

Actualités

Pharmacovigilance et diabète



Béné Johana
Gaboriau Louise

9^{ème} Journée Régionale de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance

8 octobre 2019





Hypoglycémies iatrogènes

Parmi les molécules suivantes, **laquelle induit des hypoglycémies*** ?



warfarine



tramadol



amoxicilline



simvastatine



furosémide

* Source : Base de Données Publiques des Médicaments



Hypoglycémies iatrogènes

Parmi les molécules suivantes, **laquelle induit des hypoglycémies*** ?



tramadol

→ fréquence indéterminée

* Source : Base de Données Publiques des Médicaments



Hypoglycémies iatrogènes

Parmi les molécules suivantes, **lesquelles induisent des hyperglycémies*** ?



warfarine



tramadol



amoxicilline



simvastatine



furosémide



Hypoglycémies iatrogènes

Parmi les molécules suivantes, **lesquelles induisent des hyperglycémies*** ?



simvastatine → fréquence indéterminée



furosémide → peu fréquent

* Source : Base de Données Publiques des Médicaments

Hypoglycémies

- Taux hospitalisation pour **hypoglycémies** >> **hyperglycémies**
 - Incidence des hypoglycémies en cours d'hospitalisation aux Etats-Unis d'Amérique⁽¹⁾
 - Patients non diabétiques : 3,5 % à 10,5 %
 - Patients diabétiques : 23 %
 - Risques majeurs (personne âgée ++)
 - Troubles neurocognitifs
 - Atteintes rétinienne
 - Risque de chute
 - Santé et qualité de vie
- Hospitalisations
Prolongation d'hospitalisations
€€€€

(1) VandenBerghe F et al. Impact of drugs on hypoglycaemia in hospitalised patients. Eur J Hosp Pharm. 2019;26:199-204.

Hypoglycémies

Facteurs de risque :
comorbidités (+/-diabète) → polymédications → IAM / EIM

Cause iatrogène
1^{ère} cause

Les médicaments
du diabète

Les autres

- Vandenberghe *et al*, 2019 : hypoglycémie en cours d'hospit
 - # durée d'hospitalisation
 - # traitement antidiabétique
 - # n traitement non antidiabétiques (>8)

Médicaments associés : héparines, β -bloquants

Hypoglycémies iatrogènes

Médicaments hypoglycémiants (hors ttt diabète)

Tableau I : Principaux médicaments non diabétiques (selon leur dénomination internationale, DCI), dont certains ne sont pas commercialisés en France, su d'induire une hypoglycémie [6, 7].

Antalgiques	Indométacine Propoxyphène/dextropropoxyphène Aspirine	Agents cardiovasculaires	Cibenzoline Alprénoïol Amiodarone Carvédilol Clonidine Disopyramide Acide éthacrnique Félodipine Hydralazine Procathamide Nadolol Nifédipine Péhexiline Pindolol Propranolol Telmisartan
Antibactériens	Gatifloxacine Ceftriaxone Ciprofloxacine Cotrimoxazole (sulfaméthoxazole-trimé Doxycycline Éthionamide Isoniazide Pipéracilline-tazobactam Sparfloxacine	Antiépileptiques	Gabapentine Phénytoïne Topiramate Valproate
Antiviraux	Amprénavir Entécavir Ganciclovir Stavudine Zalcitabine Zidovudine	Psychotropes	Lithium Paroxétine
Antifongiques	Kétoconazole Voriconazole	Autres	Insulin-like growth factor Mifépristone Héparine 6-mercaptopurine
Antiparasitaires	Quinine Pentamidine Méfloquine Hydroxychloroquine Sulfadoxine/pyriméthamine		

Hypoglycémies iatrogènes

Mécanisme direct :

- Hyperinsulinisme : ↑ sécrétion / ↓ dégradation insuline
- Inhibition de la néoglucogenèse
- ↑ sensibilité des tissus à l'insuline, ↑ utilisation périph. glucose, ↓ sécrétion glucagon..

paracétamol

FQ

SMX - TMP

aspirine

dextropropoxyphène

IEC

B-bloquants

Mécanisme indirect :

Tox. hépatique et pancréatique (cytolysse hépatique massive altère les fonctions hépatiques dont la néoglucogenèse, lyse cellules endocrines du pancréas et libération de l'insuline stockée)

FQ

antiarythmiques

paracétamol

Hypoglycémies iatrogènes

Médicaments masquant une hypoglycémie

⇒ Retardent la correction de l'effet, qui s'aggrave

- **β-bloquants** (quelle que soit la voie d'administration)
 - masquent décharge d'adrénaline : tremblements, TC
 - retardent la mobilisation glucose endogène
 - risque > avec β-bloquants cardiosélectifs : propranolol
- **Clonidine**
- **OH**



Hypoglycémies iatrogènes

Hypoglycémie et opioïdes : un effet de classe ?

