

The Medical Letter®

On Drugs and Therapeutics

Edition Française

Vol. 40 N° 17 (ML USA N° 1551)

10 août 2018

Egalement dans ce numéro :

Deux nouveaux médicaments pour traiter le glaucome.....	p. 131
Baricitinib pour traiter la polyarthrite rhumatoïde.....	p. 133
<i>Firvanq</i> – Solution orale de vancomycine.....	p. 135
Correction.....	p. 136

Loféxidine pour le sevrage des opioïdes

La FDA des Etats-Unis a approuvé la loféxidine (Lucemyra – USA; non commercialisé – F, CH, B), un agoniste alpha2 à action centrale, pour le traitement des symptômes de sevrage chez les adultes interrompant brusquement l'usage des opioïdes. Disponible au Royaume-Unis depuis 1992, la loféxidine est le premier médicament non opioïde homologué aux Etats-Unis pour traiter les symptômes de sevrage des opioïdes. La clonidine (Catapressan – F, B; Catapresan – CH), un autre agoniste alpha2 à action centrale, est utilisé hors indication (*off-label*) dans ce but depuis de nombreuses années.

TRAITEMENT STANDARD – La buprénorphine (Subutex et autres – F, CH, B), un agoniste partiel des opioïdes, est le médicament de choix pour le traitement du sevrage des opioïdes chez la plupart des patients.¹ Son efficacité est comparable à celle de la méthadone (Methadone AP-HP – F; Kétalgine et autres – CH; Mephenon – B), un agoniste complet, mais elle est plus sûre et peut être utilisée en dehors d'un programme de traitement ambulatoire enregistré. La clonidine est moins efficace que la méthadone ou la buprénorphine; elle est le plus utile comme adjuvant à un agoniste des opioïdes ou comme autre possibilité de traitement dans les institutions où l'utilisation d'un agoniste des opioïdes est interdite. La clonidine peut atténuer les symptômes de sevrage liés à l'hyperactivité noradrénergique, tels que les troubles gastro-intestinaux, l'hyperhidrose, l'anxiété et l'irritabilité, mais elle peut provoquer une hypotension et une bradycardie graves dose-dépendantes. Les antiémétiques et les anti diarrhéiques sont aussi utilisés en complément pour traiter les symptômes gastro-intestinaux.

PHARMACOLOGIE

Classe	Agoniste alpha2 à action centrale
Voie d'administration	Orale
Formulation	Comprimés à 0,18 mg
Cmax	3 heures
Métabolisme	Hépatique, principalement par le CYP2D6
Elimination	Urine (93,5%); fèces (0,92%)
Demi-vie	~12 heures

La prise en charge des symptômes de sevrage des opioïdes sans traitement d'entretien associé du trouble de consommation d'opioïdes n'est pas recommandée.²

ESSAIS CLINIQUES – L'homologation de la loféxidine par la FDA était basée sur les résultats de deux études randomisées en double aveugle (l'une publiée, l'autre résumée sur la notice insérée dans l'emballage) portant sur un total de 866 adultes physiquement dépendants d'un opioïde à courte durée d'action et hospitalisés pour la prise en charge d'un syndrome de sevrage. Dans les deux études, la loféxidine a significativement amélioré les scores SOWS-Gossop (*Subjective Opiate Withdrawal Scale*) et les taux de rétention en traitement comparativement au placebo (voir tableau ci-dessous).³

Les comparaisons directes entre la clonidine et la loféxidine sont peu nombreuses. Dans une revue Cochrane, aucune différence d'efficacité entre les deux médicaments n'a été mise en évidence.⁴

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans les études cliniques, une hypotension, une hypotension orthostatique, une bradycardie, des étourdissements, une somnolence, une sédation, une sécheresse buccale et

Résultats des études cliniques avec la loféxidine

Traitement ¹	Score moyen SOWS-Gossop ^{2,3}	Taux d'achèvement ³
Gorodetzky CW, et al. (5 jours⁴; n = 264)⁵		
Loféxidine 2,88 mg/jour	7,0	49%
Placebo	8,9	33%
NCT01863186 (7 jours⁴; n = 602)⁶		
Loféxidine 2,88 mg/jour	6,1	40%
Loféxidine 2,16 mg/jour	6,5	41%
Placebo	8,8	28%

1. Les patients ont aussi pu utiliser plusieurs autres médicaments comme traitement adjuvant des symptômes de sevrage.
2. L'échelle SOWS-Gossop, complétée par les patients, fournit une évaluation de la sévérité des symptômes avec des scores allant de 0 à 30; un score plus élevé indique une plus grande sévérité.
3. $p < 0,05$ pour toutes les mesures du groupe loféxidine vs placebo.
4. Durée du traitement hospitalier en double aveugle.
5. Gorodetzky CW, et al. Drug Alcohol Depend 2017;176:79.
6. Non publiée, résumée sur la notice insérée dans l'emballage.

