

## ARTICLES

**Influenza 2017 - 2018**

Pour la saison 2017-2018, comme lors de la saison précédente, on ne dispose que pour les jeunes enfants, d'arguments cliniquement pertinents incitant à préférer un vaccin tétravalent contre l'influenza à un vaccin trivalent contre l'influenza. On ne dispose pas de données d'études fiables pour pouvoir évaluer correctement l'impact de la vaccination des personnes actives dans le secteur des soins de santé. Des données provenant d'une étude néerlandaise aident à mieux évaluer l'efficacité du vaccin contre l'influenza.

## BON A SAVOIR

**Canagliflozine dans le diabète de type 2 : effet favorable sur certains critères d'évaluation cardio-vasculaires mais risque accru d'amputation au niveau des membres inférieurs**

## INFORMATIONS RECENTES: juillet 2017

**Nouveautés en oncologie**

- alectinib (Alecensa®)
- ramucirumab (Cyramza®)

**Suppressions**

- aliskirène (Rasilez®, Rasilez HCT®)
- zafirlukast (Accolate®)
- rétigabine (Trobalt®)
- prométhazine (Phenergan®)
- vaccin diphtérie – tétanos (Tedivax pro Adulto®)

## PHARMACOVIGILANCE

**La canagliflozine (et les autres gliflozines) et le risque d'amputation au niveau des membres inférieurs****Ce mois-ci dans les Folia**

Dans ce numéro des Folia paraît comme chaque année un article sur la vaccination contre l'influenza. Une question importante à ce sujet est de savoir comment choisir entre un vaccin trivalent et un vaccin tétravalent. Les autorités flamandes ont choisi de mettre gratuitement à disposition le vaccin trivalent pour les résidents de maisons de repos et de soins reconnues en Flandre. Les arguments pour ce choix n'ont pas été communiqués aux médecins qui prennent en charge la vaccination de leurs propres patients. A titre informatif, aucun vaccin contre l'influenza n'est distribué gratuitement par la Fédération Wallonie-Bruxelles suivant un circuit propre pour les résidents des maisons de repos et de soins.

Une évaluation scientifique rigoureuse de l'impact clinique éventuel d'une différence d'efficacité intervient pourtant dans le choix d'un vaccin spécifique contre l'influenza pour un patient donné.

De même, les arguments pour recommander la vaccination contre l'influenza chez les personnes actives dans le secteur des soins de santé, ne sont souvent pas considérés de manière suffisamment critique dans les communications à ce sujet. Il n'est effectivement pas facile de reconnaître les incertitudes et de communiquer à leur sujet, en particulier face parfois à une forte conviction basée sur l'intuition ou sur des arguments indirects.

## Influenza 2017 - 2018

- Pour la saison 2017-2018, deux vaccins tétravalents et un vaccin trivalent contre l'influenza seront disponibles ; ce sont tous des vaccins « inactivés ». Chez l'adolescent et l'adulte, il n'y a pas d'arguments cliniques pertinents pour privilégier un vaccin trivalent ou un vaccin tétravalent; chez l'enfant, un vaccin tétravalent est à préférer. La vaccination doit être effectuée en priorité chez les personnes présentant un risque de complications.

- En Belgique et ailleurs, la vaccination contre l'influenza est recommandée chez les personnes qui sont actives dans le secteur des soins de santé, avec comme principal objectif de protéger les patients vulnérables. Selon deux analyses récentes, les preuves étayant cette recommandation ne sont pas solides. Les données actuelles sont d'une part insuffisantes pour imposer une vaccination obligatoire au personnel soignant, mais d'autre part elles ne permettent pas non plus de rejeter les initiatives encourageant la vaccination volontaire.

- Une étude néerlandaise conclut que le type de virus circulant dominant et l'adéquation avec les souches vaccinales constituent des facteurs déterminants pour l'efficacité du vaccin contre l'influenza. Une adéquation n'était présente que dans 4 des 11 saisons examinées dans cette étude, avec durant ces saisons une efficacité de 40 %.

### Composition et spécialités des vaccins contre l'influenza 2017-2018

Pour la saison grippale 2017-2018, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recommande la composition suivante.

#### *Vaccins trivalents contre l'influenza*

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 ou une souche apparentée
- A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2) ou une souche apparentée
- B/Brisbane/60/2008 ou une souche apparentée (appelée « Ligne Victoria B »)

#### *Vaccins tétravalents contre l'influenza*

En plus des trois composantes des vaccins trivalents

- B/Pukhet/3073/2013 ou une souche apparentée (appelée "ligne B-Yamagata").

Par rapport à la saison grippale 2016-2017, la souche de la composante H1N1 a été adaptée ; les autres composantes sont inchangées. Toutes les spécialités (à base de virus influenza inactivé) répondent aux normes de l'OMS pour 2017-2018. Il s'agit des spécialités suivantes.

- Vaccin trivalent : Influvac S®.

- Vaccins tétravalents : α-RIX-Tetra®, Vaxigrip Tetra®.

