

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 15

18 novembre 2019

ML
1583

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Vaccins antigrippaux 2019-2020p. 113
Sémaglutide orale (*Rybelsus*) dans le diabète de type 2p. 118

Message Important à propos du Copyright

Les publications du Medical Letter sont protégées par les règlements américains et internationaux sur le copyright. Il est interdit de transmettre, reproduire ou distribuer le contenu de La Lettre Médicale.

Il est strictement interdit de partager un mot de passe avec un non-abonné ou de distribuer le contenu de ce site à une tierce partie.

En accédant à et en lisant le contenu ci-joint, j'accepte de me conformer aux règlements américains et internationaux sur le copyright et ces conditions du Medical Letter, Inc.

Pour plus de renseignements, cliquez sur: [Subscriptions](#), [Site Licenses](#), [Reprints](#)
Ou appelez le service à la clientèle: 800-211-2769

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 43, N° 15 (ML 1583)

18 novembre 2019

ML
1583

DANS CE NUMÉRO

Vaccins antigrippaux 2019-2020	p. 113
Sémaglutide oral (<i>Rybelsus</i>) dans le diabète de type 2	p. 118

Vaccins antigrippaux 2019-2020

TABLEAUX DANS CET ARTICLE

Composition des vaccins antigrippaux 2019-2020	p. 113
Vaccins contre la grippe saisonnière 2019-2020	p. 114
Choix des vaccins	p. 115
Vaccins pour les personnes âgées	p. 116

La vaccination annuelle contre les virus de la grippe de types A et B est recommandée pour toute personne de ≥ 6 mois exempte de contre-indication^{1,43}. Les vaccins disponibles et les recommandations pour les populations particulières durant la saison 2019-2020 figurent aux Tableaux 2 et 3.

CALENDRIER – Au Canada et aux États-Unis, le vaccin antigrippal doit être proposé dès la fin octobre, puis tant que le virus circule dans la population. Chez la plupart des adultes, le taux sérique d'anticorps atteint un maximum environ 2 semaines après la vaccination^{1,43}. La vaccination précoce (c.-à-d. en juillet ou en août) entraînerait une immunité sous-optimale avant la fin de la saison de la grippe, surtout chez les personnes âgées. Les enfants qui nécessitent 2 doses (voir la note 2 du Tableau 3) doivent recevoir la première dose aussitôt que possible, de sorte que la deuxième dose puisse être administrée avant la fin octobre.

COMPOSITION – Tous les vaccins contre la grippe saisonnière commercialisés au Canada et aux États-Unis contiennent les antigènes des deux mêmes virus de la grippe de type A. Les virus de la grippe de type A sont responsables de la majorité des mortalités et des morbidités liées à la grippe, surtout chez les nourrissons et les personnes âgées².

Les vaccins **trivalents** ne contiennent qu'un antigène du virus de la grippe de type B. Les vaccins **quadrivalents** contiennent des antigènes des deux lignées génétiques du virus en circulation dans le monde depuis les années 1980, ce qui augmente la probabilité que le vaccin protègera effectivement le receveur contre les souches actuellement en circulation^{3,4}. Les virus de la grippe de type B infectent principalement les enfants².

EFFICACITÉ – Le vaccin antigrippal réduit l'incidence de grippe confirmée en laboratoire et réduit le risque de complications graves et de décès liés à la grippe chez les enfants et les adultes⁵⁻⁸.

Tableau 1. Composition des vaccins antigrippaux 2019-2020¹

Vaccin trivalent

Analogue à A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09
Analogue à A/Kansas/14/2017 (H3N2)
Analogue à B/Colorado/06/2017 (lignée Victoria)

Vaccin quadrivalent

Analogue à A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09
Analogue à A/Kansas/14/2017 (H3N2)
Analogue à B/Colorado/06/2017 (lignée Victoria)
Analogue à B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata)

1. La souche analogue à A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 remplace la souche analogue à A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 de la formulation 2018-2019 et la souche analogue à A/Kansas/14/2017 (H3N2) remplace la souche A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2). Les autres antigènes sont identiques à ceux du vaccin de l'an dernier.

L'efficacité du vaccin contre la grippe saisonnière pour prévenir la grippe confirmée en laboratoire dépend de plusieurs facteurs, dont la concordance entre le vaccin et les souches circulantes et la réponse immunologique du receveur. L'efficacité du vaccin est la plus élevée lorsque la concordance est étroite, mais même lorsqu'elle ne l'est pas, le vaccin peut quand même réduire substantiellement le risque d'hospitalisations et de décès en raison de la grippe⁹⁻¹¹. Les antigènes sélectionnés pour être inclus dans le vaccin saisonnier peuvent muter légèrement durant la fabrication des vaccins à base d'œufs, ce qui pourrait réduire la concordance entre les souches vaccinales et circulantes.

Pendant la saison 2018-2019, l'efficacité intérimaire globale ajustée du vaccin contre la grippe confirmée en laboratoire était de 47 % (61 % chez les enfants de 6 mois à 17 ans et 24 % chez les adultes de ≥ 50 ans). L'efficacité contre les virus du groupe A était de 44 % (H3N2) et de 46 % (H1N1)¹².

VACCIN VIVANT ATTÉNUÉ – Le vaccin vivant atténué administré par voie nasale *FluMist Quadrivalent* (non commercialisé au Canada durant la saison de la grippe 2019-2020) est homologué par la FDA chez les personnes en bonne santé de 2 à 49 ans (2 à 59 ans au Canada), à l'exception des femmes enceintes (voir la note 19 du Tableau 2 pour connaître les contre-indications et les précautions). L'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) et l'AAP (*American Academy of Pediatrics*) recommandent le vaccin vivant atténué parmi les options de cette saison, mais bien que le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) recommande le vaccin vivant atténué parmi les options, celui-ci n'est pas commercialisé

Tableau 2. Vaccins contre la grippe saisonnière en 2019-2020

Vaccin	Présentations disponibles ¹	Contenu en mercure ²	Âge recommandé ³	Coût au É.-U. ⁴	Coût au Canada ²⁰
Trivalents inactivés (VAI3)					
<i>Fluad</i> (Seqirus) ^{5,6,7}	seringue de 0,5 mL	aucun	≥ 65 ans	51,60 \$	13,30 \$
<i>Fluad Pediatric</i> (Seqirus) ^{5,6,7}	seringue de 0,25 mL		6-23 mois	N.D.	7,70
<i>Fluzone High-Dose</i> (Sanofi Pasteur) ^{5,8}	seringue de 0,5 mL	aucun	≥ 65 ans	48,50	64,60
<i>Agriflu</i> (Seqirus)	seringue de 0,5 mL	aucun	≥ 6 mois	N.D.	9,90
	flacon multidoses de 5 mL	25 µg/dose de 0,5 mL	≥ 6 mois	N.D.	9,30
Quadrivalents inactivés (VAI4)					
<i>Afluria Tetra</i> ; <i>Afluria Quadrivalent</i> aux É.-U. (Seqirus) ^{5,9}	seringue de 0,25 mL	aucun	6-35 mois	17,20	N.H.C.
	seringue de 0,5 mL ²¹	aucun	≥ 3 ans ²²	17,20	14,20
	flacon multidoses de 5 mL	24,5 µg/dose de 0,5 mL	≥ 6 mois ^{10,11}	15,90	N.H.C.
<i>Fluarix Quadrivalent</i> (GSK) ^{5,12}	seringue de 0,5 mL	aucun	≥ 6 mois	16,10	N.H.C.
<i>Flucelvax Quadrivalent</i> (Seqirus) ¹³	seringue de 0,5 mL	aucun	≥ 4 ans	24,10	N.H.C.
	flacon multidoses de 5 mL	25 µg/dose de 0,5 mL	≥ 4 ans	22,80	N.H.C.
<i>FluLaval Tetra</i> ; <i>FluLaval Quadrivalent</i> aux É.-U. (GSK) ⁵	seringue de 0,5 mL	aucun	≥ 6 mois	16,10	N.H.C.
	flacon multidoses de 5 mL ²³	< 25 µg/dose de 0,5 mL	≥ 6 mois	15,00	14,00
<i>Fluzone Quadrivalent</i> (Sanofi Pasteur) ⁵	seringue de 0,25 mL	aucun	6-35 mois ¹⁴	18,90	N.H.C.
	seringue de 0,5 mL ²⁴	aucun	≥ 6 mois ¹⁴	17,60	11,90
	fiolle de 0,5 mL	aucun	≥ 6 mois ¹⁴	17,60	N.H.C.
	flacon multidoses de 5 mL ²⁴	25 µg/dose de 0,5 mL	≥ 6 mois ¹⁴	16,20	10,60
<i>Influvac Tetra</i> (BGP Pharma ULC) ^{5,9}	seringue de 0,5 mL	aucun	≥ 18 ans	N.D.	12,70
Recombinant quadrivalent inactivé (VAR4)					
<i>Flublok Quadrivalent</i> (Sanofi Pasteur) ¹⁵	seringue de 0,5 mL	aucun	≥ 18 ans	48,50	N.H.C.
Quadrivalent vivant atténué (VAVA)⁵					
<i>FluMist Quadrivalent</i> (AstraZeneca) ^{5,12,16,17}	vaporisateur intranasal de 0,2 mL ¹⁸	aucun	2-49 ans ^{19,25}	23,00	N.H.C.

