

**Questions – Réponses sur le valproate et ses dérivés (Dépakine® et génériques, Micropakine®, Dépakote®, Dépamide®).**

**Malformations congénitales et troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse.**

**1. Quelles sont les médicaments concernés ?**

Les médicaments concernés sont les médicaments à base de valproate de sodium et ses dérivés (divalproate de sodium et valpromide) qui figurent dans la liste ci-dessous.

Liste des spécialités à base de valproate et ses dérivés

Dénomination	Titulaire / exploitant
DEPAKINE 200 mg, comprimé gastro-résistant DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable pour voie I.V. DEPAKINE 500 mg, comprimé gastro-résistant DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée DEPAKOTE 250 mg, comprimé gastro-résistant DEPAKOTE 500 mg, comprimé gastro-résistant DEPAMIDE 300 mg, comprimé pelliculé gastro-résistant MICROPAKINE L.P. 100 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose MICROPAKINE L.P. 1000 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose MICROPAKINE L.P. 250 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose MICROPAKINE L.P. 500 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose MICROPAKINE L.P. 750 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg, comprimé gastro-résistant VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg/ml, solution buvable VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 500 mg, comprimé gastro-résistant VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	Laboratoire SANOFI-AVENTIS France
VALPROATE DE SODIUM BIOGARAN LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	Laboratoire BIOGARAN
VALPROATE DE SODIUM AGUETTANT 400mg/4ml, solution injectable	Laboratoire AGUETTANT
VALPROATE DE SODIUM TEVA L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM TEVA SANTE L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	Laboratoire TEVA
VALPROATE DE SODIUM SANDOZ L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM GNR L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	Laboratoire SANDOZ
VALPROATE DE SODIUM ARROW L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM ARROW 200mg/ml, solution buvable	Laboratoire ARROW
VALPROATE DE SODIUM EG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	Laboratoire EG LABO
VALPROATE DE SODIUM MYLAN L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	Laboratoire MYLAN S.A.S
VALPROATE DE SODIUM RPG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	Laboratoire Ranbaxy

\*neurologue, psychiatre ou pédiatre (suivant l'indication)

## 2. Quelles sont les indications du valproate ?

- Dépakine® (valproate de sodium ou acide valproïque) et génériques et Micropakine® sont indiqués dans le traitement de l'épilepsie partielle ou généralisée chez l'adulte et chez l'enfant.

Plus précisément :

- Les formes orales et buvables de ces médicaments sont indiquées
    - chez l'adulte et l'enfant soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique, dans le traitement :
      - des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut.
      - des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.
    - chez l'enfant (hormis la Dépakine Chrono 500) en prévention de la récurrence de crises après une ou plusieurs convulsions fébriles, présentant les critères de convulsions fébriles compliquées, en absence d'efficacité d'une prophylaxie intermittente par benzodiazépines.
  - Les formes injectables sont indiquées dans le traitement temporaire des épilepsies de l'adulte et de l'enfant, en relais de la forme orale lorsque celle-ci est temporairement inutilisable.
- Dépakote® (divalproate de sodium) et Dépamide® (valpromide) sont indiqués, en deuxième intention, dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire.

Plus précisément, ces médicaments sont indiqués dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement après l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au divalproate de sodium ou au valpromide lors de l'épisode aigu.

## 3. Quels sont les risques identifiés ?

- Le valproate de sodium (ou acide valproïque et dérivés, divalproate de sodium et valpromide) est un principe actif aux effets tératogènes connus qui expose à **un risque de malformations congénitales dans environ 10 % des cas, soit une fréquence environ 4-5 fois supérieure à celle observée dans la population générale**. Le risque tératogène a été mentionné dans l'information mise à disposition dès 1986 et a été précisé à plusieurs reprises depuis.
- Des données plus récentes montrent que les enfants exposés pendant la grossesse présentent également un risque accru de troubles graves du développement, dits troubles neurodéveloppementaux :
  - **Jusqu'à 30 à 40 % de ces enfants présentent des retards** dans l'acquisition de la marche et/ou de la parole, des difficultés d'élocution et de langage, des troubles de la mémoire et des capacités intellectuelles plus faibles que celles des autres enfants.
  - **A l'âge de 6 ans, ces enfants ont un quotient intellectuel en moyenne 7 à 10 points inférieur** à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques pendant la grossesse.
  - Ces enfants présentent **un risque accru d'autisme infantile (5 fois plus fréquent) et de pathologies appartenant au spectre de l'autisme (3 fois plus fréquent)**.
  - Des données limitées suggèrent également que ces enfants sont plus à risque de développer des symptômes du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).

**Compte tenu de ces risques, ces médicaments ne doivent pas être prescrits chez les filles, les adolescentes, les femmes en âges de procréer et les femmes enceintes**, sauf s'ils constituent la seule option thérapeutique.