Ces vaccins seront mentionnés sur notre site Web lors de la mise à jour d'août 2017.

Lorsque le médecin mentionne sur la prescription "Vaccin contre l'influenza" ou "Vaccin contre la grippe" au lieu d'un nom de spécialité, le pharmacien peut délivrer soit l'un des vaccins tétravalents soit le vaccin trivalent.

### Vaccin trivalent ou tétravalent ?

- Chez l'adolescent et l'adulte, il n'y a pas d'arguments cliniques pertinents pour privilégier un vaccin trivalent ou un vaccin tétravalent. Les deux types de vaccins offrent une protection équivalente contre l'influenza A, le type le plus dangereux chez l'adulte.
- Chez l'enfant, il y a toutefois des arguments qui incitent à choisir un vaccin tétravalent : chez l'enfant, l'impact clinique de l'infection par le virus de l'influenza B est plus important que chez l'adulte, et les enfants n'ont pas encore (ou presque pas) eu de contact avec l'influenza de type B, et ils n'ont donc pas encore développé d'immunité contre l'influenza de type B.
- Dans son avis pour la saison grippale 2017-2018, le Conseil Supérieur de la Santé n'exprime pas clairement une préférence dans le choix entre un vaccin trivalent ou un vaccin tétravalent, sauf qu'un vaccin tétravalent est recommandé pour les enfants de plus de 3 ans appartenant aux groupes à risque et pour les femmes enceintes.

- La recommandation du CSS de n'utiliser les vaccins tétravalents qu'à partir de l'âge de 3 ans repose sur l'information fournie dans les RCP des vaccins α-Rix-Tetra® et Vaxigrip Tetra®: on y mentionne que la sécurité et l'efficacité chez les enfants de moins de 3 ans n'ont pas été établies. Dans le RCP du vaccin trivalent, on mentionne qu'il peut être utilisé à partir de l'âge de 6 mois, et que « chez les enfants de 6 mois à 35 mois, les données cliniques sont limitées ». D'un point de vue scientifique, il n'y a pas d'arguments évidents pour penser que, chez les enfants en très bas âge, les vaccins tétravalents soient moins sûrs que les vaccins trivalents. Dans des études sur d'autres vaccins tétravalents, non commercialisés en Belgique (dont certains peuvent, selon le RCP, être utilisés dès l'âge de 6 mois), on a constaté peu de différences en termes d'innocuité par rapport aux vaccins trivalents, sinon une légère augmentation des réactions au site d'injection avec le vaccin tétravalent (Source: Centers for Disease Control and Prevention, Etats-Unis, sur [www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6505a1.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6505a1.htm)).

- La recommandation d'utiliser de préférence un vaccin tétravalent également chez la femme enceinte se base sur l'hypothèse que la vaccination de la femme enceinte confère une protection chez le nouveau-né (voir à ce sujet aussi les Folia de novembre 2013 « Vaccination contre la grippe chez les femmes enceintes »).

## Vaccination prioritaire des groupes à risque

La vaccination doit se faire prioritairement dans les groupes à risque. Les groupes à risque définis par le [Conseil Supérieur de la Santé \(CSS\) pour la saison 2017-2018](#) ne sont pas modifiés par rapport à la saison précédente, et sont repris dans le [Répertoire Commenté des Médicaments \(chapitre 12.1.1.5\)](#). Le groupe-cible principal de la vaccination est constitué de personnes à risque de complications grippales.

Le Conseil Supérieur de la Santé a défini des groupes à risque pour la grippe saisonnière, et ce selon un ordre de priorité dans le cas où une pénurie du vaccin contre l'influenza surviendrait. Il s'agit des groupes suivants.

- Groupe 1: personnes avec un risque accru de complications en cas de grippe, c.-à-d.

- les femmes enceintes au deuxième ou troisième trimestre de la grossesse;

- les patients à partir de l'âge de 6 mois atteints d'une affection chronique sous-jacente (même stabilisée) pulmonaire, cardiaque, hépatique ou rénale, d'une maladie métabolique ou neuromusculaire, ou de troubles de l'immunité (naturels ou induits);

- les personnes à partir de 65 ans;
- les personnes vivant en institution;
- les enfants de 6 mois à 18 ans sous traitement chronique par l'acide acétylsalicylique.

- Groupe 2: les personnes actives dans le secteur des soins de santé.

- Groupe 3: toutes les personnes vivant sous le même toit que

- les personnes à risque du groupe 1;
- les enfants de moins de 6 mois.

- Le Conseil Supérieur de la Santé recommande la vaccination aussi chez toutes les personnes âgées de 50 à 64 ans, même si elles ne présentent pas d'affection à risque, surtout si elles fument, consomment de l'alcool de façon excessive ou sont obèses.

En outre, le Conseil Supérieur de la Santé recommande la vaccination entre autres également pour les « personnes qui sont actives dans le secteur des soins de santé ».

