

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 44, N° 13

19 octobre 2020

ML
1607

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Vaccins antigrippaux 2020-2021.....	p. 97
Nouvelle indication pour le vaporisateur nasal d'eskétamine (<i>Spravato</i>).....	p. 103
En bref : Canagliflozine et amputations dans les membres inférieurs.....	p. 104

Message Important à propos du Copyright

Les publications du Medical Letter sont protégés 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 44, N° 13 (ML 1607)

19 octobre 2020

ML
1607

DANS CE NUMÉRO

Vaccins antigrippaux 2020-2021.....	p. 97
Nouvelle indication pour le vaporisateur nasal d'eskétamine (<i>Spravato</i>).....	p. 103
En bref : Canagliflozine et amputations dans les membres inférieurs.....	p. 104

► Vaccins antigrippaux 2020-2021

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-indication¹. La vaccination de toutes les personnes admissibles réduit la prévalence de la grippe et des symptômes pouvant être confondus avec ceux de la COVID-19. Les vaccins disponibles et les recommandations pour les populations particulières durant la saison 2020-2021 figurent aux Tableaux 2 et 3. Un taux inférieur d'infections grippales a été observé cette saison dans l'hémisphère Sud, probablement en raison du port du masque, de l'éloignement social, de la fermeture des écoles et des restrictions liées aux voyages².

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 culmine environ 2 semaines après la vaccination. 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. Il faut reporter la vaccination pour les personnes chez lesquelles la COVID-19 est soupçonnée ou a été confirmée en laboratoire, sans égard aux symptômes, jusqu'à ce que ces personnes ne soient plus malades et ne nécessitent plus d'être isolées.

COMPOSITION – Les virus de la grippe de type A sont responsables de la plus grande partie de la morbidité et de la mortalité liée à la grippe, surtout chez les nourrissons et les personnes âgées. Les enfants sont plus susceptibles de contracter le virus de la grippe de type B que les adultes³.

Tous les vaccins contre la grippe saisonnière commercialisés au Canada et aux États-Unis contiennent les antigènes des deux virus de la grippe de type A (voir le Tableau 1). Les vaccins **trivalents** ne contiennent qu'un antigène du virus de la grippe de type B; *Fluad*, un vaccin inactivé avec adjuvant, est le seul vaccin antigrippal trivalent à être commercialisé aux É.-U. cette saison. Au Canada, 5 vaccins antigrippaux trivalents sont commercialisés : *Agriflu*, *Fluviral*, *Fluzone High-Dose*, *Fluad*

Tableau 1. Composition des vaccins antigrippaux 2020-2021

Vaccin trivalent à base d'œufs Analogue à A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09 Analogue à A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) Analogue à B/Washington/02/2019 (lignée Victoria)
Vaccins quadrivalents à base d'œufs Analogue à A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09 Analogue à A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) Analogue à B/Washington/02/2019 (lignée Victoria) Analogue à B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata)
Vaccins quadrivalents recombinants ou de culture cellulaire Analogue à A/Hawaii/70/2019 (H1N1)pdm09 ¹ Analogue à A/Hong Kong/45/2019 (H3N2) Analogue à B/Washington/02/2019 (lignée Victoria) Analogue à B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata)
1. Antigéniquement similaire à la souche analogue à A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09 du vaccin produit sur des œufs.

et *Fluad Pediatric*. Les vaccins **quadrivalents** contiennent des antigènes des deux lignées génétiques du virus de type B en circulation dans le monde depuis les années 1980, ce qui augmente la probabilité que le vaccin protège effectivement le receveur contre les souches actuellement en circulation^{4,5}. Les antigènes sélectionnés peuvent muter durant la fabrication des vaccins à base d'œufs, ce qui pourrait réduire la concordance entre les souches vaccinales et circulantes.

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 adultes⁶⁻⁹.

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 liés à la grippe¹⁰⁻¹².

Pendant la saison 2019-2020, l'efficacité intérimaire globale ajustée du vaccin contre la grippe confirmée en laboratoire était de 45 % (55 % chez les enfants de 6 mois à 17 ans). L'efficacité était de 50% contre les virus de type B et de 37 % contre le virus de type A(H1N1)¹³.

