

CT012014043
18/04/2014
Direction de la Surveillance
Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
Dr. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012014043

Séance du 15 Avril 2014 de 09h30 à 17h00 en salle 1, 2 & 3

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Michel ANDREJAK	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Valérie GRAS CHAMPEL	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laurence LAGARCE	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Siamak DAVANI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Blanche VALNET-RABIER	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Françoise HARAMBURU	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ghada MIREMONT SALAME	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Christian RICHE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dominique CARLHANT KOWALSKI	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Antoine COQUEREL	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie FEDRIZZI	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alain ESCHALIER	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie ZENUT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catherine SGRO	Membre/Suppléante du président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne DISSON-DAUTRICHE	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Michel MALLARET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline VILLIER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jacques CARON	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sophie GAUTIER	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Laure LAROCHE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Louis MERLE	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Thierry VIAL	Membre/Président	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aurore GOURAUD	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Josèphe JEAN-PASTOR	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne DEFAULT	Suppléant	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dominique HILLAIRES-BUYS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique PINZANI	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Pierre GILLET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Lucie JAVOT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascale JOLLIET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milou-Daniel DRICI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fanny ROCHER	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie FAVRELIERE	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Thierry TRENQUE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Malak ABOU TAAM	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Eric BELLISSANT	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emmanuel OGER	Suppléant	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Patrick MISMETTI	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Claire GUY	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Martine TEBACHER-ALT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Evgeniya DIEUX-KOCHETKOVA	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Geneviève DURRIEU	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Frédérique BEAU-SALINAS	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hervé LE LOUET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Laure THOMAS	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Agnès LILLO LE LOUET	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Virginie FULDA	CRPV invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rim ABOUKHAMIS	Stagiaire CRPV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sixtine GINISTY	Suppléante	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Maritza MARKARIAN	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Michel BIOUR	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Joëlle MICHOT	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise BAVOUX	Membre	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Caroline PECRIAUX	Suppléante	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicolas FRANCHITTO	Expert invité	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Patrick MAISON	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Isabelle ROBINE	Chargée de mission au PRAC	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance			
Florence CARDONA-GIORDANO	Chef de Pôle	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dorothee DURAND	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie GRENE-LEROUGE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Myriam MALOTAUX	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Bich-Hang PHAM	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cyndie PICOT	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Béatrice POROKHOV	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Charlotte ABLARD	Interne	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Leila HADDAD	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux			
Mehdi BENKEBIL	Chef de Pôle	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Pascal AURICHE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Irène BIDAULT	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Carole FOSSET-MARTINETTI	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Annabelle LECOMPTE-PAGE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sylvie LEREBOURS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Véronique PIZZOGLIO	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Emmanuelle RIPOCHE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Julia PORTEBOIS	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, NEPHROLOGIE			
Chantal BELORGEY	Directrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexandre MOREAU	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits en Hématologie, Immunologie, Néphrologie			
Marc MARTIN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie BRETON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Céline CHARTIER	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Véronique TONNAY	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits en Oncologie, Radiopharmaceutique			
Vincent GAZIN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Samantha AKAKPO	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tessy BENSABAT	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Liora BRUNEL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicolas VASSEUR	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean-Philippe LACOUR	Stagiaire	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE			
Joseph EMMERICH	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Céline DRUET	Directrice Adjointe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme			
Lofti BOUDALI	Chef d'équipe Produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mouna ABANE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise GOEBEL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yasmine MOKRANE	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie			
Isabelle YOLDJIAN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Muriel ECHEMANN	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Luis MENDOZA	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Martin TRIBOUT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS			
Florent PERIN-DUREAU	Directeur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie RICHARD	Directrice Adjointe	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laura ANDREOLI	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Anne-Marie CALLENS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carine CONDY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claire FERARD	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mélanie LEPLAY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie PAREL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits Antalgie, Rhumatologie, Pneumologie, ORL, Stomatologie et Ophtalmologie			
Sylvain GUEHO	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Arnaud BATZ	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Benjamin BURRUS	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Angélique GANI	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits Stupéfiants et Psychotropes			
Marie-Anne COURNE	Chef d'équipe Produits	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aldine FABREGUETTES	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Emilie MONZON	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Elena SALAZAR	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Charlotte PION	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES			
Caroline SEMAILLE	Directrice	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alban DHANANI	Directeur Adjoint	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits en Maladies Infectieuses			
Nathalie MORGENSZTEJN	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Ingrid CHAU	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie CHOULIKA	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Aurélien VITORES	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Produits en Dermatologie, hépato-gastroentérologie et Maladies métaboliques rares			
Nathalie DUMARCET	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dina SANCTUSSY	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Elodie SOLE	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Violaine VERMILLARD	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DIRECTION DES THERAPIES INNOVANTES, DES PRODUITS ISSUS DU CORPS HUMAIN ET DES VACCINS			
Nicolas FERRY	Directeur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Dominique LABBE	Directrice Adjointe	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Vaccins, Médicaments dérivés du sang			
Isabelle SAINTE-MARIE	Chef d'équipe Produits	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Sara FRANCO	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Alexis JACQUET	Evaluateur	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DIRECTION DES AFFAIRES JURIDIQUES ET REGLEMENTAIRES			
Julie CAVALIER	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Gestion des conflits d'intérêt

Monsieur DRICI n'a pas participé à la présentation et aux délibérations concernant l'enquête officielle de pharmacovigilance sur olmésartan et le risque d'entéropathies en raison de l'existence d'un lien de type 2.

Aucune autre situation de conflit d'intérêt majeur n'a été retenue ni déclarée au cours de la séance du Comité technique de Pharmacovigilance du 15 avril 2014.

