021 May 17]. Accessible à : <https://bit.ly/3A4My3p>. Consulté le 13 août 2021.
34. O Sheehy et coll. The use of metronidazole during pregnancy: a review of evidence. Curr Drug Saf 2015; 10:170.
35. KL Hyrich et SMM Verstappen. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. Rheumatology (Oxford) 2014; 53:1377.

## ▶ Ibrexafungerp (Brexafemme) contre la candidose vulvovaginale

La FDA a homologué l'ibrexafungerp (*Brexafemme* – Scynexis; non homologué au Canada), le premier antifongique de la classe des triterpénoïdes, pour le traitement oral de la candidose vulvovaginale chez les femmes ayant déjà eu leurs premières règles.

**CANDIDOSE VULVOVAGINALE** – La candidose vulvovaginale est généralement causée par *Candida albicans*. D'autres espèces de *Candida* sont détectées dans 10 à 20 % des candidoses vulvovaginales récidivantes et sont moins sensibles au traitement standard. La résistance aux antifongiques azolés augmente également chez *C. albicans*.

**TRAITEMENT STANDARD** – Le traitement d'une première candidose vulvovaginale non compliquée par un azolé intravaginal soulage les symptômes et produit des cultures négatives dans 80 à 90 % des cas. Un grand nombre de ces produits sont en vente libre (voir le Tableau 3). Une dose unique de fluconazole oral (*Diflucan One* et génériques; *Diflucan* et génériques aux É.-U.) est également efficace et peut être utilisée pour le traitement de la candidose vulvovaginale chez les patientes non enceintes. Dans les cas modérés à sévères, certains cliniciens répètent la dose de fluconazole oral toutes les 48 heures jusqu'à un total de 3 doses.

Les récurrences sont fréquentes et sont souvent traitées avec succès à l'aide du même schéma thérapeutique que pour le premier épisode. Dans les cas de récurrences fréquentes, le traitement d'induction par un azolé intravaginal pendant 7 à 14 jours ou 3 doses de fluconazole oral (150 mg aux jours 1, 4 et 7), suivi d'un schéma suppressif par fluconazole oral à raison de 150 mg une fois par semaine pendant 6 mois est recommandé.

### Points clés : Ibrexafungerp (*Brexafemme*)

- ▶ Premier antifongique de la classe des triterpénoïdes à être homologué par la FDA pour le traitement oral de la candidose vulvovaginale.
- ▶ Non homologué au Canada.
- ▶ Le traitement d'un jour consiste en deux doses de 300 mg (deux comprimés à 150 mg) prises à intervalle de 12 heures.
- ▶ Actif *in vitro* contre plusieurs espèces de *Candida*, y compris les souches résistantes au fluconazole.
- ▶ Dans les études cliniques menées auprès de patientes atteintes de candidose vulvovaginale, l'ibrexafungerp était associé à un taux supérieur de réponse clinique complète par rapport au placebo.
- ▶ Les effets indésirables gastro-intestinaux sont fréquents et des interactions avec les inducteurs et inhibiteurs du CYP3A4 sont possibles.
- ▶ Ce médicament est contre-indiqué pendant la grossesse.
- ▶ Le prix du traitement d'un jour est de 475 \$ US.

La candidose vulvovaginale récidivante causée par des *Candida* non *albicans* ou résistants aux azolés est traitée par 600 mg d'acide borique en gélules (disponibles dans les pharmacies spécialisées) par voie intravaginale une fois par jour pendant 3 semaines<sup>1</sup>.

**ACTIVITÉ ANTIFONGIQUE** – L'ibrexafungerp a montré avoir une activité clinique contre *C. albicans* et est actif *in vitro* contre d'autres espèces de *Candida* (p. ex. *C. glabrata*, *C. auris*, *C. lusitanae* et *C. krusei*), y compris la plupart des souches résistantes au fluconazole<sup>2</sup>.

**MODE D'ACTION** – L'ibrexafungerp inhibe la glucane-synthase, une enzyme qui intervient dans la formation des parois cellulaires des champignons. Son mode d'action est semblable à celui des échinocandines (p. ex. la caspofongine), mais la structure chimique de l'ibrexafungerp est différente et il se lie à des sites différents sur l'enzyme<sup>3</sup>. Le spectre d'activité des échinocandines contre *Candida* et *Aspergillus* spp. est large, mais seules des préparations parentérales sont commercialisées.

