



Bulletin canadien des effets indésirables

Volume 23 • numéro 2 • avril 2013

www.sante.gc.ca/bcei



Dans ce numéro

Lentilles intraoculaires et la formation de microvacuoles	1
Exénatide : déclarations internationales de cancer du pancréas	2
Sommaire des avis	4

Portée

Ce bulletin trimestriel prévient les professionnels de la santé des signaux potentiels qu'a pu révéler l'étude des notifications présentées à Santé Canada. Il s'agit d'un moyen utile pour stimuler la déclaration d'effets indésirables, ainsi que pour diffuser de l'information sur les effets indésirables soupçonnés chez l'humain concernant certains produits de santé, avant d'entreprendre des évaluations intégrées des risques et des avantages et de prendre des décisions réglementaires. L'évaluation continue des profils d'innocuité des produits de santé dépend de la qualité de vos déclarations.

Signaler les effets indésirables

Programme Canada Vigilance

Téléphone : 866 234-2345

Télécopieur : 866 678-6789

En ligne : www.sante.gc.ca/medeffet

Saviez-vous?

Pour recevoir le **bulletin** et les **avis** sur les produits de santé, gratuitement par courriel, **abonnez-vous** à l'**Avis électronique MedEffet^{MC}** à www.sante.gc.ca/medeffet

Lentilles intraoculaires et la formation de microvacuoles

Points clés

- Santé Canada a reçu 69 déclarations de microvacuoles (*glistenings*) soupçonnées d'être associées à des lentilles intraoculaires (LIO).
- Dans 67 cas, la formation de microvacuoles a été associée à une déficience visuelle.
- Les professionnels de la santé sont encouragés à déclarer à Santé Canada tout effet indésirable soupçonné d'être associé aux LIO et à la formation de microvacuoles.

Une lentille intraoculaire (LIO) est une lentille artificielle implantée dans l'œil pour remplacer le cristallin opacifié chez les patients présentant une cataracte¹. Elle peut également être utilisée pour corriger divers troubles de la vision, notamment la myopie². Ces instruments médicaux de classe III (IV étant la classe présentant le risque le plus élevé) peuvent être constitués de plusieurs types de matériaux, dont le poly(méthacrylate de méthyle) (PMMA), le silicone ou l'acrylique hydrophobe ou hydrophile^{1,3}. Divers incidents indésirables ont été associés aux LIO incluant la formation de microvacuoles (*glistenings*). Les microvacuoles sont remplies de liquide et se forment lorsque la LIO est exposée à un milieu aqueux^{3,4}. Leur

taille peut varier entre 1 et 20 µm. Les microvacuoles sont généralement réparties dans l'ensemble de l'épaisseur de la LIO et sont visibles avec une lampe à fente en raison de la différence entre l'indice de réfraction du liquide et celui du matériau de la LIO. La lumière est réfractée et diffusée à l'interface du liquide et du matériau de la LIO, menant à une apparence brillante ou scintillante.

Au 19 mars 2013, Santé Canada a reçu 69 déclarations de microvacuoles (*glistenings*) soupçonnées d'être associées aux LIO. Dans 67 cas, il a été signalé que la formation de microvacuoles a affecté la qualité ou l'acuité de la vision. Dans un cas, la lentille a été remplacée chez un patient en raison d'une diminution de la vision associée à la formation de microvacuoles.

L'incidence des microvacuoles dans les LIO varie dans la littérature avec des résultats allant d'une incidence relativement faible à une incidence de 100 %⁵. La formation de microvacuoles a été observée avec différents matériaux de LIO⁴. La documentation scientifique actuellement disponible décrit souvent ce phénomène en association avec les LIO en acrylique hydrophobe. Dans une étude comparant le degré de microvacuoles dans 3 LIO de différents matériaux (PMMA, silicone et acrylique hydrophobe), il a été constaté que, environ 12 ans après

l'implantation, le degré de microvacuoles était significativement plus important chez les patients avec des lentilles en acrylique hydrophobe qu'avec les 2 autres types de lentilles⁶.

Plusieurs facteurs qui peuvent influencer la formation de microvacuoles dans les LIO ont été décrits dans la littérature. Ces facteurs incluent, mais ne se limitent pas au type de matériau constituant la LIO, aux techniques de fabrication, à l'emballage des LIO et aux variations de température⁶. Une analyse plus approfondie est nécessaire afin de confirmer la cause principale de la formation des microvacuoles et les facteurs influençant ce phénomène.