Points	Sujets abordés	Action :	Avis EU nécessaire avant publication
1.	Introduction Adoption du compte-rendu du 18 mars 2014 - CT012014033	Pour adoption	
2.	Dossiers Produits – Substances (National) - Suivi national de pharmacovigilance du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance		
2.1	- Présentation des données relatives à l'utilisation du baclofène, notamment dans le traitement de l'alcool-dépendance	Pour avis	Non
2.2	- Présentation de la RTU baclofène dans l'indication du traitement de l'alcool-dépendance Enquête officielle de pharmacovigilance sur olméstartan et le risque d'entéropathies	Pour avis	
2.3	Suivi national de pharmacovigilance du bleu patente v sodique guerbet®	Pour avis	
3.	Tour de Table		

Déroulement de la séance

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Grenoble Participation du CAPTV de Toulouse	
Critères de passage		
	Analyse des données de sécurité	
	Retour du réseau de pharmacovigilance	

Références documentaires

Rapport d'expertise du CRPV de Grenoble
Présentation des données rétrospectives relatives aux intoxications au baclofène sur la période 2008 - 2013 (CAP-TV de Toulouse)
Présentation de la Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) du baclofène dans l'alcool-dépendance (ANSM)

Présentations

Noms commerciaux	Lioresal® (Novartis) Baclofène Zentiva® (Sanofi)
DCI	baclofène
Formes pharmaceutiques	Lioresal® : boîte de 50 comprimés sécable de 10 mg Baclofène Zentiva® : boîte de 30 comprimés de 10 mg
Classe pharmacologique	Antispastique Myorelaxant d'action centrale
Procédure d'enregistrement	Nationale
Date de la première AMM	1974
Date de commercialisation	Lioresal® : 19/04/1974 Baclofène Zentiva® : 05/01/2006
Titulaires des AMM	Novartis, Sanofi
SMR	NR

1-Introduction

Le baclofène, agoniste des récepteurs centraux et périphériques GABA-B, est indiqué dans le

traitement des contractures spastiques de la sclérose en plaques, des affections médullaires et d'origine cérébrale.

Devant un usage hors AMM grandissant du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance, un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place en 2011 afin d'analyser son profil de tolérance lors de l'utilisation à posologie élevée dans le traitement de cette addiction. Le CRPV de Grenoble, en charge de ce suivi, a précédemment présenté un bilan des cas de pharmacovigilance notifiés au cours de l'année 2011 lors du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 22 mai 2012, puis un second bilan portant sur l'année 2012 lors du CTPV du 16 avril 2013. A l'issue de cette séance, le CRPV rapporteur avait préconisé la mise en place d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) afin d'encadrer et sécuriser cette large utilisation hors AMM du baclofène.

Après examen de la RTU par la commission d'évaluation initiale du rapport bénéfices/risques du 3 juillet 2013, une RTU a été octroyée le 17 mars 2014 pour le baclofène dans le cadre de deux indications, à savoir :

- aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles,
- réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcool-dépendants à haut risque et en échec des traitements disponibles.

2-Suivi National de pharmacovigilance

a/Méthode

Les données analysées dans ce rapport sont :

- les cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance survenus ou déclarés au cours de l'année 2013,
- les cas français transmis par les laboratoires au cours de l'année 2013,
- les chiffres de vente 2013 des spécialités à base de baclofène,
- la littérature scientifique (articles indexés dans Pubmed et Embase et publiés en 2013).

b/Résultats

Le nombre de comprimés de baclofène vendus a progressé de 19,5% en 2013 par rapport à l'année 2012. L'analyse des notifications de pharmacovigilance montre des posologies utilisées très variables ainsi qu'une diminution de la posologie médiane comparativement à l'année 2012 (de 120 mg/j à 90 mg/j).

Au cours de l'année 2013, 378 cas (79 graves et 299 non graves) correspondant à 811 effets indésirables ont été notifiés, soit 115 de plus que l'année précédente (+ 43%). Cependant, le taux de notification a augmenté de façon modérée au regard du nombre de comprimés vendus quelle que soit l'indication. Parmi ces cas, 59 étaient des signalements d'usage hors AMM sans effet indésirable rapporté.

L'analyse des cas sur la période étudiée ne fait pas apparaître de nouveau signal par rapport au précédent rapport et correspond au profil d'effets indésirables déjà connus du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance. Les effets indésirables les plus souvent rapportés sont les troubles neurologiques (43%), psychiatriques (14%) et gastro-intestinaux (11%).

Entre 2012 et 2013, on constate une augmentation relativement homogène du taux de notification (environ x 2) pour plusieurs effets indésirables : les effets sédatifs, les troubles du sommeil, les troubles sensitifs, les céphalées, les troubles cognitifs, les troubles dépressifs sans passage à l'acte, les troubles psychotiques, les troubles gastro-intestinaux, les troubles musculaires et les syndromes d'apnée du sommeil. Cette augmentation de notification de troubles relativement hétérogènes peut traduire une augmentation de la fréquence dans la population, une meilleure notification ou une augmentation des déclarations systématiques dans le cadre du système CAMTEA (système de prescription collégiale mis en place au CHU de Lille).

Au cours de la période étudiée et en comparaison à l'année 2012, on note une diminution de la

notification de certains effets indésirables jugés préoccupants lors des précédents rapports, tels que, dépression avec passage à l'acte, suicide, décompensation maniaque et syndrome de sevrage. Ceci peut être interprété comme la résultante d'une meilleure prise en charge des patients les plus à risque, une atténuation du signal en relation avec les déclarations systématiques des effets indésirables non graves via le système CAMTEA ou une moindre notification liée à la notoriété actuelle de ces effets indésirables.