**ÉTUDES CLINIQUES** – Pour homologuer l'ibrexafungerp, la FDA s'est basée sur 2 études de conception semblable (VANISH-303 et VANISH-306; dont une seule a été publiée) totalisant 568 femmes non enceintes, ayant eu leurs premières règles, atteintes de candidose vulvovaginale et avec culture positive pour *Candida*<sup>4</sup>. Les patientes ont été réparties aléatoirement à 2 doses de 300 mg d'ibrexafungerp ou d'un placebo à intervalle de 12 heures. La disparition complète des signes et symptômes au test de guérison entre les jours 8 et 14 (paramètre d'évaluation

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Antifongique triterpénoïde
Présentation	Comprimés à 150 mg
Voie d'administration	Orale
Métabolisme	Hydroxylation par le CYP3A4
C <sub>max</sub>	629 ng/mL (après un repas)
T <sub>max</sub>	4-6 heures
Demi-vie d'élimination	20 heures
Excrétion	Selles (90 %, dont 51 % sous forme inchangée); urine (1 %)

principal) a été observée chez un nombre significativement plus élevé de femmes sous l'ibrexafungerp que de femmes sous le placebo. Aussi, les femmes sous l'ibrexafungerp avaient significativement plus tendance à obtenir une culture négative à la visite du test de guérison et une réponse clinique complète au suivi aux jours 21 à 29 (voir le Tableau 2).

Dans l'étude VANISH-303, 19 patientes du groupe ibrexafungerp et 13 du groupe placebo étaient atteintes de candidose vulvovaginale à *Candida* non albicans. Parmi ces patientes, le taux de disparition complète des signes et symptômes à la visite du test de guérison au jour 11 était de 42,1 % dans le groupe ibrexafungerp et de 30,8 % dans le groupe placebo<sup>5</sup>.

Aucune étude n'a comparé l'ibrexafungerp à d'autres antifongiques pour le traitement de la candidose vulvovaginale.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Dans les études VANISH, les effets indésirables les plus fréquents liés à l'ibrexafungerp étaient diarrhée (16,7 %), nausées (11,9 %), douleur abdominale (11,4 %), étourdissements (3,3 %) et vomissements (2,0 %).

Tableau 2. Résultats des études cliniques sur l'ibrexafungerp

Traitement <sup>1</sup>	RCC <sup>2</sup> au TG (jours 8-14) <sup>3</sup>	Culture négative au TG (jours 8-14) <sup>4</sup>	RCC <sup>2</sup> au suivi (jours 21-29) <sup>4</sup>
<b>VANISH-303<sup>5</sup></b>			
Ibrexafungerp (n = 190)	50,0 %*	49,5 %*	59,5 %*
Placebo (n = 100)	28,0 %	19,0 %	44,0 %
<b>VANISH-306<sup>6</sup></b>			
Ibrexafungerp (n = 189)	63,5 %*	58,7 %*	72,5 %*
Placebo (n = 89)	44,9 %	29,2 %	49,4 %

\*Différence statistiquement significative c. placebo. RCC : réponse clinique complète; TG : test de guérison.

1. Les patientes ont été réparties aléatoirement à 2 doses de 300 mg d'ibrexafungerp ou d'un placebo à intervalle de 12 heures.
2. Définie comme la disparition complète des signes et symptômes vulvovaginaux.
3. Paramètre d'évaluation principal.
4. Un paramètre d'évaluation secondaire.
5. JR Schwebke et coll. Am J Obstet Gynecol 2020; 223:964.
6. Les résultats sont résumés sur la notice d'emballage.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** – L'ibrexafungerp est un substrat du CYP3A4 et du transporteur de médicaments glycoprotéine P. L'administration concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A pourrait accroître