EDITOR IN CHIEF: Mark Abramowicz, M.D. EXECUTIVE EDITOR: Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School. EDITOR: Jean-Marie Pflomm, Pharm.D. ASSISTANT EDITORS, DRUG INFORMATION: Susan M. Daron, Pharm.D., Corinne E. Zanone, Pharm.D. CONSULTING EDITORS: Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D. CONTRIBUTING EDITORS: Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; Jules Hirsch, M.D., Rockefeller University; David N. Juurlink, BPhm, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Hans Meinertz, M.D., University Hospital, Copenhagen; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; F. Estelle R. Simons, M.D., University of Manitoba; Jordan W. Smoller, M.D., Sc.D., 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., Weil Medical College of Cornell University. SENIOR ASSOCIATE EDITORS: Donna Goodstein, Amy Faucard. ASSOCIATE EDITOR: Cynthia Macapagal Covey. EDITORIAL FELLOW: Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School. MANAGING EDITOR: Susie Wong. ASSISTANT MANAGING EDITOR: Liz Donohue. PRODUCTION COORDINATOR: Cheryl Brown. EXECUTIVE DIRECTOR OF SALES: Gene Carbone. FULFILLMENT & SYSTEMS MANAGER: Cristine Romatowski. DIRECTOR OF MARKETING COMMUNICATIONS: Joanne F. Valentino. VICE PRESIDENT AND PUBLISHER: Yosef Wissner-Levy. Founded 1959 by Arthur Kallet and Harold Aaron, M.D. Copyright® 2018. The Medical Letter, Inc. (ISSN 0025 – 732X). TRADUCTION ET ADAPTATION DE L'ÉDITION FRANÇAISE: Dr Pierre-Alain Plan, Grandson.

Quelques médicaments pour traiter les symptômes de sevrage des opioïdes

Médicaments	Formes galéniques et dosages	Posologie adulte habituelle	Coût ¹		
			France €	Suisse CHF (€)	Belgique €
Opioïdes					
Buprénorphine Subutex et autres – F, CH, B	Comprimés sublinguaux sécables à : F, CH : 0,4, 2 et 8 mg B : 2 et 8 mg	8-16 mg 1 x/jour ²	ND	46.10 (40.09)	23.30
Buprénorphine/naloxone Bunavail – USA; non commercialisé dans cette forme galénique – F, CH, B	Film buccal à 2,1/0,3, 4,2/0,7 et 6,3/1 mg	4,2/0,7-8,4/1,4 mg 1 x/jour ²	–	–	–
Suboxone – F, CH, B	Comprimés sublinguaux à 2/0,5 et 8/2 mg	8/2-16/4 mg 1 x/jour ²	ND	46.10 (40.09)	26.90
Méthadone Methadone AP-HP – F; Kétalgine et autres – CH; Mephenon – B	F : gélules à 1, 5, 10, 20 et 40 mg Solution buvable ³ à 1,33 mg/ml CH : comprimés à 1, 5, 10, 20 et 40 mg Solution buvable ³ à 1, 2, 5 et 10 mg/ml B : comprimés sécables à 5 mg	20-30 mg 1x/jour ⁴	ND	ND	8.17 ⁵
Agonistes alpha2 à action centrale					
Clonidine ⁶ Catapressan – F, B; Catapresan – CH	Comprimés sécables à 0,15 mg	0,15-0,3 mg toutes les 6-8 heures ⁷	2.50	ND	2.82
Clonidine en patchs transdermiques hebdomadaires Catapres-TTS – USA; non commercialisé – F, CH, B	Patchs à 0,1, 0,2 et 0,3 mg/24 h	Voir note 8	–	–	–
Loféxidine Lucentis – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés pelliculés à 0,18 mg	0,54 mg 4 x/jour ⁷	–	–	–

Ce tableau reflète l'édition américaine du *Medical Letter* et ne constitue pas nécessairement une revue exhaustive de toutes les préparations disponibles en Europe francophone.