Base de Données Publique des Médicaments :

- ✓ tramadol
- ✗ buprénorphine
- ✗ codéine
- ✗ fentanyl
- ✗ méthadone
- ✗ morphine
- ✗ nalbuphine
- ✗ oxycodone

Chrétien et al. Expert Opin Drug Saf. 2019.
*Analyse de disproportionnalité, VigiBase® (OMS) et
description cas BNPV*

- Données VigiBase® Total cas : 16 661 399

Total cas opiacés* : 722 679

Cas hypoglycémie opiacés : 100 472

Tous opiacés : aROR = 1,25 (IC95% 1,52 – 1,54)

Individuellement : 1,09 < aROR < 1,97

Témoin (+) : insuline aROR = 2,88 (IC95% 2,86 – 2,91)

Témoin (-) : warfarine aROR = 0,96 (IC95% 0,95 – 0,97)

- **Données BNPV : 133 cas hypoglycémie opiacés**

* : tramadol, fentanyl, morphine, codéine, méthadone, oxycodone, hydromorphone, buprénorphine, nalbuphine

Hypoglycémies iatrogènes

Hypoglycémie et opioïdes : un effet de classe ?

Makunts *et al.* 2019

Analyse cas de la FAERS (N = 12 004 552)

Prise de **tramadol** et **méthadone** associée à un risque d'hypoglycémie vs les autres opioïdes => mécanisme commun à ces 2 molécules et ≠ des autres ?!

Mécanismes impliqués ?

systeme opioïde joue un rôle dans la régulation de la glycémie

Blocage des R endogènes opioïdes par naloxone améliore la réponse à l'épinéphrine et permet de restaurer la production de glucose (Vele *et al.*, 2011 ; Milman *et al.*, 2012)

Tramadol : 5HT => augmente cc en insuline



Sous-notification des cas d'hypoglycémie sous opioïdes chez diabétiques (BNPV)

Antidiabétique suspecté en priorité alors que

⇒ Glycémie patient stable

⇒ **Introduction récente ou augmentation des doses d'opiacés**

Vele *et al.* Opioid receptor blockade improves hypoglycemia-associated autonomic failure in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3424-31.

Milman *et al.* Opioid receptor blockade prevents exercise-associated autonomic failure in humans. *Diabetes.* 2012;61:1609-15.

Makunts *et al.* Retrospective analysis reveals significant association of hypoglycemia with tramadol and methadone. *Scientific reports* 2019;9/12490

Metformine et grossesse



Metformine et grossesse

Contexte

- Le diabète pendant la grossesse peut avoir des conséquences, notamment en cas de déséquilibre
 - Augmentation du risque de **malformations** (en cas d'hyperglycémie)
 - Augmentation du risque de **FCS**
 - Augmentation du risque de **complications obstétricales et néonatales** (liées à l'hyperinsulinisme foetal : macrosomie, hypoglycémie, troubles métaboliques, retard de maturation pulmonaire)
- **Importance de contrôler la glycémie**
- **Augmentation au fil des années de la prévalence du diabète gestationnel** chez les femmes enceintes (car présence de FDR tels que âge > 35 ans/surpoids, obésité...) : *4,5 % en 2005 → 7,2 % en 2010**
- Traitement de choix = **Insuline**
 - Ne passe pas le placenta
 - Permet un bon contrôle glycémie

Mais...



En pratique : utilisation croissante d'autres traitements (sulfamides, **metformine**)

* <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/articles/diabete-et-grossesse> (Santé Publique France)

Metformine et grossesse

Quelles données ?