Tableau 3. Quelques médicaments contre la candidose vulvovaginale

Médicament	Présentation	Posologie habituelle	Coût aux É.-U. <sup>1</sup>	Coût au Canada <sup>8</sup>
<b>Orale</b>				
Ibrexafungerp <sup>2</sup> – <i>Brexafemme</i> (Scynexis)	co. à 150 mg	300 mg PO toutes les 12 h x 2 doses (total de 600 mg)	475,00 \$	N.H.C.
Fluconazole <sup>2</sup> – générique <i>Diflucan One<sup>9</sup></i> ; <i>Diflucan</i> aux É.-U. (Pfizer)	co. à 150 mg	150 mg PO une fois	3,70 60,30	3,90 \$ 14,60
<b>Vaginale<sup>3</sup></b>				
Butoconazole <sup>2</sup> – <i>Gynazole 1</i> (Perrigo)	crème à 2 %	5 g intravaginal une fois	108,30	N.H.C.
<b>Clotrimazole<sup>4</sup> –</b>				
<i>Gyne-Lotrimin-3</i> (Taro)	crème à 2 % <sup>5</sup>	100 mg intravaginal 1 f.p.j. x 3 jours	7,50	N.H.C.
<i>Gyne-Lotrimin</i>	crème à 1 % <sup>5</sup>	50 mg intravaginal 1 f.p.j. x 7 jours	6,00	N.H.C.
<i>Canesten Combi 3 jours</i> (Bayer)	co. vaginal à 200 mg <sup>11</sup>	200 mg intravaginal 1 f.p.j. x 3 jours	N.D.	15,30
<i>Canesten Combi 1 jour</i> (Bayer)	co. vaginal à 500 mg <sup>11</sup>	500 mg intravaginal une fois	N.D.	15,60
<i>Canesten 6 jours</i> (Bayer)	crème interne à 1 %	1 applicateur intravaginal 1 f.p.j. x 6 jours	N.D.	13,70
<i>Canesten 3 jours</i> (Bayer)	crème interne à 2 %	1 applicateur intravaginal 1 f.p.j. x 3 jours	N.D.	14,00
<i>Canesten 1 jour</i> (Bayer)	crème interne à 10 %	1 applicateur (5 g) intravaginal une fois	N.D.	14,20
<b>Miconazole<sup>4</sup> –</b>				
<i>Monistat 1 Combo</i> ; <i>Monistat 1</i> aux É.-U. (Insight)	ovule vaginal de 1200 mg <sup>6</sup>	1200 mg intravaginal une fois	15,00	14,70
<i>Monistat 3 Duopak</i>	ovule vaginal de 400 mg <sup>6</sup> crème à 4 %	400 mg intravaginal 1 f.p.j. x 3 jours	N.D.	14,70
<i>Monistat 3</i>	ovule de 200 mg <sup>6</sup> crème à 4 % <sup>6</sup>	200 mg intravaginal 1 f.p.j. x 3 jours 5 g intravaginal 1 f.p.j. x 3 jours	13,90 13,20	12,90 12,90
<i>Monistat 7</i>	crème à 2 % <sup>6</sup>	100 mg intravaginal 1 f.p.j. x 7 jours	8,40	12,90
<i>Monistat 7 Duopak</i>	ovule vaginal de 100 mg <sup>6</sup>	100 mg intravaginal 1 f.p.j. x 7 jours	N.D.	14,70
<i>Vagistat 3</i> (Combe)	ovule vaginal de 200 mg <sup>6</sup>	200 mg intravaginal 1 f.p.j. x 3 jours	11,00 <sup>7</sup>	N.H.C.
<i>Vagistat 7</i>	crème à 2 % <sup>6</sup>	100 mg intravaginal 1 f.p.j. x 7 jours	9,00 <sup>7</sup>	N.H.C.
<b>Terconazole<sup>2</sup> – générique</b>				
	crème à 0,4 %	50 g intravaginal 1 f.p.j. x 7 jours <sup>13</sup>	36,00	28,60
	crème à 0,8 % <sup>12</sup>	50 g intravaginal 1 f.p.j. x 3 jours	36,00	N.H.C.
	suppositoire vaginal de 80 mg <sup>12</sup>	80 mg intravaginal 1 f.p.j. x 3 jours	81,60	N.H.C.
<b>Tioconazole<sup>4</sup> – <i>Vagistat 1</i> (Combe)</b>	onguent à 6,5 %	300 mg intravaginal une fois	12,00 <sup>7</sup>	N.H.C.