Il n'y a pas de consensus clair quant à l'impact de la formation de microvacuoles dans les LIO sur la fonction visuelle. Certaines études ont démontré qu'un certain degré de déficience visuelle était associé à la formation de microvacuoles. La déficience visuelle comprenait une baisse de la sensibilité aux contrastes et une baisse de l'acuité visuelle⁷⁻¹⁰. D'autres études n'ont noté aucun impact des microvacuoles sur la vision¹¹⁻¹³. Ces divergences peuvent être attribuées aux nombreuses différences de conception et de

méthodologie entre les études.

Les professionnels de la santé sont encouragés à déclarer à Santé Canada tout effet indésirable soupçonné d'être associé aux LIO et à la formation de microvacuoles (www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php). Des renseignements tels que les symptômes du patient, les résultats des examens cliniques incluant l'acuité visuelle et la sensibilité aux contrastes, le type de LIO et les déficiences visuelles concomitantes sont importants à inclure lors de la déclaration d'effets indésirables.

Mélanie Bousquet, PhD, Santé Canada

Références

1. Ashwin PT, Shah S, Wolffsohn JS. Advances in cataract surgery. *Clin Exp Optom* 2009;92(4):333-42.
2. Güell JL, Morral M, Kook D, et al. Phakic intraocular lenses part 1: historical overview, current models, selection criteria, and surgical techniques. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(11):1976-93.
3. Apple DJ, Escobar-Gomez M, Zaugg B, et al. Modern cataract surgery: unfinished business and unanswered questions. *Surv Ophthalmol* 2011;56[Suppl 6]:S3-S53.
4. Werner L. Glistenings and surface light scattering in intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2010;36(8):1398-420.
5. Colin J, Praud D, Touboul D, et al. Incidence of glistenings with the latest generation of yellow-tinted hydrophobic acrylic intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2012;38(7):1140-6.
6. Ronbeck M, Behndig A, Taube M, et al. Comparison of glistenings in intraocular lenses with three different materials: 12-year follow up. *Acta Ophthalmol* 2013;91(1):66-70.
7. Christiansen G, Durcan FJ, Olson RJ, et al. Glistenings in the AcrySof intraocular lens: pilot study. *J Cataract Refract Surg* 2001;27(5):728-33.
8. Waite A, Faulkner N, Olson RJ. Glistenings in the single-piece, hydrophobic, acrylic intraocular lenses. *Am J Ophthalmol* 2007;144(1):143-4.
9. Dhaliwal DK, Mamalis N, Olson RJ, et al. Visual significance of glistenings seen in the AcrySof intraocular lens. *J Cataract Refract Surg* 1996;22(4):452-7.
10. Gunenc U, Oner FH, Tongal S, et al. Effects on visual function of glistenings and folding marks in AcrySof intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2001;27(10):1611-4.
11. Colin J, Orignac I. Glistenings on intraocular lenses in healthy eyes: effects and associations. *J Refract Surg* 2011;27(12):869-75.
12. Mönestam E, Behndig A. Impact on visual function from light scattering and glistenings in intraocular lenses, a long-term study. *Acta Ophthalmol* 2011;89(8):724-8.
13. Moreno-Montañés J, Alvarez A, Rodríguez-Conde R, et al. Clinical factors related to the frequency and intensity of glistenings in AcrySof intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2003;29(10):1980-4.

Exénatide : déclarations internationales de cancer du pancréas

Points clés

- Les agonistes des récepteurs du peptide-1 apparenté au glucagon (GLP-1), comme l'exénatide, sont de nouveaux traitements pour la prise en charge du diabète sucré de type 2.
- Des préoccupations ont été soulevées dans la littérature scientifique quant à l'association de l'exénatide avec un risque accru de cancer du pancréas, mais les données probantes sont limitées jusqu'à présent.
- Les professionnels de la santé sont encouragés à déclarer à Santé Canada tout effet indésirable soupçonné d'être associé à l'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1.

L'exénatide (Byetta) est un peptide synthétique qui reproduit les propriétés biologiques du peptide-1 apparenté au glucagon (GLP-1), une hormone incrétine qui possède plusieurs fonctions glucorégulatrices¹⁻³. L'exénatide a été commercialisée au Canada le 31 mai 2011. Elle est indiquée pour la prise en charge du diabète sucré de type 2 en association avec d'autres traitements antidiabétiques, lorsque ces

traitements alliés à un régime alimentaire et à la pratique d'activités physiques, ne permettent pas un contrôle adéquat de la glycémie¹. L'exénatide requiert une administration sous-cutanée.

