The Medical Letter®

On Drugs and Therapeutics

Edition Française

Vol. 40 N° 25 (ML USA N° 1559) **30 novembre 2018**

Egalement dans ce numéro :

Plazomycine – Un nouvel antibiotique de la famille des aminoglycosides ..... p. 192
Cannabidiol pour traiter l'épilepsie ..... p. 194

Frémanézumab et galcanézumab pour prévenir les migraines

La FDA des Etats-Unis a approuvé deux antagonistes du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP : *calcitonin gene-related peptide*) s'injectant en sous-cutané pour la prévention des migraines chez les adultes ; il s'agit du frémanézumab-vfrm (Ajovy – USA ; non commercialisé – F, CH, B) et du galcanézumab-gnlm (Emgality – USA ; non commercialisé – F, CH, B). Le frémanézumab et le galcanézumab sont les deuxième et troisième anticorps monoclonaux en injection sous-cutanée ciblant la voie de signalisation du CGRP à recevoir l'homologation de la FDA dans cette indication ; l'érénumab-aooe (Aimovig – CH ; non commercialisé – F, B), qui cible le récepteur du CGRP, était le premier.[1]

PRÉVENTION DES MIGRAINES – Les patients présentant des céphalées migraineuses fréquentes ou sévères, ainsi que ceux qui ne peuvent pas prendre un traitement ponctuel ou n'obtiennent pas une réponse adéquate à celui-ci, sont des candidats au traitement préventif.[2,3]

Les bêtabloquants et les antiépileptiques valproate (Dépakine et autres – F ; Orfiril et autres – CH ; Depakine et autres – B) et topiramate (Epitomax et autres – F ; Topamax et autres – CH, B) sont souvent utilisés pour prévenir les migraines, mais certains patients ne tolèrent pas leurs effets indésirables. Le propranolol (Propranolol Teva– F ; Propranolol Helvepharm – CH ; Propranolol EG – B) et le timolol (Timacor – F ; non commercialisé – CH, B) sont les seuls bêtabloquants approuvés par la FDA dans cette indication, mais le métoprolol (Lopressor et autres – F ; Loprésor et autres – CH ; Lopresor et autres – B), le nadolol (Corgard – F ; non commercialisé – CH, B) et l'aténolol (Tenormine et autres – F ; Tenormin et autres – CH, B) sont efficaces également. Le valproate et le topiramate sont homologués par la FDA pour la prévention des migraines ; 40 à 50 % des patients traités avec l'un ou l'autre de ces médicaments obtiennent une réduction de ≥ 50 % de la fréquence des migraines.

L'amitriptyline (Laroxyl et autre – F ; Limbitrol et autre – CH, Redomex – B), un antidépresseur tricyclique, ainsi que la venlafaxine (Effexor LP et autres – F ; Efexor ER et autres – CH ; Efexor Exel et autres – B) et la duloxétine (Cymbalta et autres – F, CH, B), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRN), se sont montrés efficaces dans certaines études pour prévenir les migraines, mais ils ne sont pas approuvés par la FDA dans cette indication.

Les injections intramusculaires péricrâniennes de toxine botulinique de type A (Botox et autres – F, CH, B) sont approuvées par la FDA pour la prévention des céphalées chez les adultes souffrant de migraines chroniques.[4]

L'érénumab diminue la fréquence des crises chez les patients aux prises avec des migraines épisodiques ou chroniques et peut être efficace lorsque les autres traitements ont échoué.[5] Aucune étude l'ayant directement comparé aux autres médicaments utilisés pour prévenir les migraines n'existe à ce jour.[1]

MÉCANISME D'ACTION – Le CGRP, qui est un puissant vasodilatateur et un neurotransmetteur nociceptif, est largement répandu dans les systèmes nerveux central et périphérique, avec une prévalence particulière dans les ganglions du nerf trijumeaux (ganglions de Gasser). Les taux sériques de CGRP augmentent durant les crises migraineuses et l'injection IV de CGRP a induit des céphalées semblables aux migraines chez les patients avec des antécédents migraineux.[6] Le frémanézumab et le galcanézumab sont des anticorps monoclonaux humanisés qui se lient au CGRP et l'empêchent de se fixer à son récepteur.