Propriétés physicochimiques :

- Hydrophile
- PM faible → passe le placenta
- Metformine retrouvée en concentrations significatives chez le fœtus (jusqu'à au moins 50 % des concentrations maternelles)*

Pharmacodynamie :

La metformine augmente le risque d'acidose lactique (et l'environnement fœtal est déjà relativement hypoxique ...)*

Utilisation en pratique :

- Diabète pré-existant à la grossesse
- Diabète gestationnel
- Prévention du risque de FCS et de diabète gestationnel chez les femmes ayant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) – hors-AMM

Meilleure adhérence des patientes (voie d'administration), risque moindre d'hypoglycémie

Signal au PRAC
(décembre 2015)

* Priya G. et al. Metformin in the management of diabetes during pregnancy and lactation. *Drugs in Context* 2018;7.

Metformine et grossesse

Quelles données ?



Données animales :

Pas d'effet tératogène chez rats et lapins ayant reçu des doses de metformine allant jusqu'à 600 mg/kg/j (*soit environ 2 fois la dose maximale recommandée chez l'Homme*).



Metformine et grossesse

Quelles données ?

Données humaines :

Augmentation du risque de malformations... ?

Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2005 Jun;96(6):410-2.

Is metformin therapy for polycystic ovary syndrome safe during pregnancy?

Brock B¹, Smidt K, Ovesen P, Schmitz O, Runghv J.
Ann Pharmacother. 2007 Jul;41(7):1174-80. Epub 2007 May 29.

Oral antidiabetic agents in pregnancy and lactation: a paradigm shift?

Feiq DS¹, Briggs GG, Koren G.

Van Bennekom CM et al. 2015

Pregnancy outcomes in women on metformin for diabetes or other indications among those seeking teratology information services

Panchaud A. et al. 2018

- Cohorte observationnelle
- Données du réseau ENTIS
- 471 (M) vs 479 (P)
- **Risque de malformations majeures significativement plus élevé dans groupe M**

...ou pas ?

Can J Clin Pharmacol. 2003 Winter;10(4):179-83.

The safety of oral hypoglycemic agents in the first trimester of pregnancy: a meta-analysis.

Gutzin SJ¹, Kozer E, Maqee LA, Feiq DS, Koren G.

Effect of metformin on maternal and neonatal outcomes in pregnant obese non-diabetic women: A meta-analysis

Ahmed Elmarazy¹ B.Sc., Abdelrahman Ibrahim Abushouk² M.B.B.S., Amany Emarat¹ B.Sc., Omar Elshahat¹ B.Sc., Hussien Ahmed³ B.Sc., Magdy I. Mostafa⁴ M.D.

Systematic Review or Meta-analysis

Short- and long-term outcomes of metformin compared with insulin alone in pregnancy: a systematic review and meta-analysis

S. Butalia¹, L. Gutierrez², A. Lodha³, E. Aitken⁴, A. Zakariasen⁵ and L. Donovan^{1,5}

Plusieurs méta-analyses
rassurantes

Metformine et grossesse

Quelles données ?

Données de la BNPV (données de 2016) :

- 40 cas d'effets fœtaux ou néonataux avec la metformine :
 - 27 effets fœtaux
 - 7 effets néonataux
 - 4 FCS
 - 2 MIU sans anomalies ou sans détails

→ *La plupart des malformations étaient compatibles avec celles décrites chez les femmes ayant un diabète non-équilibré.*

- Exposition ++ T1 (59 %) vs 5 % toute la grossesse
- Dose moyenne 1850 mg/j [500 – 3000] mg/j
- Indication : diabète de type 2 ++

Registre EUROCAT – *Given et al. 2018* (étude cas-témoin)

- Signal qui persiste après ajustement sur la pathologie sous-jacente : atrésie de la valve pulmonaire

Metformine et grossesse

Quelles données ?

Effets à long terme ?

- Hypothèse : l'exposition à la metformine pourrait être bénéfique pour l'enfant car cela augmenterait sa sensibilité à l'insuline dès le plus jeune âge et réduirait ainsi les complications métaboliques ?
- Peu de données (5 essais cliniques randomisés et 1 étude prospective)

Table 2
Long-term follow-up studies on metformin exposure during pregnancy.