Concernant la posologie du baclofène, cette nouvelle analyse confirme le caractère dose-dépendant et individuel des effets indésirables (réapparition de l'effet indésirable à chaque augmentation de palier posologique). Ainsi, aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre la posologie et la survenue d'un effet indésirable donné à l'échelle populationnelle. Il existe donc une grande variabilité inter-individuelle qui peut s'expliquer par un passage de la barrière hématoencéphalique par le baclofène et une tolérance pharmacodynamique, très différents d'un patient à l'autre.

c/Conclusion du rapporteur

L'analyse des cas notifiés en 2013 ne fait pas apparaître de nouveau signal. Le profil d'effets indésirables du baclofène dans le traitement de l'alcool-dépendance correspond aux connaissances accumulées depuis le début du suivi.

Le rapporteur recommande :

- La poursuite du suivi national de pharmacovigilance avec un focus sur les patients non enregistrés dans la RTU (non compliance du prescripteur / du patient, contre-indication, posologie trop élevée),
- La mise en place d'un suivi d'addictovigilance,
- Une meilleure documentation des circonstances de survenue des effets indésirables neuropsychiatriques.

3-Présentation des données des Centres Antipoison et de Toxicovigilance (CAPTV)

Le CAPTV a présenté une analyse préliminaire des dossiers saisis dans SICAP (Système d'Information des Centres Antipoison) de 2008 à 2013, soit 1117 cas d'exposition dont 296 chez des patients alcool-dépendants.

Concernant les patients ayant pu être identifiés comme alcool-dépendants lors de l'enregistrement du cas, la dose supposée ingérée (DSI) moyenne était de 457,6 mg. 84,5% des intoxications étaient volontaires et 3% des intoxications ont évolué vers le décès. Une polyintoxication était retrouvée dans 71,6% des cas, particulièrement avec une benzodiazépine (33,8%), de l'alcool (33,4%) ou des toxiques illicites (1,3%). Lors d'intoxications volontaires, et en comparaison aux intoxications accidentelles, les patients alcool-dépendants sont en moyenne plus jeunes (40,8 vs 48,1 ans), majoritairement des hommes mais dans une moindre proportion (57,2% vs 83,8% lors d'intoxication accidentelle) et la DSI moyenne est supérieure (513,2 vs 163,9 mg). Il a également été souligné le nombre relativement important de co-intoxications avec la quétiapine nécessitant la surveillance du risque de torsade de pointe en cas de surdosage impliquant ces deux médicaments.

A partir d'avril 2014, un suivi prospectif va être mis en place afin de préciser plusieurs points notamment la DSI, le poids des patients, la durée de l'alcool-dépendance et les autres antécédents, l'enregistrement dans la RTU, l'évolution, la durée d'hospitalisation et l'éventuelle modification du traitement par baclofène.

En conclusion, ce travail collaboratif permettra de mieux déterminer le profil de sécurité d'utilisation du baclofène dans cette utilisation.

4-Présentation du protocole de suivi des patients et du portail électronique de la RTU (ANSM)

La Direction Produit a présenté la RTU baclofène (contexte réglementaire, protocole de suivi des patients et portail électronique).

[RTU Baclofène : protocole de suivi des patients](#)

5-Présentation de la saisie des cas de RTU dans la BNPV (ANSM)

La Direction de la Surveillance a présenté le nouveau champ à renseigner lors de la saisie d'un cas dans la BNPV concernant un patient enregistré dans la RTU. En effet, le champ « type » se situant dans l'onglet médicament permet désormais de sélectionner « RTU ». Ce champ n'apparaissant pas sur la fiche dense, il faudra indiquer dès le début du commentaire que le patient est inclus dans un protocole de RTU, en prenant soin de conserver l'anonymat du patient.

6-Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

La discussion du CTPV s'est portée sur le profil de tolérance du baclofène dans un premier temps puis sur le portail électronique de la RTU dans un second temps.

Concernant le profil de tolérance du baclofène, le CTPV a encouragé le CRPV rapporteur et le CAPTV de Toulouse à mener un travail collaboratif pour analyser les cas de surdosage volontaire, et à préciser leur contexte de survenue afin d'identifier les passages à l'acte possiblement dus à la prescription de baclofène. Pour les prochains rapports, il est demandé au CRPV rapporteur de distinguer, dans la mesure du possible, la sévérité clinique des cas de pharmacovigilance.

Le Comité a insisté sur l'importance d'informer les professionnels de santé concernant le risque de syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal du traitement par baclofène.

La discussion a ensuite porté sur le caractère dose-dépendant des effets indésirables du baclofène. Le CRPV rapporteur a confirmé qu'aucune relation entre la posologie et les effets indésirables n'a été constatée au niveau populationnel, à l'exception éventuellement de l'effet sédatif. Le Comité a confirmé que cette absence de corrélation pourrait être expliquée par la variabilité inter-individuelle de passage de la BHE par le baclofène et de la tolérance pharmacodynamique.

Le Comité a conclu qu'aucune modification du RCP n'était actuellement nécessaire et a demandé au CRPV rapporteur de rédiger très rapidement un document synthétique portant sur les données cumulées de pharmacovigilance avant la mise en place de la RTU sur la base des trois rapports annuels d'expertise. En effet, l'ANSM souhaite communiquer sur la RTU dès que le remboursement du baclofène serait accordé dans le cadre de la RTU.

Concernant le portail électronique de la RTU, la problématique relative au recueil d'événements indésirables et l'évaluation du lien de causalité directement par le prescripteur a été soulevée par le Comité. Le terme d'évènement mentionné au niveau du portail a été discuté. Il a été souligné que l'imputabilité des effets indésirables devait être évaluée¹ par les CRPV et par conséquent que la colonne concernant le lien de causalité devrait être supprimée du portail. Après discussion, il a également été demandé de donner la possibilité au prescripteur de ne pas statuer sur le lien de causalité et de se mettre en relation avec un CRPV. Il a été souligné que dans le cadre du dispositif CAMTEA il était demandé aux professionnels de santé de déclarer tous les évènements.