Tableau 2. Vaccins contre la grippe saisonnière en 2020-2021

Vaccin	Présentations disponibles ¹	Contenu en mercure ²	Âge recommandé ³	Coût aux É.-U. ⁴	Coût au Canada ²⁰
Trivalents inactivés (VAI3)					
<i>Fluad</i> (Seqirus) ⁵⁻⁷	seringue de 0,5 mL	aucun	≥ 65 ans	51,60 \$	13,30 \$
<i>Fluad Pediatric</i> (Seqirus) ⁵⁻⁷	0,25 mL	aucun	6-23 mois	N.D.	7,70
<i>Agriflu</i> (Seqirus) ^{5,7}	seringue de 0,5 mL	aucun	≥ 6 mois	N.D.	9,90
	flacon multidoses de 5 mL	25 µg/0,5 mL	≥ 6 mois	N.D.	9,30
<i>Fluviral</i> (GSK) ⁵	flacon multidoses de 5 mL	< 25 µg/0,5 mL	≥ 6 mois	N.D.	P.E.C.
<i>Fluzone High-Dose</i> (Sanofi Pasteur) ^{5,14}	seringue de 0,5 mL	aucun	≥ 65 ans	N.D.	32,30
Quadrivalents inactivés (VAI4)					
<i>Afluria Tetra</i> ; <i>Afluria Quadrivalent</i> aux É.-U. (Seqirus) ^{5,8}	seringue de 0,25 mL ²¹	aucun	6-35 mois	17,90	N.H.C.
	seringue de 0,5 mL	aucun	≥ 3 ans ²³	17,90	14,20
	flacon multidoses de 5 mL ²²	24,5 µg/dose de 0,5 mL	≥ 6 mois ^{9,10}	15,90	13,50
<i>Fluad Quadrivalent</i> (Seqirus) ⁵⁻⁷	seringue de 0,5 mL	aucun	≥ 65 ans	52,90	N.H.C.
<i>Fluarix Quadrivalent</i> (GSK) ^{5,11}	seringue de 0,5 mL	aucun	≥ 6 mois	16,60	N.H.C.
<i>FluLaval Tetra</i> ; <i>FluLaval Quadrivalent</i> aux É.-U. (GSK) ⁵	seringue de 0,5 mL	aucun	≥ 6 mois	16,60	P.E.C.
	flacon multidoses de 5 mL ²²	< 25 µg/0,5 mL		N.D.	14,40
<i>Fluzone Quadrivalent</i> (Sanofi Pasteur) ^{5,12}	seringue de 0,5 mL	aucun	≥ 6 mois ¹³	17,40	11,90
	fiole de 0,5 mL	aucun	≥ 6 mois ¹³	17,40	N.H.C.
	flacon multidoses de 5 mL	25 µg/dose de 0,5 mL	≥ 6 mois ¹³	15,40	10,60
<i>Fluzone High-Dose Quadrivalent</i> (Sanofi Pasteur) ^{5,14}	seringue de 0,7 mL	aucun	≥ 65 ans	52,90	N.H.C.
Quadrivalent inactivé de culture cellulaire (VAIcc4)					
<i>Flucelvax Quadrivalent</i> (Seqirus) ¹⁵	seringue de 0,5 mL	aucun	≥ 4 ans	25,00	26,40
	flacon multidoses de 5 mL	25 µg/dose de 0,5 mL	≥ 4 ans	22,00	N.H.C.
Recombinant quadrivalent (VAR4)					
<i>Flublok Quadrivalent</i> (Sanofi Pasteur) ¹⁶	seringue de 0,5 mL	aucun	≥ 18 ans	52,90	N.H.C.
Quadrivalent vivant atténué (VAVA)					
<i>FluMist Quadrivalent</i> (AstraZeneca) ^{5,11,17,18}	vaporisateur intranasal de 0,2 mL ¹⁹	aucun	2-49 ans ²⁴	23,00	19,00

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

- Les fioles et seringues à dose unique sont vendues en boîtes de 10. Les fioles multidoses contiennent 10 doses.
- Des données robustes 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, pour lesquels on ignore les antécédents de vaccination ou qui n'ont jamais reçu au moins 2 doses d'un vaccin trivalent ou quadrivalent avant le 1^{er} juillet 2020 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 2020 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 septembre 2020. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Préparé par propagation du virus dans des œufs de poule embryonnés.
- Vaccin avec adjuvant à dose standard qui contient le MF59, une émulsion d'huile de squalène dans l'eau.
- Peut contenir des quantités résiduelles de néomycine, de kanamycine et d'hydrocortisone.
- Peut contenir des quantités résiduelles de sulfate de néomycine, de polymyxine B et d'hydrocortisone.
- 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.
- 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*; non homologué au Canada).
- Peut contenir des quantités résiduelles de sulfate de gentamicine (et d'hydrocortisone aux É.-U.).
- On ne prévoit pas que la seringue préremplie de 0,25 mL soit commercialisée durant la saison grippale 2020-2021.
- 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.
- Contient 60 µg de l'antigène hémagglutinine de chaque souche, comparativement à 15 µg dans les vaccins à dose standard.
- Utilise des cellules mammifères pour la réplication plutôt que des œufs de poule.
- 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.
- Chaque dose de 0,2 mL contient 10^{5,5}-10^{7,5} UFF (unités de foyers d'immunofluorescence) du virus de la grippe vivant atténué provenant de chaque souche.
- Contre-indiqué chez les femmes enceintes, les personnes immunodéprimées, les personnes présentant une communication entre le LCR et l'oropharynx, le rhinopharynx, le nez ou l'oreille ou toute autre brèche méningée, les porteurs d'un implant cochléaire, 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 ayant reçu l'oseltamivir ou le zanamivir durant les 48 heures précédentes, le péramivir dans les 5 jours précédents ou le baloxavir marboxil dans les 17 jours précédents. La prise d'un antiviral contre la grippe < 2 semaines après l'administration du vaccin vivant atténué intranasal pourrait inhiber la réplication de la souche vaccinale et ainsi réduire l'efficacité du vaccin. Certaines affections médicales (p. ex. insuffisance rénale) pourraient nécessiter un intervalle plus long entre le traitement antiviral et l'administration de *FluMist Quadrivalent*. Les patients asthmatiques de tout âge pourraient présenter un risque accru de respiration sifflante après l'administration de *FluMist Quadrivalent*. Non recommandé au Canada chez les personnes immunodéprimées, les personnes atteintes d'asthme grave, les personnes de moins de 18 ans sous aspirine ou un produit contenant de l'aspirine, les personnes ayant subi un syndrome de Guillain-Barré dans les 6 semaines après avoir reçu un vaccin antigrippal ou les patients ayant reçu l'oseltamivir ou le zanamivir dans les 48 heures précédentes. Il est recommandé chez les femmes enceintes seulement s'il est clairement nécessaire. Les personnes vaccinées doivent éviter tout contact avec les personnes immunodéprimées pendant 2 semaines après la vaccination.
- Chaque vaporisateur à usage unique contient une dose de 0,2 mL administrée 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.
- 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, septembre 2020).
- Présentation non commercialisée au Canada.
- Commercialisé au Canada en seringue préremplie de 0,5 mL et en flacon multidoses de 5 mL.
- L'âge recommandé au Canada est ≥ 5 ans.
- L'âge recommandé pour l'administration de *FluMist Quadrivalent* est de 2 à 59 ans au Canada.