ND: non disponible. Le prix n'est pas fixe du fait d'accords spécifiques entre les partenaires.

- Prix pour 1 semaine de traitement à la posologie initiale habituelle la plus faible. Taux de change: 1 € = 1.15 CHF.
- Pour empêcher la survenue de symptômes de sevrage sévères, le traitement ne doit pas être commencé avant que le patient n'éprouve des symptômes légers à modérés (score à l'échelle *Clinical Opiate Withdrawal Scale* ~11-12).
- Pour réduire le risque de détournement de médicament, la formulation liquide, diluée dans de l'eau colorée ou du jus de fruits, est généralement utilisée dans les programmes de traitement.
- Certains métaboliseurs rapides des CYP peuvent nécessiter une administration plus fréquente.
- Coût des comprimés à 20 mg.
- Non approuvée par la FDA dans cette indication.
- Peut être utilisé comme médicament de première ligne ou comme un complément à la buprénorphine ou à la méthadone.
- Les patchs de clonidine ne doivent pas être utilisés pour commencer le traitement, car les concentrations sériques thérapeutiques de la clonidine sont atteintes seulement après 3 jours.

des élévations rebond de la tension artérielle sont survenus significativement plus souvent avec la loféxidine que dans le groupe placebo. Les femmes recevant 2,88 mg/jour de loféxidine (4 comprimés 4 fois par jour) étaient davantage susceptibles que les hommes prenant la même dose d'interrompre le traitement en raison d'une bradycardie ou d'une hypotension orthostatique. La loféxidine semble induire moins d'hypotension que la clonidine.⁴

Les agonistes alpha2 à action centrale peuvent provoquer des syncopes; les patients ambulatoires prenant la loféxidine doivent être capables de détecter eux-mêmes la survenue d'une hypotension, d'une hypotension orthostatique et d'une bradycardie. Si de tels symptômes surviennent, la dose suivante de loféxidine doit être réduite, retardée ou sautée. Cependant, un arrêt brusque de la loféxidine peut provoquer une hypertension rebond marquée.

La loféxidine allonge l'intervalle QT. Les troubles électrolytiques doivent être corrigés avant le début du traitement; une surveillance de l'ECG pendant le traitement est recommandée chez les patients avec une insuffisance cardiaque congestive, une bradyarythmie ou une insuffisance hépatique ou rénale. La loféxidine ne doit pas être utilisée chez les patients avec une insuffisance coronarienne sévère, un infarctus myocardique récent, un syndrome congénital du QT long, une maladie cérébrovasculaire ou une bradycardie marquée.

Les mauvais métaboliseurs du CYP2D6 recevant la loféxidine peuvent présenter un risque augmenté d'effets indésirables.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – La loféxidine ne doit pas être utilisée en même temps que d'autres médicaments bradycardisants ou hypotenseurs. Une surveillance de l'ECG pendant le

traitement est recommandée pour les patients recevant la loféxidine en concomitance avec d'autres médicaments qui allongent l'intervalle QT,⁵ comme la méthadone. La paroxétine (Deroxat et autres – F, CH; Seroxat et autres – B), un inhibiteur puissant du CYP2D6, augmente l'exposition à la loféxidine de 28%; les patients qui prennent un inhibiteur du CYP2D6⁶ avec la loféxidine doivent être surveillés de près pour détecter une hypotension orthostatique et une bradycardie.

GROSSESSE ET LACTATION – La loféxidine n'a pas été étudiée chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Dans les études chez les animaux, des doses de loféxidine plus faibles que les doses recommandées chez l'homme ont été associées à une réduction du taux de reproduction ainsi qu'à une toxicité fœtale et maternelle. L'effet de la loféxidine sur la fertilité des mâles n'a pas été suffisamment étudié chez les animaux.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – L'utilisation de la loféxidine est approuvée par la FDA jusqu'à 14 jours. La dose initiale recommandée est de 3 comprimés à 0,18 mg administrés quatre fois par jour, à intervalles de 5-6 heures. Si nécessaire, le dosage peut être augmenté à 4 comprimés quatre fois par jour. Après la phase maximale du syndrome de sevrage (habituellement les 5-7 jours suivant la dernière prise d'opioïde), la dose de loféxidine peut être progressivement réduite, généralement d'un comprimé par dose, tous les 1 à 2 jours. Le dosage maximum de la loféxidine chez les patients avec une clairance de la créatinine (ClCr) ≥ 30 et < 90 ml/minute ou une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) est de 2 comprimés quatre fois par jour; chez les patients avec une ClCr < 30 ml/minute ou une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), elle est d'un comprimé quatre fois par jour.