La définition du mésusage dans le cadre de la RTU a également été évoquée. Il a été conclu qu'un mésusage devait être considéré lorsque les conditions réelles d'utilisations étaient différentes de celles définies par la RTU.

Le risque de génération de doublons a été évoqué et il a été demandé que les CRPV aient accès au portail afin de faciliter le « dé-doublonnage » des cas rapportés. Il a également été suggéré que le numéro d'enregistrement des patients dans la RTU soit renseigné dans le champ commentaire de la BNPV. L'ANSM s'est engagée à évaluer cette demande (un avis de la CNIL pourrait être nécessaire).

Le Comité a suggéré que les informations déjà saisies dans le portail puissent s'implémenter directement dans le formulaire de déclaration d'effet indésirable. L'ANSM a précisé que cette implémentation automatique des données avait déjà été envisagée par les firmes mais avait du être abandonnée afin de ne pas retarder la mise en place du portail. L'ANSM s'est engagée à évaluer la faisabilité de cette demande.

Enfin, le Comité a demandé au CRPV rapporteur de rédiger un plan d'analyse qui détaillera la manière dont les données de la RTU seront collectées, présentées et analysées dans les futurs rapports du suivi national. Ce plan d'analyse sera présenté au Comité technique de mai 2014.

L'avis du comité technique de pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.

¹ relève des attributions des CRPV

Nom du dossier	Enquête officielle de pharmacovigilance sur olméésartan et le risque d'entéropathies	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie	
CRPV en charge du dossier	CRPV de Bordeaux	
Critères de passage		
	Analyse des données de sécurité	
	Retour du réseau de pharmacovigilance	
Références documentaires		
Présentation et rapport d'expertise du CRPV de Bordeaux		
Enquête officielle de pharmacovigilance sur olméésartan et risque d'entéropathies		
DCI et noms commerciaux	- olméésartan : Alteis [®] , Olmetec [®] - olméésartan + hydrochlorothiazide : Alteisduo [®] , CoOlmetec [®] - olméésartan + amlodipine : Axeler [®] , Sevikar [®]	
Excipient(s) à effet notoire	Lactose (Alteis [®] , Alteisduo [®] , Olmetec [®] , CoOlmetec [®])	
Forme pharmaceutique et dosage	Comprimés pelliculés : - 10, 20, 40 mg : Alteis [®] , Olmetec [®] - 20/12,5 mg, 20/25 mg, 40/12,5 mg et 40/25 mg : Alteisduo [®] , CoOlmetec [®] - 20/5 mg, 40/5 mg et 40/10 mg : Axeler [®] , Sevikar [®]	
Classe pharmacologique	Antagonistes de l'angiotensine II Antagonistes de l'angiotensine II et diurétiques Antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs calciques	
Titulaires d'AMM / Exploitants	- DAIICHI SANKYO France SAS - MENARINI International Operations Luxembourg SA (MIOL) / MENARINI France	
Procédure d'enregistrement	Reconnaissance mutuelle et décentralisée	
Date d'AMM	- 06/08/2003 Alteis [®] , Olmetec [®] (olméésartan) - 08/02/2006: Alteisduo [®] , CoOlmetec [®] 20/12,5 mg et 20/25 mg (olméésartan, hydrochlorothiazide) - 10/03/2010: Alteisduo [®] , CoOlmetec [®] 40/12,5 mg et 40/25 mg (olméésartan, hydrochlorothiazide) - 03/10/2008 : Axeler [®] , Sevikar [®] (olméésartan, amlodipine)	
Date de commercialisation en France	- 2004 : Alteis [®] , Olmetec [®] - 2006 : Alteisduo [®] , CoOlmetec [®] - 2009 : Axeler [®] Sevikar [®]	
SMR	<u>Olméésartan</u> SMR important ; ASMR : pas d'amélioration par rapport aux autres sartans (2004) Pas de modification du SMR lors de la nouvelle évaluation en 2009 (Olmetec [®] , Alteis [®]) et 2011 (CoOlmetec [®] , Alteisduo [®]) 18/12/2013 : renouvellement d'inscription, avis inchangé pour Axeler [®] , Sevikar [®] .	
1-Introduction		
Lors du tour de table des cas marquants du comité technique de pharmacovigilance du 12 février 2013, quatre cas graves d'entéropathie sous olméésartan dont 3 avec atrophies villositaires ont été présentés par le CRPV de Bordeaux. Le 12 juillet 2013, un point d'information a été publié par l'ANSM relayant l'information de sécurité sur les entéropathies à l'olméésartan publiée sur le site internet de la Food & Drugs Administration.		
Au vu de ces éléments, les CRPV de Bordeaux et de Paris HEGP ont présenté au comité technique du 10 septembre 2013 un bilan des cas français d'entéropathie sévère avec l'olméésartan et les autres		

sartans ainsi qu'une analyse des données de la littérature.

Un nouveau point d'information de l'ANSM a été diffusé le 27 mars 2014 sur le risque d'entéropathie grave sous olmésartan et une enquête officielle de pharmacovigilance a été ouverte dans l'objectif de faire un nouveau bilan de ces cas graves et de mesurer l'impact de la mise en ligne du premier point d'information de juillet 2013.

2-Méthode

Les cas d'atteinte digestive notifiés aux CRPV et enregistrés avec l'olmésartan dans la base nationale de pharmacovigilance depuis la commercialisation jusqu'au 25 mars 2014 et les cas de la littérature (données MEDLINE) ont été analysés. Les données des laboratoires n'ont pas été demandées (seuls les cas des laboratoires, non exhaustifs, enregistrés dans la BNPV jusqu'au 23 août 2013, ont été pris en compte).

Les cas retenus sont à la fois des cas d'entéropathie, avec diarrhée et atrophie villositaire à la biopsie et/ou colite lymphocytaire ainsi que les cas dans lesquels la symptomatologie évoque, en l'absence de biopsie, ce type d'atteinte digestive (diarrhée chronique et/ou perte de poids, avec ou sans déshydratation).

