

Compte-rendu

Direction : Surveillance

Pôle : Pilotage

Personnes en charge : B. Jacquot

Comité scientifique permanent - Pharmaco-surveillance et bon usage – Formation restreinte Expertise et bon usage

Séance du 11/03/2025

Ordre du jour

N°	Points prévus à l'ordre du jour	Pour avis, audition, information, adoption ou discussion
1	Ordre du Jour et gestion des liens d'intérêts	Pour information
2.	Dossiers Produits – Substances	
2.1	Suivi national de pharmacovigilance relatifs aux sclérosants veineux	Pour discussion
2.2	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base de valproate de sodium, sans exposition pendant la grossesse	Pour discussion
3.	Point Divers	Pour information

Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent sur site	Présent visio	Absent/excuse
BERDAI Driss	Membre	☒	☐	☐
GERARD Alexandre	Membre	☐	☒	☐
ZAMY Michèle	Membre	☐	☒	☐
AUFFRET Marine	Membre	☐	☐	☒
LEPELLEY Marion	Membre	☐	☒	☐
BELLET Florelle	Membre	☐	☒	☐
CHENAF Chouki	Membre	☐	☐	☒
DRICI Milou- Daniel	Membre	☒	☐	☐
JANTZEM Hélène	Membre	☐	☐	☒
GRAS-CHAMPEL Valérie	Membre	☐	☒	☐
LAROCHE Marie- Laure	Membre	☐	☐	☒
JONVILLE BERA Annie-Pierre	Membre	☐	☐	☒
LAGARCE Laurence	Membre	☐	☐	☒
FEDRIZZI Sophie	Membre	☐	☒	☐
PINEL Sylvine	Membre	☐	☐	☒
LEBRUN-VIGNES Bénédicte	Membre	☐	☒	☐
THOMAS Laure	Membre	☐	☒	☐
YELEHE- OKOUMA Mélissa	Membre	☐	☐	☒
PELE-DEDIEU Gérard	Membre	☒	☐	☐
PELLEGRINO ARONICA Audrey	Membre	☐	☒	☐
KHOURI Charles	Expert ponctuel	☐	☒	☐
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE				
BENKEBIL Mehdi	Directeur	☒	☐	☐
VIAL Thierry	Conseiller médical	☒	☐	☐
Pôle pilotage				
AUGEREAU Antoine	Stagiaire	☒	☐	☐

JACQUOT Baptiste	Evaluateur	☒	☐	☐
Pôle sécurisation				
FERARD Claire	Cheffe de pôle et modératrice	☒	☐	☐
MONZON Emilie	Référente	☒	☐	☐
PERRIOT Sylvain	Référent	☐	☒	☐
SANCTUSSY Dina	Référente	☒	☐	☐
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 1				
YOLDJIAN Isabelle	Directrice	☒	☐	☐
Pôle 4 : Cardiologie, vaisseaux thrombose réanimation, antidotes stomatologie, ophtalmologie				
FILLEY Fanny	Evaluatrice	☒	☐	☐
FRANCO Sara	Evaluatrice	☒	☐	☐
DECOENNE Christophe	Conseiller médical	☒	☐	☐
DUNAND Anne	Evaluatrice	☒	☐	☐
HAY Bénédicte	Cheffe de pôle	☒	☐	☐
DIRECTION MEDICALE MEDICAMENTS 2				
Pôle 1 : Neurologie, psychiatrie				
DE PRENEUF Guillaume	Evaluateur	☐	☒	☐
GARRET Martin	Chef de pôle	☐	☒	☐

Introduction

Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, précise qu'aucune situation de conflits d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard des dossiers de l'ordre du jour.