Pharmacologie

	Frémanézumab	Galcanézumab
Classe	Antagoniste du CGRP	Antagoniste du CGRP
Formulation	Seringues à usage unique contenant 225 mg dans 1,5 ml de solution	Stylos et seringues à usage unique contenant 120 mg dans 1 ml de solution
Voie d'administration	Sous-cutanée	Sous-cutanée
Métabolisme	Protéolyse	Protéolyse
Demi-vie	~31 jours	~27 jours

CGRP : *calcitonin gene-related peptide* : peptide lié au gène de la calcitonine

ESSAIS CLINIQUES – L'homologation du **frémanézumab** par la FDA était basée sur les résultats de deux études de 12 semaines, randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo, l'une chez des adultes avec des migraines épisodiques et l'autre chez des adultes présentant des migraines chroniques.[7,8] L'homologation du **galcanézumab** était basée sur les résultats de trois études randomisées, en double aveugle et contrôlées par placebo ; il s'agit de deux études de 6 mois chez des adultes avec des migraines épisodiques et d'une étude de 3 mois (disponible seulement sous forme de résumé) chez des adultes avec des migraines chroniques.[9-11] Les patients dont la maladie n'avait pas suffisamment répondu à deux (frémanézumab) ou trois (galcanézumab) classes de médicaments pour prévenir les migraines étaient exclus des études, tout comme ceux avec des antécédents significatifs de maladie cardiovasculaire, d'ischémie vasculaire ou d'événements thrombotiques.

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 Carbona.** *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 prévenir les migraines chez l'adulte

Médicaments	Quelques formulations	Posologie adulte habituelle[1]	Coût[2]		
			France €	Suisse CHF (€)	Belgique €
Bêtabloquants					
Métoprolol à libération immédiate[3] Lopressor et autres – F; Loprésor et autres – CH; Lopresor et autres – B	Comprimés pelliculés sécables à 100 mg	100 mg 1-2 ×/jour	2.06	5.70 (4.96)	4.88
Métoprolol à libération prolongée Lopressor LP et autres – F; Loprésor Retard Divitabs et autres – CH; Lopresor Slow et autres – B	Comprimés pelliculés sécables à libération prolongée à 200 mg	100 mg 1-2 ×/jour	6.72	14.30 (12.46)	9.43
Propranolol à libération immédiate Propranolol Accord et autres – F; Inderal et autres – CH, B	Comprimés sécables à 10 et 40 mg	**F**: 40-80 mg 2 ×/jour **CH, B**: 20-80 mg 2 ×/jour	ND	13.90 (12.10)	14.88
Propranolol à libération prolongée Propranolol Teva – F; Propranolol ret Helvepharm – CH; Propranolol EG Retard – B	Gélules à libération prolongée à **F**: 80 et 160 mg **CH, B**: 160 mg	**F**: 80-160 mg 1 ×/jour **CH, B**: 160 mg 1 ×/jour	ND	29.05 (25.26)	11.68
Timolol Timacor – F; non commercialisé – CH, B	Comprimés sécables à 10 mg	10-15 mg 2 ×/jour ou 20 mg 1 ×/jour	8.12	–	–
Antiépileptiques					
Valproate à libération immédiate[4] Dépakine et autres – F; Depakine et autres – B; non commercialisé dans cette forme galénique – CH	**F**: comprimés gastrorésistants à 200 et 500 mg **B**: comprimés gastrorésistants à 150, 300 et 500 mg	**F**: 200-500 mg 2 ×/jour **B**: 150-500 mg 2 ×/jour	4.15	–	5.06
Valproate à libération prolongée Orfiril – CH; non commercialisé dans cette forme galénique – F, B	Gélules retard à 150 et 300 mg Minipack à 500 et 1000 mg	300-1000 mg 1 ×/jour	–	12.21 (10.62)	–
Divalproex sodique[4] Dépakine Chrono LP et autres – F; Depakine Chrono – CH, B	Comprimés pelliculés sécables à libération prolongée à: **F, B**: 500 mg; **CH:** 300 et 500 mg	**F, B**: 500-1000 mg 1 ×/jour **CH**: 300-1000 mg 1 ×/jour	8.32	14.25 (12.39)	7.24
Topiramate à libération immédiate Epitomax et autres – F; Topamax et autres – CH, B	**F**: gélules à 15, 25 et 50 mg, comprimés pelliculés à 50, 100 et 200 mg; **CH:** gélules à 15 et 50 mg, comprimés pelliculés à 25, 50, 100 et 200 mg; **B**: gélules à 15, 25 et 50 mg, comprimés pelliculés à 25, 50 et 100 mg	50 mg 2 ×/jour[5]	ND	59.85 (52.04)	22.81
Topiramate à libération prolongée Qudexy XR – USA; non commercialisé – F, CH, B Trokendi XR – USA; non commercialisé – F, CH, B	Capsules à 25, 50, 100, 150 et 200 mg Capsules à 25, 50, 100 et 200 mg	100 mg 1 ×/jour	– –	– –	– –
Antidépresseur tricyclique[3]					
Amitriptyline à **libération immédiate** Laroxyl et autre – F; Redomex – B; non commercialisé dans cette forme galénique – CH	**F, B**: Comprimés pelliculés à 25 et 50 mg	25-150 mg 1 ×/jour	ND	–	2.37
Amitriptyline à libération prolongée Saroten Retard – CH; non commercialisé – F, B	Gélules à libération prolongée à 25 et 50 mg	25-100 mg 1 ×/jour	–	7.80 (7.09)	–
Inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (IRSN)[3]					
Venlafaxine à libération immédiate Générique – USA; non commercialisé – F, CH, B	Comprimés à 25, 37,5, 50, 75 et 100 mg	25-50 mg 3 ×/jour	–	–	–
Venlafaxine à libération prolongée Effexor LP et autres – F; Efexor ER et autres – CH; Efexor Exel et autres – B	Gélules à: **F**: 37,5 et 75 mg; **CH, B**: 37,5, 75 et 150 mg	75-150 mg 1 ×/jour	8.80	50.30 (43.74)	11.01
Duloxétine Cymbalta et autres – F, CH, B	Gélules gastrorésistantes à 30 et 60 mg	30-120 mg 1 ×/jour	8.79	50.30 (43.74)	16.60