Study	Maternal condition	Treatment groups	Age at follow-up	Key findings
Randomised controlled trials				
Rowan et al., 2011 [60]	GDM	154 metformin 164 insulin	2 years	Children exposed to metformin had more subcutaneous fat. Total fat mass and percentage of body fat were not different
Ro et al., 2012 [68]	PCOS	12 metformin 13 placebos	7–9 years	No differences in height, weight and body composition. Children exposed to metformin had slightly higher fasting glucose. There was a possible trend towards higher systolic blood pressure and lower LDL cholesterol level
Ijas et al., 2014 [69]	GDM	47 metformin 50 insulin	12 months and 18 months	Children exposed to metformin were heavier. No difference observed in motor, linguistic and social skills at 18 months of age.
Hanem et al., 2018 [71]	PCOS	92 metformin 90 placebos	4 years	Metformin exposed children had higher BMI and increased prevalence of overweight/ obesity
Rowan et al., 2018 [72]	GDM	103 metformin 105 insulin	7–9 years	At 9 years of age, metformin exposed children have higher readings for measures such as weight, arms and waist circumferences, BMI, triceps skinfold and abdominal fat volume. No significant difference was observed in body fat percentage, abdominal fat percentage and metabolic measures
Prospective observational studies				
Wouldes et al., 2016 [70]	GDM	103 metformin 113 insulin	2 years	No significant differences were found in neurodevelopment outcomes between children of mothers taking insulin and metformin
Retrospective cohort studies not available				

Faibles effectifs,
résultats
contradictaires...

Metformine et grossesse

Quelles données ?

Recommandations :

CNGOF (2010)

Les antidiabétiques oraux n'ont pas l'AMM pendant la grossesse et ne sont pas recommandés (grade C). Les données concernant le glibenclamide et la metformine semblent rassurantes, cependant des études complémentaires sont nécessaires avant d'envisager leur utilisation en routine pendant la grossesse.



Metformine et grossesse

Quelles données ?

Recommandations :

Metformine en
2nde intention

Metformine
possible en 1ère
intention

Metformine en
2nde intention

Guidelines	Recommendation
American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 2017 [99]	Insulin is first-line therapy if glycemic control is not attained with nonpharmacological treatment. Consider metformin if patient cannot take or declines insulin, but counsel about risk of placental cross-over and lack of long-term studies. Glyburide should not be used [43].
ADA Standards of Care, 2017 [100]	While metformin is associated with a lower risk of neonatal hypoglycemia and less maternal weight gain, long-term studies of oral antidiabetics are lacking and women should be informed that metformin crosses the placenta.
International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), 2015 [101]	If lifestyle modification alone fails to achieve glucose control, insulin, glyburide and metformin are safe and effective treatment options during <u>second and third trimesters</u> . Glyburide is inferior to both insulin and metformin, while metformin (plus insulin when required) performs slightly better than insulin. Insulin should be considered as the first-line treatment in women with GDM who are at high risk of failing on OAD therapy, including some of the following factors: <ol style="list-style-type: none"> 1. Diagnosis of diabetes < 20 weeks of gestation 2. Need for pharmacological therapy at <30 weeks 3. Fasting plasma glucose > 110 mg/dL 4. 1-hour postprandial glucose > 140 mg/dL 5. Pregnancy weight gain > 12 kg
UK NICE guidelines, 2015 [102]	Metformin is used if glycemic targets are not attained with lifestyle modification within 1–2 weeks and insulin is used if metformin is not tolerated or acceptable to patient. Insulin should be immediately commenced if FPG ≥ 126 mg/dL or if FPG 108–125 mg/dL and there are complications such as macrosomia or hydramnios. Glyburide is considered if patient refuses insulin and cannot tolerate metformin.
Endocrine Society, 2015 [103]	Metformin can be considered in women who decline or cannot use insulin or glyburide and are not in the first trimester. Glyburide is considered a suitable alternative to insulin in women who fail to achieve glycemic control with lifestyle modification, except for those with diagnosis before 25 weeks of gestation and FPG > 110 mg/dL.
WINGS (Women in India with GDM Strategy) guidelines, 2015 [104]	There is some evidence metformin and glyburide are safe in pregnancy. However, they cross the placenta and long-term safety data are not available. If pregnant woman is already on metformin, it may be continued during pregnancy. Metformin may be used if insulin is not available, not practical or refused by the woman.
International Diabetes Federation, 2009 [105]	If glucose targets are not met within 1–2 weeks of lifestyle modification, start glucose-lowering medication. Insulin is the treatment of choice but there is now adequate evidence to consider the use of metformin and glyburide in women who have been informed of the possible risks. Combination therapy has not been specifically studied.