Aucun lien n'a été identifié pour les membres et les experts : NON

Liens identifiés

Dossier	Nom Prénom	Type de lien (cf. diagramme d'aide à l'analyse)	Niveau de lien	Période	Si lien niveau 2
2.2	PELLEGRINO ARONICA Audrey	Responsabilité dans une structure financée par Sanofi	1	2019-2020	Sorti ☐ Absent ☐ Présent ☐

Dossiers

Suivi national de pharmacovigilance relatifs aux sclérosants veineux

Laboratoires	Chemische Fabrik Kreussler & Co GmbH, STD Pharmaceutical Limited, Bailleul
Direction concernée	Direction médicale médicament 1
Expert	Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) Grenoble

Présentation du dossier

Introduction

Les sclérosants veineux à base de lauromacrogol 400 (AETOXISCLEROL), tétradécylsulfate de sodium (FIBROVEIN, TROMBOVAR), alun de chrome (SCLEREMO) sont autorisés, en fonction des indications de leurs autorisations de mise sur le marché (AMM), dans le traitement de varices, varicosités/télangiectasies et/ou de certains kystes et de lipomes. A la suite de la notification au CRPV de Grenoble d'un cas d'arrêt cardio-respiratoire et d'un cas d'accident ischémique transitoire avec une spécialité à base de lauromacrogol 400 utilisé hors-AMM sous forme de mousse, une enquête de pharmacovigilance portant sur les sclérosants veineux et le risque d'accidents ischémiques avait été décidée en 2008 et présentée en Comité Technique de Pharmacovigilance en octobre 2009 puis en Commission Nationale de Pharmacovigilance en mai 2010. Une modification des résumés des caractéristiques des produits (RCP) a été effectuée en juillet 2013, à l'occasion de l'extension de l'AMM pour l'utilisation sous forme de mousse de la spécialité AETOXISCLEROL, pour attirer l'attention notamment sur le risque cardiovasculaire et préconiser des mesures en vue de réduire ce risque. Cependant, des cas d'arrêt cardiaque et de décès ayant continué à être observés, il a été décidé de poursuivre l'évaluation sous la forme d'un suivi national de pharmacovigilance des sclérosants veineux depuis octobre 2014.

L'objectif du présent rapport est de surveiller le profil de sécurité des sclérosants veineux, de poursuivre la caractérisation de certains effets indésirables (EI) d'intérêt rapportés, et, le cas échéant, d'identifier des facteurs de risques potentiels ou avérés. L'objectif secondaire est d'examiner l'évolution des notifications de troubles du rythme notamment depuis les nouvelles recommandations des RCP/Notices (communication rappelant les conduites à tenir pour réduire les risques cardiovasculaires liés à l'utilisation des sclérosants veineux dans le traitement des varices, publiée sur le site de l'ANSM en janvier 2022 et actualisation de juillet 2023).

Méthodes

Les cas graves et non graves de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et les cas enregistrés par les laboratoires sur la période du 01/07/2021 au 30/06/2024 ont été analysés. Les EI d'intérêt incluaient les réactions artérielles à proximité du site d'injection ; réactions thromboemboliques veineuses ; gênes respiratoires/oppression thoracique/toux; troubles du rythme cardiaque ; troubles artériels systémiques correspondant à des embolies paradoxales notamment au niveau neurologique, cardiaque, rénal ; troubles neurologiques présumés non ischémiques à type de migraine simple ou accompagnée, de Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (PRES), de dysgueusie ; troubles visuels à type de scotome, amaurose, phosphènes, cécité transitoire ou permanente; vascularites ; et usages non conformes. Les cas marquants signalés à l'ANSM du 01/07/2021 au 30/10/2024 ont été pris en compte dans l'analyse/l'identification des EI d'intérêt.

Les cas de réaction d'hypersensibilité (allergique ou non, telles que les éruptions cutanées au point d'injection), pigmentation cutanée et malaises dits vagues (non documentés par une valeur de fréquence cardiaque) ont été exclus.