## Vaccination contre l'influenza chez les personnes actives dans le secteur des soins de santé

En Belgique, comme dans de nombreux autres pays, il est recommandé au personnel soignant de se faire vacciner contre l'influenza, avec comme principal objectif de protéger les patients vulnérables. Les études le plus souvent citées pour étayer cette recommandation concernent quatre études randomisées en grappes, c.-à-d. des études dans lesquelles l'unité de randomisation n'est pas un individu mais un groupe d'individus, la vaccination étant réalisée par exemple dans certaines institutions et pas dans d'autres. Les quatre études publiées à ce sujet ont été incluses dans une *Cochrane Review*<sup>1</sup> (dernière mise à jour 2016) concernant l'effet de la vaccination contre l'influenza du personnel soignant dans des institutions de soins pour personnes de plus de 60 ans, sur l'apparition de la grippe ou des complications liées à la grippe chez les résidents ; elles sont également décrites dans une analyse critique dans *PlosOne*<sup>2</sup> (2017). La conclusion, tant de la *Cochrane Review* que de l'analyse *PlosOne* est qu'il n'y a pas de preuve convaincante d'une protection et que les quatre

études présentent de sérieuses limites méthodologiques (risque élevé de biais, puissance statistique insuffisante pour les critères d'évaluation cliniques). Sur base de ces études, il n'est pas possible de donner un avis fondé quant à l'effet de la vaccination du personnel soignant sur la morbidité et la mortalité liées à l'influenza chez les patients vulnérables. Des études de qualité permettant de mieux évaluer l'effet de la vaccination s'avèrent nécessaires. Les auteurs de l'article dans *PlosOne* concluent que les preuves ne sont pas suffisantes pour imposer une vaccination obligatoire au personnel soignant, mais qu'elles ne permettent pas non plus de rejeter les initiatives encourageant la vaccination volontaire.

- La *Cochrane Review*<sup>1</sup> n'a pas montré d'effet statistiquement significatif de la vaccination contre l'influenza du personnel soignant sur l'apparition d'une infection grippale confirmée en laboratoire ou de complications dues à la grippe chez les résidents (infection des voies respiratoires inférieures, hospitalisation en raison d'une affection respiratoire, décès due à une affection respiratoire, mortalité globale). Les auteurs de la *Cochrane Review* attirent l'attention sur le risque élevé de biais dans les études (surtout en raison du doute quant à la mise en aveugle, le taux d'abandons élevé et la vaccination incomplète dans le groupe d'intervention) et sur la « puissance » insuffisante pour les critères d'évaluation cliniques, d'où la qualité de l'évidence qualifiée de « modérée », « faible » ou « très faible ». Les auteurs de la *Cochrane Review* concluent donc que des preuves de bonne qualité sur le bénéfice de la vaccination du personnel soignant sont nécessaires. Des preuves de bonne qualité sont également nécessaires quant à l'efficacité de l'association de la vaccination à d'autres mesures pouvant influencer l'incidence de la grippe dans une plus ou moins large mesure : vaccination des résidents, lavage des mains, port d'un masque, détection précoce de grippe confirmée en laboratoire, quarantaine d'une section ou d'une institution en cas d'apparition de foyers d'influenza, instauration immédiate d'antiviraux, maintien à domicile des personnes travaillant dans le secteur des soins de santé qui présentent un syndrome grippal, et éviter l'admission de nouveaux résidents pendant une épidémie.

- Selon les auteurs de l'analyse dans *Plos One*<sup>2</sup> l'effet protecteur de la vaccination du personnel soignant sur la morbidité et la mortalité liées à la grippe chez les résidents est fortement surestimé dans les quatre études concernées, en raison du protocole de ces études. Selon les auteurs de l'analyse, de nombreuses incertitudes persistent quant au pourcentage de morbidité et mortalité pouvant être évité chez les résidents par la vaccination du personnel soignant. Les auteurs concluent que les preuves actuelles ne sont pas suffisantes pour imposer une vaccination obligatoire au personnel soignant, mais qu'elles ne permettent pas non plus de rejeter les initiatives encourageant la vaccination volontaire.

## Etudes d'efficacité de la vaccination contre l'influenza aux Pays-Bas

Une étude cas-témoins, réalisée sur base de données collectées en première ligne aux Pays-Bas relatives à 11 saisons grippales (2003/2004 à 2013/2014), a évalué la relation entre les virus circulants contre l'influenza, l'adéquation avec le vaccin et l'efficacité du vaccin contre l'influenza (définie comme la protection contre une infection grippale confirmée en laboratoire).<sup>3</sup> Malgré les

limites inhérentes à cette étude observationnelle, certains résultats s'avèrent intéressants. Une « inadéquation » a été constatée dans 7 des 11 saisons, ce qui signifie que les virus influenza circulants ne correspondaient pas aux souches d'influenza présentes dans le vaccin. Dans les saisons présentant une inadéquation, la protection était limitée : seulement de 20 % (statistiquement non significative) ; dans les saisons présentant une adéquation complète ou partielle, la protection était de 40 % (statistiquement significative). De manière globale, le vaccin contre l'influenza était plus efficace contre les virus de l'influenza A/H1N1 et A/H1N1/pdm09 et les deux lignes du virus de l'influenza de type B, et moins efficace contre les virus de l'influenza H3N2. La protection du vaccin contre l'influenza était surtout faible lors des saisons où les virus A/H3N2 constituaient les virus circulants dominants. Les chercheurs concluent qu'il est urgent d'améliorer les procédures de production des vaccins et qu'une meilleure compréhension des facteurs déterminant la protection du vaccin contre des infections dues au virus de l'influenza A/H3N2, s'avère nécessaire.