N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux États-Unis

- Les fioles et seringues à dose unique sont vendues en boîtes de 10. Les flacons multidoses contiennent 10 doses.
- Les données cumulatives indiquent l'absence d'un risque accru lié à l'exposition aux vaccins qui contiennent du mercure.
- Les enfants âgés de 6 mois à 8 ans vaccinés pour la première fois ou qui n'ont jamais reçu au moins 2 doses d'un vaccin trivalent ou quadrivalent avant le 1^{er} juillet 2019 doivent recevoir 2 doses à intervalle d'au moins 4 semaines. Ils doivent recevoir leur première dose dès que possible après la mise en marché du vaccin de manière à ce que la seconde dose puisse être administrée avant la fin du mois d'octobre. Les enfants de ce groupe d'âge ayant déjà reçu ≥ 2 doses d'un vaccin trivalent ou quadrivalent à n'importe quel moment avant le 1^{er} juillet 2019 nécessitent une seule dose.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes par dose; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly, 5 octobre 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Préparé par propagation du virus dans des œufs embryonnés.
- Fluad* est un vaccin adjuvanté à dose standard qui contient le MF59, une émulsion d'huile de squalène dans l'eau.
- Peut contenir des quantités résiduelles de néomycine et de kanamycine.
- Contient 60 µg de l'antigène hémagglutinine de chaque souche, comparativement à 15 µg dans les vaccins à dose standard.
- Peut contenir des quantités résiduelles de sulfate de néomycine et de polymyxine B.
- Les patients de 18-64 ans peuvent recevoir le vaccin à l'aide d'une seringue et aiguille ou à l'aide de l'injecteur sans aiguille (*PharmaJet Stratis*).
- La dose chez les enfants de 6-35 mois est de 0,25 mL, et chez les enfants de ≥ 3 ans, elle est de 0,5 mL.
- Peut contenir des quantités résiduelles de sulfate de gentamicine.
- Vaccin inactivé de culture cellulaire.
- La dose chez les enfants de 6-35 mois est de 0,25 mL ou de 0,5 mL (aucune préférence pour un volume ou un autre). La dose chez les enfants de ≥ 3 ans est de 0,5 mL. Le CCNI recommande la dose de 0,5 mL chez les enfants même si les études menées auprès des enfants de ce groupe d'âge aient administré la dose de 0,25 mL.
- Contient 45 µg de l'antigène hémagglutinine de chaque souche, comparativement à 15 µg dans les vaccins à dose standard. Ne contient pas de protéines d'œufs.
- Les médicaments antiviraux contre la grippe administrés < 48 heures avant ou < 14 jours après le vaccin vivant atténué intranasal pourraient inhiber la réplication du virus vaccinal, ce qui réduit l'efficacité du vaccin.
- Chaque dose de 0,2 mL contient 10^{6,5}-10^{7,5} UFF (unités de foyers d'immunofluorescence) du virus de la grippe vivant atténué provenant de chaque souche.
- Chaque vaporisateur à usage unique administre une dose de 0,2 mL par voie nasale (0,1 mL dans chaque narine). En présence de congestion nasale pouvant empêcher le vaccin d'atteindre la muqueuse nasale, il faut administrer un vaccin par injection. Si le vaccin par injection est inacceptable, il faut attendre avant d'administrer le vaccin antigrippal.
- Non recommandé chez les femmes enceintes, les personnes immunodéprimées, les enfants asthmatiques de 2 à 4 ans ou ayant présenté un épisode de respiration sifflante dans les 12 mois précédents, les enfants et adolescents sous aspirine ou un traitement contenant un salicylé, les proches des personnes sévèrement immunodéprimées nécessitant un environnement protégé, ou les patients qui ont reçu un antiviral contre la grippe durant les 48 heures précédentes. Les patients asthmatiques de tout âge présenteraient un risque accru de sibilances après l'administration de *FluMist Quadrivalent*.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes par dose en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, octobre 2019).
- Commercialisé au Canada en seringue de 0,5 mL seulement.
- ≥ 5 ans au Canada.
- Seul le flacon multidose de 5 mL est commercialisé au Canada.
- Seuls la seringue de 5 mL et le flacon multidose de 5 mL sont commercialisés au Canada.
- Chez les personnes de 2 à 59 ans au Canada.

au Canada durant la saison de la grippe 2019-2020^{1,13,43}. En raison de préoccupations concernant l'efficacité du vaccin vivant atténué contre les souches analogues au virus A(H1N1)pdm09 durant les saisons antérieures, l'ACIP s'est prononcé contre ce vaccin en 2016-2017 et 2017-2018; au Canada, le CCNI a recommandé le vaccin vivant atténué en 2016-2017, 2017-2018 et 2018-2019¹⁴⁻¹⁶. Pour

la saison 2018-2019, l'ACIP a à nouveau recommandé le vaccin vivant atténué puisque la souche analogue à A(H1N1)pdm09 avait été remplacée par une autre souche qui améliorerait la capacité de réplication¹⁷. La souche analogue à A(H1N1)pdm09 contenue cette saison dans le vaccin vivant atténué est différente de celle contenue dans le vaccin de l'an dernier.

Tableau 3. Choix des vaccins¹**Enfants canadiens ≥ 6 mois et < 2 ans²**

Vaccin quadrivalent inactivé approprié à l'âge (*FluLaval Tetra*, *Fluzone Quadrivalent*)⁷

Enfants de 6 mois à < 2 ans²

Vaccin inactivé approprié à l'âge (*Afluria Quadrivalent*; *Fluarix Quadrivalent*, *FluLaval Quadrivalent* ou *Fluzone Quadrivalent*)

Enfants canadiens de 2 à 17 ans

Vaccin quadrivalent inactivé ou vivant atténué^{3,8} approprié à l'âge⁷

Enfants de 2 à 17 ans²

Tout vaccin inactivé ou vivant atténué^{3,8} approprié à l'âge

Adultes canadiens de 18-59 ans

Tout vaccin inactivé ou vivant atténué^{3,8} approprié à l'âge

Adultes < 50 ans

Tout vaccin inactivé, vivant atténué^{3,8} ou recombinant approprié à l'âge

Adultes canadiens de 60-64 ans

Tout vaccin inactivé approprié à l'âge

Adultes ≥ 50 ans

Tout vaccin inactivé ou recombinant approprié à l'âge⁴

Adultes canadiens ≥ 65 ans⁴

Tout vaccin inactivé approprié à l'âge

Femmes enceintes

Tout vaccin inactivé ou recombinant⁹ approprié à l'âge

Personnes allergiques aux œufs⁵

Tout vaccin inactivé, recombinant⁹ ou vivant atténué^{3,8} approprié à l'âge

Personnes qui ont peur des aiguilles

Afluria Quadrivalent et *Influvac Tetra* avec injecteur sans aiguille⁶ ou vaccin intranasal vivant atténué^{3,8}