Les PSURs récemment évalués au niveau européen ont été fournis par les laboratoires (FIBROVEIN et TROMBOVAR, périodes couvertes du 01/05/2022 au 30/04/2023) ainsi que les Plans de Gestion des Risques (PGR) de FIBROVEIN et AETOXISCLEROL (versions datées du 17/07/2023 et du 17/06/2024, respectivement). Une revue systématique de la littérature (PubMed®) relative aux EI cardiovasculaires et neurologiques associés aux sclérosants veineux publiée après le dernier rapport d'enquête jusqu'à novembre 2024 a également été réalisée.

Résultats et discussion du rapporteur

Entre le 01/07/2021 et le 30/06/2024, 56 cas d'effets indésirables issus de la BNPV et des bases de PV des laboratoires ont été rapportés et 35 cas d'effets indésirables d'intérêt : 33 avec du lauromacrogol 400 (AETOXISCLEROL) et 2 avec du tétradécylsulfate de sodium (TROMBOVAR et FIBROVEIN) ont été analysés dont 21 cas graves incluant 1 décès. A la suite de ce dernier cas d'arrêt cardiaque fatal au décours d'une séance de sclérothérapie avec AETOXISCLEROL et dans le prolongement des actions continues de surveillance et de réduction des risques d'EI cardiovasculaires avec les sclérosants veineux, la collaboration avec des professionnels de santé et association de patients, ainsi que les travaux d'un groupe de travail multidisciplinaire dédié ont abouti à la communication susmentionnée auprès des professionnels de santé et patients en 2022 et 2023.

Les données de PV issues de la notification spontanée en France, sur la période d'enquête actuelle, correspondent au profil de sécurité connu des sclérosants veineux et sont concordantes avec les données internationales issues de la littérature et des PSURs évalués au niveau européen. Les effets indésirables les plus préoccupants dans ce rapport sont constitués par les événements thromboemboliques veineux graves (n=6) comme les embolies pulmonaires (n=2), et les événements thromboemboliques paradoxaux artériels (5 AVC ischémiques et 1 embolie gazeuse cérébrale).

L'impact sanitaire de ces événements graves mais rares paraît modéré au regard de la large utilisation de ces traitements en France mais pourrait dans des situations d'utilisation purement esthétique remettre en cause la balance bénéfice-risque des sclérosants veineux.

Les cas de troubles du rythme cardiaque (n = 3 survenus sur la période avec AETOXISCLEROL) qui étaient les EI les plus préoccupants lors du dernier rapport semblent avoir diminué. Cette tendance est à mettre en regard des renforcements/actualisations des informations de sécurité des RCP (rubriques 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 et 6.6)/Notices d'AETOXISCLEROL en juillet 2023 (y compris la différenciation des volumes à administrer selon la forme liquide ou mousse, les volumes maximaux au point d'injection et lors de la séance) ; et notamment de l'absence d'usage hors-AMM nouvellement identifié (sur la base des informations disponibles dans les cas notifiés) dans le traitement de varicocèles et malformations vasculaires, à plus fort risque de passage systémique du produit et pour lesquels de grands volumes à forte concentration sont utilisés.

Des cas de réactions artérielles à proximité du site d'injection, à type de nécroses cutanées (n=4), de toux et oppression thoraciques (n=5), de troubles neurologiques présumés non ischémiques (n=11) et de troubles visuels (n=4), de dysgueusie (n=1) sont également rapportés. Aucune vascularite, ni PRESS n'est rapporté dans l'intervalle couvert par ce rapport.

A noter que des évaluations sont toujours en cours pour généraliser à tous les dosages de ces spécialités (donc à toutes les situations possibles de sclérothérapie), la mise en place d'un PGR accompagné de mesures additionnelles de réduction du risque (MARR), comprenant notamment des Guides d'information à destination des professionnels de santé et des patients (finalisation à venir pour AETOXISCLEROL). Comme dans le précédent rapport, les données issues de la BNPV et des bases de PV des laboratoires ne permettent pas de retenir un éventuel phénomène de dose-dépendance ou un risque accru d'évènements indésirables avec la forme mousse comparativement à la forme liquide, ou en fonction du territoire veineux, en raison du faible nombre d'évènements rapportés et de nombreuses données manquantes liées à la documentation des cas. La littérature disponible n'apporte pas de nouvelles données permettant de conclure sur ces aspects. A cet égard, une fiche d'aide au recueil d'informations complémentaires pour les cas d'EI sous sclérosants veineux a été mise à disposition du réseau des CRPV par l'ANSM en juillet 2023 et des tutoriels destinés aux professionnels de santé et patients via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables sont en cours de finalisation.