Lors de l'homéostasie normale du glucose, le GLP-1 est libéré par les cellules endocrines de l'intestin grêle en réponse à l'ingestion d'aliments, ce qui a notamment pour effet d'activer la sécrétion d'insuline^{2,4}. Toutefois, chez les patients atteints de diabète sucré de type 2 ou chez les patients présentant une intolérance au glucose, les taux plasmatiques de GLP-1 sont plus faibles³. Il a été démontré *in vitro* que l'exénatide se lie aux récepteurs humains du GLP-1 et les active¹.

La sécrétion *in vivo* d'insuline par les cellules β du pancréas est ainsi stimulée, ce qui favorise la sécrétion glucodépendante d'insuline et rétablit la réponse insulinaire de première phase. De plus, la sécrétion de glucagon est inhibée pendant les périodes d'hyperglycémie chez les patients atteints de diabète sucré de type 2. L'effet combiné de ces actions abaisse la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale en modulant à la fois la libération et l'élimination du glucose.

De nouveaux renseignements sur les effets indésirables (EI) émergent depuis la commercialisation de l'exénatide. Une étude a examiné les déclarations d'effets indésirables associés à l'utilisation de l'exénatide de 2004 à 2009 provenant de la base de données du Système de déclaration des événements indésirables de la Food and Drug Administration des États-Unis⁵. Il a été constaté que le taux de cas de cancer du pancréas déclarés était 2,9 fois plus élevé pour l'exénatide que pour les traitements contrôlés. Toutefois, cette étude était

sujette à diverses limites et facteurs confusionnels potentiels. En ligne avec ces résultats, une analyse des déclarations spontanées de l'Allemagne a fait ressortir une fréquence inhabituelle de déclarations de cancer du pancréas associé à l'exénatide comparativement à d'autres traitements antidiabétiques⁶. La littérature scientifique propose divers mécanismes d'action qui pourraient être impliqués dans l'association potentielle entre l'exénatide et le cancer du pancréas^{5,7}. Toutefois, en raison de données probantes limitées, des études prospectives à long terme additionnelles et une surveillance continue sont requises.

Il y a aussi plusieurs facteurs de risque connus qui sont associés au cancer du pancréas. Bien que la relation entre le diabète et le cancer du pancréas est complexe, le diabète sucré de type 2 a été associé à un risque accru de cancer du pancréas⁸.

La monographie canadienne actuelle de l'exénatide inclut les EI suivants dans la section Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit : adénocarcinome du pancréas, carcinome du pancréas, carcinome du pancréas métastatique, cancer du pancréas non résécable, cancer du pancréas récidivant et cancer du pancréas de stade II¹.

Au 31 octobre 2012, Santé Canada a reçu 6 déclarations d'EI soupçonnés d'être associés à l'exénatide. Aucune déclaration n'impliquait le cancer du pancréas. Un autre agoniste des récepteurs du GLP-1, le liraglutide (Victoza), a été commercialisé au Canada le 27 mai 2010⁹. Au 31 octobre 2012, il n'y avait pas de déclaration de cancer du pancréas soupçonné d'être associé au liraglutide au Canada.

Les professionnels de la santé sont encouragés à déclarer à Santé Canada tout EI soupçonné d'être associé à l'exénatide ou au liraglutide. Des renseignements tels que la durée du traitement ou de l'exposition à l'exénatide ou au liraglutide, les médicaments concomitants et la date d'apparition du diabète sucré de type 2 sont importants à inclure lors de la déclaration d'EI. Ces renseignements peuvent permettre une évaluation plus approfondie des EI soupçonnés d'être associés à l'exénatide ou au liraglutide.

Ilhemme Djelouah, RPh, BScPhm, DIS biologie médicale (Université de Paris V); Emir Al-Khalili, RPh, BScPhm, MSc, Santé Canada

Références

1. *Byetta (exénatide)* [monographie du produit]. Toronto (Ont.) : Eli Lilly Canada Inc.; 2012.
2. Ross SA, Ekoé JM. Incretin agents in type 2 diabetes. *Can Fam Physician* 2010;56(7):639–48.
3. Gautier JF, Choukem SP, Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2008;34[Suppl 2]:S65–72.
4. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132(6):2131–57.
5. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011;141(1):150–6.
6. Spranger J, Gundert-Remy U, Stammerschulte T. GLP-1-based therapies: the dilemma of uncertainty. *Gastroenterology* 2011;141(1):20–3.
7. Goggins M. GLP-1 receptor agonist effects on normal and neoplastic pancreata. *Diabetes* 2012;61(5):989–90.
8. Klein AP. Identifying people at a high risk of developing pancreatic cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13(1):66–74.
9. *Victoza (liraglutide)* [monographie du produit]. Mississauga (Ont.) : Novo Nordisk Canada Inc.; 2011.

