

GUIDE VALPROATE et dérivés

DESTINÉ AUX PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Qui initient/suivent la prise d'un traitement par valproate* chez les filles/adolescentes/ femmes susceptibles de procréer et chez les adolescents/hommes susceptibles de procréer

Guide sur l'utilisation
du valproate et ses dérivés
En accord avec le programme
de prévention de la grossesse

VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT CE GUIDE AVANT TOUTE PRESCRIPTION DE VALPROATE AUX : FILLES, ADOLESCENTES, FEMMES SUSCEPTIBLES DE PROCRÉER ADOLESCENTS, HOMMES SUSCEPTIBLES DE PROCRÉER

Des informations complémentaires sont disponibles sur le site de l'ANSM aux adresses suivantes:

Filles/adolescentes/femmes susceptibles de procréer :

<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/valproate-et-grossesse>

Adolescents/hommes susceptibles de procréer : <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/valproate-et-derives-risque-potentiel-de-troubles-neurodeveloppementaux-chez-les-enfants-dont-le-pere-a-ete-traite-dans-les-3-mois-qui-precident-la-conception>

Le résumé des caractéristiques du Produit (RCP) est également consultable sur la base de données publique des médicaments <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

Il est recommandé que les femmes enceintes sous valproate soient inscrites dans un registre recensant les femmes traitées par des antiépileptiques au cours de leur grossesse ; et cela, le plus tôt possible, avant même de connaître l'issue de la grossesse.

CONTENU

Objectif de ce guide destiné aux professionnels de santé FILLES, ADOLESCENTES ET FEMMES SUSCEPTIBLES DE PROCRÉER

Quel est votre rôle si vous prenez en charge..? P. 7-19

o Des filles/adolescentes/femmes susceptibles de procréer épileptiques, si vous êtes :

- Médecin spécialiste P. 8-9
- Médecin généraliste P. 10-11

o Des femmes susceptibles de procréer atteintes de troubles bipolaires, si vous êtes :

- Médecin spécialiste P. 12-13
- Médecin généraliste P. 14-15

o Des filles/adolescentes/femmes susceptibles de procréer, si vous êtes :

- Gynécologue/obstétricien, sage-femme, centres de PMI ou planning familial P. 16-17
- Pharmacien P. 18-19

Quels sont les risques liés au valproate s'il est pris pendant la grossesse ? P. 20-23

- o Malformations congénitales P. 20-21
- o Troubles neuro-développementaux P. 22-23

ADOLESCENTS/HOMMES SUSCEPTIBLES DE PROCRÉER

Quel est votre rôle dans la prise en charge et le traitement des adolescents / hommes susceptibles de procréer atteints d'épilepsie ou de troubles bipolaires si vous êtes

- Médecin spécialiste - Médecin généraliste P. 25
- Pharmacien P. 26

* Pour les patient(e)s mineur(e)s : les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patient(e)s majeur(e)s protégé(e)s par la loi : le représentant légal.

Objectif de ce guide

L'utilisation de valproate pendant la grossesse présente, pour les enfants exposés in utero, un risque plus élevé de :

- 11% de malformations congénitales majeures,
- 30 à 40% de troubles neuro-développementaux.

Il existe également un risque potentiel de troubles neuro-développementaux chez les enfants nés d'hommes traités par valproate dans les 3 mois précédant la conception.

Des documents de réduction des risques ont été développés spécifiquement pour les professionnels de santé et pour les filles/adolescentes/femmes susceptibles de procréer ainsi que pour les adolescents/hommes susceptibles de procréer, traités par valproate (ou leurs représentants légaux*). Ils comprennent :

- Ce guide pour les professionnels de santé
- Un feuillet pharmacien
- Une attestation d'information partagée destinée aux filles/adolescentes/femmes susceptibles de procréer
- Une attestation d'information partagée destinée aux adolescents et hommes susceptibles de procréer
- Une brochure à destination des filles/adolescentes/femmes susceptibles de procréer
- Une brochure destinée aux adolescents/hommes susceptibles de procréer
- Une carte patient(e)

L'objectif de ce guide destiné aux professionnels de santé est de fournir à tous les professionnels de santé impliqués dans le parcours du patient des informations sur :

- Les conditions de prescription chez les filles/adolescentes/femmes susceptibles de procréer et chez les adolescents/hommes susceptibles de procréer,
- Les risques tératogènes et neuro-développementaux, associés à l'utilisation de valproate pendant la grossesse,
- Le risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux, associé à l'utilisation de valproate dans les 3 mois précédant la conception pour les adolescents/hommes,
- Les actions nécessaires pour réduire les risques.