- Les données utilisées dans cette étude ont été collectées dans des stations de jaugeage de *NIVEL Zorgregistraties Eerste Lijn*. Les « cas » dans cette étude cas-témoin (*case-control study*) étaient des personnes présentant un syndrome pseudo-grippal ou une infection aiguë des voies respiratoires chez lesquels un écouvillon au niveau du nez ou de la gorge s'avérait positif pour l'influenza A ou B (n = 1.422). Les « contrôles » étaient des personnes présentant un syndrome pseudo-grippal ou une infection des voies respiratoires chez lesquelles l'écouvillon était négatif (n = 3.410).
- L'efficacité du vaccin était exprimée comme IVE (*influenza vaccine effectiveness*), c.-à-d.  $(1 - \text{odds ratio}) \times 100\%$ , où l'*odds ratio* (OR) est le ratio entre la chance de vaccination

- contre la grippe entre les « cas » et les « contrôles ».
- L'IVE sur l'ensemble des saisons était de 29% (IC à 95% : 11 à 43).
- L'IVE s'élevait à 40% (IC à 95% : 18 à 56) lors des saisons présentant une inadéquation complète ou partielle (4 des 11 saisons).
- L'IVE s'élevait à 20 % (IC à 95 % : -5 à 38) lors des saisons présentant une inadéquation (7 des 11 saisons).
- L'IVE sur l'ensemble des saisons pour les différents sous-types se présentait de la façon suivante (indépendamment qu'il y ait adéquation ou inadéquation).
  - Contre l'influenza A/H1N1 (jusqu'à la saison 2008-2009 incluse): 77% (IC à 95% : 37 à 92),
  - Contre l'influenza A/H1N1/pdm09 (à partir de la saison 2009-1010): 47% (IC à 95% : 22 à 64)
  - Contre l'influenza A/H3N2: 20% (IC à 95% : -4 à 38)
  - Contre l'influenza B: 64% (IC à 95% : 50 à 74).

### Sources spécifiques

- 1 Thomas RE, Jefferson T en Lasserson TJ. Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 6. Art. No.: CD005187. (doi: [10.1002/14651858.CD005187.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005187.pub5).)
  - 2 De Serres G, Skowronski DM, Ward BJ, Gardam M, Lemieux C, Yassi A, et al. (2017) Influenza Vaccination of Healthcare Workers: Critical Analysis of the Evidence for Patient Benefit Underpinning Policies of Enforcement. *PLoS ONE* 12(1): e0163586. (doi:[10.1371/journal.pone.0163586](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163586)); via <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0163586>
  - 3 van Doorn E, Darvishian M, Dijkstra F, Bijlsma MJ et al. Effectiviteit van influenzavaccinatie in Nederland\*. Dominant circulerend virustype en match met vaccinstam zijn bepalend. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2017;161:D1648
- Egalemeent paru dans: Darvishian M, Dijkstra F, van Doorn E, Bijlsma MJ et al. Influenza Vaccine Effectiveness in the Netherlands from 2003/2004 through 2013/2014: The Importance of Circulating Influenza Virus Types and Subtypes. *PLoS ONE* 2017;12(1):e0169528 (via <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169528>)

## Canagliflozine dans le diabète de type 2 : effet favorable sur certains critères d'évaluation cardio-vasculaires mais risque accru d'amputation au niveau des membres inférieurs

Les résultats du programme CANVAS, regroupant l'étude CANVAS et l'étude CANVAS-R, réalisées chez des patients diabétiques de type 2 avec un risque cardio-vasculaire élevé montrent avec la canagliflozine une diminution du critère d'évaluation primaire combiné (mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non fatal et AVC non fatal) mais au prix d'effets indésirables dont un risque deux fois plus élevé d'amputation au niveau des membres inférieurs. Les résultats ne montrent toutefois pas de diminution statistiquement significative de la mortalité cardio-vasculaire, de l'infarctus du myocarde non fatal ou de l'AVC non fatal évalués séparément. Aucune conclusion ne peut être tirée en ce qui concerne les effets éventuels de la canagliflozine sur la progression de l'atteinte rénale.