Tableau 3. Choix du vaccin au Canada¹

Enfants de 6 à 23 mois²
▶ De préférence, un vaccin quadrivalent inactivé approprié à l'âge (<i>Fluzone Quadrivalent</i>)
▶ Si non disponible, tout vaccin trivalent inactivé approprié à l'âge (<i>Fluad Pediatric, Agriflu, Fluviral</i>)
Enfants de 2 à 17 ans²
▶ De préférence, tout vaccin quadrivalent inactivé ou vivant atténué approprié à l'âge
▶ Si non disponible, tout vaccin trivalent inactivé approprié à l'âge
Adultes de < 60 ans
▶ Tout vaccin inactivé ou vivant atténué approprié à l'âge ³
Adultes de 60-64 ans
▶ Tout vaccin inactivé approprié à l'âge
Adultes ≥ 65 ans⁴
▶ De préférence, un vaccin trivalent inactivé à forte dose (<i>Fluzone High-Dose</i>)
▶ Si non disponible, tout vaccin inactivé approprié à l'âge
Femmes enceintes
▶ Tout vaccin inactivé approprié à l'âge
Personnes allergiques aux œufs⁵
▶ Tout vaccin inactivé ou vivant atténué approprié à l'âge
Personnes qui ont peur des aiguilles
▶ Vaccin intranasal vivant atténué ³
Personnes immunodéprimées
▶ Tout vaccin inactivé approprié à l'âge
Travailleurs de la santé
▶ Tout vaccin inactivé approprié à l'âge

1. Voir le Tableau 2 pour les vaccins commercialisés au Canada durant la saison de la grippe 2020-21 et les recommandations spécifiques à l'âge.
2. Les enfants âgés de 6 mois à < 9 ans qui reçoivent un vaccin antigrippal pour la première fois doivent recevoir 2 doses à intervalle d'au moins 4 semaines. Les enfants de ce groupe d'âge ayant déjà reçu ≥ 1 dose d'un vaccin antigrippal nécessitent une seule dose, mais cela n'est pas mentionné en toutes lettres dans les recommandations de Santé Canada sur le vaccin antigrippal.
3. Homologué par Santé Canada seulement chez les personnes de 2 à 59 ans, à l'exception des femmes enceintes. Non recommandé chez les personnes immunodéprimées, les personnes atteintes d'asthme grave, les personnes de < 18 ans sous aspirine ou un traitement contenant de l'aspirine et les personnes ayant subi un syndrome de Guillain-Barré dans les 6 semaines après avoir reçu un vaccin antigrippal.
4. Voir le Tableau 4. *Fluad* et *Fluzone High-Dose* 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 se sont montrés être plus efficaces pour prévenir la grippe confirmée en laboratoire dans le cadre d'études à répartition aléatoire et contrôlées (auprès d'adultes de ≥ 65 ans).
5. Des antécédents de réaction allergique grave à l'un ou l'autre des composants des vaccins constituent une contre-indication selon les monographies des vaccins antigrippaux. Cependant, le CCNI considère que tout vaccin antigrippal inactivé approprié à l'âge ou tout vaccin vivant atténué 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.

Dans une étude de cohorte observationnelle, une hausse du taux de vaccination parmi les enfants d'âge préscolaire et scolaire était associée à un taux inférieur d'hospitalisations pour cause de grippe chez les enfants plus âgés et les personnes de ≥ 65 ans¹⁴.

VACCIN VIVANT ATTÉNUÉ – Le vaccin vivant atténué administré par voie nasale *FluMist Quadrivalent* est homologué par Santé Canada et la FDA chez les personnes en bonne santé, à l'exclusion des femmes enceintes, de 2 à 59 ans (2 à 49 ans aux É.-U.; voir les contre-indications à la note 18 du Tableau 2). L'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*), le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) au Canada et l'AAP (*American Academy of Pediatrics*) recommandent le vaccin vivant atténué en guise d'option cette saison^{1,15}. En raison de préoccupations concernant l'efficacité du vaccin vivant atténué contre les

souches analogues au virus A(H1N1)pdm09, ce vaccin n'était pas recommandé en 2016-2017 et 2017-2018¹⁶⁻¹⁸. Pour les saisons 2018-2019 et 2019-2020, le vaccin vivant atténué a été recommandé en guise d'option puisque la souche analogue à A(H1N1)pdm09 avait été remplacée. Au Canada, le CCNI a inclus le vaccin vivant atténué dans ses recommandations depuis la saison grippale 2012-2013 (bien qu'il n'ait pas été disponible en 2019-2020).