Personnes immunodéprimées

Tout vaccin inactivé ou recombinant⁹ approprié à l'âge

ACIP : Advisory Committee on Immunization Practices

1. Voir le Tableau 2 pour les vaccins commercialisés aux É.-U. durant la saison de la grippe 2019-20 et les recommandations spécifiques à l'âge.
2. Les enfants âgés de 6 mois à 8 ans vaccinés pour la première fois ou qui n'ont jamais reçu au moins 2 doses d'un vaccin trivalent ou quadrivalent avant le 1^{er} juillet 2019 doivent recevoir 2 doses à intervalle d'au moins 4 semaines. Ils doivent recevoir leur première dose dès que possible après la mise en marché du vaccin de manière à ce que la seconde dose puisse être administrée avant la fin du mois d'octobre. Les enfants de ce groupe d'âge ayant déjà reçu ≥ 2 doses d'un vaccin trivalent ou quadrivalent à n'importe quel moment avant le 1^{er} juillet 2019 nécessitent une seule dose.
3. Homologué par Santé Canada seulement chez les personnes de 2 à 59 ans (2 à 49 ans aux É.-U.), à l'exception des femmes enceintes. Non recommandé chez les personnes immunodéprimées, les personnes asthmatiques qui présentent une respiration sifflante (dans les 7 derniers jours), (enfants asthmatiques de 2 à 4 ans ou ayant présenté un épisode de respiration sifflante dans les 12 mois précédents aux É.-U.), les enfants et adolescents sous aspirine ou un traitement contenant un salicylé, les proches des personnes sévèrement immunodéprimées qui nécessitent un environnement protégé ou les patients qui ont reçu un antiviral contre la grippe durant les 48 heures précédentes.
4. Voir le Tableau 4. *Fluad*, *Fluzone High-Dose* et *Flublok Quadrivalent* ont produit une réponse immunitaire plus intense chez les personnes âgées que les vaccins sans adjuvant à dose standard, mais seuls les vaccins à forte dose et recombinants se sont montrés plus efficaces pour prévenir la grippe confirmée en laboratoire dans le cadre d'études à répartition aléatoire et contrôlées (auprès d'adultes de ≥ 50 ans pour les vaccins recombinants et d'adultes de ≥ 65 ans pour les vaccins à forte dose). L'ACIP n'a pas émis de recommandation en faveur d'un vaccin plutôt qu'un autre dans ce groupe d'âge et considère que la vaccination ne doit pas être retardée si un produit n'est pas disponible dans l'immédiat. Au Canada, sur le plan des programmes, le CCNI recommande tout vaccin inactivé (trivalent, quadrivalent, trivalent adjuvanté ou trivalent à forte dose), mais sur le plan individuel, le CCNI recommande le vaccin trivalent inactivé à forte dose.
5. Des antécédents de réaction allergique grave à l'un ou l'autre des composants des vaccins constituent une contre-indication selon la monographie de tous les vaccins antigrippaux. Cependant, le CCNI et l'ACIP considèrent que tout vaccin antigrippal inactivé, recombinant ou vivant atténué approprié à l'âge peut être administré aux personnes allergiques aux œufs quelle que soit la gravité de l'allergie. Les personnes gravement allergiques aux œufs doivent être vaccinées en milieu médicalisé sous la supervision d'un professionnel de la santé capable de reconnaître et de prendre en charge les réactions allergiques graves. Le vaccin recombinant inactivé (*Flublok Quadrivalent*; non commercialisé au Canada) et le vaccin inactivé à base de culture cellulaire (*Flucelvax Quadrivalent*; non commercialisé au Canada) ne sont pas préparés par propagation du virus dans des œufs embryonnés.
6. L'administration d'*Afluria Quadrivalent* à l'aide du système d'injection sans aiguille *PharmaJet Stratis* est homologuée par la FDA seulement chez les personnes de 18 à 64 ans. Au Canada l'administration d'*Afluria Quadrivalent* (avec seringue sans aiguille) est homologuée par Santé Canada chez les personnes de ≥ 5 ans.
7. Au Canada, le vaccin quadrivalent est préférable chez les personnes de < 18 ans. Si aucun vaccin quadrivalent n'est disponible, un vaccin trivalent approprié à l'âge doit être utilisé.
8. Le vaccin vivant atténué intranasal (*FluMist Quadrivalent*) n'est pas commercialisé au Canada durant la saison de la grippe 2019-2020.
9. Le vaccin inactivé recombinant (*Flublok Quadrivalent*) n'est pas commercialisé au Canada.

PERSONNES ÂGÉES – La réponse immunitaire des personnes âgées au vaccin antigrippal serait inférieure à celle des adultes plus jeunes, et le taux d'anticorps chez les personnes âgées chute plus rapidement^{18,19}. Les vaccins recombinants, à forte dose et adjuvantés augmentent la réponse immunitaire chez les personnes âgées (voir le Tableau 4).

Vaccin recombinant – *Flublok Quadrivalent* (non homologué au Canada), un vaccin recombinant inactivé produit sans virus de la grippe ni œufs de poulet, contient trois fois plus d'antigènes que les vaccins à dose standard et est homologué par la FDA chez les personnes de ≥ 18 ans. Chez les adultes de 50 à 64 ans, la version trivalente de *Flublok* (retirée du marché) produisait une réponse immunitaire plus intense aux antigènes du virus de la grippe de type A que les vaccins trivalents à dose standard²⁰. Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu menée durant la saison 2014-2015, pendant laquelle le virus A(H3N2) était prédominant, le vaccin recombinant quadrivalent s'est montré 30 % plus efficace qu'un vaccin quadrivalent à dose standard sans adjuvant pour prévenir la grippe confirmée par réaction en chaîne par polymérase (PCR) chez 8604 personnes de ≥ 50 ans (42 % plus efficace chez les personnes de 50 à 64 ans et 17 % plus efficace chez les personnes de ≥ 65 ans)²¹.

Vaccin à forte dose – *Fluzone High-Dose*, un vaccin trivalent inactivé contenant quatre fois plus d'antigènes que les vaccins à dose standard, est homologué par Santé Canada et la FDA chez les personnes de ≥ 65 ans. Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu menée pendant deux saisons de la grippe auprès de 31 989 personnes de ≥ 65 ans, le vaccin à forte dose a induit une réponse immunitaire significativement plus marquée qu'un vaccin trivalent inactivé à dose standard et s'est montré 24,2 % plus efficace pour prévenir les cas de grippe confirmée en laboratoire²². Dans des études observationnelles et une méta-analyse menées auprès de personnes de ≥ 65 ans, le vaccin antigrippal à forte dose était associé à une réduction du risque d'hospitalisations toutes causes et liées à des problèmes respiratoires ainsi que de décès comparativement aux vaccins à dose standard²³⁻²⁶.

Vaccin adjuvanté – Le vaccin trivalent inactivé adjuvanté (*Fluad*) est homologué par Santé Canada et la FDA chez les personnes de ≥ 65 ans; *Fluad Pediatric* est homologué chez les enfants de 6 à 23 mois au Canada²⁷. Il contient le MF59, une émulsion d'huile de squalène dans l'eau qui intensifie la réponse immunitaire en recrutant les cellules présentatrices d'antigène au point d'injection, ce qui favorise la captation des antigènes du virus de la grippe. Dans une étude à répartition aléatoire menée auprès de 7082 patients de ≥ 65 ans, le vaccin adjuvanté a induit une réponse immunitaire significativement plus marquée contre les 3 souches du virus de la grippe comparativement à un vaccin trivalent sans adjuvant, mais les différences n'ont pas atteint les valeurs prédéfinies de supériorité²⁸. Dans des études observationnelles, des personnes âgées ayant reçu le vaccin antigrippal trivalent adjuvanté avaient moins tendance à être atteintes de grippe symptomatique ou à être hospitalisées pour une grippe ou une pneumonie que les personnes qui avaient reçu un vaccin trivalent à dose standard sans adjuvant^{29,30}. Aucune étude à répartition aléatoire et contrôlée n'a démontré l'efficacité du vaccin adjuvanté pour prévenir la grippe confirmée en laboratoire.

Tableau 4. Vaccins pour les personnes âgées¹**Vaccin recombinant (Flublok Quadrivalent; non homologué au Canada)**

- ▶ Quadrivalent
- ▶ Contient trois fois plus d'antigènes que les vaccins à dose standard
- ▶ Produit sans virus de la grippe ni œufs
- ▶ Homologué par la FDA chez les personnes de ≥ 18 ans
- ▶ Induit une réponse immunitaire plus intense que les vaccins à dose standard sans adjuvant chez les personnes de 50 à 64 ans
- ▶ Était 30 % plus efficace qu'un vaccin quadrivalent à dose standard sans adjuvant pour prévenir la grippe confirmée en laboratoire chez les personnes de ≥ 50 ans dans une étude à répartition aléatoire et contrôlée (42 % plus efficace chez les personnes de 50 à 64 ans et 17 % plus efficace chez les personnes de ≥ 65 ans)²

Vaccin à forte dose (Fluzone High-Dose)

- ▶ Trivalent
- ▶ Contient quatre fois plus d'antigènes que les vaccins à dose standard
- ▶ Homologué par Santé Canada et la FDA chez les personnes de ≥ 65 ans
- ▶ Induit une réponse immunitaire plus intense que les vaccins à dose standard sans adjuvant chez les personnes de ≥ 65 ans
- ▶ Était 24 % plus efficace qu'un vaccin trivalent à dose standard pour prévenir la grippe confirmée en laboratoire chez les personnes de ≥ 65 ans dans une étude à répartition aléatoire et contrôlée⁵

Vaccin adjuvanté (Fluad)

- ▶ Trivalent
- ▶ Contient le MF59, une émulsion d'huile de squalène dans l'eau qui intensifie la réponse immunitaire
- ▶ Homologué par Santé Canada et la FDA chez les personnes de ≥ 65 ans
- ▶ Induit une réponse immunitaire plus intense que les vaccins à dose standard sans adjuvant chez les personnes de ≥ 65 ans
- ▶ Dans des études observationnelles, les personnes ayant reçu un vaccin adjuvanté avaient moins tendance à être atteintes de grippe ou à être hospitalisées en raison d'une grippe ou d'une pneumonie que les personnes ayant reçu un vaccin trivalent à dose standard sans adjuvant^{4,5}.