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.

1. Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.
2. Prix pour un traitement de 30 jours à la posologie la plus faible. Taux de change: 1 € = 1.15 CHF.
3. Ces médicaments ne sont pas approuvés par la FDA pour la prévention des migraines. D'autres antidépresseurs tricycliques comme la nortriptyline (Nortrilen – F, B; non commercialisé – CH) et la doxépine (Quitaxon – F; Sinquan – CH; non commercialisé – B) sont également utilisés pour la prévention des migraines, mais les données démontrant leur efficacité sont limitées.
4. Aux Etats-Unis, parmi les différentes formulations orales commercialisées dérivées de l'acide valproïque, seul le divalproex sodique est approuvé par FDA pour la prévention des migraines.
5. La posologie doit être progressivement augmentée selon le schéma suivant pour atteindre 100 mg/jour la 4e semaine: semaine 1: 25 mg le soir; semaine 2: 25 mg matin et soir; semaine 3: 25 mg le matin et 50 mg le soir; semaine 4: 50 mg matin et soir.

Quelques médicaments pour prévenir les migraines chez l'adulte (suite)

Médicaments	Quelques formulations	Posologie adulte habituelle[1]	Coût[2]		
			France €	Suisse CHF (€)	Belgique €
Antagonistes du peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP)[6,7]					
Erénumab–aooe Aimovig – CH ; non commercialisé – F, B	Solution en seringues ou stylos préremplis à usage unique à 70 mg/1 ml	70 mg SC 1×/mois[8]	–	ND	–
Frémanézumab–vfrm Ajovy – USA ; non commercialisé – F, CH, B	Solution en seringues préremplies à usage unique à 225 mg/1,5 ml	225 mg SC 1×/mois ou 675 mg SC tous les 3 mois	–	–	–
Galcanézumab–gnlm Emgality – USA ; non commercialisé – F, CH, B	Solution en seringues ou stylos préremplis à usage unique à 120 mg/1 ml	240 mg SC une fois, puis 120 mg SC 1×/mois	–	–	–
Toxine botulinique de type A (onabotulinumtoxine A)					
Toxine botulinique de type A Botox[9] et autres – F, CH, B	Poudre pour solution injectable **F** : flacons de 50, 100 et 200 U ; **CH, B** : flacons de 100 U	155 unités IM toutes les 12 semaines[10]	UH	ND	368.36[11]

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.