Sommaire trimestriel des avis à l'intention des professionnels de la santé et des consommateurs

(affichés sur le site Web Canadiens en santé du 19 novembre 2012 au 17 février 2013)

Date*	Produit	Sujet
8 fév	IND Diagnostic	Suspension des homologations d'instruments médicaux
31 jan	Diane-35 (acétate de cyprotérone et éthinylestradiol)	Santé Canada examine l'innocuité
31 jan	Produits contre la toux et le rhume	Rappel : mécanisme à l'épreuve des enfants du bouchon du flacon défectueux
30 jan	Hydratant avec écran solaire FPS 20 RE9 Advanced for Men	Rappel : contamination microbienne
24 jan	Pour les Nourrissons Little Remedies pour la fièvre	Rappel : un lot peut contenir moins d'acétaminophène que la quantité déclarée
24 jan	Statines	Mise à jour de l'étiquetage concernant le risque d'augmentation du taux de glycémie et de diabète
21 jan	Produits à base de toxine botulinique	Nouveaux renseignements sur l'étiquette
3 jan	Produits de santé amaigrissants	Rappel important sur l'innocuité
1 jan	Produits ExtenZe	Produits de santé non homologués retirés du marché
21 déc	Pradaxa (dabigatran, auparavant appelé Pradax)	Contre-indication chez les patients porteurs de valvules cardiaques artificielles
21 déc	EV Princess Express Peeling, EV Princess Extra Whitening Night Cream et Ling Zhi BB Whitening Cream	Produits de santé non homologués contenant de fortes concentrations de mercure
4 déc	Chemi Pharmaceutical Inc.	Suspension du permis d'établissement en raison de résultats d'analyse falsifiés
30 nov & 20 déc	Produits non autorisés	Retirés d'un magasin à Richmond en raison de risques graves possibles pour la santé
30 nov	Man Up Now, Black Ant et Triple Power Zen Gold 1200 mg	Rappel : présence d'ingrédients non déclarés
28 nov	Thermographes	Non autorisés pour le dépistage du cancer du sein au Canada
26 nov	Produits solaires Banana Boat	Produits additionnels rappelés en raison du risque de brûlure
21 nov	Prolia (denosumab)	Nouveaux renseignements en matière d'innocuité sur le risque de fractures fémorales atypiques
19 nov au 17 fév	Produits de l'étranger	6 Alertes concernant des produits de l'étranger (APE) ont été affichées sur le site Web Canadiens en santé pendant cette période

Les avis sont disponibles à www.canadiensensante.gc.ca.

*Date de diffusion. Cette date peut différer de la date d'affichage sur le site Web Canadiens en santé.

Bulletin canadien des effets indésirables

Santé Canada
Direction des produits de santé commercialisés

Localisateur 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
Téléphone : 613 954-6522
Télécopieur : 613 952-7738

Équipe de rédaction

Patricia Carruthers-Czyzewski, BScPhm, MSc
(Rédactrice en chef)

Jared Cousins, BSP

Hoa Ly, BSc

Emir Al-Khalili, RPh, BScPhm, MSc

Aleksandar Brezar, BSc

Sophie Bourbonnais, BScPht

Nicoleta Hosszu Ungureanu, MSc

Remerciements

Nous remercions les membres suivants du comité consultatif d'experts sur la vigilance des produits de santé pour la révision du matériel de ce numéro : Colleen J. Metge, BSc(Pharm), PhD; Yola Moride, PhD, FISPE; Rishma Walji, ND, PhD; et Darrel Forsythe, RN, BN, ACCN. Nous remercions aussi Kristina Klinovski, BSc, et Rachel Mailhot, étudiantes en ergothérapie et sciences biomédicales respectivement, et Sally Pepper, RPh, BScPhm, pour leur participation dans la production de ce numéro.

Des suggestions?

Vos commentaires sont importants pour nous. Dites-nous ce que vous pensez en communiquant avec nous à l'adresse mhpd_dpssc@hc-sc.gc.ca

Signaler les effets indésirables

Programme Canada Vigilance
Téléphone : 866 234-2345
Télécopieur : 866 678-6789
En ligne : www.sante.gc.ca/medeffet

Droit d'auteur

© 2013 Sa Majesté la Reine du Chef du Canada. Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'en indiquer la source en entier. Il est interdit de l'utiliser à des fins publicitaires. Santé Canada n'accepte pas la responsabilité de l'exactitude ou de l'authenticité des renseignements fournis dans les notifications.

En raison des contraintes de temps concernant la production de cette publication, les informations publiées peuvent ne pas refléter les informations les plus récentes.

ISSN 1499-9463, N° cat H42-4/1-23-2F

Also available in English