N.H.C. : non homologué au Canada; f.p.j. : fois par jour; N.D. : non commercialisé aux États-Unis

1. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un cycle de traitement; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly 5 août 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. [www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy](http://www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy).
2. Sur ordonnance seulement.
3. Habituellement administré au coucher. Les crèmes et les ovules sont à base d'huile et peuvent fragiliser les condoms en latex et les diaphragmes.
4. En vente libre et en préparations génériques.
5. La même crème peut être appliquée deux fois par jour pendant jusqu'à 7 jours pour traiter les démangeaisons et l'irritation de la peau à l'extérieur du vagin.
6. Conditionné dans une trousse qui contient également un tube de crème de miconazole à 2 % pouvant être appliquée deux fois par jour pendant jusqu'à 7 jours sur la peau irritée et prurigineuse à l'extérieur du vagin.
7. Prix pour un cycle de traitement selon target.com.
8. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un cycle de traitement en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, août 2021).
9. En vente libre au Canada.
10. Commercialisé au Canada en capsules à 150 mg.
11. Conditionné dans une trousse qui contient également un tube de crème de clotrimazole à 1 % pouvant être appliquée deux fois par jour pendant jusqu'à 7 jours sur la peau irritée et prurigineuse à l'extérieur du vagin.
12. Préparation non commercialisée au Canada.
13. Au Canada, la crème est appliquée sur la peau irritée et prurigineuse à l'extérieur du vagin une fois par jour pendant jusqu'à 7 jours.

les concentrations sériques de l'ibrexafungerp; il est donc recommandé de réduire la dose d'ibrexafungerp. L'administration concomitante avec des inducteurs du CYP3A pourrait significativement réduire les concentrations sériques de l'ibrexafungerp et doit par conséquent être évitée<sup>6</sup>.

**GROSSESSE** – L'emploi d'ibrexafungerp est contre-indiqué pendant la grossesse. De rares malformations sont survenues après l'administration d'ibrexafungerp par voie orale à des lapines gravides.

Les femmes enceintes atteintes de candidose vulvovaginale doivent recevoir un azolé intravaginal. L'emploi de fluconazole pendant la grossesse est lié à un risque accru de fausse-couche et d'anomalies congénitales<sup>7,8</sup>.

**ALLAITEMENT** – Il n'existe pas de données relatives à la présence d'ibrexafungerp dans le lait maternel ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** – Dans les cas de candidose vulvovaginale, la dose recommandée d'ibrexafungerp est de 300 mg (deux comprimés à 150 mg) pris deux fois à intervalle de 12 heures. La dose totale du traitement est de 600 mg. Dans les cas d'administration concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A<sup>6</sup>, la dose recommandée d'ibrexafungerp est de 150 mg pris deux fois à intervalle de 12 heures.

**CONCLUSION** – Dans 2 études cliniques, l'ibrexafungerp oral (*Brexafemme*; non homologué au Canada), le premier antifongique triterpénoïde à recevoir l'homologation de la FDA, pris en 2 doses à intervalle de 12 heures, s'est montré être plus efficace qu'un placebo pour traiter la candidose vulvovaginale. On ignore s'il est plus efficace qu'une dose orale unique de fluconazole (*Diflucan* et génériques). L'ibrexafungerp cause des effets indésirables gastro-intestinaux, a le potentiel d'interagir avec de nombreux autres médicaments, est coûteux et ne peut pas être utilisé chez les femmes enceintes. ■