1. Aucune étude ayant directement comparé ces vaccins n'a été réalisée. Au Canada, sur le plan des programmes, le CCNI recommande tout vaccin inactivé (trivalent, quadrivalent, trivalent adjuvanté ou trivalent à forte dose), mais sur le plan individuel, le CCNI recommande le vaccin trivalent inactivé à forte dose. L'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) n'a pas émis de recommandation en faveur d'un vaccin plutôt qu'un autre chez les personnes âgées et considère que la vaccination ne doit pas être retardée si un produit en particulier n'est pas disponible dans l'immédiat. Tout vaccin inactivé ou recombinant approprié à l'âge peut être utilisé (voir le Tableau 2).

2. LM Dunkle et coll. N Engl J Med 2017; 376:2427.

3. CA DiazGranados et coll. N Engl J Med 2014; 371:635.

4. PG Van Buynder et coll. Vaccine 2013; 31:6122.

5. S Mannino et coll. Am J Epidemiol 2012; 176:527.

GROSSESSE – Le vaccin antigrippal non seulement protège les femmes enceintes contre la grippe, qui peut être particulièrement grave pendant la grossesse, mais il protège aussi le nouveau-né pendant les 6 premiers mois de vie³¹⁻³³.

La plupart des études n'ont pas montré de lien entre le vaccin antigrippal et les issues défavorables de la grossesse, mais les données étayant l'innocuité du vaccin durant le premier trimestre sont limitées. Dans une étude cas-témoin ayant évalué 485 fausses-couches (âge gestationnel de 5 à < 20 semaines) survenues durant les saisons de la grippe 2010-2011 et 2011-2012, le vaccin antigrippal inactivé contenant l'antigène A(H1N1)pdm09 a été légèrement, quoique de façon statistiquement significative, associé aux fausses-

couches dans les 28 jours suivant la vaccination chez les femmes qui avaient reçu un vaccin contenant cette même souche durant la saison précédente^{1,34}. Dans une étude de suivi de plus grande envergure menée durant les saisons de la grippe 2012-2013, 2013-2014 et 2014-2015, le vaccin antigrippal n'était pas associé aux fausses-couches peu importe si les femmes avaient été vaccinées ou non durant la saison précédente³⁵. Le CCNI et la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (l'ACIP et l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* aux É.-U.) recommandent le vaccin antigrippal chez les femmes enceintes, sans égard au trimestre de la grossesse^{36,37,44}, mais le vaccin vivant atténué ne doit pas être administré à ces femmes.

ALLERGIE – Des antécédents de réaction allergique grave à l'un ou l'autre des composants du vaccin antigrippal fait partie des contre-indications citées dans la monographie de tous les vaccins antigrippaux. Dans 28 études totalisant 4315 patients **allergiques aux œufs** (dont 656 qui présentaient des antécédents de réaction allergique grave), aucune réaction anaphylactique n'a été rapportée après l'administration de vaccins inactivés à base d'œufs; quelques réactions légères se sont produites³⁸. Le CCNI (l'ACIP aux É.-U.), l'*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* et l'*American College of Allergy, Asthma and Immunology* considèrent que tout vaccin antigrippal approprié à l'âge peut être administré aux personnes ayant présenté une urticaire liée à une exposition aux œufs. Les personnes gravement allergiques aux œufs peuvent aussi recevoir un vaccin antigrippal approprié à l'âge, mais elles doivent être vaccinées en milieu médicalisé, sous la supervision d'un professionnel de la santé capable de reconnaître et de traiter les réactions allergiques graves. Le vaccin recombinant (*Flublok Quadrivalent*; non homologué au Canada) et le vaccin inactivé à base de cultures cellulaires (*Flucelvax Quadrivalent*; non homologué au Canada) ne sont pas produits par propagation du virus dans des œufs embryonnés.

PERSONNES IMMUNODÉPRIMÉES – Les personnes immunodéprimées ne doivent pas recevoir le vaccin antigrippal vivant atténué. Les vaccins inactivés sont généralement jugés être sûrs chez ces personnes, mais la réponse immunitaire serait réduite. Il faut prévoir un intervalle de temps entre la vaccination et une intervention immunosuppressive¹.

Dans une étude à répartition aléatoire menée auprès de 172 receveurs de greffe d'organe solide de ≥ 18 ans, le vaccin à **forte dose** a induit une réponse immunitaire significativement plus marquée qu'un vaccin à dose standard³⁹. Dans une étude à répartition aléatoire menée auprès de 279 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, la réponse immunitaire au vaccin antigrippal a été plus intense chez les patients qui avaient reçu le vaccin à forte dose que chez les patients qui avaient reçu un vaccin à dose standard⁴⁰.

EFFETS INDÉSIRABLES – Le vaccin antigrippal a été associé au syndrome de Guillain-Barré, mais le risque absolu est très faible (environ 1 à 2 cas supplémentaires par million de personnes vaccinées). La grippe elle-même est associée à ce syndrome (environ 17 cas par million de personnes infectées)^{41,42}.

Sauf pour une douleur au point d'injection, les effets indésirables liés aux vaccins antigrippaux **inactivés** sont peu fréquents. Dans les études cliniques, *Fluzone High-*

Dose a causé davantage de réactions au point d'injection que les vaccins à dose standard. Douleur et sensibilité au point d'injection se produisent plus fréquemment avec *Fluad* qu'avec un vaccin sans adjuvant. *Afluria* (non homologué au Canada) administré au moyen d'une seringue sans aiguille cause plus de réactions localisées légères à modérées que les injections au moyen d'une seringue et d'une aiguille.

Les effets indésirables les plus fréquemment associés au vaccin **vivant atténué** sont écoulement et congestion nasale, fièvre et mal de gorge. Le vaccin peut augmenter le risque de respiration sifflante, surtout chez les enfants de < 5 ans qui présentent des récurrences de respiration sifflante et chez les sujets asthmatiques de tous âges. Les personnes qui reçoivent le vaccin vivant atténué excrètent les souches vaccinales du virus pendant quelques jours après la vaccination, mais la transmission de personne à personne est rare, et il n'existe aucun rapport d'atteinte grave résultant d'une telle transmission. Quoi qu'il en soit, les soignants des patients sévèrement immunodéprimés en environnement protégé ne devraient pas recevoir le vaccin vivant atténué ou doivent éviter tout contact avec ces patients pendant 7 jours après la vaccination.

AVEC LES AUTRES VACCINS – Les vaccins antigrippaux **inactivés** et **recombinants** peuvent être administrés simultanément ou séquentiellement avec des vaccins vivants ou d'autres vaccins inactivés. Le vaccin antigrippal **vivant atténué** peut être administré simultanément avec des vaccins inactivés ou d'autres vaccins vivants. Les autres vaccins vivants qui ne sont pas administrés le même jour doivent être administrés au moins 4 semaines plus tard. Puisque théoriquement, la réactogénicité serait accrue chez les patients qui reçoivent un autre vaccin **adjuvanté** (p. ex. *Shingrix*, *Heplisav B*; non homologué au Canada), il faut envisager d'administrer un vaccin antigrippal sans adjuvant chez ces patients.

AVEC DES ANTIVIRAUX ANTIGRIPPAUX – La prise d'un antiviral antigrippal (inhibiteur de la neuraminidase ou baloxavir; non homologué au Canada) dans les 48 heures avant ou moins de 2 semaines après l'administration du vaccin antigrippal vivant atténué intranasal pourrait inhiber la réplication du virus vaccinal et ainsi réduire l'efficacité du vaccin.