*[Déjà paru dans la rubrique "bon à savoir" sur notre site Web le 27/06/17]*

La canagliflozine est, comme la dapagliflozine et l'empagliflozine, un inhibiteur du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) au niveau rénal. Leur effet hypoglycémiant repose sur une diminution de la réabsorption rénale du glucose provoquant ainsi une glucosurie. Récemment, une diminution de la mortalité cardio-vasculaire a été constatée avec l'empagliflozine dans l'étude EMPA-REG [voir Folia de novembre 2015 et Folia de février 2017].

### Le programme CANVAS

Les résultats du programme CANVAS avec la canagliflozine viennent d'être publiés dans le *New England Journal of Medicine*<sup>1</sup>. L'objectif du programme CANVAS est d'évaluer l'effet de la canagliflozine sur les complications cardio-vasculaires et rénales du diabète et son innocuité cardio-vasculaire et rénale chez des patients diabétiques avec un risque cardio-vasculaire élevé. Afin d'obtenir un nombre d'événements suffisant et un pouvoir statistique satisfaisant, le programme CANVAS a regroupé les données de deux études randomisées de durée différente (CANVAS en CANVAS-R)<sup>2</sup>, ce qui n'est pas une approche conventionnelle.

Le programme CANVAS regroupe les données de deux études randomisées contrôlées: l'étude CANVAS (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*) d'une durée de 6 ans qui a évalué l'innocuité cardio-vasculaire de la canagliflozine, et l'étude CANVAS-R (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study- Renal*) d'une durée de 2 ans qui a évalué l'innocuité cardio-vasculaire de la canagliflozine et ses effets sur la progression de l'atteinte rénale. Au total, 10.142 patients ont été inclus parmi lesquels 65% avaient des antécédents d'événements cardio-vasculaires et 35% présentaient au

moins 2 facteurs de risque cardio-vasculaires ; l'âge moyen des patients était de 63,3 ans. Les patients ont été randomisés dans l'étude CANVAS en 3 groupes (canagliflozine 100 mg, canagliflozine 300 mg ou placebo) et dans l'étude CANVAS-R en 2 groupes (canagliflozine 100 mg ou placebo). La durée médiane du programme CANVAS est de 126 semaines (296 semaines dans l'étude CANVAS ; 108 semaines dans l'étude CANVAS-R).

### Effets de la canagliflozine sur les critères d'évaluation cardio-vasculaires

Le critère d'évaluation primaire était un critère combiné de mortalité cardio-vasculaire, d'infarctus du myocarde non fatal et d'accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal. Les résultats indiquent avec la canagliflozine une diminution statistiquement significative de 14% du critère d'évaluation primaire combiné [26,9 événements/1.000 patients par an (canagliflozine) versus 31,5 événements/1.000 patients/an (placebo); *hazard ratio* 0,86 (95%-BI 0,75 tot 0,97)]. Le *Number Needed to Treat* (NNT) était de 217 pour 1 an de traitement c.-à-d. que 217 devaient être traités pendant 1 an pour éviter un événement cardio-vasculaire supplémentaire. Les résultats ne montrent cependant pas de diminution statistiquement significative des critères d'évaluation mortalité cardio-vasculaire, infarctus du myocarde non fatal et AVC non fatal évalués séparément (critères d'évaluation secondaires). Les résultats indiquent une diminution du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque *hazard ratio* 0,67 ; IC 95% 0,52 à 0,87], mais comme le signalent les investigateurs eux-mêmes, ces résultats doivent être interprétés avec prudence vu le faible nombre d'événements.

### Effets de la canagliflozine sur les critères d'évaluation rénaux

Les résultats concernant les critères d'évaluation rénaux (critères d'évaluation secondaires) indiquent une diminution de la progression de l'albuminurie [*hazard ratio* 0,73 (95%-BI 0,67 à 0,79)] et de la détérioration de la fonction rénale [*hazard ratio* 0,60 (95%-BI 0,47 à 0,77)]. Cependant, comme le signalent les investigateurs eux-mêmes, ces résultats doivent aussi être interprétés avec prudence vu le faible nombre d'événements.

### Innocuité de la canagliflozine

Outre les effets indésirables connus des gliflozines (surtout troubles gastro-intestinaux, polyurie, dysurie, infections urogénitales, déshydratation, hypotension), les résultats montrent avec la canagliflozine un risque deux fois plus élevé d'amputation au niveau des membres inférieurs. L'augmentation du risque a été constatée avec la dose de 100 mg et de 300 mg; il n'y avait pas d'effet dépendant de la dose. Le taux d'amputation était de 6,3 amputations/1.000 patients/an (canagliflozine) versus 3,4

amputations/1.000 patients/an (placebo) ce qui correspond à un *hazard ratio* de 1,97 (95%-BI 1,41 à 2,75) et un *Number Needed to Harm* (NNH) de 345 ; ceci signifie que sur 345 patients traités pendant 1 an par la canagliflozine, il y avait 1 cas supplémentaire d'amputation par rapport au placebo. Le risque d'amputation était le plus élevé chez les patients avec des antécédents d'amputation ou d'artériopathie périphérique. L'Agence européenne des médicaments (EMA) et la *Food and Drug Administration* (FDA) aux Etats-Unis ont publié un avertissement à ce sujet [voir plus loin dans les commentaires du CBIP].