- En sus de ces risques, ces médicaments comportent d'autres risques qui, eux, peuvent concerner aussi bien les hommes que les femmes, tels que, notamment, des atteintes hépatiques, hématologiques, des pancréatites.
- Des informations détaillées sur ces risques sont disponibles dans le résumé des caractéristiques de ces médicaments ainsi que dans les notices d'information destinées aux patients, consultables dans

\*neurologue, psychiatre ou pédiatre (suivant l'indication)

la base de donnée publique des médicaments (et sur le site Internet de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)).

#### 4. Pourquoi ces médicaments sont-ils toujours prescrits aujourd'hui?

Malgré les risques auxquels ces médicaments peuvent exposer, tels que les malformations congénitales (risque tératogène) et les troubles neurodéveloppementaux décrits chez les enfants exposés pendant la grossesse, ces médicaments à base de valproate sont efficaces dans la prise en charge de l'épilepsie et des épisodes maniaques des troubles bipolaires, seules indications autorisées en France, et sont indispensables pour traiter ces pathologies chez les patients pour lesquels les autres traitements disponibles sont inefficaces ou non tolérés.

#### 5. Quelles sont les mesures mises en place pour réduire les risques chez les femmes susceptibles de procréer ?

Au regard de ces risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux décrits chez les enfants exposés pendant la grossesse, de nouvelles conditions de prescription et de délivrance de ces médicaments s'appliquent aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes.

Ainsi, ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez ces patientes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses.

Chez les patientes pour qui ces spécialités sont indispensables (seule option thérapeutique), seuls les spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie (selon l'indication) peuvent initier un traitement par valproate. Cette prescription initiale annuelle est subordonnée à la co-signature d'un accord de soins par le médecin spécialiste\* et par la patiente (ou de son représentant légal). La signature de cet accord de soins est rendue obligatoire :

- dès à présent pour les patientes devant débuter un traitement,
- dès que possible et au plus tard le 31 décembre 2015 pour les patientes en cours de traitement.

Le renouvellement peut toutefois être effectué par tout médecin, dans la limite d'un an, avant le terme duquel une réévaluation du traitement par le médecin spécialiste\* est requise.

#### 6. Que dois-je faire si je suis sous traitement par valproate ?

Si vous êtes une fille, une adolescente ou une femme en âge de procréer :

- si vous êtes suivie par un médecin généraliste, vous devez prendre rendez-vous avec un médecin spécialiste\* dans les meilleurs délais afin qu'il réévalue la nécessité de votre traitement. En effet, vous ne devez prendre ce traitement que si votre médecin spécialiste\* s'est assuré que le valproate est la seule option thérapeutique ;
- vous devez impérativement utiliser une méthode de contraception efficace (pour les femmes en âge de procréer) ;
- vous ne devez pas arrêter votre traitement sans l'avis de votre spécialiste\*.

#### 7. Que faire en cas de désir de grossesse ?

Les patientes en âge de procréer traitées par valproate (c'est-à-dire pour lesquelles le valproate est la seule option thérapeutique) **doivent impérativement utiliser une méthode de contraception efficace.**

**En cas de désir de grossesse, les patientes traitées par ces médicaments doivent consulter leur spécialiste\* avant d'envisager la conception d'un enfant** afin qu'il réévalue la nécessité du traitement et mette tout en œuvre pour recourir à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.

Ces points sont spécifiquement mentionnés dans le formulaire d'accord de soins qui doit être signé par la patiente (ou son représentant légal) et son spécialiste\*.

\*neurologue, psychiatre ou pédiatre (suivant l'indication)

Dans tous les cas, les patientes ne doivent pas interrompre leur traitement de leur propre initiative.

## 8. Que faire si je suis enceinte ou si je pense que je suis enceinte ?

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, **consultez en urgence votre médecin spécialiste.**

**N'arrêtez pas votre traitement de l'épilepsie/trouble bipolaire sans que votre médecin ne vous l'ait demandé.**

Les enfants nés de mères traitées par valproate ont un risque important de présenter des malformations et des troubles graves du développement qui peuvent se révéler lourdement handicapants.

Si vous décidez de poursuivre votre grossesse, votre médecin mettra tout en œuvre pour vous prescrire un autre médicament. Si le traitement devait absolument être maintenu (absence d'alternative efficace), vous serez suivie étroitement, à la fois pour le traitement de votre épilepsie/trouble bipolaire et pour la surveillance prénatale.

Interrogez votre médecin sur la prise d'acide folique. L'acide folique peut diminuer le risque général de spina bifida et de fausse couche précoce inhérent à toute grossesse. Néanmoins, la prévention par acide folique des malformations associées à l'utilisation de valproate n'est pas étayée à ce jour.

Après la naissance, vous devrez prévenir le(s) médecin(s) qui suivra(ont) votre enfant que vous avez été traitée par Valproate durant votre grossesse.

## 9. Que doit faire un médecin spécialiste (neurologue / psychiatre / pédiatre) qui prescrit ces médicaments ?

### **Chez une patiente n'envisageant pas de grossesse**

Lors de l'instauration d'un traitement chez une fille, une adolescente ou une femme en âge de procréer, le médecin spécialiste (neurologue, psychiatre ou pédiatre) doit s'assurer que le valproate est la seule option thérapeutique pour sa patiente, c'est-à-dire que les autres traitements sont inefficaces ou non tolérés.