1. KA Workowski et coll. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021. *MMWR Recomm Rep* 2021; 70:1.
2. A Gamal et coll. Ibrexafungerp, a novel oral triterpenoid antifungal in development: overview of antifungal activity against *Candida glabrata*. *Front Cell Infect Microbiol* 2021; 11:642358.
3. S Jallow et NP Govender. Ibrexafungerp: a first-in-class oral triterpenoid glucan synthase inhibitor. *J Fungi (Basel)* 2021; 7:163.
4. JR Schwebke et coll. Oral ibrexafungerp efficacy and safety in the treatment of vulvovaginal candidiasis: a phase 3, randomized, blinded, study vs. placebo (VANISH-303). *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223:964.
5. N Azie et coll. Phase 3 oral ibrexafungerp study in vulvovaginal candidiasis (VANISH-303): outcomes in non-albicans *Candida* spp. ACOG Virtual Annual Clinical and Scientific Meeting. April 30-May 2, 2021. Accessible à : <https://bit.ly/3CqZoLp>. Consulté le 13 août 2021.
6. 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](http://medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf).
7. D Mølgaard-Nielsen et coll. Association between use of oral fluconazole during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *JAMA* 2016; 315:58.

8. A Bérard et coll. Associations between low- and high-dose oral fluconazole and pregnancy outcomes: 3 nested case-control studies. *CMAJ* 2019; 191:E179.

## ▶ Riloncept (*Arcalyst*) contre la péricardite récidivante

L'antagoniste de l'interleukine-1 (IL-1) riloncept (*Arcalyst* – Kiniksa; non homologué au Canada), disponible depuis des années pour le traitement des syndromes périodiques associés à la cryopyrine, vient de recevoir l'homologation de la FDA pour le traitement de la péricardite récidivante et la prévention des nouvelles récurrences chez les patients de  $\geq 12$  ans. Il s'agit du premier médicament à être homologué dans cette indication. L'antagoniste des récepteurs de l'IL-1 anakinra (*Kineret*), homologué par Santé Canada et la FDA pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, est utilisé hors indication depuis des années pour le traitement de la péricardite récidivante.

**LA MALADIE** – La péricardite est le résultat de causes infectieuses et non infectieuses, notamment des infections virales, la tuberculose, des interventions cardiaques (surtout le pontage aorto-coronarien), des troubles auto-immuns, le cancer du poumon ou du sein et les lymphomes, mais elle est souvent idiopathique. Quelque 20 à 30 % des patients atteints de péricardite aiguë récidiveront une fois, et jusqu'à 50 % de ces patients récidiveront plusieurs fois.

**TRAITEMENT STANDARD** – Le traitement de première intention standard de la péricardite récidivante chez la plupart des patients est la colchicine associée à un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). La prednisone à faible dose associée à la colchicine est souvent utilisée en deuxième intention; les fortes doses de prednisone augmentent le risque de récurrences. L'anakinra et l'azathioprine sont d'autres options. La péricardiectomie est une autre possibilité chez les patients pour lesquels les récurrences sont réfractaires au traitement pharmacologique<sup>1,2</sup>.

**MODE D'ACTION** – Le riloncept bloque la voie de signalisation de l'IL-1 en tenant lieu de récepteur leurre soluble qui se lie à l'IL-1 $\alpha$  et à l'IL-1 $\beta$ , ce qui les empêche d'interagir avec les récepteurs de surface cellulaires et prévient l'auto-inflammation liée à la péricardite récidivante.

**ÉTUDES CLINIQUES** – Pour homologuer le riloncept, la FDA s'est basée sur une étude à double insu (RHAPSODY) menée auprès de 86 patients de  $\geq 12$  ans qui manifestaient des symptômes aigus de péricardite récidivante malgré un traitement standard. Pendant une phase préliminaire de 12 semaines, tous les patients ont reçu une dose unique de 320 mg de riloncept s.c., puis 160 mg s.c. une fois par semaine (4,4 mg/kg une fois, puis 2,2 mg/kg une fois par semaine chez les patients de 12 à 17 ans) et le traitement de fond a été interrompu. Les 61 patients ayant répondu (protéine C-réactive  $\leq 5$  mg/L et douleur nulle ou minime) à la monothérapie par le riloncept pendant la phase préliminaire ont été répartis aléatoirement pour poursuivre le traitement