### Commentaires du CBIP

- Les résultats du programme CANVAS indiquent un effet bénéfique de la canagliflozine sur certains critères d'évaluation cardio-vasculaires, un effet qui avait aussi été constaté avec l'empagliflozine dans l'étude EMPA-REG. L'interprétation des résultats du programme CANVAS doit toutefois se faire avec prudence étant donné qu'ils ne permettent pas de tirer des conclusions claires quant à un effet sur la mortalité cardio-vasculaire.
- Il faut attirer l'attention sur le fait que les patients inclus dans le programme CANVAS présentaient en moyenne un risque cardio-vasculaire moins élevé par rapport aux patients de l'étude EMPA-REG. Dans le programme CANVAS, 65% des patients avaient des antécédents cardio-vasculaires (prévention secondaire) et 35% présentaient des facteurs de risque cardio-vasculaires (prévention primaire), tandis que l'étude EMPA-REG avait inclus uniquement des patients avec des antécédents cardio-vasculaires (prévention secondaire).
- En ce qui concerne les effets possibles de la canagliflozine sur l'évolution de l'atteinte rénale, la faible proportion de patients présentant une atteinte rénale et le faible nombre d'évènements rapportés ne permettent pas de tirer des conclusions.
- On ne connaît pas le mécanisme à l'origine de l'augmentation du risque d'amputation au niveau des membres inférieurs observée avec la canagliflozine et il n'est pas clair dans quelle mesure il pourrait s'agir d'un effet indésirable de la classe des gliflozines. L'Agence européenne des médicaments (EMA)<sup>3</sup> et la *Food and Drug Administration* aux Etats-Unis (FDA)<sup>4</sup> ont publié un avertissement concernant l'augmentation possible du risque d'amputation chez les patients traités par des gliflozines.

En ce qui concerne le risque d'amputation au niveau des membres inférieurs avec la canagliflozine (et les autres gliflozines), le **Centre de Pharmacovigilance** fait la communication suivante.

- L'Agence européenne des médicaments (EMA)<sup>3</sup> et la *Food and Drug Administration* aux Etats-Unis (FDA)<sup>4</sup> attirent l'attention, sur base des études CANVAS et CANVAS-R, sur la possibilité d'un risque deux fois plus élevé d'amputation au

niveau des membres inférieurs chez les patients diabétiques traités par la canagliflozine. Le mécanisme n'est pas clair ; il pourrait peut-être s'expliquer par la déplétion volémique. Outre les facteurs de risque généraux (diabète mal contrôlé, maladie cardio-vasculaire, neuropathie périphérique), aucun autre facteur de risque n'a été mis en évidence.

- L'analyse des données se rapportant aux autres gliflozines (y compris l'étude EMPA-REG avec l'empagliflozine) ne montre pas de signal d'un risque accru d'amputation des orteils ou du pied, mais les données sont limitées et ces données n'ont pas été enregistrées systématiquement dans les études. Dans l'attente de plus de données, l'EMA conclut qu'un effet de classe ne peut être exclu. Le risque d'amputation sera donc repris dans les RCP et les notices de toutes les gliflozines.

- Dans l'attente de données complémentaires, un certain nombre de mesures de précaution semblent indiquées pour la canagliflozine et les autres gliflozines.

• Les patients traités par une gliflozine doivent être particulièrement attentifs aux soins préventifs des pieds et signaler le plus rapidement possible tout problème au niveau des pieds (ulcération, blessure, infection, douleur, décoloration).

• Avec la canagliflozine, une surveillance plus rapprochée est en outre recommandée chez les patients avec des facteurs de risque d'amputation des orteils (antécédents d'amputation, maladies vasculaires périphériques, neuropathie périphérique) et il convient d'insister auprès de ces patients sur l'importance d'une hydratation adéquate. En outre, il faudra envisager d'interrompre la prise de canagliflozine en cas d'apparition de complications telles que ulcère, infection, ostéomyélite et gangrène au niveau des extrémités.

- En **conclusion**, les résultats du programme CANVAS indiquent un effet bénéfique de la canagliflozine sur certains critères d'évaluation cardio-vasculaires, un effet qui avait aussi été constaté avec l'empagliflozine dans l'étude EMPA-REG. Bien que ces résultats soient encourageants, ils ne permettent pas de tirer des conclusions quant à une diminution des complications cardio-vasculaires à long terme du diabète. Ces études permettent juste de conclure à l'innocuité cardio-vasculaire des gliflozines chez les patients avec un risque cardio-vasculaire élevé.