FPG, fasting plasma glucose; GDM, gestational diabetes; OAD, oral antidiabetic drugs.

Metformine et grossesse

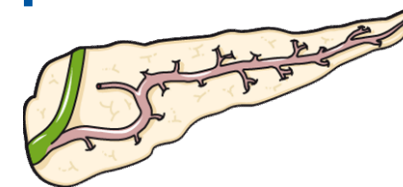
En pratique ?

- La metformine est **de plus en plus utilisée** pendant la grossesse
- **La plupart des données sont rassurantes** chez la femme enceinte mais :
 - Peu de données sur sécurité à **long terme**
 - Difficile à dissocier de la **pathologie sous-jacente**
 - **Manque de données** sur **indication** et **équilibre glycémique** des patientes
 - Présence **d'autres facteurs de risque** de malformations (obésité, autres traitements)

Incrétinomimétiques et cancer du pancréas



Incrétinomimétiques et cancer du pancréas



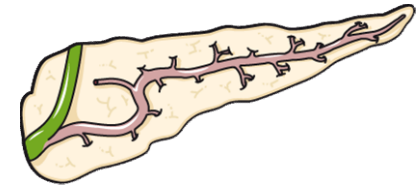
Incrétinomimétiques

- Analogues du GLP-1 (dulaglutide, liraglutide et exénatide)
- Inhibiteurs de DPP-4 ou gliptines (saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine)

Historique :

- Depuis 2008 : **suivi national renforcé** suite à des signalements de pancréatites aiguës et de cancers du pancréas
- En 2011 : **risque x 2,7 de cancer du pancréas** avec les gliptines (étude de la FDA : *Elashoff et al. 2011*)
- Janvier 2013 : **risque de pancréatites aiguës ajouté au RCP** des incrélinomimétiques à la demande de l'EMA

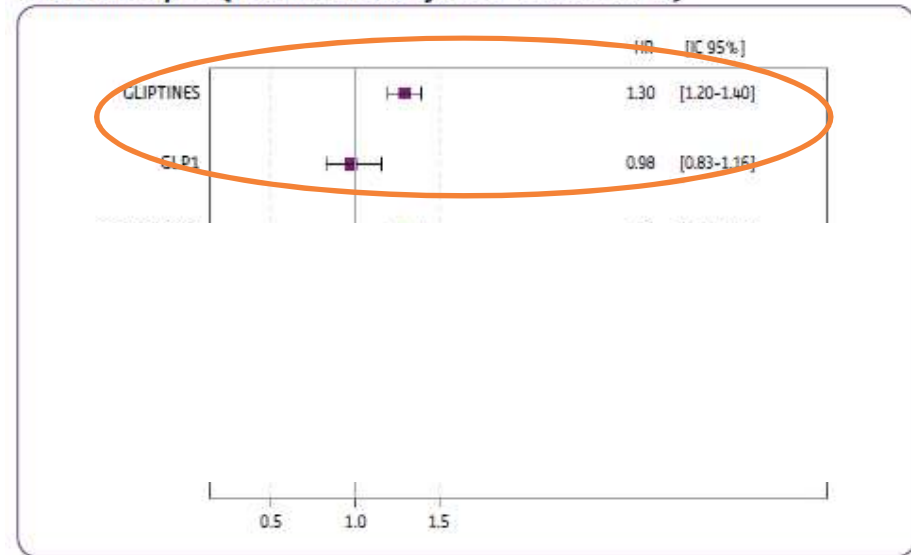
Incrétinomimétiques et cancer du pancréas



Etude sur la base de données SNIIRAM-PMSI (décembre 2016) :

- 1,3 millions de sujets diabétiques de type 2
- Suivis pendant 3,7 ans en moyenne
- 41,1 % et 7,2 % avaient reçu des gliptines ou des analogues du GLP-1 respectivement

Figure 1. Risque du cancer du pancréas associé aux différents antidiabétiques (Hazard Ratios ajustés* et IC à 95 %)



* Ajustement sur âge, sexe, utilisation autres antidiabétiques, diabète compliqué, antécédent pancréatite, antécédent ulcère, antécédent lithiase, antécédent hépatite, tabac, alcool et obésité

Risque de survenue de cancer du pancréas apparaît plus élevé chez les sujets exposés aux gliptines vs sujets non-exposés (++) en période d'initiation de traitement)

Mais....