1. Des ajustements posologiques peuvent être nécessaires en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.
2. Prix pour un traitement de 30 jours à la posologie la plus faible. Taux de change : 1 € = 1.15 CHF.
6. L'érénumab cible le récepteur du CGRP. Le frémanézumab et galcanézumab ciblent le CGRP lui-même.
7. Au moment de la publication, l'érénumab et le galcanézumab, mais pas frémanézumab, figuraient sur la liste du gestionnaire de médicaments des grandes pharmacies Express Scripts (http://lab.express–scripts.com/lab/insights/drug–options/new–migraine–care–value–program–taking–on–the–toughest–headaches).
8. Quelques patients peuvent bénéficier d'une posologie de 140 mg 1×/mois administrée en deux injections SC consécutives de 70 mg.
9. *Botox* est approuvé par la FDA pour la prévention de céphalées chez les adultes souffrant de migraines chroniques. *Botox* n'est pas interchangeable avec d'autres préparations de toxine botulinique.
10. La dose totale de 155 unités doit être répartie sur 31 sites de 7 régions musculaires de la tête et du cou (des informations détaillées sont disponibles sur la notice insérée dans l'emballage).
11. Prix du traitement pour 12 semaines (un flacon de 200 U ou deux flacons de 100 U).

Résultats des études cliniques

FRÉMANÉZUMAB

Traitement	Réduction moyenne des JMM[1,2]	Réduction de ≥50% des JMM[2,3]
Etude 1 (migraines épisodiques[4] ; 12 semaines ; n = 875)[5]		
Frémanézumab 675 mg une fois	3,4	44%
Frémanézumab 225 mg toutes les 4 semaines	3,7	48%
Placebo	2,2	28%
Etude 2 (migraines chroniques[6] ; 12 semaines ; n = 1130)[7]		
Frémanézumab 675 mg une fois	4,3	38%
Frémanézumab 225 mg toutes les 4 semaines[8]	4,6	41%
Placebo	2,5	18%

GALCANÉZUMAB

Traitement	Réduction moyenne des JMM[1,2]	Réduction de ≥50% des JMM[2,3]
EVOLVE-1 (migraines épisodiques ;[4] 6 mois ; n = 858)[9]		
Galcanézumab 120 mg une fois par mois[10]	4,7	62%
Galcanézumab 240 mg une fois par mois[11]	4,6	61%
Placebo	2,8	39%
EVOLVE-2 (migraines épisodiques[4] ; 6 mois ; n = 915)[12]		
Galcanézumab 120 mg une fois par mois[10]	4,3	59%
Galcanézumab 240 mg une fois par mois[11]	4,2	57%
Placebo	2,3	36%
REGAIN (migraines chroniques[6] ; 3 mois ; n = 1113)[13]		
Galcanézumab 120 mg une fois par mois[10]	4,8	28%
Galcanézumab 240 mg une fois par mois[11]	4,6	ND
Placebo	2,7	15%

JMM = jours de migraine par 28 jours (frémanézumab), ou jours de migraine par mois (galcanézumab) ; ND = résultat non disponible.

1. Réduction moyenne (méthode des moindres carrés).
2. $p < 0,05$ pour toutes les comparaisons vs placebo.
3. Pourcentage de patients ayant obtenu une réduction de ≥50% de la fréquence des migraines par rapport aux valeurs à l'inclusion.
4. Définies comme 4 à 14 JMM.
5. Moyenne à l'inclusion : 9,1 JMM. Dodick DW, et al. JAMA 2018 ;319 :1999.
6. Définies comme ≥15 jours de céphalées par mois, y compris ≥8 JMM.
7. Moyenne à l'inclusion : 16,1 JMM. Silberstein SD, et al. N Engl J Med 2017 ;377 :2113.
8. Les patients ont reçu une dose d'attaque initiale de 675 mg.
9. Moyenne à l'inclusion : 9,2 JMM. Stauffer VL, et al. JAMA Neurol 2018 ;75 :1080.
10. Les patients ont reçu une dose d'attaque initiale de 240 mg.
11. Dosage non homologué par la FDA.
12. Moyenne à l'inclusion : 9,2 JMM. Skljarevski V, et al. Cephalalgia 2018 ;38 :1442.
13. Moyenne à l'inclusion : 19,4 JMM. Detke HC, et al. Cephalalgia 2017 ;37(1S) :338.