PERSONNES ÂGÉES – La réponse immunitaire des personnes âgées au vaccin antigrippal serait inférieure à celle de leurs cadets, et le taux d'anticorps chez les personnes âgées chute plus rapidement, ce qui réduit l'efficacité des vaccins^{19,20}. Les vaccins recombinants, à forte dose et avec adjuvant intensifient la réponse immunitaire chez les personnes âgées, mais reste à établir s'ils réduisent le risque d'hospitalisation et de décès dans le cadre d'études avec répartition aléatoire et contrôlées (voir le Tableau 4).

Vaccin recombinant – *Flublok Quadrivalent* (non homologué au Canada), un vaccin recombinant 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, un vaccin trivalent recombinant utilisé avant l'homologation de *Flublok Quadrivalent* a produit une réponse immunitaire plus intense aux antigènes du virus de la grippe de type A qu'un vaccin trivalent inactivé à dose standard sans adjuvant²².

Dans une étude avec 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 être 30 % plus efficace qu'un vaccin inactivé quadrivalent à dose standard sans adjuvant pour prévenir la grippe confirmée en laboratoire 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)²³.

Vaccin à forte dose – *Fluzone High-Dose*, un vaccin quadrivalent inactivé (vaccin trivalent au Canada; le vaccin à forte dose commercialisé aux É.-U. la saison dernière était trivalent) 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. Aucune étude d'efficacité portant sur le vaccin quadrivalent à forte dose n'a été publiée, mais sa protection est plus vaste que celle du vaccin trivalent à forte dose de l'an dernier en raison de l'ajout d'une souche du virus de type B^{24,25}. Dans une étude avec répartition aléatoire et à double insu menée pendant deux saisons de la grippe auprès de 31 989 personnes de ≥ 65 ans, le vaccin trivalent à forte dose a induit une réponse immunitaire significativement plus marquée qu'un vaccin trivalent inactivé à dose standard et s'est montré être 24,2 % plus efficace pour prévenir les cas de grippe confirmée en laboratoire²⁶. Dans des études observationnelles et une méta-analyse menées auprès de personnes de ≥ 65 ans, le vaccin trivalent 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 trivalents à dose standard²⁷⁻³⁰. Dans une étude de cohorte rétrospective menée durant les saisons 2016-2017 et 2017-2018, le vaccin trivalent à forte dose était

Tableau 4. Vaccins pour les personnes âgées¹**Vaccin recombinant (*Flublok Quadrivalent*)**

- ▶ 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
- ▶ A 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 avec répartition aléatoire (42 % plus efficace chez les personnes de 50 à 64 ans et 17 % plus efficace chez les personnes de ≥ 65 ans)²
- ▶ Non homologué au Canada

Vaccin à forte dose (*Fluzone High-Dose*)

- ▶ Quadrivalent³ (trivalent au Canada)
- ▶ Contient quatre fois plus d'antigènes que les vaccins à dose standard
- ▶ Homologué par la FDA chez les personnes de ≥ 65 ans
- ▶ Le vaccin trivalent à forte dose précédent a induit une réponse immunitaire plus intense que les vaccins à dose standard sans adjuvant chez les personnes de ≥ 65 ans
- ▶ Le vaccin trivalent à forte dose précédent 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 avec répartition aléatoire⁴

Vaccin avec adjuvant (*Fluad, Flud Quadrivalent*; non commercialisé au Canada)

- ▶ Trivalent ou quadrivalent
- ▶ 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
- ▶ A 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 avec adjuvant avaient moins tendance à être atteintes de grippe ou à être hospitalisées en raison d'une grippe ou d'une pneumonie comparativement aux personnes qui avaient reçu un vaccin trivalent à dose standard sans adjuvant^{5,6}

1. L'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) n'a pas émis de recommandation préférentielle pour un vaccin ou 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). Au Canada, le CCNI recommande de préférence le vaccin trivalent inactivé à forte dose chez les personnes âgées, mais précise que la vaccination ne doit pas être retardée si un produit en particulier n'est pas disponible dans l'immédiat. Tout vaccin inactivé approprié à l'âge peut être utilisé.
2. LM Dunkle et coll. N Engl J Med 2017; 376:2427.
3. En 2020-2021, le vaccin est quadrivalent. Le vaccin de la saison dernière était trivalent.
4. CA DiazGranados et coll. N Engl J Med 2014; 371:635.
5. PG Van Buynder et coll. Vaccine 2013; 31:6122.
6. S Mannino et coll. Am J Epidemiol 2012; 176:527.

associé à un nombre inférieur d'hospitalisations en raison de problèmes respiratoires par rapport au vaccin trivalent avec adjuvant³¹.

Vaccin avec adjuvant – Les vaccins antigrippaux inactivés avec adjuvant *Fluad* et *Flud Quadrivalent* (non homologué au Canada) sont homologués par Santé Canada et la FDA chez les personnes de ≥ 65 ans³². Ils contiennent 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 avec répartition aléatoire menée auprès de 7082 patients de ≥ 65 ans, le vaccin trivalent avec adjuvant 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 supériorité³³. Dans des études observationnelles, des personnes âgées ayant reçu le vaccin antigrippal trivalent avec adjuvant 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^{34,35}. Aucune étude avec répartition aléatoire et contrôlée n'a démontré l'efficacité des vaccins avec adjuvant pour prévenir la grippe confirmée en laboratoire chez les personnes âgées.