Tableau 1. Riloncept contre anakinra

Médicament	Riloncept (Arcalyst)	Anakinra (Kineret) <sup>1</sup>
Présentation	flacons à dose unique de 220 mg	seringues préremplies à usage unique de 100 mg/0,67 mL
Posologie habituelle	<p>≥ 18 ans : 320 mg SC une fois<sup>2</sup>, puis 160 mg 1 f.p.s.</p> <p>12-17 ans : 4,4 mg/kg (max. 320 mg)<sup>2</sup> SC une fois, puis 2,2 mg/kg 1 f.p.s.</p>	1-2 mg/kg SC 1 f.p.j. (max. 100 mg/jour)
Coût aux É.-U. <sup>3</sup>	20 000 \$	4864 \$
Coût au Canada <sup>4</sup>	N.H.C.	1580,70 \$

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

- Non homologué par Santé Canada ou la FDA pour le traitement ou la prévention de la péricardite récidivante.
- La dose de 320 mg s'administre en 2 injections de 160 mg à des endroits différents.
- 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 à la posologie habituelle la plus faible chez un adulte de 70 kg; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly 5 août 2021. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2021. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- 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 à la posologie habituelle la plus faible chez un adulte de 70 kg en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, août 2021).

par le riloncept ou passer à un placebo une fois par semaine pendant une médiane de 9 mois; la péricardite a récidivé chez 7 % des patients ayant poursuivi le traitement par le riloncept contre 74 % des patients étant passés au placebo<sup>3</sup>. Une étude de prolongation à long terme est en cours.

Aucune étude clinique n'a comparé le riloncept à l'anakinra pour le traitement de la péricardite récidivante.

**EFFETS INDÉSIRABLES** – Des réactions au point d'injection peuvent survenir à l'emploi du riloncept. L'inhibition de l'IL-1 pourrait perturber les réponses immunitaires aux infections. Des réactions d'hypersensibilité sont survenues dans de rares cas.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** – L'utilisation d'un inhibiteur de l'IL-1 avec un inhibiteur du TNF est associée à une incidence accrue d'infections graves. Aucune étude d'interaction médicamenteuse formelle portant sur le riloncept n'a été menée.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** – Le riloncept n'a pas été étudié chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Il a causé des anomalies congénitales chez le singe et la mortalité chez les souris à des doses 3 à 6 fois plus fortes que la dose recommandée chez l'humain.

Il n'existe pas de données relatives à la présence de riloncept dans le lait maternel ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait.

**CONCLUSION** – L'antagoniste de l'IL-1 riloncept (Arcalyst; non homologué au Canada) semble être très efficace pour le traitement de la péricardite récidivante et la prévention de nouvelles récurrences. Il est réservé aux patients qui présentent des récurrences réfractaires au traitement à base de colchicine, employé depuis beaucoup plus longtemps et qui est beaucoup moins coûteux. Reste à comparer le riloncept à l'anakinra (Kineret), un antagoniste des récepteurs de l'IL-1 considérablement moins coûteux utilisé hors indication depuis des années pour le traitement de la péricardite récidivante. ■

- JG Chiabrando et coll. Management of acute and recurrent pericarditis: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 2020; 75:76.
- PC Cremer et coll. Complicated pericarditis: understanding risk factors and pathophysiology to inform imaging and treatment. J Am Coll Cardiol 2016; 68:2311.
- AL Klein et coll. Phase 3 trial of interleukin-1 trap riloncept in recurrent pericarditis. N Engl J Med 2021; 384:31.

**PRÉSIDENT:** Mark Abramowicz, M.D.; **VICE-PRÉSIDENT/DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA RÉDACTION :** Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School; **RÉDACTRICE EN CHEF :** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.; **RÉDACTEURS ADJOINTS:** Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, M.L.S., 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 INTÉRIEURE:** 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](http://medicalletter.org/cme-program)

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

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

- ▶ **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 1632.

**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. Successful completion of the post-test is required to earn AAPA Category 1 CME credit. Successful completion is defined as a cumulative score of at least 70 percent correct.

**ACPE:** The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education. This exam is acceptable for 2.0 hour(s) of knowledge-based continuing education credit (0.2 CEU).

**AOA:** This activity, being ACCME (AMA) accredited, is acceptable for Category 2-B credit by the **American Osteopathic Association (AOA)**.

