

▼: médicament soumis à une surveillance particulière et pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

- **L'empagliflozine (Jardiance®▼**; chapitre 5.1.9.) est un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) au niveau rénal, tout comme la canagliflozine (Invonkana®, voir Folia de janvier 2015). L'effet hypoglycémiant repose sur une diminution de la réabsorption rénale du glucose, provoquant une glucosurie. Les gliflozines sont utilisées dans le diabète de type 2, en monothérapie ou en association à d'autres antidiabétiques. Leur effet sur les complications du diabète n'est pas connu. Les effets indésirables des gliflozines consistent surtout en des infections urinaires, des candidoses vulvo-vaginales, des troubles gastro-intestinaux, une polyurie avec risque de déshydratation et d'hypotension. Des cas d'acidocétose diabétique ont été rapportés récemment chez des patients traités par des gliflozines [voir p. 72 dans ce numéro des Folia], ce qui incite davantage encore à la prudence chez les patients à risque de déplétion volémique ou avec une diminution de la fonction rénale. Tenant compte de l'efficacité limitée des gliflozines sur le taux d'HbA1c, des incertitudes quant à leur innocuité et de l'expérience encore limitée, les gliflozines ne sont pas des antidiabétiques de premier choix.¹

- Le **daclatasvir (Daklinza®▼**; chapitre 11.4.4.) est un nouvel antiviral proposé dans le traitement de l'hépatite C. Il s'agit d'un inhibiteur de la protéine virale NS5A qui est utilisé en association à d'autres antiviraux (p. ex. peginterféron alpha, ribavi-

rine, sofosbuvir). Les effets indésirables du daclatasvir consistent essentiellement en de la fatigue, des céphalées et des nausées. Le daclatasvir est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp, ainsi qu'un inhibiteur de la P-gp, ce qui expose à des interactions (voir tableau Ib et Id dans l'Introduction du Répertoire). Comme avec les autres antiviraux spécifiques contre l'hépatite C, des résultats encourageants au niveau de réponse virologique ont été rapportés dans le cadre d'études cliniques (taux d'éradication > 90% en association avec le sofosbuvir) mais les effets indésirables à long terme de telles associations antivirales sont encore peu connus. Vu l'expérience encore limitée et son coût très élevé, la place du daclatasvir est, comme celle des autres antiviraux contre l'hépatite C, encore très restreinte.² [Voir aussi Folia de septembre 2014]

- **α-Rix-Tetra®** et **Fluenz Tetra®▼** (chapitre 12.1.1.5.) sont deux nouveaux **vaccins tétravalents contre l'influenza**, c.-à-d. qu'ils contiennent une deuxième composante du virus de l'influenza de type B. **α-Rix-Tetra®** est un vaccin inactivé pour injection intramusculaire. **Fluenz tetra®** est un vaccin vivant atténué pour administration intranasale chez des enfants appartenant à des groupes à risque. Il existe peu d'arguments pour privilégier un vaccin tétravalent dans la situation belge, certainement chez l'adulte. En ce qui concerne la composition des vaccins influenza pour la saison 2015-2016, et pour la place des vaccins tétravalents par rapport aux vaccins

1 *Pharma Selecta* 2015, 5 via www.pharmaselecta.nl

2 *La Revue Prescrire* 2014; 34:757-765

trivalents, nous vous renvoyons à l'article sur l'influenza paru dans les Folia de juillet 2015.

- Le **peginterféron bêta 1a (Plegri-dy®▼)**; chapitre 12.3.2.9.) est une forme pégylée d'interféron bêta 1a proposée dans le traitement de fond de la sclérose en plaques avec alternance de poussées et de rémissions. Par rapport à la forme non pégylée, l'interféron bêta 1a pégylé, (c.-à-d. conjugué à une molécule de polyéthylène glycol), a une plus longue durée de demi-vie, ce qui permet une administration moins fréquente à raison d'une injection sous-cutanée toutes les deux semaines. Les effets indésirables du peginterféron bêta 1a sont comparables à ceux des autres interférons et consistent surtout en une sensibilité accrue aux infections, des troubles généraux (syndrome grippal, fatigue), des réactions au site d'injection, des troubles neurologiques, des troubles gastro-intestinaux, des douleurs musculo-squelettiques. L'efficacité du peginterféron bêta 1a sur le taux de poussées a été démontrée dans des études comparatives par rapport au placebo, mais on ne dispose pas de données comparatives par rapport à l'interféron bêta non pégylé. Comme avec les autres immunomodulateurs utilisés dans la sclérose en plaques, aucun effet sur la progression de la maladie n'a été démontré avec le peginterféron bêta 1a.³ [Voir aussi chapitre 10.14. dans le Répertoire].