CONCLUSION – La lofexidine, un agoniste alpha2 à action centrale, est le premier médicament non opioïde homologué par la FDA pour la prise en charge des symptômes de sevrage des opioïdes. Elle semble avoir une efficacité similaire et provoquer moins d'hypotension que la clonidine, un autre agoniste alpha2 à action centrale utilisée hors indication depuis de nombreuses années, mais elle est bien plus coûteuse. La buprénorphine reste le médicament de choix pour le traitement du syndrome de sevrage chez la plupart des patients.

Références

1. Management of opioid withdrawal symptoms. *Med Lett Drugs Ther* 2018;60 (in press).
2. Médicaments pour traiter le trouble de consommation d'opioïdes. *Med Lett Drugs Ther*, édition française 2017;39:103.
3. Gorodetzky CW, et al. A phase III, randomized, multi-center, double blind, placebo controlled study of safety and efficacy of lofexidine for relief of symptoms in individuals undergoing inpatient opioid withdrawal. *Drug Alcohol Depend* 2017;176:79.
4. Gowing L, et al. Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;5:CD002024.
5. Woosley RL, Romero KA. QT drugs list. Accessible à: www.crediblemeds.org. Consulté le 3 juillet 2018.
6. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2017 September 18 (epub). Accessible à: www.medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.

Deux nouveaux médicaments pour traiter le glaucome

La FDA des Etats-Unis a approuvé deux médicaments ophtalmiques pour abaisser la pression intraoculaire (PIO) chez les patients avec un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire: le latanoprostène bunod (Vyzulta – USA; non commercialisé – F, CH, B), un analogue modifié des prostaglandines, et le nétarsudil (Rhopressa – USA; non commercialisé – F, CH, B), le premier inhibiteur de la rho-kinase homologué aux Etats-Unis.

TRAITEMENT STANDARD – Un **analogue des prostaglandines** comme le latanoprost (Xalatan et autres – F, CH, B) est généralement le médicament de choix pour le traitement initial du glaucome. Appliqués une fois par jour le soir, les analogues des prostaglandines abaissent typiquement la PIO de 25 à 30% durant la nuit et le jour suivant. Ils sont généralement bien tolérés et provoquent peu, voire pas du tout, d'effets généraux.

Les **bêta-bloquants topiques** comme le timolol (Timoptol et autres – F, B; Timoptic et autres – CH) sont aussi fréquemment utilisés; ils abaissent la PIO de 20 à 25% en administration unquotidienne ou biquotidienne, mais leur emploi comme traitement de première ligne est limité en raison d'effets indésirables généraux tels que fatigue, étourdissements, bradycardie et masquage des hypoglycémies; ils peuvent aussi bloquer l'effet des agonistes bêta2 utilisés pour le traitement de l'asthme ou de la BPCO.

Les **inhibiteurs de l'anhydrase carbonique topiques** comme le dorzolamide (Trusopt et autres – F, CH; Trusopt – B), abaissent typiquement la PIO de 15 à 20% tout au long du jour et de la nuit. Ils sont généralement utilisés comme traitement de deuxième ou troisième ligne.

La brimonidine (Alphagan et autres – F; Alphagan et autre – CH: Alphagan – B), un **agoniste alpha2 sélectif**, abaisse généralement la PIO de 15 à 20% pendant le jour, mais pas durant la nuit. Des effets indésirables oculaires comme une hyperhémie, des brûlures, une sensation de corps étranger et des allergies sont fréquents et peuvent être difficilement tolérables. Les formulations de brimonidine sans chlorure de benzalkonium semblent être tout aussi efficaces et seraient mieux tolérées. La formulation à 0,1% du médicament est mieux tolérée que les concentrations plus élevées.