Les données de PV issues de la notification spontanée ciblées sur les cas d'intérêt de la période actuelle sont très limitées voire absentes pour les 3 autres spécialités (1 cas d'AVC ischémique, hémiplegie et aphasia séquellaire avec TROMBOVAR) dans un contexte d'arrêt de commercialisation temporaire prolongé pour SCLEREMO et de la moindre utilisation de TROMBOVAR et de FIBROVEIN par rapport à AETOXISCLEROL en France.

Conclusion du rapporteur

Le CRPV propose la poursuite de l'enquête sur les sclérosants veineux devant la gravité de certains effets indésirables tout en renforçant la sensibilisation sur les risques potentiels, le mésusage, l'importance de la recherche de facteurs de risques avant l'initiation du traitement et la documentation des cas. Ces rapports pourraient être espacés afin d'agréger plus de cas et de mesurer l'impact des actions mises en place. La réalisation d'études complémentaires sur bases de données médico-

administratives pourrait être un plus pour quantifier l'incidence de ces effets indésirables et de potentiels facteurs de risques.

Les discussions du CSP ont porté sur :

- Les dernières mesures prises par l'ANSM en lien avec ce dossier, dont la communication sur le bon usage des sclérosants veineux publiée en janvier 2022 sur le site internet de l'ANSM, co-signées par les sociétés savantes de médecine vasculaire et de phlébologie (SFP, SFMV) et le Conseil national professionnel de médecine vasculaire (CNPMV). Cette communication a été mise à jour en juillet 2023 avec la révision des RCP et Notices des spécialités AETOXISCLEROL ; l'annonce de mesures en cours relatives aux plans de gestion des risques (PGR) et mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) ; le récapitulatif des CSP de surveillance et PV/expertise, et CSP Thérapie et risque cardiovasculaire relatifs aux sclérosants veineux : <https://ansm.sante.fr/actualites/traitement-des-varices-rappel-des-conduites-a-tenir-pour-reduire-les-risques-cardiovasculaires-lies-a-lutilisation-des-sclerosants-veineux>.

En juillet 2022, l'ANSM a également diffusé une information non urgente (NUI) aux autres états membres européens pour collecter leurs expériences et recueillir des informations sur les pratiques médicales existantes concernant la sclérothérapie. Concernant les effets graves, les cas rapportés sont en lien avec le profil de sécurité connu des sclérosants veineux. Concernant la place de la sclérothérapie dans la prise en charge de la maladie variqueuse, il existe une grande disparité dans l'utilisation des sclérosants en Europe.

Parmi les mises à jour des autorisations de mises sur le marché (AMM) réalisées en 2023, l'ANSM a requis auprès du laboratoire titulaire des AMM d'AETOXISCLEROL l'abaissement du volume maximal recommandé pour l'utilisation de la forme mousse (en tant que facteur de risque thromboembolique important) de 16 mL à 10 mL conformément aux recommandations de précautions issues de la ligne directrice de la société européenne de chirurgie vasculaire (ESVS) sur la sclérothérapie de 2014, révisée en 2022. Au niveau européen, les commentaires de la France diffusés auprès de l'Etat-membre de référence de l'AMM de FIBROVEIN (tétradécylsulfate de sodium) et formulés dans le cadre du PSUSA du tétradécylsulfate de sodium pour demander cet abaissement du volume maximal recommandé pour l'utilisation de la forme mousse, n'ont pas été retenus. Le prochain PSUSA couvrant les spécialités FIBROVEIN et TROMBOVAR est prévu d'ici Q4 2026.