Dans toutes les études, la réduction de la fréquence des migraines a été significativement plus importante avec le traitement actif en comparaison du placebo. Les patients qui ont reçu le traitement actif étaient également significativement plus susceptibles que ceux du groupe placebo d'obtenir une diminution de ≥50% de la fréquence des migraines par rapport aux valeurs relevées à l'inclusion (voir tableau page 191).

Une analyse de sous-groupes effectuée à postériori des études avec le galcanézumab (disponible seulement sous forme de résumé) a montré que le médicament réduisait la fréquence des migraines chez les patients dont la maladie n'avait pas répondu à deux autres classes de médicaments pour prévenir les migraines.[12]

EFFETS INDÉSIRABLES – Dans les études cliniques, l'incidence des réactions au point d'injection, telles que douleur et érythème, était modestement plus élevée avec le frémanézumab et le galcanézumab en comparaison du placebo. Des réactions d'hypersensibilité, y compris certaines survenues plusieurs jours ou semaines après l'injection, ont été rapportées avec les deux médicaments. Des anticorps dirigés contre les médicaments et une activité neutralisante associée ont été détectés à l'emploi des deux produits, mais on ne sait pas si cela a un impact sur l'efficacité ou la sécurité d'emploi des médicaments.

La suppression du CGRP pourrait théoriquement augmenter le risque d'événements ischémiques cardiovasculaires ou cérébrovasculaires graves.[13]

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Il n'existe pas d'étude adéquate avec le frémanézumab ou le galcanézumab chez les femmes enceintes. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les petits de rates et de lapines portantes exposées à des taux de médicaments plus élevés que ceux obtenus avec les doses recommandées chez l'homme. Le frémanézumab et le galcanézumab ont des longues demi-vies; chez les femmes qui deviennent enceintes pendant le traitement, l'exposition du fœtus peut persister après l'arrêt de l'un ou l'autre médicament. Les migraines elles-mêmes représentent un facteur de risque de complications vasculaires de la grossesse telles que la prééclampsie.[14]

Il n'existe pas de données relatives à la présence du frémanézumab ou du galcanézumab dans le lait maternel, ni sur leurs effets sur l'allaitement ou la production du lait.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – *Ajovy* est fourni en seringues préremplies à dose unique contenant 225 mg de frémanézumab dans 1,5 ml de solution. Le dosage recommandé est de 225 mg SC une fois par mois ou 675 mg (3 injections consécutives) SC tous les 3 mois. Le frémanézumab doit être injecté au niveau de l'abdomen, des cuisses ou des bras; les patients traités trimestriellement peuvent utiliser la même région corporelle pour les 3 injections, mais pas exactement au même endroit. Le médicament doit être conservé au réfrigérateur; avant l'administration, il doit reposer à température ambiante, à l'abri du rayonnement solaire direct, pendant ≥30 minutes (mais pas ≥24 heures).

Emgality est fourni en stylos et seringues préremplis contenant 120 mg de galcanézumab dans 1 ml de solution. Le dosage recommandé est de 240 mg (2 injections consécutives) SC une fois, puis de 120 mg SC une fois par mois. La galcanézumab doit être injecté dans l'abdomen, les cuisses, les fesses ou les bras; les deux doses d'attaque peuvent être administrées dans la même région corporelle mais pas exactement au même endroit. Le médicament doit être conservé au réfrigérateur; avant l'administration, il doit reposer à température ambiante, à l'abri du rayonnement solaire direct, pendant ≥30 minutes (mais pas ≥7 jours).

CONCLUSION – Dans des études cliniques à court terme, le frémanézumab-vfrm et le galcanézumab-gnlm, des antagonistes du CGRP s'administrant en injections sous-cutanées, se sont montrés plus efficaces qu'un placebo pour prévenir les céphalées migraineuses chez des adultes présentant des migraines épisodiques ou chroniques et ont été généralement bien tolérés. Ces médicaments n'ont pas été comparés aux autres traitements préventifs des migraines, pour la plupart disponibles sous forme de génériques par voie orale, et leur efficacité ainsi que leur sécurité d'emploi à long terme sont inconnues. Ils peuvent être efficaces lorsque les autres traitements ont échoué.