CONCLUSION – Le vaccin contre la grippe saisonnière est recommandé chez toute personne de ≥ 6 mois, y compris les femmes enceintes. Les vaccins quadrivalents offrent une couverture plus vaste contre les virus de la grippe de type B. Le vaccin antigrippal vivant atténué intranasal (non commercialisé au Canada durant la saison 2019-2020) est recommandé durant la saison 2019-2020. Les vaccins recombinants, à forte dose et adjuvantés induisent une réponse immunitaire plus intense que les vaccins à dose standard sans adjuvant chez les personnes de ≥ 65 ans et, dans des études à répartition aléatoire et contrôlées, les vaccins à forte dose et recombinants se sont montrés plus efficaces chez les personnes âgées pour prévenir la grippe confirmée en laboratoire. ■

1. LA Grohskopf et coll. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2019-20 influenza season. *MMWR Recomm Rep* 2019; 68:1.
2. W Schaffner et coll. Seasonal influenza immunisation: strategies for older adults. *Int J Clin Pract* 2018; 72:e13249.
3. R Ray et coll. A review of the value of quadrivalent influenza vaccines and their potential contribution to influenza control. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13:1640.
4. WEP Beyer et coll. Rationale for two influenza B lineages in seasonal vaccines: a meta-regression study on immunogenicity and controlled field trials. *Vaccine* 2017; 35:4167.
5. C Arriola et coll. Influenza vaccination modifies disease severity among community-dwelling adults hospitalized with influenza. *Clin Infect Dis* 2017; 65:1289.
6. B Flannery et coll. Influenza vaccine effectiveness against pediatric deaths: 2010-2014. *Pediatrics* 2017; 139:e20164244.
7. AP Campbell et coll. Influenza vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza in children hospitalized with respiratory illness in the United States, 2016-17 and 2017-18 seasons. Presented at IDWeek, October 2-6, 2019, Washington, DC. Abstract 899. Accessible à : www.eventscribe.com/2019/IDWeek/fsPopup.asp?Mode=presInfo&PresentationID=582691. Consulté le 9 octobre 2019.
8. S Garg et coll. Influenza vaccine reduces risk of severe outcomes among adults hospitalized with influenza A(H1N1)pdm09, FluServ-NET, 2013-2018. Presented at IDWeek, October 2-6, 2019, Washington, DC. Abstract 898. Accessible à : www.eventscribe.com/2019/IDWeek/fsPopup.asp?Mode=presInfo&PresentationID=582709. Consulté le 9 octobre 2019.
9. EA Belongia et coll. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis* 2016; 16:942.
10. M Darvishian et coll. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in community-dwelling elderly people: a meta-analysis of test-negative design case-control studies. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:1228.
11. MA Rolfes et coll. Effects of influenza vaccination in the United States during the 2017-2018 influenza season. *Clin Infect Dis* 2019 February 2 (epub).
12. JD Doyle et coll. Interim estimates of 2018-19 seasonal influenza vaccine effectiveness – United States, February 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; 68:135.
13. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2019-2020. *Pediatrics* 2019; 144:e20192478.
14. JR Chung et coll. Live attenuated and inactivated influenza vaccine effectiveness. *Pediatrics* 2019; 143:e20182094.
15. ML Jackson et coll. Influenza vaccine effectiveness in the United States during the 2015-2016 season. *N Engl J Med* 2017; 377:534.
16. SA Buchan et coll. Effectiveness of live attenuated vs inactivated influenza vaccines in children during the 2012-2013 through 2015-2016 influenza seasons in Alberta, Canada: a Canadian Immunization Research Network (CIRN) study. *JAMA Pediatr* 2018; 172:e181514.
17. LA Grohskopf et coll. Update: ACIP recommendations for the use of quadrivalent live attenuated influenza vaccine (LAIV4) – United States, 2018-19 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67:643.
18. B Young et coll. Do antibody responses to the influenza vaccine persist year-round in the elderly? A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017; 35:212.
19. JY Song et coll. Long-term immunogenicity of influenza vaccine among the elderly: risk factors for poor immune response and persistence. *Vaccine* 2010; 28:3929.
20. R Baxter et coll. Evaluation of the safety, reactogenicity and immunogenicity of FluBlok trivalent recombinant baculovirus-expressed hemagglutinin influenza vaccine administered intramuscularly to healthy adults 50-64 years of age. *Vaccine* 2011; 29:2272.
21. LM Dunkle et coll. Efficacy of recombinant influenza vaccine in adults 50 years of age or older. *N Engl J Med* 2017; 376:2427.
22. CA DiazGranados et coll. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2014; 371:635.

23. S Gravenstein et coll. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med* 2017; 5:738.
24. DK Shay et coll. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines among US Medicare beneficiaries in preventing postinfluenza deaths during 2012-2013 and 2013-2014. *J Infect Dis* 2017; 215:510.
25. JKH Lee et coll. Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines* 2018; 17:435.
26. Y Young-Xu et coll. Analysis of relative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines using an instrumental variable method. *Vaccine* 2019; 37:1484.
27. Fluad – Un vaccin adjuvanté contre la grippe saisonnière pour les adultes âgés. *Lettre Médicale* 2016; 39:140.
28. SE Frey et coll. Comparison of the safety and immunogenicity of an MF59-adjuvanted with a non-adjuvanted seasonal influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine* 2014; 32:5027.
29. PG Van Buynnder et coll. The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. *Vaccine* 2013; 31:6122.
30. S Mannino et coll. Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *Am J Epidemiol* 2012; 176:527.
31. MG Thompson et coll. Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccine for preventing influenza virus illness among pregnant women: a population-based case-control study during the 2010-2011 and 2011-2012 influenza seasons. *Clin Infect Dis* 2014; 58:449.
32. MG Thompson et coll. Influenza vaccine effectiveness in preventing influenza-associated hospitalizations during pregnancy: a multi-country retrospective test negative design study, 2010-2016. *Clin Infect Dis* 2019; 68:1444.
33. SA Madhi et coll. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N Engl J Med* 2014; 371:918.
34. JG Donahue et coll. Association of spontaneous abortion with receipt of inactivated influenza vaccine containing H1N1pdm09 in 2010-11 and 2011-12. *Vaccine* 2017; 35:5314.
35. J Donahue et coll. Inactivated influenza vaccine and spontaneous abortion in the Vaccine Safety Datalink in 2012-13, 2013-14, and 2014-15. *Vaccine* 2019; 37:6673.
36. CDC. Flu vaccination & addressing concerns pregnant women might have about flu vaccine safety. Accessible à : www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/vaccination-possible-safety-signal.html. Consulté le 28 août 2019.
37. ACOG Committee Opinion No. 732: influenza vaccination during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 131:e109.
38. M Greenhawt et coll. Administration of influenza vaccines to egg allergic recipients: a practice parameter update 2017. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120:49.
39. Y Natori et coll. A double-blind, randomized trial of high-dose vs standard-dose influenza vaccine in adult solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2018; 66:1698.
40. I Colmegna et coll. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in seropositive rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70 (suppl 10). Abstract 837.
41. JC Kwong et coll. Risk of Guillain-Barré syndrome after seasonal influenza vaccination and influenza health-care encounters: a self-controlled study. *Lancet Infect Dis* 2013; 13:769.
42. LL Polakowski et coll. Chart-confirmed Guillain-Barré syndrome after 2009 H1N1 influenza vaccination among the Medicare population, 2009-2010. *Am J Epidemiol* 2013; 178:962.
43. Agence de la santé publique du Canada. Une déclaration d'un comité consultatif (DCC) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) : Chapitre sur la grippe du Guide canadien d'immunisation et Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2019-2020. Accessible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vaccins-immunisation/guide-canadien-immunisation-declaration-vaccination-antigrippale-2019-2020.html>. Consulté le 15 octobre 2019.
44. E Castillo et Poliquin V. No. 357 : immunization in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2018; 40:478.

► Sémaglutide oral (*Rybelsus*) dans le diabète de type 2

Une présentation orale de l'agoniste des récepteurs du peptide-1 semblable au glucagon (GLP-1) sémaglutide (*Rybelsus* – Novo Nordisk; non homologué au Canada) a été homologuée par la FDA dans le traitement unique quotidien du diabète de type 2 chez les adultes. Le sémaglutide, commercialisé depuis 2018 (2017 aux É.-U.) en injection sous-cutanée (*Ozempic*)¹, est le premier agoniste des récepteurs du GLP-1 à recevoir l'homologation en administration orale; les 4 autres agonistes des récepteurs du GLP-1 actuellement commercialisés au Canada et aux États-Unis sont administrés en injection sous-cutanée.

TRAITEMENT STANDARD – La metformine (*Glucophage* et autre) est le médicament de choix pour le traitement initial du diabète de type 2, mais la plupart des patients nécessitent éventuellement plusieurs médicaments pour atteindre les valeurs cibles de l'HbA_{1c}². Le choix d'un médicament additionnel est souvent guidé par la présence de comorbidités. Chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire (CV) athérosclérotique, un agoniste des récepteurs du GLP-1 ou un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) doté de bienfaits CV éprouvés est dorénavant le traitement de choix³.

MODE D'ACTION – Les agonistes des récepteurs du GLP-1 potentialisent la sécrétion glucodépendante d'insuline, suppriment la sécrétion du glucagon, ralentissent la vidange gastrique et favorisent la satiété. Ils abaissent d'environ 1,0-1,5 % le taux d'HbA_{1c}, induisent une perte pondérale et ne causent que rarement l'hypoglycémie².