Par ailleurs, en juillet 2023, l'ANSM en lien avec le CRPV rapporteur, a mis à disposition du réseau des CRPV une fiche d'aide à la documentation des déclarations de pharmacovigilance concernant les sclérosants veineux, comprenant des items spécifiques et d'importance à prendre en compte en complément des informations habituelles collectées dans la fiche de déclaration d'un cas de PV. Deux tutoriels à destination des professionnels de santé et des patients seront mis en place en étant accessibles via des liens sur le portail de signalement des événements sanitaires indésirables pour mieux documenter les déclarations de pharmacovigilance relatives aux sclérosants veineux.

Une actualisation de la communication sur le bon usage des sclérosants veineux est prévue sur le site de l'ANSM courant 2025 avec notamment un rappel des recommandations, les liens vers les nouvelles MARR et les deux tutoriels d'aide à la documentation des cas.

Le PGR d'AETOXISCLEROL 1% a été actualisé en juin 2024 et étendu à tous les dosages, incluant une mise à jour des MARR : actualisation du guide destiné aux praticiens (bonnes pratiques de la sclérothérapie, meilleure information sur les risques, la prise en charge des patients pendant et après le traitement) afin de couvrir tous les dosages d'AETOXISCLEROL et non seulement les dosages pouvant être utilisés sous forme de mousse ; ajout d'un guide à destination des patients (celui-ci permettra aux patients de disposer d'éléments d'information sur les bénéfices et les risques de ce médicament avant la sclérothérapie) ; ajout d'une mesure d'impact de ces MARR (efficacité des messages et éventuelle nécessité d'adaptation). Les deux guides sont actuellement en cours de finalisation et seront diffusés en 2025 ;

- En ce qui concerne la balance bénéfice/risque (B/R) des sclérosants veineux, des réflexions ont eu lieu entre 2022 et 2025 sur les différents dosages, les différentes indications, le cadre réglementaire (AMM nationales / européennes) et les données issues des états membres de l'Union européenne. Les sociétés savantes (SFP, SNPMV, CMG) et des experts ont été interrogés sur les indications et la place de la sclérothérapie dans le traitement de l'insuffisance veineuse. Il en est ressorti un risque de report d'utilisation sur d'autres dosages de sclérosants veineux potentiellement associé à un usage non conforme en cas de révision du B/R pour certaines concentrations (ex. risques liés à la dilution) ; des difficultés à connaître exactement le nombre total de cas d'utilisations de sclérosants veineux en esthétique ; la difficulté de définir et d'évaluer la pertinence voire de déconseiller des utilisations à visée purement esthétique (parfois objectif mixte médical et esthétique) ; le caractère non contributif des résultats de la NUI dans la réflexion sur le B/R ; la prise en considération de la mise à jour récente (2023) de la publication de 2018 sur la prise en charge appropriée des veines saphènes et des récidives (traitement par occlusion chimique ou thermique en cas d'insuffisance et de récidives de la veine saphène), incluant notamment un rappel des recommandations de bonne utilisation de la sclérothérapie et la recommandation de ne pas choisir la sclérothérapie en première ligne en privilégiant les méthodes thermiques (laser, radiofréquence) lorsque cela est possible. Des discussions se poursuivent avec les sociétés savantes concernant notamment le bon usage des sclérosants veineux pour réduire les risques cardiovasculaires liés à leur utilisation.