Les professionnels de santé ciblés par ce guide comprennent :

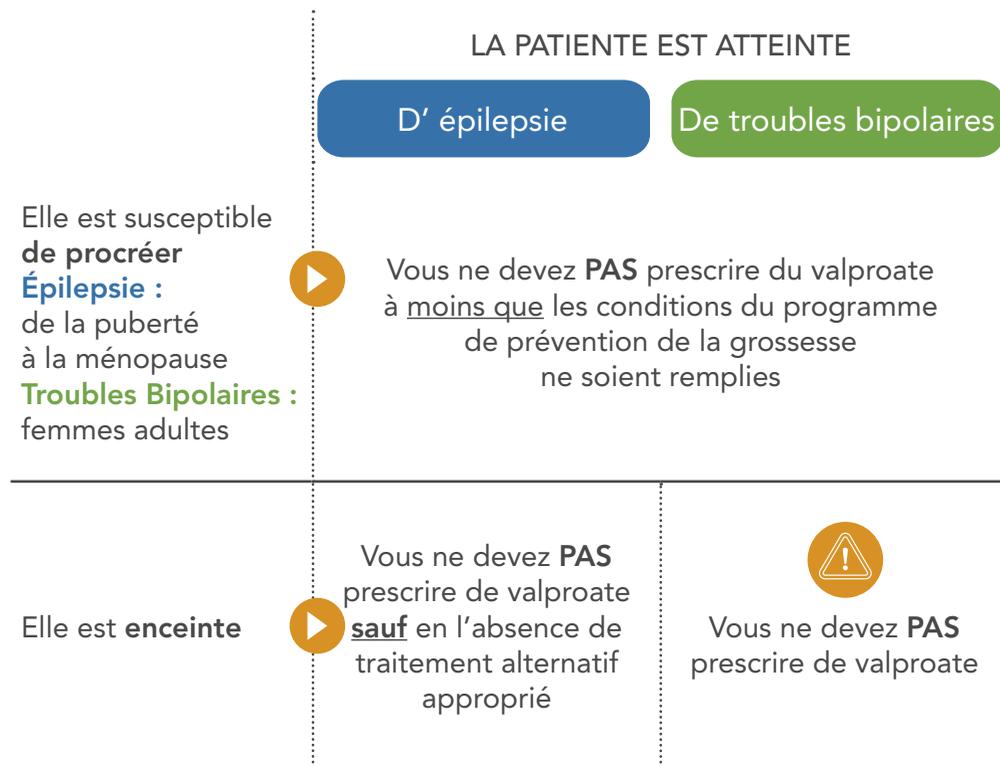
- Les médecins spécialistes en psychiatrie, neurologie, pédiatrie,
- Les médecins généralistes ;
- Les gynécologues/obstétriciens, les sages-femmes, les centres de PMI et de planning familial ;
- Les pharmaciens hospitaliers et officinaux.

Pour les patient(e)s mineur(e)s ou majeur(e)s protégé(e)s n'ayant pas la capacité de prendre une décision éclairée, veuillez fournir les informations à leurs représentants légaux* et assurez-vous que ces derniers en comprennent parfaitement le contenu. Veuillez consulter le RCP de valproate avant de le prescrire.

1 Que devez-vous savoir/appliquer sur les conditions de prescription du valproate chez les filles, adolescentes et femmes susceptibles de procréer ?

Le traitement par valproate doit être **instauré et supervisé par un médecin spécialisé** dans la prise en charge de l'épilepsie ou du trouble bipolaire.

- Il ne doit pas être utilisé chez les filles, les adolescentes et les femmes susceptibles de procréer :
 - sauf si d'autres traitements sont inefficaces ou non tolérés.
 - et si toutes les conditions du **programme de prévention des grossesses** chez les patientes traitées par valproate sont remplies.



Aperçu des conditions du programme de prévention des grossesses (pour plus de détails, consultez le résumé des caractéristiques du produit)

- Évaluer la possibilité de grossesse chez la patiente ;
- Expliquer les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux et s'assurer que la patiente les a bien compris ;
- Effectuer un test de grossesse avant l'initiation du traitement (plasmatique, sensibilité d'au moins 25 mUI/mL) et pendant le traitement (un test de grossesse est recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL);
- Conseiller la patiente sur la nécessité d'une contraception efficace sans interruption tout au long du traitement et jusqu'à 1 mois après l'arrêt ;
- Expliquer la nécessité de planifier une future grossesse ;
- Expliquer la nécessité de consulter en urgence le médecin spécialiste (neurologue, psychiatre ou pédiatre) en cas de grossesse ;
- Réévaluation régulière (au moins une fois par an) du traitement par le médecin spécialiste ;
- Remettre la brochure patiente ;
- Remplir l'attestation d'information partagée avec la patiente au début du traitement et lors de la réévaluation annuelle du traitement.
 - **feuille 1** : pour les patientes présentant une stérilité définitive ou ne présentant actuellement aucun risque de survenue de grossesse
 - **feuille 2** : pour les patientes susceptibles de procréer (1 exemplaire à conserver par le médecin spécialiste, 1 par la patiente ; transmettre une copie au médecin traitant)

Ce que vous devez faire si vous prenez en charge une fille ou une adolescente n'ayant pas eu ses premières règles et traitée par valproate :

- Expliquez à la patiente ou à ses parents/ personnes titulaires de l'autorité parentale (en fonction de l'âge) les risques de malformations congénitales majeures et de troubles neurodéveloppementaux ;
- Expliquez à la patiente ou à ses parents/ personnes titulaires de l'autorité parentale l'importance de contacter un médecin spécialiste au moment de ses premières menstruations ;
- Réévaluez la nécessité d'un traitement par valproate au moins 1 fois par an et envisager des alternatives thérapeutiques dès qu'elle a eu ses premières menstruations ;
- Mettez tout en œuvre pour trouver un traitement alternatif avant que la patiente ne soit susceptible de procréer.