Si après une évaluation attentive, le valproate est la seule option thérapeutique, le médecin spécialiste\* devra délivrer une information complète à la patiente (ou son représentant légal) et s'assurer qu'elle (il) a bien compris :

- que les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse, présentent un risque élevé de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux dont des troubles du spectre autistique, susceptibles d'entraîner des troubles importants de l'apprentissage ;
- la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement (pour les femmes en âge de procréer) ;
- la nécessité de réévaluer régulièrement le traitement, au moins une fois par an et si la patiente envisage une grossesse ;
- la nécessité d'utiliser la dose minimale efficace ;
- la nécessité de consulter un spécialiste\* avant d'envisager de concevoir un enfant ;
- la nécessité de consulter en urgence si la patiente est enceinte ou pense l'être pendant le traitement.

Enfin, le médecin spécialiste\* devra remettre à sa patiente (ou son représentant légal) :

- la brochure d'information patiente ;
- le formulaire d'accord de soins complété et signé par lui-même et par la patiente (ou son représentant légal). Le second exemplaire sera conservé dans le dossier médical de la patiente.

L'objectif de l'accord de soins est de garantir que les patientes qui sont en âge de procréer, ou vont être en âge de procréer, soient pleinement informées et comprennent les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux chez les enfants nés de femmes ayant pris du valproate pendant la grossesse.

\*neurologue, psychiatre ou pédiatre (suivant l'indication)

Cet accord de soin doit être signé avant le début de l'instauration du traitement par valproate et à chaque réévaluation de celui-ci (au minimum lors de chaque prescription annuelle).

### **Chez une patiente envisageant une grossesse**

En cas de désir de grossesse chez une femme traitée par valproate :

- le médecin spécialiste\* doit tout mettre en œuvre pour recourir à d'autres thérapeutiques en prévision de cette grossesse ;
- si après réévaluation attentive, ce traitement devait absolument être maintenu (seule option thérapeutique), il conviendrait :
  - d'utiliser **la dose journalière minimale efficace**. De plus, la monothérapie, l'usage de formes à libération prolongée, ou à défaut une répartition de la dose journalière minimale efficace en plusieurs prises pourront être privilégiés.
  - d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres anomalies. Une supplémentation en acide folique avant la grossesse pourrait diminuer le risque d'anomalies du tube neural inhérent à toute grossesse. Cependant, la prévention par l'acide folique des malformations liées au valproate n'est pas étayée à ce jour.
  - de suivre spécifiquement l'enfant après sa naissance.

### **10. Un médecin généraliste peut-il prescrire du valproate compte tenu des nouvelles mesures mises en place ?**

Un médecin généraliste ne peut prescrire ces médicaments aux filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes qu'à l'occasion d'un renouvellement d'ordonnance.

Ainsi, le renouvellement de la prescription de valproate peut être effectué par un médecin généraliste, dans la limite d'un an, au plus tard, **après la prescription d'un médecin spécialiste** (neurologue, psychiatre, pédiatre) au terme duquel une réévaluation du traitement par le médecin spécialiste\* qui a initié la prescription doit être effectuée.

Les médecins généralistes devront donc orienter leurs patientes vers un spécialiste (neurologue, psychiatre, ou pédiatre) d'ici le 31 décembre 2015.

En effet, au delà du 31 décembre 2015, aucune délivrance de médicaments à base de valproate ne pourra être effectuée par un pharmacien sur la seule base d'une ordonnance de renouvellement d'un généraliste : les patients devront être alors en mesure de produire également une ordonnance initiale d'un spécialiste accompagnée d'un formulaire d'accord de soins.

### **11. Sur quelles bases le pharmacien peut-il délivrer le médicament ?**

2 situations sont à distinguer :

#### **Cas des patientes n'étant pas en cours de traitement par valproate**

Toute patiente qui n'est pas en cours de traitement (patiente qui se voit prescrire le traitement pour la première fois ou pour laquelle le traitement doit être réintroduit après un arrêt), doit présenter dès à présent au pharmacien :

- une ordonnance initiale annuelle émanant d'un neurologue, psychiatre ou pédiatre ;
- un formulaire d'accord de soins co-signé par elle ou son représentant légal ainsi que par le médecin prescripteur (neurologue, psychiatre ou pédiatre).

#### **Cas des patientes en cours de traitement par valproate**

Les patientes déjà sous traitement doivent présenter au pharmacien ces documents dès que possible et au plus tard le 31 décembre 2015.

\*neurologue, psychiatre ou pédiatre (suivant l'indication)

## 12. A partir de quand ces mesures sont-elles applicables ?

Les mesures seront applicables à compter du 27 mai 2015.

### Les documents suivants sont accessibles sur le site internet de l'ANSM :

- le guide d'information à destination des médecins prescripteurs ;
- la brochure d'information à destination de la patiente et/ou de son représentant légal ;
- le formulaire d'accord de soin qui devra être signé par le spécialiste et par la patiente et/ou son représentant légal, avant toute prescription annuelle.