GROSSESSE – L'ACIP, l'*American College of Obstetricians and Gynecologists*, le CCNI et la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) recommandent le vaccin antigrippal chez les femmes enceintes, sans égard au trimestre de la grossesse^{36,37}, mais le vaccin vivant atténué ne doit pas être administré à ces femmes. Le vaccin antigrippal non seulement protège les femmes enceintes contre la grippe, qui peut être particulièrement grave pendant la grossesse, mais protège aussi le nouveau-né pendant les 6 premiers mois de vie³⁸⁻⁴⁰.

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.

ALLERGIE – Des antécédents de réaction allergique grave à l'un ou l'autre des composants du vaccin antigrippal font 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 produites⁴¹. L'ACIP, l'*American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*, l'*American College of Allergy, Asthma and Immunology* et le CCNI au Canada 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 celles qui reçoivent un vaccin à base d'œufs 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 et recombinants sont généralement jugés être sûrs chez ces

personnes, mais la réponse immunitaire serait réduite. Il serait prudent de prévoir un intervalle de temps entre la vaccination et une intervention immunosuppressive.

Chez des receveurs de greffe d'organe solide de ≥ 18 ans, le vaccin à forte dose a induit une réponse immunitaire et cellulaire significativement plus marquée qu'un vaccin à dose standard^{42,43}. Dans une étude avec répartition aléatoire menée auprès de 279 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde sous divers immunosuppresseurs, 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 standard⁴⁴.

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)^{45,46}.

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* (trivalent) 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* (trivalent) qu'avec un vaccin sans adjuvant. *Afluria* administré au moyen d'une seringue sans aiguille (non homologuée au Canada) 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. Il faut envisager d'administrer un vaccin antigrippal sans adjuvant chez les patients qui reçoivent un vaccin **avec adjuvant** (p. ex. *Shingrix*, *Hepilisav-B*; non homologué au Canada); la

coadministration de *Shingrix* et d'un vaccin quadrivalent inactivé sans adjuvant n'a pas été associée à une baisse de l'immunogénicité à l'un ou l'autre des vaccins⁴⁷.

AVEC DES ANTIVIRAUX ANTIGRIPPALUX – La prise d'oseltamivir ou de zanamivir dans les 48 heures avant l'administration du vaccin antigrippal vivant atténué intranasal, du péramivir dans les 5 jours avant ou du baloxavir marboxil (pas encore commercialisé au Canada) dans les 17 jours avant ou moins de 2 semaines après 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 est une option recommandée durant la saison 2020-2021. Les vaccins recombinants, à forte dose et avec adjuvant induisent une réponse immunitaire plus intense que les vaccins à dose standard sans adjuvant chez les personnes de ≥ 65 ans et, dans des études avec répartition aléatoire et contrôlées, les vaccins à forte dose et recombinants se sont montrés être 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, 2020-21 influenza season. *MMWR Recomm Rep* 2020; 69:1.
2. World Health Organization. Influenza update – 375. Accessible à : <https://bit.ly/3i8IAOB>. Consulté le 10 septembre 2020.
3. W Schaffner et coll. Seasonal influenza immunisation: strategies for older adults. *Int J Clin Pract* 2018; 72:e13249.
4. 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.
5. 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.
6. C Arriola et coll. Influenza vaccination modifies disease severity among community-dwelling adults hospitalized with influenza. *Clin Infect Dis* 2017; 65:1289.
7. B Flannery et coll. Influenza vaccine effectiveness against pediatric deaths: 2010-2014. *Pediatrics* 2017; 139:e20164244.
8. 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 ID Week, Washington, DC, October 2-6, 2019. Abstract 899. Accessible à : <https://bit.ly/35bFoOL>. Consulté le 10 septembre 2020.
9. 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 ID Week, Washington, DC, October 2-6, 2019. Abstract 898. Accessible à : <https://bit.ly/3lIEr6e>. Consulté le 10 septembre 2020.