The **American Nurses Credentialing Center (ANCC)** and the **American Academy of Nurse Practitioners (AANP)** accept *AMA PRA Category 1 Credit™* from organizations accredited by the ACCME.

**Physicians in Canada:** Members of **The College of Family Physicians of Canada** are eligible to receive Mainpro-M1 credits (equivalent to AAFP Prescribed credits) as per our reciprocal agreement with the American Academy of Family Physicians.

#### 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:

Cynthia Covey has disclosed that her spouse is employed by a company that has pharmaceutical companies as clients and his work relates to the development of marketing materials for companies such as Merck and BMS.  
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 management of patients with *Clostridioides difficile* infection, including those with initial infection and recurrence(s) of disease.
2. Review the efficacy and safety of ibrexafungerp (*Brexafemme*) for treatment of vulvovaginal candidiasis.
3. Review the efficacy and safety of rilonacept (*Arcalyst*) for treatment and prevention of recurrent pericarditis.

#### 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](mailto:custserv@medicalletter.org)

Questions on next page

# The Medical Letter®

## Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS PAGE

To earn credit, go to: [medicalletter.org/CMEstatus](https://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 1632 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #41-50 in Comprehensive Activity #85, available January 2022)

#### Treatment of *Clostridioides difficile* Infection

1. A 57-year-old man presents with an initial episode of nonfulminant *Clostridioides difficile* infection (CDI) following a recent hospitalization. He weighs 100 kg, his serum creatinine is 1.7 mg/dL, and his WBC count is 20,000 cells/mL. Which of the following regimens would be appropriate for treatment of CDI in this patient?
  - a. vancomycin 1 g rectally q12h x 14 days
  - b. fidaxomicin 200 mg PO bid x 10 days
  - c. metronidazole 250 mg PO q8h x 10 days
  - d. rifaximin 400 mg PO tid x 10 days
2. Which of the following is true regarding treatment of nonfulminant CDI?
  - a. sustained response rates are higher with oral vancomycin than with fidaxomicin
  - b. clinical response rates are higher with oral vancomycin than with metronidazole
  - c. sustained response rates are higher with metronidazole than with fidaxomicin
  - d. clinical response rates are higher with rifaximin than with oral vancomycin
3. Which of the following is a reasonable choice for treatment of a first nonfulminant CDI recurrence in an adult who received standard-dose oral vancomycin for the initial episode?
  - a. a second course of standard-dose oral vancomycin
  - b. IV metronidazole
  - c. standard-dose fidaxomicin
  - d. rifaximin
4. Which of the following statements about the use of bezlotoxumab is true?
  - a. it reduces the risk of CDI recurrence
  - b. it has been associated with a decreased risk of hospital readmission
  - c. it is given as a single IV dose in addition to antibacterial therapy
  - d. all of the above
5. Which of the following could increase the risk for systemic exposure to oral vancomycin?
  - a. long treatment duration
  - b. renal impairment
  - c. severe CDI
  - d. all of the above

6. Metallic taste, seizures, and neuropathy can occur with use of:
  - a. fidaxomicin
  - b. vancomycin
  - c. metronidazole
  - d. rifaximin
7. Which of the following drugs used to treat CDI can increase serum concentrations of warfarin?
  - a. fidaxomicin
  - b. vancomycin
  - c. metronidazole
  - d. all of the above

#### Ibrexafungerp (*Brexafemme*) for Vulvovaginal Candidiasis

8. Ibrexafungerp is a substrate of:
  - a. CYP2D6
  - b. CYP3A4
  - c. P-glycoprotein
  - d. both b and c
9. Which of the following statements about the use of ibrexafungerp is true?
  - a. a complete regimen consists of 2 oral doses taken 12 hours apart
  - b. in clinical trials, it produced complete clinical response rates of 80-90% at test-of-cure
  - c. it is considered safe for use during pregnancy
  - d. all of the above

#### Rilonacept (*Arcalyst*) for Recurrent Pericarditis

10. Which of the following statements about the use of rilonacept is true?
  - a. it is administered subcutaneously once weekly
  - b. it significantly reduced recurrences of pericarditis compared to placebo in the RHAPSODY trial
  - c. it may interfere with immune responses to infection
  - d. all of the above