Références

1. Erénumab pour prévenir les migraines. Med Lett Drugs Ther, édition française 2018;40:114.
2. Silberstein SD, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology 2012;78:1337.
3. Loder E, et al. The 2012 AHS/AAN guidelines for prevention of episodic migraine: a summary and comparison with other recent clinical practice guidelines. Headache 2012;52:930.
4. Médicaments pour traiter la migraine. Med Lett Drugs Ther, édition française 2017;39:43.
5. Reuter U, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. Lancet 2018 October 22 (epub).
6. Bigal ME, et al. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine current understanding and state of development. Headache 2013;53:1230.
7. Dodick DW, et al. Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. JAMA 2018;319:1999.
8. Silberstein SD, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. N Engl J Med 2017;377:2113.
9. Stauffer VL, et al. Evaluation of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. JAMA Neurol 2018;75:1080.
10. Skljarevski V, et al. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia 2018;38:1442.
11. Detke HC, et al. A phase 3 placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic migraine: results from the 3-month double-blind treatment phase of the REGAIN study. Cephalalgia 2017;37(1S):338.
12. Zhang Q, et al. Efficacy of galcanezumab in patients who failed to respond to preventives previously: results from EVOLVE-1, EVOLVE-2 and REGAIN studies. Neurology 2018; 90(15 Suppl):S20.004.
13. MaassenVanDenBrink A, et al. Wiping out CGRP: potential cardiovascular risks. Trends Pharmacol Sci 2016;37:779.
14. Negro A, et al. Headache and pregnancy: a systematic review. J Headache Pain 2017;18:106.

Plazomycine – Un nouvel antibiotique de la famille des aminoglycosides

La FDA des Etats-Unis a approuvé la plazomycine (Zemdri – USA; non commercialisée – F, CH, B), un nouvel antibiotique de la famille des aminoglycosides, pour le traitement IV des adultes présentant des infections des voies urinaires compliquées (IVUc). La plazomycine est active contre les entérobactéries multirésistantes, y compris les souches résistantes à d'autres aminoglycosides.

TRAITEMENT STANDARD DES IVUc – Les IVUc (pyurie avec un pathogène documenté dans l'urine ou le sang, associée à des signes d'infection générale) surviennent typiquement chez les patients avec des comorbidités telles qu'une sonde urinaire à demeure. La pyélonéphrite est considérée comme une IVUc. Généralement, les IVUc sont causées par des bacilles Gram négatifs incluant *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* et *Pseudomonas aeruginosa*. Une fluoroquinolone orale comme la ciprofloxacine (Ciflox et autres – F; Ciproxine et autres – CH, B) ou la lévofloxacine (Tavanic et autres – F, CH, B) est généralement utilisée pour traiter ces infections chez les patients ambulatoires, mais les résistances à ces médicaments ont augmenté ces dernières années. Chez les patients hospitalisés, un traitement parentéral empirique avec le céfépime (Axépime et autres – F; Cefepime Sandoz et autre – CH; Maxipime est autres – B), une céphalosporine de troisième génération comme la ceftriaxone (Rocéphine et autres – F; Rocephin et autres – CH; Rocephine et autres – B), une fluoroquinolone, la combinaison pipéracilline/tazobactame (Tazocilline et autres – F; Tazobac et autres – CH; Pipéracilline/tazobactam Sandoz et autres – B) ou un carbapénème est généralement recommandé. Les aminoglycosides ne sont pas recommandés de routine pour traiter les IVUc en raison de leur tendance à induire des effets indésirables graves, en particulier une néphrotoxicité et une ototoxicité.

AMINOGLYCOSIDES – La gentamycine (Gentamicine Panpharma – F; Gentamicine B. Brown et autres – B; non commercialisé – CH), la tobramycine (Nebcine – F; Obracin – CH, B) et l'amikacine (Amikacine Mylan et autre – F; Amikin – CH; Amukin – B) sont les aminoglycosides à action générale les plus fréquemment utilisés. Ces médicaments sont principalement utilisés en complément d'une bêtalactamine ou comme solution de rechange chez les patients qui ne tolèrent pas les bêtalactamines ou les fluoroquinolones, pour le traitement empirique des infections graves probablement causées par des pathogènes Gram négatifs. Ils sont aussi utilisés à faibles doses avec une bêtalactamine pour traiter l'endocardite à entérocoques. Les aminoglycosides sont généralement utilisés à court terme en raison de leur toxicité potentielle.