3-Résultats

1/ Analyse de la base nationale de pharmacovigilance (BNPV)

Quatre-vingt-quatre cas (54 jusqu'au 23 août 2013 et 30 depuis le 23 août 2013) ont été retenus et analysés. Ils concernaient 47 femmes et 37 hommes, d'un âge moyen de 69 ans (42 à 91 ans). Les malades de 75 ans et plus représentaient 41,6% des patients.

Parmi les cas retenus, 71 cas (84.5 %) étaient graves et 13 cas avaient été codés « non graves ».

Au total, 33 cas (39 %) correspondaient à une entéropathie confirmée par biopsie (atrophie villositaire : n=26 et/ou colite microscopique : n=7 dont 3 colites lymphocytaires) et 51 cas à une entéropathie avec diarrhée chronique et perte de poids associées ou non à d'autres signes de sévérité. Dans 36 cas (43 %), il était mentionné une perte de poids en moyenne de 12 kg (2 à 40 kg) dans les 29 cas chiffrés.

La plupart des cas avait des signes de sévérité tels que déshydratation (n=24) avec ou sans insuffisance rénale aiguë (n=31), hypokaliémie (n=16) et/ou autres troubles électrolytiques (n=4) et/ou acidose métabolique (n=9), dénutrition (n=8, dont 5 cas ayant nécessité une nutrition parentérale), collapsus (n=4 cas). Des signes associés tels que vomissements (n=19) et douleurs abdominales (n=10) étaient fréquemment mentionnés.

Sur les 54 cas rapportés de la date de commercialisation jusqu'au 23 août 2013, le délai moyen de survenue (28 cas avec information disponible) était de 19 mois (1 jour-5 ans).

Dans 19 cas (22,6 %), il y eu au moins une réadministration positive, parfois plusieurs. Ceci montre que le lien de causalité avec l'olmésartan n'a été suspecté que tardivement pour ces patients.

Dans plusieurs cas, des traitements divers ont été mis en place notamment un régime sans gluten, la prescription d'anti-infectieux, de corticoïdes, d'immunosuppresseurs, qui n'ont apporté aucune amélioration, celle-ci n'étant obtenue qu'après l'arrêt définitif de l'olmésartan.

L'évolution, quand elle était connue, a été globalement favorable dans 86 % des cas à l'arrêt de l'olmésartan (arrêt seul ou associé à un traitement correcteur).

2/ Analyse des données de la littérature

13 publications ont été retenues :

- Dans un article publié en ligne le 21 juin 2012 par Rubio-Tapia *et al.*², 22 cas de diarrhée chronique avec perte de poids (médiane 18 kg, extrêmes : 2,5-57 kg) et atrophie villositaire ont été décrits chez des malades traités par olmésartan.
- Dans l'essai clinique ROADMAP portant sur 2 232 malades traités par olmésartan, 40 mg/j, pendant une durée médiane de 3,2 ans dans la prévention de la microalbuminurie diabétique, la prévalence

² Rubio-Tapia A, Herman ML, Ludvigsson JF, et al. Severe spruelike enteropathy associated with olmesartan. Mayo Clin Proc 2012; 87: 732-8

des effets indésirables intestinaux n'était pas significativement différente dans le groupe traité et dans le groupe placebo ³.

- Dans les mois qui ont suivi, plusieurs cas isolés ont été publiés aux Etats-Unis ^{4 5 6 7 8 9 10},
- Un article ¹¹ recensant sur 10 ans les sujets adultes ayant consulté dans un centre de référence pour maladie coeliaque et présentant une atrophie villositaire avec des sérologies négatives pour la maladie coeliaque. Sur les 72 malades identifiés, 16 initialement identifiés comme ayant une "sprue non classifiable" avaient une atrophie villositaire et étaient traités par olmésartan. Après arrêt de ce dernier, une amélioration clinique a été observée chez 15 malades avec une évolution histologique favorable chez 2 malades (non disponible pour les autres malades).
- Six cas français (faisant partie des cas notifiés présentés dans ce bilan) ont été publiés, dont 5 avec atrophie villositaire et 2 avec réintroduction positive ^{12 13}
- Padwal et al.¹⁴ ont analysé une cohorte de 45 185 malades ayant un diabète de type 2, nouveaux utilisateurs de sartans dont 10 370 (23 %) sous olmésartan. Les résultats de cette étude comparative d'efficacité « olmésartan vs autres sartans » ne montrent pas d'augmentation significative du risque d'hospitalisation et de mortalité toutes causes confondues ; en revanche, ils retrouvent un *hazard ratio* significativement augmenté pour l'olmésartan en cas d'atteinte rénale et les auteurs conseillent la prudence en cas d'insuffisance rénale, compte tenu de l'existence d'alternative à l'olmésartan.

4- Discussions et propositions du CRPV rapporteur

Les entéropathies sont rarement d'origine médicamenteuse, ce qui rend le diagnostic étiologique difficile. Dans le cas de l'olmésartan, il s'agit d'un médicament d'utilisation fréquente pour une indication de forte prévalence.

Le délai d'apparition des premiers signes est le plus souvent assez long : plusieurs mois, voire plusieurs années après le début de traitement. Il peut dans certains cas être assez court, avec apparition des premiers signes peu de temps (parfois quelques jours) après le début du traitement.