Des membres du CSP ont évoqué la nécessité de préciser la balance B/R des sclérosants veineux en fonction des indications et des territoires variqueux ;

- Les dernières réflexions sur la pertinence d'un dépistage des foramens ovales perméables (FOP) ont été présentées. Des investigations supplémentaires via la sollicitation de sociétés savantes (SFP, SNPMV, CMG) et d'experts (échanges en cours) ont eu lieu. L'intérêt éventuel d'un dépistage de FOP avant une procédure de sclérothérapie pourrait être d'éviter quelques utilisations de sclérosant veineux. Les limites et difficultés liées à cette pratique ont été présentées, telles qu'un risque de faux positif, des risques inhérents au

dépistage, une absence de garantie qu'il n'y aura pas d'évènement/ouverture de foramen ovale en cas de dépistage négatif, des difficultés de prise en charge d'un dépistage des patients sur le terrain pour environ 1,5 million d'actes par an en France. De plus, les lignes directrices européennes de l'ESVS dans la prise en charge de la maladie veineuse chronique des membres inférieurs recommandent de ne pas rechercher systématiquement un FOP (présent chez 25-30% des individus) avant la sclérothérapie ;

La faisabilité d'une étude de pharmaco-épidémiologie par l'ANSM, sur la base de données du SNIIRAM, a été étudiée, les limites suivantes ont été soulevées : impossibilité d'obtenir des données sur les pratiques ou la bonne utilisation des sclérosants ; non-exhaustivité des données en raison de procédures non remboursées ; et insuffisance d'informations sur les indications. Au niveau européen, il n'y a pas de données disponibles dans la base DARWIN EU® de l'EMA. Une alternative, dont la pertinence ou non est en cours de discussion avec les sociétés savantes, serait la mise en place éventuelle d'un registre national. Il a été rappelé que la déclaration de cas d'événements indésirables issus de registres est soumise aux obligations du système national de pharmacovigilance en vigueur. Les lignes directrices européennes relatives aux études basées sur des registres sont aussi à prendre en compte. Le CRPV rapporteur a évoqué la perspective d'une étude de pharmaco-épidémiologie en collaboration avec la SFMV, qui permettrait de préciser l'incidence de certains EI et des facteurs de risques en ciblant l'usage des sclérosants veineux remboursé par l'assurance maladie dans leurs indications relatives à l'insuffisance veineuse ; la répartition des différents actes en fonction des différentes spécialités médicales (phlébologie et médecine vasculaire), la prescription n'étant pas réservée à certains spécialistes mais l'utilisation de ces spécialités requérant de la part des praticiens (avec expérience en anatomie veineuse, diagnostic et traitement des pathologies affectant le système veineux) une formation préalable spécifique aux techniques d'injection des sclérosants veineux. Les sclérosants veineux peuvent donc être utilisés dans leurs indications esthétiques (non remboursées) comme médicales par ces professionnels de santé. Les médecins vasculaires traitent plus souvent les insuffisances veineuses (indication médicale) que les phlébologues ;

- Un membre a posé la question de l'existence ou non d'éventuels appels à utiliser ces produits pour un usage esthétique via des influenceuses sur les réseaux sociaux ou si des détournements de produits et d'actes ont été constatés. Il n'y a pas eu d'alerte détectée via la veille assurée par la Direction de la communication de l'ANSM. Par ailleurs, les données de ventes des laboratoires sont stables depuis dix ans. Il a été rappelé que toute publicité de médicaments via des influenceurs auprès du grand public est interdite (sauf autorisation expresse de l'ANSM, visa « GP ») et punissable par la loi ;
- La proposition de l'ANSM de solliciter la Haute Autorité de Santé (HAS) : les membres du CSP sont favorables à cette proposition de saisine pour demander l'élaboration de recommandations de bonnes pratiques par la HAS relatives aux sclérosants veineux et les alternatives telles que les méthodes thermiques et la chirurgie. Le dernier avis de la Commission de la Transparence (CT) de la HAS,

sollicitée par l'ANSM, pour la réévaluation du SMR d'AETOXISCLEROL date de 2018 ;