10. 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.
11. 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.
12. MA Rolfes et coll. Effects of influenza vaccination in the United States during the 2017-2018 influenza season. *Clin Infect Dis* 2019; 69:1845.
13. FS Dawood et coll. Interim estimates of 2019-20 seasonal influenza vaccine effectiveness – United States, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:177.
14. J Benjamin-Chung et coll. Evaluation of a city-wide school-located influenza vaccination program in Oakland, California, with respect to vaccination coverage, school absences, and laboratory-confirmed influenza: a matched cohort study. *Plos Medicine* 2020; 17:e1003238.
15. Committee on Infectious Diseases. Recommendations for prevention and control of influenza in children, 2020-2021. *Pediatrics* 2020 September 8 (epub).
16. R Chung et coll. Live attenuated and inactivated influenza vaccine effectiveness. *Pediatrics* 2019; 143:e20182094.
17. ML Jackson et coll. Influenza vaccine effectiveness in the United States during the 2015-2016 season. *N Engl J Med* 2017; 377:534.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. ML Anderson et coll. The effect of influenza vaccination for the elderly on hospitalization and mortality: an observational study with a regression discontinuity design. *Ann Intern Med* 2020; 172:445.
22. 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.
23. LM Dunkle et coll. Efficacy of recombinant influenza vaccine in adults 50 years of age or older. *N Engl J Med* 2017; 376:2427.
24. EB Chahine. High-dose inactivated influenza vaccine quadrivalent for older adults. *Ann Pharmacother* 2020 Jun 24 (epub).
25. LJ Chang et coll. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults ≥ 65 years of age: a phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine* 2019; 37:5825.
26. CA DiazGranados et coll. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2014; 371:635.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. Y Young-Xu et coll. High-dose influenza vaccination and mortality among predominantly male, white, senior veterans, United States, 2012/13 to 2014/2015. *Vaccine* 2020; 25:1900401.
31. R van Aalst et coll. Comparative effectiveness of high dose versus adjuvanted influenza vaccine: a retrospective cohort study. *Vaccine* 2020; 38:372.
32. Flud – Un vaccin adjuvanté contre la grippe saisonnière pour les adultes âgés. *Lettre Médicale* 2016; 39:140.
33. 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.
34. PG Van Buynder et coll. The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. *Vaccine* 2013; 31:6122.
35. S Mannino et coll. Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *Am J Epidemiol* 2012; 176:527.
36. CDC. Addressing concerns pregnant women might have about influenza vaccine safety. Accessible à : <https://bit.ly/3jDkTyg>. Consulté le 10 septembre 2020.
37. ACOG Committee Opinion No. 732: influenza vaccination during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018; 131:e109.
38. 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.
39. 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.
40. SG Sullivan et coll. Burden, effectiveness and safety of influenza vaccines in elderly, paediatric and pregnant populations. *Ther Adv Vaccines Immunother* 2019; 7:1.
41. M Greenhawt et coll. Administration of influenza vaccines to egg allergic recipients: a practice parameter update 2017. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 120:49.
42. 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.
43. AG L'Huillier et coll. Cell-mediated immune responses after influenza vaccination of solid organ transplant recipients: secondary outcomes analyses of a randomized controlled trial. *J Infect Dis* 2020; 221:53.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. TF Schwarz et coll. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine coadministered with seasonal influenza vaccine in adults aged 50 years or older. *J Infect Dis* 2017; 216:1352.

Nouvelle indication pour le vaporisateur nasal d'eskétamine (Spravato)

L'antagoniste des récepteurs du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) eskétamine (*Spravato* – Janssen) par voie nasale, ayant déjà reçu l'homologation de la FDA pour le traitement de la dépression réfractaire au traitement¹ est maintenant homologué pour le traitement des symptômes dépressifs chez les adultes atteints de trouble dépressif majeur (TDM) et d'idées ou de comportements suicidaires aigus. Au Canada, *Spravato* n'est homologué que dans les cas de dépression réfractaire au traitement. L'eskétamine est l'énantiomère S de l'anesthésique kétamine (*Ketalar* et génériques; un seul générique au Canada). Elle est le premier médicament à avoir reçu l'homologation dans cette indication. La plupart des études cliniques portant sur les antidépresseurs ont exclu les patients qui entretiennent des idées suicidaires aiguës.

ÉTUDES CLINIQUES – L'homologation de l'eskétamine par la FDA dans cette nouvelle indication était basée sur les résultats de deux études à double insu (ASPIRE I et II) totalisant 451 adultes hospitalisés pour un TDM modéré à grave et idées suicidaires actives avec l'intention de passer à l'acte. Dans les deux études, l'ajout de 84 mg d'eskétamine deux fois par semaine pendant 4 semaines au traitement antidépresseur standard a réduit de façon significativement plus marquée le score moyen à l'échelle MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) 24 heures après la dose, soit le paramètre d'évaluation principal, par rapport à l'ajout d'un placebo (-16,4 c. -12,8 dans ASPIRE I et -16,0 c. -12,2 dans ASPIRE II). Les patients des deux groupes sous traitement actif ont constaté une réduction de la gravité de la suicidalité à 24 heures, mais la différence entre l'eskétamine et le placebo n'était pas significative^{2,3}.

EFFETS INDÉSIRABLES – Les effets indésirables les plus fréquemment associés à l'eskétamine dans le cadre des études ASPIRE I et II (observés chez $\geq 5\%$ des patients et au moins deux fois plus souvent que sous le placebo) étaient dissociation, étourdissements, sédation, vertiges, hausse de la tension artérielle, hypoesthésie, vomissements et euphorie.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT – L'eskétamine est déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement. L'administration de kétamine à des animales en gestation a été associée à des malformations squelettiques et à une toxicité neurologique chez les petits.

REMS – La kétamine est consommée de manière abusive depuis plusieurs années pour ses effets hallucinogènes et dissociatifs. La kétamine et l'eskétamine sont inscrites à l'annexe III des substances contrôlées. Au Canada, la kétamine et l'eskétamine sont classées comme narcotiques (annexe I de la *Loi réglementant certaines drogues et autres substances*). Dans le cadre du programme REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*; au Canada, les médecins, pharmaciens et patients doivent s'inscrire au programme Janssen Journey), la FDA a exigé que les pharmacies et établissements de soins qui achètent l'eskétamine, la dispensent et/ou en supervisent l'administration soient certifiés, que seuls les patients ambulatoires inscrits au programme REMS puissent recevoir le médicament (au

Canada, les médecins, pharmaciens et patients doivent s'inscrire au programme Janssen Journey), et que les patients soient sous surveillance lors de l'administration et pendant au moins deux heures ensuite. L'eskétamine ne doit jamais être dispensée directement aux patients aux fins d'usage à domicile.