Le mécanisme de survenue de ces entéropathies est inconnu. Dans certains cas publiés avec un délai d'apparition long, l'association au génotype HLA-DQ2/DQ8 (peu souvent recherché dans les cas notifiés en France) peut faire évoquer une réaction d'hypersensibilité retardée localisée ou une réponse immunitaire à médiation cellulaire. Cependant, il y a également des cas où les premiers signes sont apparus peu de temps après le début de traitement. Rubio-Tapia *et al* ² ont évoqué un mécanisme lié au *Transforming Growth Factor β* (TGF β) qui joue un rôle important dans le maintien de l'homéostasie intestinale et dont l'action serait inhibée par les antagonistes de l'angiotensine II. Mais dans cette hypothèse, cet effet indésirable devrait également être observé avec les autres sartans.

Pour les autres sartans, le bilan présenté au comité technique de pharmacovigilance du 10 septembre 2013 retrouvait quelques cas d'atteinte digestive, mais sans atrophie villositaire ou colite lymphocytaire et aucun cas n'avait été publié. L'étude de la CNAMTS conforte l'absence d'augmentation du risque d'hospitalisations pour malabsorption avec les autres sartans. Un seul cas, présenté à un congrès en 2013 et cité par Tran & Li ⁸, avec atrophie villositaire, concernerait le valsartan.

Compte tenu de l'âge des malades présenté dans ce bilan, on peut aussi se poser la question d'une éventuelle accumulation, notamment lorsque l'entéropathie survient de façon tardive. En effet, selon la rubrique 5.2 du RCP « *Chez les patients hypertendus, à l'état d'équilibre, l'aire sous la courbe (AUC) est augmentée de 35% chez les sujets âgés (65 à 75 ans) et de 44% chez les sujets très âgés* »

³ Menne J, Haller H. Olmesartan and intestinal adverse effects in the ROADMAP study. Mayo Clin Proc 2012; 87: 1230-1; author reply 2

⁴ Talbot GH. Small bowel histopathologic findings suggestive of celiac disease in an asymptomatic patient receiving olmesartan. Mayo Clin Proc 2012; 87:1 231-2; author reply 2

⁵ Dreifuss SE, Tomizawa Y, Farber NJ, Davison JM, Sohnen AE. Spruelike enteropathy associated with olmesartan: an unusual case of severe diarrhea. Case Rep Gastrointest Med 2013: 618071

⁶ Stanich PP, Yearsley M, Meyer MM. Olmesartan-associated Sprue-like Enteropathy. J Clin Gastroenterol 2013

⁷ Gaur V, Albeldawi M, Weber L. Chronic diarrhea and weight loss. Gastroenterology 2014 ; 146 : 347, 591

⁸ Tran TH, Li H. Olmesartan and drug-induced enteropathy. Pharmacy & Therapeutics 2014 ; 39 : 47-50

⁹ Nielsen JA, Steephen A, Lewin M. Angiotensin-II inhibitor (olmesartan)-induced collagenous sprue with resolution following discontinuation of drug. World J Gastroenterol 2013 ; 19 : 6928-30

¹⁰ Khan AS, Peter S, Wilcox CM. Olmesartan-induced enteropathy resembling celiac disease. Endoscopy 2014 ; 46 Suppl 1 : E97-8

¹¹ DeGaetani M, Tennyson CA, Lebwohl B, et al. Villous atrophy and negative celiac serology: a diagnostic and therapeutic dilemma. Am J Gastroenterol 2013; 108: 647-53

¹² Nunge D, Eoche M, Fumery M, Nguyen-Khoc E, Gras V, Andrejak M. Entéropathie severe avec atrophie villositaire associée à la prise d'olmésartan médoxomil. Therapie 2013 ; 68 : 419-21

¹³ Théophile H, David XR, Miremont-Salamé G, Haramburu F. Five cases of sprue-like enteropathy in patients treated by olmesartan. Dig Liver Dis 2014 ; 46 : 465-9.

¹⁴ Padwal R, Lin M, Etmnan M, Eurich DT. Comparative Effectiveness of Olmesartan and Other Angiotensin Receptor Blockers in Diabetes Mellitus: Retrospective Cohort Study. Hypertension 2014; 63 : 977-83

(≥ 75 ans) par rapport aux sujets plus jeunes »

Les cas notifiés en France sont semblables à ceux décrits dans la littérature. Il y a plusieurs cas avec réadministration positive, ce qui conforte le lien de causalité. Par ailleurs, dans les cas où il y a eu contrôle biopsique après arrêt, la régression rapide après arrêt de l'olmésartan est également un argument fort en faveur de la responsabilité du médicament. L'identification du signal a pris plusieurs années, y compris en France, où quelques cas d'atteinte digestive, assez caractéristiques malgré l'absence de biopsie, avaient été notifiés. L'augmentation des ventes entre 2006 et 2012 explique peut-être en partie l'augmentation du nombre de cas notifiés au cours des derniers mois, indépendamment du point d'information de l'ANSM.

L'existence d'entéropathie à l'olmésartan ne fait aujourd'hui aucun doute même si le mécanisme reste inconnu.

Le CRPV de Bordeaux propose que le libellé suivant, identique à celui proposé précédemment au comité technique de pharmacovigilance du 10 septembre 2013, soit inséré dans les RCP de toutes les spécialités contenant de l'olmésartan :

- Rubrique 4.4. Mise en garde et précaution d'emploi : « Devant une entéropathie, notamment avec diarrhée sévère, perte de poids – pouvant entraîner des troubles électrolytiques, une déshydratation, une insuffisance rénale, etc. – chez un malade traité par olmésartan, y compris depuis plusieurs mois ou années, arrêter le traitement et le remplacer par un antihypertenseur d'une autre classe que les antagonistes de l'angiotensine II. En l'absence d'amélioration dans les jours qui suivent, l'avis d'un gastro-entérologue est recommandé ».

- Rubrique 4.8 ; Effets indésirables : « Entéropathie avec diarrhée chronique sévère, perte de poids, hypokaliémie, déshydratation, insuffisance rénale (voir Mises en garde et précautions d'emploi) ».