Tableau 1. Pharmacologie

Classe	Agoniste des récepteurs du GLP-1
Présentation	Comprimés à 3, 7 et 14 mg
Voie d'administration	Orale
T _{max}	1 heure
Métabolisme	Principalement par clivage protéolytique et bêta-oxydation
Excrétion	Urine (3 % sous forme inchangée)
Demi-vie	~7 jours

ESSAIS CLINIQUES – Pour homologuer le sémaglutide oral, la FDA s'est appuyée sur les résultats d'études à répartition aléatoire menées auprès de patients atteints de diabète de type 2 ayant comparé la nouvelle présentation à un placebo, à l'inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) sitagliptine, à l'inhibiteur du SGLT2 empagliflozine ou à l'agoniste des récepteurs du GLP-1 liraglutide (voir le Tableau 2).

Dans une étude d'innocuité à répartition aléatoire menée auprès de 3183 patients à **risque CV élevé** (PIONEER 6), le sémaglutide oral s'est montré non inférieur au placebo pour ce qui est des événements indésirables cardiovasculaires majeurs (3,8 c. 4,8 %)⁴. Dans une étude semblable (SUSTAIN 6), menée auprès de 3297 patients présentant un risque CV élevé, le sémaglutide par injection était associé à une réduction des événements CV (6,6 c. 8,9 sous le placebo)⁵.

Tableau 2. Résultats de quelques études cliniques portant sur le sémaglutide oral

Étude	Schéma d'entretien ^{1,2}	Variation de l'HbA _{1c} (%) ³	Variation pondérale (kg) ³
Monothérapie			
PIONEER 1 ⁴ N = 703	Sémaglutide à 3 mg	-0,9 ⁵	-1,5
	Sémaglutide à 7 mg	-1,2 ⁵	-2,3
	Sémaglutide à 14 mg	-1,4 ⁵	-3,7 ⁵
	Placebo	-0,3	-1,4
Traitement d'appoint			
PIONEER 2 ⁵ N = 822	Metformine		
	+ Sémaglutide à 14 mg	-1,3 ⁷	-3,8
	+ Empagliflozine à 25 mg	-0,9	-3,7
PIONEER 3 ⁸ N = 1864	Metformine ± sulfonilurée		
	+ Sémaglutide à 3 mg	-0,6	-1,2
	+ Sémaglutide à 7 mg	-1,0 ⁹	-2,2 ⁹
	+ Sémaglutide à 14 mg	-1,3 ⁹	-3,1 ⁹
	+ Sitagliptine à 100 mg	-0,8	-0,6
PIONEER 4 ¹⁰ N = 711	Metformine ± inhibiteur du SGLT2		
	+ Sémaglutide à 14 mg	-1,2 ¹¹	-4,4 ¹²
	+ Liraglutide s.c à 1,8 mg	-1,1	-3,1
	+ Placebo	-0,2	-0,5
PIONEER 5 ¹³ N = 324	Metformine et/ou sulfonilurée ou insuline basale ± metformine		
	+ Sémaglutide à 14 mg	-1,0 ⁵	-3,4 ⁵
	+ Placebo	-0,2	-0,9
PIONEER 7 ¹⁴ N = 504	1 ou 2 antihyperglycémiant ¹⁵		
	+ Sémaglutide à 3-14 mg	Voir référence	-2,6 ⁹
	+ Sitagliptine à 100 mg	16	-0,7
PIONEER 8 ¹⁷ N = 731	Insuline ± metformine		
	+ Sémaglutide à 3 mg	-0,6 ⁵	-1,4 ⁵
	+ Sémaglutide à 7 mg	-0,9 ⁵	-2,4 ⁵
	+ Sémaglutide à 14 mg	-1,3 ⁵	-3,7 ⁵
	+ Placebo	-0,1	-0,4

1 La dose de 3 mg du sémaglutide n'est utilisée que durant les 30 premiers jours du traitement.

2 Tous les médicaments étaient administrés une fois par jour.

3 Résultats à la semaine 26. Résultats de PIONEER 7 à la semaine 52.

4. VR Arda et coll. Diabetes Care 2019; 42:1724.

5. Supérieur au placebo.

6. HW Rodbard et coll. Diabetes Care 2019 Sep 17 (epub).

7. Supérieur à l'empagliflozine.

8. J Rosenstock et coll. JAMA 2019; 21:1466.

9. Supérieur à la sitagliptine.

10. R Pratley et coll. Lancet 2019; 394:39.

11. Non inférieur au liraglutide et supérieur au placebo.

12. Supérieur au liraglutide et au placebo.

13. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée. O Mosenzon et coll. Lancet Diabetes Endocrinol; 7:515.

14. TR Pieber et coll. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7:528.

15. Principalement metformine en monothérapie ou metformine + une sulfonilurée.

16. Le paramètre d'évaluation principal (HbA_{1c} < 7 %), est survenu significativement plus souvent sous le sémaglutide que sous la sitagliptine (58 c. 25 %).

17. B Zinman et coll. Diabetes Care 2019 Sep 17 (epub).

Une étude qui évalue les bienfaits cardiovasculaires du sémaglutide oral est en cours.

EFFETS INDÉSIRABLES – Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous le sémaglutide oral dans le cadre des études cliniques étaient nausées, vomissements, douleur abdominale, diarrhée et constipation. Les agonistes des récepteurs du GLP-1 ralentissent la vidange gastrique et doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints de gastroparésie.

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 causent parfois l'insuffisance rénale aiguë et aggravent l'insuffisance rénale

Résumé : Sémaglutide oral (*Rybelsus*; non homologué au Canada)

- ▶ Homologué par la FDA dans le traitement quotidien du diabète de type 2 chez les adultes.
- ▶ Premier agoniste des récepteurs du GLP-1 par voie orale à être commercialisé aux États-Unis.
- ▶ Dans les études à répartition aléatoire, l'ajout de sémaglutide oral au traitement standard s'est montré être supérieur à l'ajout d'empagliflozine ou de sitagliptine et non inférieur à l'ajout de liraglutide pour abaisser le taux d'HbA_{1c}.
- ▶ Doit être pris avec au maximum 120 mL d'eau pure 30 minutes avant le premier repas ou la première boisson de la journée ou avant d'autres médicaments par voie orale.
- ▶ Retarde l'absorption des autres médicaments par voie orale.

chronique chez les patients qui présentent une hypovolémie associée à des effets gastro-intestinaux sévères. Rarement, ces médicaments ont été associés à la pancréatite aiguë. Des complications de la rétinopathie diabétique liées à une chute rapide de la glycémie ont été rapportées à l'emploi du sémaglutide par voie sous-cutanée⁶.

Comme c'est le cas avec les autres agonistes des récepteurs du GLP-1 (sauf le lixisénatide), la monographie du sémaglutide inclut un avertissement encadré sur le risque de tumeur à cellules C de la thyroïde (en fonction de données animales non corroborées par des données chez l'homme); le sémaglutide est contre-indiqué chez les patients qui présentent des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde ainsi que chez les patients qui présentent des néoplasies endocriniennes multiples de type 2.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Le sémaglutide ralentit la vidange gastrique et peut altérer l'absorption des autres médicaments par voie orale.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – Dans les études animales, le sémaglutide a causé le décès embryofœtal, des anomalies structurales et des retards de croissance. Il faut arrêter de prendre le sémaglutide au moins 2 mois avant une grossesse planifiée (le sémaglutide est présent dans le sérum pendant environ 5 semaines après la dernière dose) et son usage n'est pas recommandé chez les femmes enceintes.

Le sémaglutide a été détecté dans le lait de rates qui allaitent. Il n'existe aucune donnée relative à sa présence dans le lait maternel ni à ses effets sur le nourrisson allaité ou la production de lait; le fabricant recommande de ne pas allaiter durant la prise par voie orale, mais pas par injection, du sémaglutide, car la présentation orale contient un potentialisateur de l'absorption pouvant être excrété dans le lait maternel et pouvant causer des effets indésirables graves chez le nourrisson allaité.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – La dose initiale recommandée de sémaglutide oral est de 3 mg une fois par jour pendant 30 jours, puis de 7 mg une fois par jour pendant 30 jours; la dose peut ensuite passer à 14 mg une fois par jour au besoin. Il n'est pas recommandé de prendre 2 comprimés à 7 mg pour obtenir une dose de 14 mg. Le sémaglutide doit être pris 30 minutes avant le premier repas ou la première boisson de la journée, ou avant les autres médicaments par voie orale; si le médicament est pris < 30 minutes avant