POSOLOGIE, ADMINISTRATION ET COÛT – *Spravato* est conditionné en trousse contenant deux (pour une dose de 56 mg) ou trois (pour une dose de 84 mg) vaporisateurs nasaux. Chaque vaporisateur contient 28 mg d'eskétamine à administrer en deux pulvérisations (une dans chaque narine). La dose recommandée chez les patients atteints du TDM et qui présentent un comportement ou des idées suicidaires aigus est de 84 mg par voie nasale deux fois par semaine pendant 4 semaines; l'emploi du médicament pendant > 4 semaines dans cette indication n'a pas été évalué. La posologie peut être réduite à 56 mg deux fois par semaine au besoin. Les patients doivent se reposer pendant 5 minutes après chaque dose de 28 mg. L'eskétamine devrait être utilisée en association avec au moins un antidépresseur par voie orale.

En raison de la possibilité de nausées et de vomissements, les patients ne doivent pas manger pendant au moins 2 heures ou boire pendant au moins 30 minutes avant chaque dose. Les corticostéroïdes et décongestionnants par voie nasale ne doivent pas être utilisés dans l'heure qui précède l'administration d'eskétamine. La tension artérielle doit être mesurée avant et 40 minutes après chaque dose d'eskétamine, puis au besoin, et les patients doivent être surveillés pour détecter les symptômes de crise hypertensive ou d'encéphalopathie.

Le prix d'un traitement de 4 semaines par *Spravato* (84 mg deux fois par semaine) est d'environ 1640 \$ CA⁴ (7400 \$ US⁵).

CONCLUSION – L'eskétamine par voie nasale (*Spravato*) pourrait améliorer temporairement les scores aux échelles de dépression, mais il n'existe aucune donnée acceptable selon laquelle elle atténue les idées ou les comportements suicidaires comparativement au placebo. ■

1. Vaporisateur nasal d'eskétamine (*Spravato*) pour traiter la dépression réfractaire au traitement. *Lettre Médicale* 2019; 43:6.
2. DJ Fu et coll. Esketamine nasal spray for rapid reduction of major depressive disorder symptoms in patients who have active suicidal ideation with intent: double-blind, randomized study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry* 2020; 81:19m13191.
3. DF Ionescu et coll. Esketamine nasal spray for rapid reduction of major depressive disorder symptoms in adult patients at imminent risk for suicide: ASPIRE-2 study. *Psych Congress; San Diego, CA; October 3-6, 2019; Poster 151*.
4. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes en dollars canadiens obtenu auprès d'un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, septembre 2020).
5. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour le médicament seulement; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : *Analysource® Monthly*. 5 septembre 2020. Reproduit avec permission de la First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2020. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.

EN BREF

Canagliflozine et amputations dans les membres inférieurs

La FDA des États-Unis a retiré la mise en garde encadrée (Santé Canada ne l'a pas retirée) de la monographie des produits contenant l'inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) canagliflozine (*Invokana*, *Invokamet*, *Invokamet XR*) qui décrivait un risque accru d'amputation dans les membres inférieurs associé à son emploi¹. Les notices d'emballage des produits contenant la canagliflozine comportent toujours une mise en garde standard relative à un risque d'amputation dans les membres inférieurs.

Santé Canada a homologué la canagliflozine en 2014 (la FDA en 2013) pour améliorer la maîtrise de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2². La mise en garde encadrée relative au risque d'amputation a été ajoutée à sa monographie en 2017, selon deux études avec répartition aléatoire et à double insu (CANVAS, CANVAS-R) totalisant 10 142 patients atteints de diabète de type 2 associé à un risque cardiovasculaire (CV) élevé. L'incidence d'amputation d'orteils, de pieds ou de jambes était supérieure après avoir ajouté la canagliflozine au traitement standard par rapport à un placebo (6,3 c. 3,4 cas pour 1000 années-patients)³. Comme ces études ont également démontré que la canagliflozine procurait des bienfaits CV, le médicament a été homologué en 2018 pour réduire le risque d'événements CV indésirables majeurs chez les adultes atteints à la fois de diabète de type 2 et de maladie CV avérée⁴.

En 2020 (2019 aux É.-U.), en s'appuyant sur une étude avec répartition aléatoire et à double insu (CREDENCE) menée auprès de 4401 patients, la canagliflozine a été homologuée pour réduire le risque d'insuffisance rénale terminale, de doublement de la créatininémie, de décès d'origine CV et d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les adultes atteints de diabète de type 2 et de néphropathie diabétique avec macroalbuminurie. L'incidence d'amputations dans les membres inférieurs dans le cadre de l'étude CREDENCE n'était pas

significativement supérieure à l'ajout de la canagliflozine au traitement standard par rapport à l'ajout d'un placebo (12,3 c. 11,2 cas pour 1000 années-patients)^{4,5}.

À la lumière de ces récentes données d'efficacité et d'innocuité, la FDA a conclu que le profil risque-bienfait de la canagliflozine ne justifiait plus la mise en garde encadrée dans sa monographie¹. Les patients sous canagliflozine doivent toujours faire l'objet de surveillance pour détecter la survenue de nouvelles douleurs, sensibilités, plaies, ulcères et infections dans les jambes et les pieds.