Le CRPV de Bordeaux suggère également, lorsque la demande de modification sera validée au niveau européen, une diffusion par lettre aux prescripteurs ou à défaut en fonction de la décision européenne, un point d'information et/ou communiqué de presse pour une diffusion la plus large possible (médecins généralistes, internistes, urgentistes, etc.) sur l'olmésartan mentionnant les éléments suivants : « De rares cas ont été notifiés avec d'autres antagonistes de l'angiotensine II ; par prudence, devant une entéropathie sévère avec un de ces médicaments, il est conseillé de réévaluer la nécessité de la poursuite du traitement ».

Par ailleurs, le CRPV suggère également que cette lettre ou point d'information inclue impérativement les données sur le nombre et les caractéristiques des cas notifiés en France pour conforter l'utilité de la notification auprès des prescripteurs notamment des informations sur le délai d'apparition, de récurrence, de complications.

5 – Discussions et conclusion du Comité technique

L'étude menée par la CNAMTS, à partir des bases de données de l'assurance maladie, dont une partie des résultats ont été mis en ligne sur le site de l'ANSM à l'occasion du point d'information du 27 mars 2014, confirme les données discutées au Comité technique de pharmacovigilance de septembre 2013 : l'olmésartan se distingue des autres sartans en termes de risque d'entéropathie.

Au cours de la discussion, le comité technique de pharmacovigilance s'est interrogé sur le renouvellement d'inscription en 2013 par la Haute Autorité de Santé (HAS). En réponse à cette interrogation, l'ANSM a informé le comité que l'ensemble des éléments concernant ce fait nouveau de sécurité seront portés à la connaissance de la HAS à qui il appartient d'en apprécier l'impact et l'opportunité des mesures à prendre.

Le comité technique de pharmacovigilance a approuvé l'ensemble des propositions du CRPV rapporteur.

L'avis du comité technique de pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.

NOTE POST-CT :

Le 15 juillet 2014, l'ANSM a publié un point d'information qui remplace celui publié le 27 mars 2014, et diffusé une lettre aux professionnels de santé concernant le rappel du risque de survenue d'entéropathies très rare et graves sous olmésartan.

- [Point d'information publié le 15/07/2014](#)
- [Lettre aux professionnels de santé publiée le 15/07/2014](#)

Nom du dossier	Suivi national de pharmacovigilance du BLEU PATENTE V SODIQUE GUERBET®	
Dossier thématique	<input type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (National)	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dossiers Produits – Substances (Europe)	<input type="checkbox"/>	
Direction en charge du dossier	Direction des médicaments en oncologie, hématologie, immunologie et néphrologie	
CRPV en charge du dossier	CRPV d'Angers	
Critères de passage		
	Analyse des données de sécurité	
	Retour du réseau de pharmacovigilance	
Références documentaires		
Présentation et rapport d'expertise du CRPV d'Angers		
Suivi national de pharmacovigilance du BLEU PATENTE V SODIQUE GUERBET®		
<p>Ce rapport présenté dans le cadre du suivi national fait suite à l'enquête officielle nationale de 2007. La mise en place du suivi national en 2010 a été motivée par l'obtention d'une AMM du bleu patenté V (BPV) dans la détection du ganglion sentinelle du cancer du sein autorisant une indication auparavant largement utilisée hors AMM. L'objectif est de faire le point sur les effets indésirables (EI) du BPV et de leur fréquence.</p>		
	PRINCEPS	
Nom commercial	BLEU PATENTE V SODIQUE GUERBET 2,5 pour cent® (BPV)	
DCI	Bleu patenté V sodique	
Excipient(s) à effet notoire	Aucun	
Forme pharmaceutique et dosage	Solution injectable en ampoule bouteille de 2 ml	
Classe pharmacologique	Colorant pour repérage vasculaire	
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Repérage des vaisseaux lymphatiques et des territoires artériels - Repérage du ganglion sentinelle (GS) avant la biopsie chez les patientes ayant un cancer du sein opérable 	
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I Non remboursé par la sécurité sociale Agréé aux collectivités	
Titulaire d'AMM / exploitant	Laboratoire GUERBET	
Date d'obtention de l'AMM	10/12/1997 (procédure nationale)	
Pays commercialisant la spécialité	Allemagne, Australie, Belgique, Brésil, Canada, France, Hong Kong, Hongrie, Indonésie, Israël, Liban, Luxembourg, Mexique, Pays Bas, Pérou, Slovaquie, Suisse, Taiwan, Thaïlande	
1 – Introduction		
<p>Le BPV est à la fois un colorant (E131) utilisé dans l'industrie textile, alimentaire et pharmaceutique et un principe actif utilisé principalement pour le repérage du ganglion sentinelle (GS) avant la biopsie</p>		

chez les patientes ayant un cancer du sein opérable. Il est administré par voie sous cutanée ou péri-tumorale ou périaréolaire. Le temps d'élimination du colorant est de 24 à 48 heures ce qui permet d'expliquer certaines réactions allergiques de durée prolongée.

2 – Méthodes

Tous les cas graves et non graves des CRPV et du laboratoire survenus entre le 01/01/2010 et le 31/12/2013 ont été analysés et les doublons éliminés. Le taux de notification annuel a été calculé en utilisant les chiffres de vente du laboratoire et en considérant qu'une ampoule correspondait à un patient traité. Une revue bibliographique a analysé les études rétrospectives ou prospectives estimant la fréquence de survenue des EI anaphylactiques. Les réactions de type anaphylactique ont été graduées selon la classification de Ring et Messner.

3 – Résultats

Sur la période considérée, 92 cas d'EI (71 des CRPV et 21 du laboratoire) ont été analysés parmi lesquels 85 correspondent à des effets indésirables de type anaphylactiques et 7 à des effets indésirables autres non graves (à type de coloration bleue de la peau, des muqueuses ou des épisodes de fausse désaturation par interférence du BPV avec les techniques d'oxymétrie pulsée).