De nombreux patients avec un glaucome nécessiteront éventuellement un **traitement combiné** avec au moins deux médicaments. L'association de médicaments possédant un mécanisme d'action différent peut permettre une plus grande réduction de la PIO qu'une monothérapie, mais les effets indésirables peuvent aussi être additifs. L'utilisation de combinaisons commerciales est plus pratique que l'instillation individuelle de deux médicaments (voir le tableau de la page suivante).¹

MÉCANISME D'ACTION – Le **latanoprostène bunod** est métabolisé en acide de latanoprost et mononitrate de butanédiol, tous deux réduisant la PIO par des mécanismes différents. Le latanoprost augmente l'efflux uvéoscléral d'humeur aqueuse par remodelage des matrices extracellulaires. On pense que le butanédiol, un donneur d'acide nitrique, augmente l'efflux d'humeur aqueuse en causant le relâchement du réseau trabéculaire et du canal de Schlemm.²

Le **nétarsudil** inhibe le transporteur de la noradrénaline. Il diminue la résistance à l'efflux du réseau trabéculaire en modifiant le

cytosquelette et l'adhésion focale dans les cellules du réseau trabéculaire, diminue la production de l'humeur aqueuse ainsi que la pression veineuse épisclérale et augmente l'efflux de l'humeur aqueuse.³

ESSAIS CLINIQUES – L'homologation du **latanoprostène bunod** par la FDA était basée sur les résultats de deux études randomisées de non-infériorité, menées en double insu chez des patients avec un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire.^{4,5} Dans les deux études, les patients ont reçu le latanoprostène bunod à 0,024% une fois par jour le soir ou le timolol à 0,5% deux fois par jour. Après 3 mois, la PIO était inférieure de 0,4 à 1,4 mmHg dans le groupe traité avec le latanoprostène bunod en comparaison du timolol, une différence statistiquement significative (voir tableau ci-dessous).⁶

Résultats des études cliniques avec le latanoprostène bunod

	Latanoprostène bunod à 0,024%	Timolol à 0,5%
LUNAR¹	(n=278)	(n=136)
PIO lors de l'inclusion ²	26,6 mmHg	26,4 mmHg
PIO à 3 mois ²	18,1 mmHg	19,3 mmHg
PIO ≤ 18 mmHg ³	17,7 %	11,1 %
Réduction de la PIO ≥ 25%	31,0%	18,5%
APOLLO⁴	(n=284)	(n=133)
PIO lors de l'inclusion ²	26,7 mmHg	26,5 mmHg
PIO à 3 mois ²	18,1 mmHg	19,4 mmHg
PIO ≤ 18 mmHg ³	22,9%	11,3%
Réduction de la PIO ≥ 25%	34,9%	19,5%

PIO: pression intraoculaire

1. Medeiros FA, et al. *Am J Ophthalmol* 2016;168:250.
2. PIO diurne. Moyenne des mesures effectuées à 8h00, 12h00 et 16h00 lors de la visite du 3^e mois.
3. Lors de toutes les mesures.
4. Weinreb RN, et al. *Ophthalmology* 2016;123:965.

Dans une étude de détermination de dose chez 413 patients (VOYAGER), la PIO diurne à 28 jours était inférieure de 1,23 mmHg avec le latanoprostène bunod à 0,024% une fois par jour qu'avec le latanoprost à 0,005% une fois par jour, une différence statistiquement significative. Au jour 29, > 24 heures après l'arrêt du traitement, la PIO diurne était toujours inférieure chez les patients qui avaient reçu le latanoprostène bunod en comparaison de ceux traités avec le latanoprost, mais la différence n'était pas statistiquement significative.⁷

L'homologation du **nétarsudil** par la FDA était basée sur les résultats de trois études de non-infériorité randomisées et à double insu (deux publiées, une résumée sur la notice insérée dans l'emballage) chez des patients avec un glaucome à angle ouvert primitif ou une hypertension oculaire. Les patients ont reçu le nétarsudil à 0,02% une fois par jour le soir ou le timolol à 0,5% deux fois par jour. Le nétarsudil s'est montré non inférieur au timolol pour abaisser la PIO à 3 mois parmi les patients avec une PIO < 25 mmHg à l'inclusion, mais il était inférieur au timolol chez ceux dont la PIO initiale se situait entre 25 et < 30 mmHg (voir tableau page 133).⁸

Dans une étude de détermination de dose, randomisée et à double insu chez 224 patients avec un glaucome à angle ouvert ou une hypertension oculaire et une PIO non traitée entre 22 et 36 mmHg,