- L'**anakinra (Kineret®▼)**; chapitre 12.3.2.16.), un inhibiteur du récepteur de l'interleukine 1, est un immunosuppresseur proposé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde en association au méthotrexate

chez les patients ne répondant pas suffisamment au méthotrexate seul. L'anakinra est déjà commercialisé depuis plusieurs années dans d'autres pays européens. L'anakinra est administré par voie sous-cutanée à raison d'une injection par jour. Des réactions au site d'injection sont très fréquentes. L'anakinra présente en outre les mêmes effets indésirables et contre-indications que les autres immunosuppresseurs. Les immunosuppresseurs peuvent être utiles chez certains patients ne répondant pas aux inducteurs de rémission (DMARD ou *disease modifying antirheumatic drugs*). Il n'est cependant pas prouvé que l'anakinra apporte une plus-value en termes d'efficacité, d'innocuité ou de facilité d'usage par rapport à d'autres antirhumatismaux tels que les inhibiteurs du TNF⁴

- L'**ibrutinib (Imbruvica®▼)**; chapitre 13.7.) est un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), une enzyme impliquée dans la croissance des cellules B normales et anormales. Il est utilisé dans certaines formes de leucémie lymphoïde chronique et de lymphomes à cellules du manteau. Les principaux effets indésirables de l'ibrutinib consistent en: allongement de l'intervalle QT, pneumonie, hémorragies, troubles hématologiques, troubles gastro-intestinaux et douleurs musculo-squelettiques.⁵

- La spécialité **Alvesco®** est retirée du marché, et il n'existe plus de spécialité à base de **ciclésionide**. Le ciclésionide est un corticostéroïde qui était proposé en inhalation dans le traitement de l'asthme persistant.

- La spécialité **Cardiphar®** contenant **80 mg d'acide acétylsalicylique** sous forme d'une préparation non gastro-résistante

3 www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14093_PLEGRIDY_PIS_INS_Avis2_CT14093.pdf

4 *Australian Prescriber* 2004; 27:160-1; *La Revue Prescrire* 2003; 23:577; *Pharma Selecta* 2002; 18:105-7

5 *Pharma Selecta* 2015 (mei) nr 6; *Australian Prescriber* 26 June 2015

est retirée du marché. L'acide acétylsalicylique à 80 mg est encore disponible sous forme de comprimés gastro-résistants (Asa-flow®).

- Une pénurie possible d'approvisionnement des **vaccins contre l'hépatite A**

Havrix® et **Havrix Junior®** avait été signalée dans les Folia de mars 2015. La firme GSK a fait savoir que Havrix® est à nouveau disponible, mais que l'approvisionnement pour Havrix Junior® est encore limité.

Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

RISQUE D'ACIDOCÉTOSE DIABÉTIQUE AVEC LES GLIFLOZINES

[Déjà paru dans la rubrique « Bon à savoir » sur notre site Web le 19/06/15]

Les gliflozines (canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine, syn. inhibiteurs du co-transporteur sodium-glucose de type 2 ou SGLT2) représentent une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux. Les gliflozines exercent leur effet hypoglycémiant en inhibant la réabsorption du glucose au niveau rénal, provoquant ainsi une glucosurie et une diurèse osmotique. La canagliflozine (Invokana®) et l'empagliflozine (Jardiance®) sont actuellement commercialisées en Belgique [voir "Informations récentes" dans ce numéro, Folia de janvier 2015 et chapitre 5.1.9. dans le Répertoire].

Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) vient d'entamer une réévaluation des gliflozines suite à la notification après commercialisation d'une centaine de cas d'acidocétose survenus en Union européenne chez des patients traités par une gliflozine¹. La *Food and Drug Administration* (FDA) américaine avait déjà formulé un avertissement à ce sujet il y a un mois².

L'acidocétose est une complication grave du diabète de type 1, moins souvent du diabète de type 2, qui nécessite presque toujours une hospitalisation urgente. Une acidocétose survient en cas de carence en insuline et de production de corps cétoniques consécutive à la métabolisation des graisses. Le risque d'acidocétose est accru en cas d'hypovolémie et de diminution de la fonction rénale. Les symptômes d'acidocétose consistent en des difficultés respiratoires, de la confusion, des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une perte d'appétit et une fatigue inhabituelle. Bien que l'acidocétose diabétique s'accompagne habituellement d'une glycémie très élevée, un certain nombre de cas d'acidocétose rapportés avec les gliflozines sont survenus avec une glycémie seulement modérément élevée, ce qui peut en retarder le diagnostic et la prise en charge. Les médecins ont reçu une *Dear Doctor Letter* des firmes commercialisant les produits les informant de ce risque et de la façon de prendre en charge l'acidocétose diabétique.

1 EMA/390062/2015 via www.ema.europa.eu

2 www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm446994.htm