Les réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes ont touché 73 femmes et 4 hommes (sexe inconnu 8 fois), âgés en moyenne de 56 ±11 ans. Des antécédents de type allergique à divers allergènes médicamenteux ou non médicamenteux étaient présents chez 18 patients, absents chez 18 autres et non recherchés pour le reste des patients.

L'indication du BPV était majoritairement la détection des GS dans le cancer du sein (68), le mélanome (3), un autre cancer ou un cancer inconnu (9). L'administration est donc presque exclusivement peropératoire (n=78). Le délai de survenue des manifestations anaphylactiques (connu dans 60 cas) est inférieur à 5 minutes dans 15 cas, compris entre 5 et 30 minutes dans 29 cas et supérieur à 30 minutes dans 16 cas.

Les réactions de grade I et II représentent 65% des cas (grade I : 42,5% / grade II : 22,5%) et celles de grade III 35%. Hormis un décès suite à une hémorragie intracrânienne après un choc anaphylactique, l'évolution a été favorable sous traitement symptomatique. Onze des 30 patients ayant présenté une réaction anaphylactique de grade III ont nécessité l'utilisation d'amines vasopressives pendant une durée supérieure à 12 heures.

La preuve d'une hypersensibilité probablement IgE dépendante a été apportée chez 42 patients par la positivité des tests cutanés (Prick test ou IDR positifs) au BPV.

Le taux de notification des réactions d'hypersensibilité est stable d'une année sur l'autre avec un pic inexpliqué en 2012. Les taux de notifications issus des PSURs sont similaires aux taux observés en France, avec également un pic de notification en 2012-2013.

Données de la littérature :

Les tests cutanés et les résultats des dosages plasmatiques d'histamine et de tryptase plaident en faveur d'une réaction anaphylactique dont quelques rares publications ont démontré le caractère IgE-médié. La fréquence du risque a fait l'objet de quelques publications. Ainsi, la fréquence globale des réactions de type anaphylactique varie de 0,5 à 1,9% dans les cohortes rétrospectives, avec une fréquence des réactions sévères de 0,4 à 1,1%. Au cours des études prospectives, le risque global est de 0,3 à 0,6%, et de 0,06 à 0,1% pour les réactions sévères.

4 – Conclusions et propositions du CRPV rapporteur

Les EI du BPV sont principalement des réactions d'hypersensibilité immédiate survenues en cours d'intervention pour biopsie du GS d'un cancer du sein et tumorectomie (ou mammectomie). Ces cas surviennent à l'occasion de la première administration du colorant par voie systémique alors même que les tests d'exploration allergologique sont en faveur d'une réaction anaphylactique plus qu'anaphylactoïde. Les patients sont donc vraisemblablement sensibilisés par une exposition antérieure au BPV par voie digestive ou cutanée. Le délai de survenue est le plus souvent compris entre 5 et 30 minutes mais peut être supérieur à 30 minutes ce qui est tout à fait compatible avec la voie d'administration intratissulaire utilisée.

Des recommandations de la HAS sur la stratégie diagnostique de l'envahissement ganglionnaire d'un cancer du sein sont attendues. De ce fait, le BPV reste une molécule de référence dans cette indication même si des équipes préconisent à l'heure actuelle de le réserver aux situations où la méthode isotopique ne permet pas de détecter un GS ou si cette méthode n'est pas maîtrisée par l'équipe chirurgicale.

Les données de pharmacovigilance post-AMM, notamment les études publiées, ainsi que la prise en compte de la sous-notification habituelle en pharmacovigilance montrent que la fréquence de survenue de ces réactions se situe entre 1/100 et 1/1000 patients traités selon leur sévérité, soit un caractère peu fréquent.

Le CRPV rapporteur propose de :

- Modifier la rubrique 4.8 – Effets indésirables du RCP.

Système organe classe (SOC)	Fréquence : effet indésirable
Affections du système immunitaire	<p><u>RCP actuel :</u> Fréquence indéterminée : choc anaphylactique, hypersensibilité</p> <p><u>Propositions du CRPV :</u> Fréquent : urticaire Peu fréquent : angioedème, choc anaphylactique</p>
Affections cutanées et des tissus sous-cutanés	<p><u>RCP actuel :</u> Fréquence indéterminée : angiodème, urticaire, coloration (bleue) de la peau</p> <p><u>Propositions du CRPV :</u> Fréquent : urticaire Peu fréquent : angioedème Fréquence indéterminée : coloration (bleue) de la peau</p>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<p><u>RCP actuel :</u> Fréquence indéterminée : coloration au site d'injection</p> <p><u>Propositions du CRPV :</u> Fréquence indéterminée : coloration au site d'injection</p>

- Ne pas modifier la rubrique "Précautions d'emploi", jugée actuellement suffisamment informative au regard du risque anaphylactique. Il n'y a pas, à ce stade, de données suffisantes pour préconiser un traitement prophylactique systématique (avec l'isomère du bleu patente en prophylaxie qui permettrait une diminution de la sévérité des réactions sans impact sur la fréquence).
- Clôturer le suivi national

5 – Discussions et conclusions du CTPV

Concernant les propositions de modifications de la rubrique 4.8, le comité technique de pharmacovigilance (CTPV) est favorable à ne pas répéter les EI « urticaire », « angioedème » et « choc anaphylactique » dans 2 SOC différents et recommande de ne les mentionner que dans un seul SOC.

Les fréquences de survenue des EI étant établies par des études prospectives, le CTPV souhaiterait que ces notions soient ajoutées au RCP en rubrique 4.8 : l'urticaire avec une fréquence connue de 0,5 à 1% et les angioedèmes et chocs anaphylactiques avec une fréquence de l'ordre de 0.1%

Le CTPV est favorable à une clôture de ce suivi national.

L'avis du comité technique de pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.