- Le rationnel permettant de catégoriser certains troubles neurologiques comme étant présumés non-ischémiques a été questionné. A l'imagerie, il n'y a pas d'embolie / thrombus rapportés, ni de territoire ischémique (toutefois pouvaient-être présents transitoirement). Il peut s'agir de syndromes de vasoconstriction cérébrale réversible ou d'autres mécanismes physiopathologiques ;
- Les EI du type embolies gazeuses ont été discutés. Le cas marquant d'embolie gazeuse sous lauromacrogol 400 pourrait prochainement faire l'objet d'une publication. La pertinence d'un ajout de ce type d'embolie au sein des RCP/Notices d'AETOXISCLEROL a été soulignée. Une sensibilisation des professionnels de santé aux effets indésirables graves de ces produits est nécessaire selon un autre membre. La nécessité d'associer les laboratoires concernés au rappel des risques et précautions d'usage des sclérosants a également été évoquée ;

Conclusions du CSP

Les membres du CSP sont favorables à la poursuite de l'enquête PV, et à préciser le B/R et les recommandations d'usage des sclérosants en fonction du type de pathologies veineuses.

Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux spécialités à base de valproate de sodium, sans exposition pendant la grossesse

Laboratoires	Aguettant, Arrow, Biogaran, EG, Sanofi, Teva, Viatris
Direction concernée	Direction médicale médicament 2
Expert	CRPV d'Amiens

Présentation du dossier

Introduction

La première enquête de pharmacovigilance concernant les troubles du neuro-développement (TND) après exposition postnatale avait été ouverte à la suite d'un cas marquant de trouble envahissant du développement survenu après exposition à DEPAKINE chez un nourrisson âgé de 42 jours. Le premier rapport n'avait pas permis d'établir un signal clair concernant notamment les troubles du spectre de l'autisme (TSA) ou le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) mais néanmoins n'avait pas exclu un rôle possiblement aggravant du valproate de sodium (VPA) et préconisait la poursuite de l'enquête. Ce deuxième rapport est initié à 7 ans du précédent afin de mettre à jour l'enquête de pharmacovigilance suite à la notification d'un deuxième cas marquant de trouble du neuro-développement

correspondant à un TDAH survenu alors que DEPAKINE avait été utilisé pendant les 7 premiers mois de vie.

Méthode

Une demande a été faite par l'ANSM aux 7 laboratoires commercialisant le VPA des cas de TND issus de leurs bases de données respectives sur la période allant du 01/07/2017 au 30/06/2024. Par ailleurs, une extraction des cas de la BNPV, de même qu'une revue de la littérature ont été effectuées sur la même période.

Résultats et discussion du rapporteur

Les TND résultent d'interactions complexes entre des facteurs neurobiologiques, génétiques, épigénétiques et environnementaux, qui ont affecté le développement normal du cerveau. La période allant de la péri-conception aux premières années de l'enfant est un temps de grande vulnérabilité du développement cérébral en raison d'une activité maximale de la plasticité cérébrale et des connexions intermodales.

Au vu de la tératogénicité prénatale bien démontrée du VPA et dans la mesure où le développement neurologique se poursuit après la naissance, la question se pose de l'éventuel impact du VPA utilisé en post-natal sans exposition in utero préalable.

Les connaissances acquises chez l'animal objectivent un potentiel neurotoxique post-natal du VPA et de ce fait une participation potentielle dans les pathologies du neuro-développement survenant dans la petite enfance. Après analyse des cas transmis par la BNPV et les laboratoires, le CRPV rapporteur a retenu 9 cas identifiés comme des troubles du neuro-développement pouvant faire suspecter un rôle du VPA.

La difficulté majeure dans ce travail réside dans le fait qu'il y a de très nombreux facteurs confondants, dont la maladie épileptique elle-même, pour pouvoir juger d'une implication directe du VPA dans la survenue de diverses pathologies neuro-développementales. La recherche systématique de ces nombreux facteurs manque également cruellement dans les cas, ce qui rend difficile leur analyse que ceux-ci proviennent de la BNPV, des laboratoires ou de la littérature.