Les inhibiteurs du SGLT2 dapagliflozine (*Forxiga*; *Farxiga* aux É.-U.) et empagliflozine (*Jardiance*) n'ont pas été liés à un risque accru d'amputation dans les membres inférieurs⁴. Dans les études cliniques, l'ertugliflozine (*Steglatro*), un quatrième inhibiteur du SGLT2, a été associée à un risque accru d'amputation faiblement traumatique dans les membres inférieurs (0,2 % sous 5 mg et 0,5 % sous 15 mg c. 0,1 % pour le traitement comparateur)⁶; la monographie de l'ertugliflozine contient une mise en garde semblable à celle trouvée dans la monographie révisée de la canagliflozine. ■

1. FDA drug safety communication: FDA removes boxed warning about risk of leg and foot amputations for the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). August 26, 2020. Accessible à : www.fda.gov/media/141533/download. Consulté le 10 septembre 2020.
2. Canagliflozine (Invokana) pour traiter le diabète de type 2. Lettre Médicale 2013; 37:13.
3. B Neal et coll. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med 2017; 377:644.
4. Médicaments contre le diabète de type 2. Lettre Médicale 2019; 43:121.
5. V Perkovic et coll. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2019; 380:2295.
6. Ertugliflozine dans le traitement du diabète de type 2. Lettre Médicale 2018; 42:21.

Inhibitors and Inducers of CYP Enzymes and P-Glycoprotein (en ligne et en anglais seulement)

www.medicalletter.org/TML-article-1607d

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, M.S., 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
Téloc.: 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.

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 post-activity questions, and submit answers online. 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 upon successful completion of a 130-question post-activity exam. Comprehensive activities are offered every January and July (total 52 credits per year). \$79.50/activity or \$74.50/activity with AutoRenew.

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 01/01/2020. 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.



AAPA: This activity has been reviewed by the AAPA Review Panel and is compliant with AAPA CME Criteria. This activity is designated for 52.00 AAPA Category 1 CME credits. Approval is valid for one year from 01/01/2020. PAs should only claim credit commensurate with the extent of their participation.



ACPE: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education.



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.

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.

DISCLOSURE:

Principal Faculty for this Activity:

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

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

Michael Viscusi, Pharm.D., Associate Editor - The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.

LEARNING OBJECTIVES FOR THIS ACTIVITY:

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 2020-2021 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 intranasal esketamine (*Spravato*) for treatment of depressive symptoms in adults with major depressive disorder (MDD) and acute suicidal ideation or behavior.
4. Discuss the FDA's decision to remove the boxed warning from the labeling of products containing canagliflozin (*Invokana*, *Invokamet*, *Invokamet XR*).

CREDIT:

Participants who complete this activity and achieve a score of 70% or higher on the post-activity exam will be awarded 2 credits.

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 1607 Post-Activity Questions

(Correspond to questions #51-60 in Comprehensive Activity #83, available January 2021)

Influenza Vaccine for 2020-2021

1. All influenza vaccines available in the US this season:
 - a. contain two influenza A virus antigens
 - b. contain two influenza B virus antigens
 - c. are prepared by propagation of virus in embryonated eggs
 - d. all of the above
2. The interim adjusted overall effectiveness of the influenza vaccine in preventing laboratory-confirmed influenza infection during the 2019-2020 season was:
 - a. 30%
 - b. 45%
 - c. 60%
 - d. 75%
3. The intranasal live-attenuated influenza vaccine:
 - a. is only FDA-approved for use in persons ≥ 4 years old
 - b. is contraindicated for use in children 2-4 years old who have had a wheezing episode within the previous 12 months
 - c. is not a recommended option for the 2020-2021 influenza season
 - d. all of the above
4. Which of the following influenza vaccines can improve antibody responses compared to standard-dose nonadjuvanted vaccines in older adults?
 - a. a recombinant vaccine
 - b. a high-dose vaccine
 - c. an adjuvanted vaccine
 - d. all of the above
5. Annual vaccination against seasonal influenza is not recommended for:
 - a. pregnant women
 - b. adults ≥ 65 years old
 - c. infants < 6 months old
 - d. persons with an egg allergy

6. Immunocompromised persons:
 - a. should only be given the high-dose influenza vaccine
 - b. can be given any age-appropriate inactivated or recombinant influenza vaccine
 - c. should only be given the intranasal live-attenuated influenza vaccine
 - d. all of the above

A New Indication for Esketamine Nasal Spray (*Spravato*)

7. In clinical trials in hospitalized patients with moderate to severe major depressive disorder and active suicidal ideation with intent, esketamine was significantly more effective than placebo 24 hours post-dose in:
 - a. lowering scores on a depression rating scale
 - b. reducing suicidal ideation
 - c. preventing suicidal behavior
 - d. all of the above
8. Esketamine nasal spray:
 - a. is recommended for self-treatment of acute suicidal ideation
 - b. should not be used with other antidepressants
 - c. is a schedule III controlled substance
 - d. all of the above
9. Adverse effects of esketamine include:
 - a. dissociation
 - b. increases in blood pressure
 - c. vomiting
 - d. all of the above

In Brief: Canagliflozin and Lower Limb Amputations

10. In addition to canagliflozin, which of the following SGLT2 inhibitors has been associated with an increased incidence of lower limb amputation?
 - a. dapagliflozin
 - b. empagliflozin
 - c. ertugliflozin
 - d. all of the above

ACPE UPN: Per Issue Activity: 0379-0000-20-607-H01-P; Release: September 17, 2020, Expire: September 17, 2021
Comprehensive Activity 83: 0379-0000-21-083-H01-P; Release: January 2021, Expire: January 2022