### Sources spécifiques

1 B. Neal, V. Perkovic, K.W. Mahaffey et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New Engl J Med* June 12, 2017 (doi : [10.1056/NEJMoa1611925](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925))

2 B. Neal, V. Perkovic, K.W. Mahaffey et al. Optimizing the analysis strategy for the CANVAS program: a prespecified plan for the integrated analyses of the CANVAS and CANVAS-R trials. *Diabetes Obes Metab* 2017 ; 1-10 (doi : [10.1111/dom.12924](https://doi.org/10.1111/dom.12924))

3 EMA. SGLT2 inhibitors and lower limb amputation (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin-containing medicines). Via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) > Advanced document search > terme de recherche: "SGLT2 inhibitors" (documents du 08/05/2017)

4 FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). Communiqué du 16/05/17. Via [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm557507.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm557507.htm)

## Informations récentes juillet 2017



### Nouveautés en oncologie

- alectinib (Alecensa®)
- ramucirumab (Cyramza®)



### Suppressions

- aliskirène (Rasilez®, Rasilez HCT®)
- zafirlukast (Accolate®)
- rétigabine (Trobalt®)
- prométhazine (Phenergan®)
- vaccin diphtérie – tétanos (Tedivax pro Adulto®)

▼: médicaments soumis à une surveillance particulière et pour lesquels la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée (entre autres médicaments contenant un nouveau principe actif, médicaments biologiques).



### Nouveautés en oncologie

#### alectinib

L'Alectinib (**Alecensa**®▼; chapitre 13.7.) comme le crizotinib et le céritinib, est un inhibiteur de la tyrosine kinase ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*). Ces médicaments ont comme indication le traitement du cancer avancé du poumon non à petites cellules ALK-positif; l'alectinib n'est autorisé que pour l'utilisation chez les patients précédemment traités par le crizotinib. Ce médicament a été autorisé par l'EMA sous « *conditional approval* », c.-à-d. sur base de données limitées et sous réserve d'une évaluation annuelle par l'EMA des nouvelles données concernant son efficacité à long terme. Les principaux effets indésirables de l'alectinib sont : hépatotoxicité, atteinte pulmonaire interstitielle, bradycardie, myalgies, troubles visuels, rash; contrairement au céritinib et au crizotinib, il n'y a pas d'indices d'allongement du QT avec l'alectinib. L'alectinib est un substrat du CYP3A4. Un conditionnement de 224 comprimés (coût € 5.787) suffit pour 4 semaines de traitement. La spécialité n'est pas remboursée (situation au 01/07/17).<sup>1</sup>

#### ramucirumab

Le Ramucirumab (**Cyramza**®▼; chapitre 13.6), un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur VEGF, a pour indication le traitement de certains cancers avancés gastriques, colorectaux et du poumon non à petites cellules, après échec d'une chimiothérapie (entre autres un dérivé du platine). Les principaux effets indésirables du ramucirumab sont: problèmes gastro-intestinaux tels que fistules et perforation, hémorragies, événements thromboemboliques, hypertension artérielle, stomatite. Dans les études cliniques, le ramucirumab n'a entraîné

qu'une faible augmentation de la survie (< 2 mois). Le coût est de € 400 pour un flacon de 100 mg/10 ml et € 2.002 pour un flacon de 500 mg/50 ml (posologie: 8 mg/kg toutes les deux semaines ou 10 mg/kg toutes les 3 semaines, en fonction de l'indication). La spécialité est remboursée sous conditions spécifiques (situation au 01/07/17).<sup>2</sup>



### Suppressions

#### aliskirène

Les spécialités à base d'aliskirène (**Rasilez**®, chapitre 1.7.3., et en association avec l'hydrochlorothiazide **Rasilez HCT**®, chapitre 1.1.4.) sont retirées du marché en Belgique et il n'existe plus de spécialité à base d'aliskirène. L'aliskirène était le seul représentant de la classe des inhibiteurs de la rénine et avait pour indication le traitement de l'hypertension artérielle essentielle. Contrairement aux autres médicaments qui agissent sur le système rénine-angiotensine (IECA, sartans), l'aliskirène n'a pas démontré de bénéfice en termes de morbi-mortalité et ne présentait aucun avantage par rapport aux autres antihypertenseurs [voir aussi [Folia de janvier 2014](#)].

#### zafirlukast

De specialiteit **Accolate**®, à base zafirlukast (chapitre 4.1.6.) est retirée du marché au niveau mondial pour des raisons commerciales, et il n'existe plus de spécialité à base de zafirlukast. Le zafirlukast, comme le montélukast, est un antagoniste des récepteurs des leucotriènes qui est utilisé dans le traitement d'entretien de l'asthme; le montélukast est une alternative.

#### rétigabine

La spécialité **Trobalt**®, un antiépileptique à base de rétigabine (chapitre 10.7.2.8.) est retirée du marché au niveau mondial. L'utilisation de la rétigabine était très restreinte en raison de ses indications limitées et de ses effets indésirables (entre autres dépôts pigmentaires au niveau de la rétine).