Le dilemme avec le VPA est que d'un côté il peut être bénéfique dans une épilepsie non contrôlée faisant le lit de complications neuro-développementales sur un jeune cerveau en développement, et de l'autre, sur un faisceau d'arguments neurobiologiques, précliniques, pharmacologiques et cliniques, il apparaît comme un facteur de risque possible d'aggravation de troubles du neuro-développement.

Conclusion du rapporteur

Les cas analysés sur une période supplémentaire de 7 ans n'ont toujours pas fait ressortir un signal clair néanmoins le rapporteur considère qu'il y a une plausibilité pharmacologique suffisante et maintien son avis de ne pas exclure une responsabilité partielle du VPA post-natal dans l'aggravation de troubles du neuro-développement préexistants ; il s'agit d'un signal de force modérée et de risque élevé.

Les effets indésirables neurologiques et psychiatriques appartenant aux tableaux de TSA et de TDAH figurent déjà au RCP et semblent en l'état des connaissances, suffisants pour alerter le clinicien.

Il ne semble pas que le suivi de pharmacovigilance soit approprié pour permettre de répondre définitivement à la question complexe d'une implication directe du VPA post-

natal dans la survenue de ces pathologies neuro-développementales. Pour cette raison, le rapporteur demande la clôture du suivi étant entendu qu'il reste disponible pour toute analyse complémentaire nécessaire.

Ce rapport pourrait être transmis à la HAS dans l'éventualité d'une mise à jour de ses recommandations de bonnes pratiques datant de 2020 « Epilepsies : Prise en charge des enfants et des adultes ».

Les discussions du CSP ont porté sur :

- Concernant la méthodologie de l'enquête, il a été précisé par le rapporteur que tous les cas mentionnant une exposition prénatale maternelle ou paternelle au VPA ont bien été exclus, ce qui a demandé un travail important de tri. Un seul cas mentionnant une exposition paternelle à un antiépileptique, sans mentionner son nom, a été conservé pour l'analyse. A noter que seuls 4 cas du laboratoire Sanofi ont été retenus comme des TND apparus sous VPA post-natal sans notion d'exposition prénatale maternelle ou paternelle. Cela peut s'expliquer par le fait que seuls deux laboratoires (Sanofi et Arrow) commercialisent du VPA sous une forme pharmaceutique adaptée au traitement des enfants (sirop) ;
- Le cas issu d'une déclaration par l'Office National d'Indemnisation des Accidents Médicaux (Oniam) est peu détaillé. Il s'agit d'un cas reçu par le laboratoire, l'ANSM n'a pas d'information sur le suivi de l'instruction de ce dossier ;
- Sur les 9 cas notifiés, deux cas d'amélioration partielle à l'arrêt du VPA sont notés ;
- Deux cas publiés dans la Revue de Neurologie en 2023 décrivent la survenue de pseudo-atrophies cérébrales sous VPA avec guérison clinico-radiologique complète à l'arrêt du traitement. Ces modifications visibles par imagerie cérébrale, objectivent que le VPA peut entraîner des modifications neuro-anatomiques, pouvant aussi entraîner des troubles cognitifs ; il s'agit d'un tableau clairement induit par le VPA mais qui diffère d'un TND ;
- Les recommandations de la HAS de 2020 sont claires quant à la prévention de l'exposition pré-natale et à la conduite à tenir dans ce cas, mais ces recommandations n'évoquent pas d'information concernant un éventuel risque sur le neuro-développement lors d'une utilisation après la naissance. Des informations concernant le risque possible de survenue de troubles du comportement et de l'apprentissage en cas d'exposition au VPA en post-natal pourraient figurer dans ces recommandations. Les membres sont favorables à la saisine de la HAS par l'ANSM pour demander la mise à jour des recommandations ;

Conclusions du CSP

Les membres du CSP sont en accord avec les conclusions du CRPV rapporteur et sont favorables à l'arrêt du suivi national et à la sensibilisation des professionnels de santé