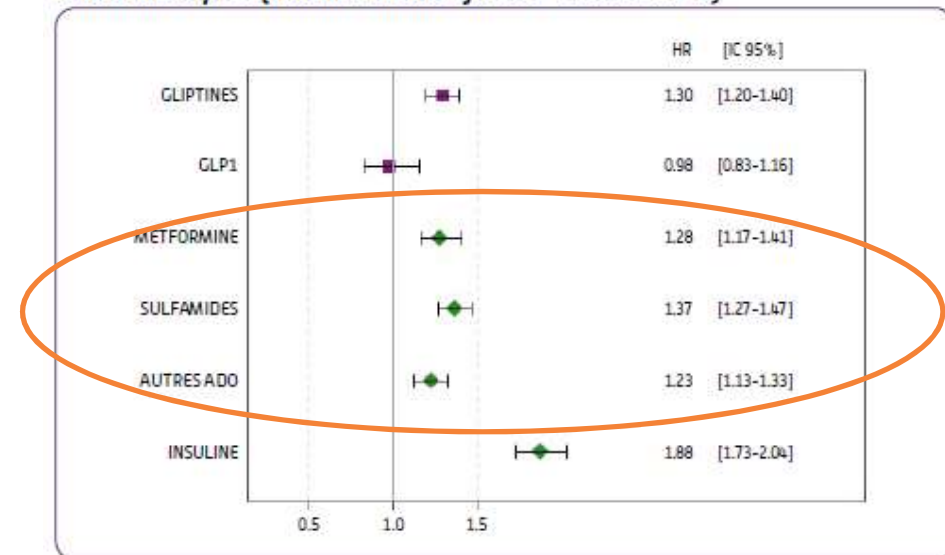


U
LE

Incrétinomimétiques et cancer du pancréas

... augmentation du risque de survenue de cancer du pancréas aussi retrouvée avec les autres antidiabétiques oraux (ADO) **SAUF** les inhibiteurs de GLP-1

Figure 1. Risque du cancer du pancréas associé aux différents antidiabétiques (Hazard Ratios ajustés* et IC à 95 %)



* Ajustement sur âge, sexe, utilisation autres antidiabétiques, diabète compliqué, antécédent pancréatite, antécédent ulcère, antécédent lithiase, antécédent hépatite, tabac, alcool et obésité

Incrétinomimétiques et cancer du pancréas

Et depuis ?

Received: 4 September 2017 | Revised: 7 November 2017 | Accepted: 25 November 2017
DOI: 10.1111/dom.13177

WILEY

ORIGINAL ARTICLE

Incretin-based therapies and risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials

Haining Wang MD¹ | Ye Liu MD¹ | Qing Tian MD¹ | Jin Yang MD¹ | Ran Lu MD¹ | Siyan Zhan PhD² | Jari Haukka PhD³ | Tianpei Hong MD¹

→ Plusieurs études récentes n'ont pas mis en évidence de sur-risque de cancer du pancréas

OPEN **Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, pancreatic cancer and acute pancreatitis: A meta-analysis with trial sequential analysis**

Received: 21 July 2017
Accepted: 19 December 2017
Published online: 15 January 2018

Lana C. Pinto, Dimitris V. Rados, Sabrina S. Barkan, Cristiane B. Leitão & Jorge L. Gross

Mayo Clin Proc. 2018 Dec;93(12):1874-1876. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.10.001.

Association Between Pancreatic Cancer and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Use in a Case-Control Study.

Lai SW¹, Lin CL², Liao KF³.

Incrétinomimétiques et cancer du pancréas²⁸

Qu'en penser ?

- Le cancer du pancréas :
 - Environ 70 % chez > 65 ans
 - Hommes plus touchés que les femmes
 - **Facteurs de risque mal connus** : tabac, alcool (?), régime trop riche en graisses animales (?), susceptibilité héréditaire....
 - **Pas d'argument en faveur d'un risque de cancer du pancréas** avec les incrétonomimétiques comparé aux autres ADO dans les études épidémiologiques
- *Le cancer du pancréas (exocrine) pourrait lui-même entraîner un désordre glycémique pouvant apparaître comme un déséquilibre du diabète et la prescription de gliptines serait la conséquence d'un cancer du pancréas non encore diagnostiqué*

Merci de votre attention

Des questions ?