#### prométhazine

La spécialité **Phenergan**®, à base de prométhazine (chapitre 12.4.1.2.), est retirée du marché en Belgique pour des raisons commerciales. La prométhazine était le seul antihistaminique H<sub>1</sub> disponible sous forme injectable, et faisait souvent partie de la trousse d'urgence. La prométhazine est utilisée entre autres en cas de réactions allergiques sévères avec urticaire, oedème ou démangeaison (voir [intro 7.3.](#)). En raison de ses propriétés anticholinergiques marquées, elle est également utilisée dans le traitement des dystonies aiguës provoquées par des antipsychotiques ou apparentés, tel le métoclopramide [voir aussi [Folia d'août 2000](#)]. La prométhazine peut être importée de l'étranger, p. ex. des Pays-Bas.

#### vaccin diphtérie-tétanos



Le vaccin diphtérie-tétanos **Tedivax Pro Adulto**® (chapitre 12.1.3.4.) est retiré du marché au niveau mondial. Le vaccin diphtérie-tétanos était utilisé entre autres pour la primovaccination et la vaccination de rappel chez l'adulte, par exemple dans le cadre d'une vaccination contre le tétanos en cas de blessures. Le vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche (Boostrix®) est une alternative et est entre autres déjà recommandé pour les vaccinations de rappel contre la diphtérie et le tétanos à partir de l'âge de 14 ans (voir [Tableau 12a](#) et [Tableau 12b](#) dans le Répertoire). Le

coût du vaccin Boostrix® est toutefois nettement plus élevé que celui de Tedivax Pro Adulto® (€ 23,51 versus € 8,31).

### Sources spécifiques

- 1 [European public assessment report Alecensa](#)
- 2 [European public assessment report Cyramza](#) ; Ramucirumab. Cancers gastriques: très peu efficace. La Revue Prescrire 2015; 35: 810-813 ; Ramucirumab et cancer colorectal métastases. Peu de bénéfice sur la durée de vie et des effets indésirables. La Revue Prescrire 2016; 36: 815-817 ; Ramucirumab et cancer bronchique en 2e ligne. La Revue Prescrire 2017; 37: 337

## La canagliflozine (et les autres gliflozines) et le risque d'amputation au niveau des membres inférieurs

En ce qui concerne le risque d'amputation au niveau des membres inférieurs avec la canagliflozine (et les autres gliflozines), le **Centre de Pharmacovigilance** fait la communication suivante.

L'Agence européenne des médicaments (EMA) et la *Food and Drug Administration* aux Etats-Unis (FDA)<sup>2</sup> attirent l'attention, sur base des études CANVAS et CANVAS-R, sur la possibilité d'un risque deux fois plus élevé d'amputation au niveau des membres inférieurs chez les patients diabétiques traités par la canagliflozine. Le mécanisme n'est pas clair ; il pourrait peut-être s'expliquer par la déplétion volémique. Outre les facteurs de risque généraux (diabète mal contrôlé, maladie cardio-vasculaire, neuropathie périphérique), aucun autre facteur de risque n'a été mis en évidence.

L'analyse des données se rapportant aux autres gliflozines (y compris l'étude EMPA-REG avec l'empagliflozine) ne montre pas de signal d'un risque accru d'amputation des orteils ou du pied, mais les données sont limitées et ces données n'ont pas été enregistrées systématiquement dans les études. Dans l'attente de plus de données, l'EMA conclut qu'un effet de classe ne peut être exclu. Le risque d'amputation sera donc repris dans les RCP et les notices de toutes les gliflozines.

Dans l'attente de données complémentaires, un certain nombre de mesures de précaution semblent indiquées

pour la canagliflozine et les autres gliflozines.

- Les patients traités par une gliflozine doivent être particulièrement attentifs aux soins préventifs des pieds et signaler le plus rapidement possible tout problème au niveau des pieds (ulcération, blessure, infection, douleur, décoloration).
- Avec la canagliflozine, une surveillance plus rapprochée est en outre recommandée chez les patients avec des facteurs de risque d'amputation des orteils (antécédents d'amputation, maladies vasculaires périphériques, neuropathie périphérique) et il convient d'insister auprès de ces patients sur l'importance d'une hydratation adéquate. En outre, il faudra envisager d'interrompre la prise de canagliflozine en cas d'apparition de complications telles que ulcère, infection, ostéomyélite et gangrène au niveau des extrémités.

### Sources spécifiques

EMA. SGLT2 inhibitors and lower limb amputation (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin-containing medicines). Via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) > Advanced document search > terme de recherche: "SGLT2 inhibitors" (documents du 08/05/2017)

FDA. FDA Drug Safety Communication: FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). Communiqué du 16/05/17. Via [www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm557507.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm557507.htm)

### Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du Centre Belge d'Information Pharmacotherapeutique (*Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie*), a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (afmps).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

### Rédacteurs en chef: ([redaction@cbip.be](mailto:redaction@cbip.be))

T. Christiaens (Universiteit Gent),  
G. De Loof (Domus Medica) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Toutes les informations et colophon intégral:

[www.cbip.be](http://www.cbip.be)

### Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.