Tableau 3. Agonistes des récepteurs du GLP-1

Médicament	Quelques présentations	Posologie habituelle (adultes)	Coût aux É.-U. ¹	Coût au Canada ¹⁰
Dulaglutide – <i>Trulicity</i> (Lilly) ²	stylos à dose unique de 0,75 mg/0,5 mL, 1,5 mg/0,5 mL	0,75 ou 1,5 mg SC 1 f.p.s.	759,40 \$	215,00 \$
Exénatide – libération immédiate <i>Byetta</i> (AstraZeneca)	stylos préremplis de 250 µg/mL (1,2, 2,4 mL)	5 ou 10 µg SC 2 f.p.j. ^{3,4}	729,60	151,60
libération prolongée <i>Bydureon</i> (AstraZeneca) ²	stylos à dose unique de 2 mg/0,65 mL ou poudre pour suspension injectable ^{5,11}	2 mg SC 1 f.p.s. ⁴	699,80	213,80
<i>Bydureon BCise</i> ²	auto-injecteurs à dose unique de 2 mg/0,85 mL ⁵	2 mg SC 1 f.p.s. ⁴	699,80	N.H.C.
Liraglutide – <i>Victoza</i> (Novo Nordisk) ²	stylos préremplis de 6 mg/mL (3 mL)	1,2 ou 1,8 mg SC 1 f.p.s. ⁶	614,50	191,60
Lixisénatide – <i>Adlyxine</i> ; <i>Adlyxin</i> aux É.-U. (Sanofi)	stylos préremplis de 50 µg/mL, 100 µg/mL (3 mL)	20 µg SC 1 f.p.j. ⁷	620,20	120,20
Sémaglutide – <i>Ozempic</i> (Novo Nordisk) ²	stylos préremplis de 1,34 mg/mL (1,5 mL)	0,5 ou 1 mg SC 1 f.p.s. ⁸	722,40	205,80
<i>Rybelsus</i> (Novo Nordisk)	co. à 3, 7, 14 mg	7 ou 14 mg PO 1 f.p.j. ⁹	772,00	N.H.C.

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

1. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 4 semaines ou de 30 jours à la posologie habituelle la plus faible chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 octobre 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

2. Contre-indiqué chez les patients qui présentent des antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde ainsi que chez les patients atteints de néoplasies endocriniennes multiples de type 2.

3. La dose initiale est de 5 µg 2 fois par jour jusqu'à une heure avant les repas du matin et du soir. Après un mois, la dose peut passer à 10 µg 2 fois par jour.

4. La présentation à libération immédiate n'est pas recommandée chez les patients dont la ClCr est < 30 mL/min et les produits à libération prolongée ne sont pas recommandés chez les patients dont le DFG est < 45 mL/min/1,73 m².

5. Doit être reconstitué avant l'administration.

6. La dose initiale est de 0,6 mg 1 fois par jour pendant 7 jours et de 1,2 mg ensuite.

7. La dose initiale est de 10 µg 1 fois par jour jusqu'à une heure avant le repas du matin pendant 14 jours et de 20 µg ensuite.

8. La dose initiale est de 0,25 mg 1 fois par semaine pendant 4 semaines.

9. La dose initiale est de 3 mg 1 fois par jour pendant 30 jours. Les comprimés doivent être avalés entiers avec au maximum 120 mL d'eau pure 30 minutes avant le premier repas ou la première boisson de la journée, ou avant d'autres médicaments par voie orale.

10. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 4 semaines ou de 30 jours à la posologie habituelle la plus faible chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, octobre 2019).

11. Commercialisé au Canada en poudre stérile dans un stylo injecteur.

de manger ou avec des aliments ou boissons autres que de l'eau, son absorption sera réduite et le fait d'attendre > 30 minutes pour manger après avoir pris le médicament en augmenterait l'absorption. Les comprimés doivent être avalés entiers (ne doivent pas être écrasés ni mâchés) avec au maximum 120 mL d'eau pure. En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être sautée.

Les patients qui reçoivent 0,5 mg de sémaglutide s.c. une fois par semaine peuvent passer au sémaglutide oral à la dose de 7 ou 14 mg une fois par jour jusqu'à 7 jours après leur dernière injection. Les patients qui prennent 14 mg de sémaglutide oral une fois par jour peuvent passer à 0,5 mg de sémaglutide s.c. une fois par semaine le lendemain de leur dernière dose orale.

CONCLUSION – L'agoniste des récepteurs du peptide-1 semblable au glucagon (GLP-1) sémaglutide (*Rybelsus*; non homologué au Canada) en prise unique quotidienne orale est efficace pour abaisser le taux d'HbA_{1c} et le poids chez les patients atteints de diabète de type 2. Dans les études cliniques, l'ajout de sémaglutide oral au traitement standard s'est montré supérieur à l'ajout de l'inhibiteur du SGLT2 par voie orale empagliflozine (*Jardiance*) ou de l'inhibiteur de la DDP-4 par voie orale sitagliptine (*Januvia*) et non inférieur à l'ajout de l'agoniste des récepteurs du GLP-1 s.c. liraglutide (*Victoza*) pour abaisser le taux d'HbA_{1c}. La présentation orale se prend une fois par jour 30 minutes avant le premier repas ou la première boisson de la journée, ou avant les autres médicaments par voie orale. On ignore

si les patients préféreront le sémaglutide oral aux injections s.c. hebdomadaires de sémaglutide. Le sémaglutide par injection est associé à une réduction des événements cardiovasculaires; les bienfaits cardiovasculaires du sémaglutide oral n'ont pas été démontrés. ■

1. Sémaglutide (Ozempic) – Un autre agoniste du récepteur du GLP-1 par injection dans le diabète de type 2. *Lettre Médicale* 2018; 41:181.
2. Médicaments pour traiter le diabète de type 2. *Lettre Médicale* 2017; 40:135.
3. Bienfaits cardiovasculaires des inhibiteurs du SGLT2 et des agonistes des récepteurs du GLP-1 dans le diabète de type 2. *Lettre Médicale* 2019; 42:186.
4. M Husain et coll. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381:841.
5. SP Marso et coll. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834.
6. T Wang et coll. Assessing the association between GLP-1 receptor agonist use and diabetic retinopathy through the FDA adverse event reporting system. *Diabetes Care* 2019; 42:e21.

À venir bientôt

- Médicaments contre le diabète de type 2
- Suppléments de curcuma
- Upadacitinib (*Rinvoq*) contre la polyarthrite rhumatoïde
- Darolutamide (*Nubeqa*) contre le cancer de la prostate

Suivez-nous sur Twitter



Aimez-nous sur Facebook



The Medical Letter®

Continuing Medical Education Program

medicalletter.org/cme-program

Earn up to 52 Credits per Year for Free

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

- **Issue-based CME** – Each activity is based on a single issue of *The Medical Letter*. Read the issue, answer 10 questions, and submit answers online. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Earn 2 credits/activity. Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Nonsubscribers: \$15/2 credits.
- **Comprehensive Activities** – Available online or in print to Medical Letter subscribers. Earn 26 credits immediately upon successful completion of the 130-question post-activity exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Our comprehensive activities allow you to learn at your own pace in the comfort of your home or office. Comprehensive activities are offered every January and July enabling you to earn up to 52 credits per year. \$79.50/activity.

ACCREDITATION INFORMATION:

ACCME: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education to provide continuing medical education for physicians. The Medical Letter designates this enduring material for a maximum of 2 AMA PRA Category 1 Credits™. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. This CME activity was planned and produced in accordance with the ACCME Essentials and Policies.

ABIM MOC: Successful completion of this CME activity, which includes participation in the evaluation component, enables the participant to earn up to 2 MOC points in the American Board of Internal Medicine's (ABIM) Maintenance of Certification (MOC) program. Participants will earn MOC points equivalent to the amount of CME credits claimed for the activity. It is the CME activity provider's responsibility to submit participant completion information to ACCME for the purpose of granting ABIM MOC credit. Your participation information will be shared with ABIM through PARS.

AAFP: This Enduring Material activity, The Medical Letter Continuing Medical Education Program, has been reviewed and is acceptable for credit by the American Academy of Family Physicians. Term of approval begins 01/01/2019. Term of approval is for one year from this date. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. Participants who successfully complete this activity can claim 2 Prescribed credits.



AAPA: This program has been reviewed and is approved for a maximum of 52.00 AAPA Category 1 CME credits by the AAPA Review Panel. Approval is valid for one year from the issue date of 01/01/2019. Participants may submit the post-test at any time during that period. Each issue is approved for 2 AAPA Category 1 CME credits. This program was planned in accordance with AAPA CME Standards for Enduring Material Programs and for Commercial Support of Enduring Material Programs.



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



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

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

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

PRINCIPAL FACULTY FOR THIS ACTIVITY

Mark Abramowicz, M.D., President – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.
Jean-Marie Pflomm, Pharm.D., Editor in Chief – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.
Brinda M. Shah, Pharm.D., Consulting Editor – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.
F. Peter Swanson, M.D., Consulting Editor – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.

In addition to the Principal Faculty above, the following have also contributed to this activity:

Susan Daron, Pharm.D., Associate Editor – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.

MISSION:

The mission of The Medical Letter's Continuing Medical Education Program is to support the professional development of healthcare providers including physicians, nurse practitioners, pharmacists, and physician assistants by providing independent, unbiased drug information and prescribing recommendations that are free of industry influence. The program content includes current information and unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs, their mechanisms of action, clinical trials, dosage and administration, adverse effects, and drug interactions. The Medical Letter delivers educational content in the form of self-study material.

The expected outcome of the CME program is to increase the participant's ability to know, or apply knowledge into practice after assimilating, information presented in materials contained in *The Medical Letter*.

The Medical Letter will strive to continually improve the CME program through periodic assessment of the program and activities. The Medical Letter aims to be a leader in supporting the professional development of healthcare providers through Core Competencies by providing continuing medical education that is unbiased and free of industry influence. The Medical Letter does not sell advertising or receive any commercial support.

GOAL:

Through this program, The Medical Letter expects to provide the healthcare community with unbiased, reliable, and timely educational content that they will use to make independent and informed therapeutic choices in their practice.

LEARNING OBJECTIVES:

Activity participants will read and assimilate unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs and other treatment modalities. Activity participants will be able to select and prescribe, or confirm the appropriateness of the prescribed usage of, the drugs and other therapeutic modalities discussed in *The Medical Letter* with specific attention to clinical trials, pathophysiology, dosage and administration, drug metabolism and interactions, and patient management. Activity participants will make independent and informed therapeutic choices in their practice.

Upon completion of this activity, the participant will be able to:

1. Review the influenza vaccines available in the US for the 2019-2020 season and discuss which vaccines are appropriate for specific patient populations.
2. Discuss the risks and benefits associated with annual vaccination against influenza.
3. Review the efficacy and safety of oral semaglutide (*Rybelsus*) for treatment of type 2 diabetes.

Privacy and Confidentiality: The Medical Letter guarantees our firm commitment to your privacy. We do not sell any of your information. Secure server software (SSL) is used for commerce transactions through VeriSign, Inc. No credit card information is stored.

IT Requirements: Windows 7/8/10, Mac OS X+; current versions of Microsoft IE/Edge, Mozilla Firefox, Google Chrome, Safari, or any other compatible web browser. High-speed connection.

Have any questions? Call us at 800-211-2769 or 914-235-0500 or e-mail us at: custserv@medicalletter.org

Questions on next page

The Medical Letter®

Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS PAGE

To earn credit, go to:
medicalletter.org/CMEstatus

Issue 1583 Questions

(Correspond to questions #71-80 in Comprehensive Activity #81, available January 2020)

Influenza Vaccine for 2019-2020

1. In the US, influenza vaccine should be offered by the end of:
 - a. July
 - b. August
 - c. September
 - d. October
2. In years when the match between the influenza vaccine and circulating strains is suboptimal, vaccination:
 - a. is not recommended
 - b. can still reduce the risk of influenza-related hospitalization and death
 - c. with the live-attenuated vaccine should be the only option offered
 - d. should only be offered to adults ≥ 65 years old
3. The interim adjusted overall effectiveness of the influenza vaccine in preventing laboratory-confirmed influenza infection during the 2018-2019 season was:
 - a. 25%
 - b. 47%
 - c. 59%
 - d. 74%
4. Compared to the antigen composition of the 2018-2019 seasonal influenza vaccine, this season's vaccine contains:
 - a. two different influenza A antigens
 - b. one different influenza A and one different influenza B antigen
 - c. two different influenza B antigens
 - d. the same antigens
5. The intranasal live-attenuated influenza vaccine is an appropriate option for a:
 - a. 3-year-old girl with asthma
 - b. 36-year-old pregnant woman
 - c. 41-year-old man with diabetes
 - d. 73-year-old woman with breast cancer

6. Which of the following influenza vaccines can improve antibody responses in older adults?
 - a. high-dose
 - b. recombinant
 - c. adjuvanted
 - d. all of the above
7. Which of the following inactivated quadrivalent influenza vaccines is not prepared by propagation of virus in embryonated eggs?
 - a. *Afluria*
 - b. *Fluarix*
 - c. *Flucelvax*
 - d. *FluLaval*
8. Immunocompromised persons:
 - a. should only be vaccinated with the high-dose influenza vaccine
 - b. can be vaccinated with any age-appropriate inactivated or recombinant influenza vaccine
 - c. should be vaccinated with the intranasal live-attenuated influenza vaccine
 - d. all of the above

Oral Semaglutide (*Rybelsus*) for Type 2 Diabetes

9. A 53-year-old woman with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease has been taking metformin and liraglutide for the past year, but would prefer not to give herself subcutaneous injections of liraglutide. Compared to liraglutide, addition of oral semaglutide to standard therapy has been shown to:
 - a. be noninferior in lowering A1C
 - b. confer more cardiovascular benefits
 - c. be safer in patients with renal impairment
 - d. all of the above
10. Oral semaglutide:
 - a. appears to be less effective in lowering A1C than empagliflozin
 - b. should be taken 30 minutes before the first food or drink of the day
 - c. should be taken with at least 8 ounces of water to avoid esophageal irritation
 - d. is safe for use during pregnancy

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-19-583-H01-P; Release: October 21, 2019, Expire: October 21, 2020
Comprehensive Activity 81: 0379-0000-20-081-H01-P; Release: January 2020, Expire: January 2021

PRÉSIDENT: Mark Abramowicz, M.D.; **VICE-PRÉSIDENT/DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA RÉDACTION :** Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School; **RÉDACTRICE EN CHEF :** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.; **RÉDACTEURS ADJOINTS:** Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, MLS, Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D.; **RÉDACTEURS CONSULTATIFS:** Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D.; **RÉDACTRICE CANADIENNE:** Sandra R. Knowles, BScPhm; Sharon Yamashita, Pharm.D., FCSHP, Sunnybrook Health Sciences Centre; **TRADUCTRICE:** Élise Parent, Déjà Vu Translation Services

COLLABORATEURS À LA RÉDACTION: Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Ericka L. Crouse, Pharm.D., B.C.P.P., C.G.P., F.A.S.H.P., F.A.S.C.P., Virginia Commonwealth University; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; Jane P. Gagliardi, M.D., M.H.S., F.A.C.P. Duke University School of Medicine; David N. Juurlink, BPhm, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Franco M. Muggia, M.D., New York University Medical Center; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School; Neal H. Steigbigel, M.D., New York University School of Medicine; Arthur M. F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R., Weill Medical College of Cornell University

DIRECTRICE-RÉDACTRICE EN CHEF ET DIRECTRICE, CONTENU: Susie Wong; **ADJOINTE À LA RÉDACTION:** Karrie Ferrara

DIRECTRICE DE L'ORGANISATION ET DE LA GESTION DES COMMANDES: Cristine Romatowski; **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DES VENTES:** Elaine Reaney-Tomaselli **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA COMMUNICATION COMMERCIALE:** Joanne F. Valentino; **ÉDITRICE INTÉRIMAIRE:** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.

Fondée en 1959 par Arthur Kallet et Harold Aaron, M.D.

Droit d'auteur avertissement: The Medical Letter est une organisation à but non lucratif qui fournit des recommandations impartiales sur les médicaments aux professionnels de la santé. Le processus de rédaction utilisé pour ses publications est basé sur une révision de la littérature publiée et non publiée, surtout les études cliniques contrôlées, et les opinions de ses consultants. The Medical Letter ne vend pas de publicité ni ne reçoit aucun soutien commercial. Aucune partie de cette publication ne peut être ni reproduite ni transmise par quelque moyen que ce soit sans une permission écrite préalable. Les rédacteurs ne garantissent pas que toutes les informations contenues dans cette publication sont entièrement exactes et complètes. Ils n'assument aucune responsabilité en ce qui concerne des dommages-intérêts provenant d'une erreur, d'une inexactitude ou d'une omission.

Services d'abonnement

Adresse:
The Medical Letter, Inc.
145 Huguenot St. Ste. 312
New Rochelle, NY 10801-7537

Service à la clientèle:
Tél: 800-211-2769 ou 914-235-0500
Télec.: 914-632-1733
Courriel: custserv@medicalletter.org
www.medicalletter.org

Permissions:
Pour reproduire une portion de ce numéro, demandez une autorisation préalable à:
permissions@medicalletter.org

Abonnements (É.-U.):
1 an - 159 \$; 2 ans - 298 \$;
3 ans - 398 \$. 65 \$ par année
pour les étudiants, internes, résidents
et associés aux É.-U. et au Canada.
Réimpressions - 45 \$/article ou
numéro

**Questions sur la licence
d'utilisation du site:**
Courriel: SubQuote@medicalletter.org
Tél.: 800-211-2769
Tarif spécial pour les groupes
d'abonnement.