MEDECIN SPÉCIALISTE prescrivait du valproate aux filles, aux adolescentes et aux femmes susceptibles de procréer souffrant d'ÉPILEPSIE

Prescription INITIALE de valproate

Uniquement si :

- Les autres traitements sont inefficaces ou non tolérés
- Test de grossesse plasmatique négatif (pour les patientes susceptibles de procréer) cf p5

Patiente

Qui **N'ENVISAGE PAS** une grossesse

Réévaluer le traitement au moins 1 fois par an

Expliquer/rappeler et s'assurer que la patiente comprend :

- I. Les risques de malformations congénitales majeures et de troubles neurodéveloppementaux pour les enfants exposés in utero.
- II. L'utilisation obligatoire d'une **contraception efficace** (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant, ou 2 méthodes complémentaires dont une méthode barrière)
 - Même si la patiente présente une aménorrhée ;
 - Sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate et jusqu'à 1 mois après l'arrêt ;
 - Quel que soit le statut de l'activité sexuelle ;
 - Consulter des services spécialisés dans la contraception si nécessaire.
- III. La **nécessité** :
 - D'effectuer un test de grossesse lorsque nécessaire pendant le traitement ;
 - De planifier une éventuelle grossesse ;
 - **De réévaluer** la pertinence du traitement de l'épilepsie avec vous **chaque année**.
 - **De ne pas arrêter d'elle-même le valproate et de vous contacter en urgence si elle pense être enceinte ou débute une grossesse.**

Remplir et signer l'attestation d'information partagée à l'initiation du traitement et à chaque consultation annuelle ; Remettre la brochure patiente.

Spécifiquement pour les filles et adolescentes n'ayant pas eu leurs premières règles

- I. **Expliquer les risques** de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux aux parents/titulaires de l'autorité parentale (et aux enfants en fonction de leur âge).
- II. Expliquer également l'importance de **contacter un médecin spécialiste** une fois qu'une fille qui est traitée par valproate a ses **premières menstruations**.
- III. Évaluer le moment le plus approprié pour donner des conseils sur la contraception.
- IV. Réévaluer la nécessité d'un traitement par valproate au moins une fois par an.
- V. Tous les efforts doivent être mis en œuvre pour **changer le traitement** de ces patientes vers un autre traitement avant qu'elles n'atteignent l'âge adulte.

Pour toutes les patientes : remplissez l'attestation d'information partagée avec la patiente.

- **Feuillet 1** : pour les patientes présentant une stérilité définitive ou ne présentant actuellement aucun risque de survenue de grossesse
- **Feuillet 2** : pour les patientes susceptibles de procréer.
 - Fournissez-lui la brochure destinée aux patientes.

Patiente

Qui **ENVISAGE** une grossesse

Dans l'épilepsie, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée

Expliquez que la contraception ne doit être arrêtée qu'1 mois après l'arrêt complet du valproate

Patiente

Ayant une grossesse **NON PLANIFIÉE**

La patiente ne doit pas arrêter d'elle-même le valproate et doit vous consulter en urgence

- I. **Informez la patiente et son partenaire des risques**
 - Pour l'enfant à naître exposé au valproate in utero.
 - Liés aux crises non traitées pendant la grossesse.
- II. **Expliquez la nécessité de passer à un autre traitement, le cas échéant, et que cela prend du temps :**
 - Le nouveau médicament est progressivement introduit en complément du valproate
 - Il faut attendre jusqu'à 6 semaines pour atteindre la dose efficace
 - Puis retrait progressif du valproate sur plusieurs semaines et/ou mois.
 - Généralement 2 à 3 mois.
- III. **Si une crise survient pendant le sevrage du valproate, maintenir la dose minimale efficace.**

Remplir et signer l'attestation d'information partagée à l'initiation du traitement et à chaque consultation annuelle ; Fournir la brochure patiente.

Si, dans des circonstances exceptionnelles, une femme enceinte doit recevoir du valproate pour l'épilepsie.

Le valproate doit de préférence être prescrit :

- En monothérapie ;
- A la dose efficace la plus faible, avec une dose quotidienne fractionnée en plusieurs petites doses ;
- Sous forme de formulation à libération prolongée.

Orientez votre patiente et son partenaire vers :

- Un gynécologue/obstétricien/sage-femme ;
- Un médecin spécialisé en tératologie pour démarrer une surveillance appropriée de la grossesse (y compris une surveillance prénatale) pour détecter la survenue possible d'anomalies de fermeture du tube neural ou d'autres malformations.

MEDECIN GÉNÉRALISTE prenant en charge des filles, des adolescentes et des femmes susceptibles de procréer qui souffrent d'ÉPILEPSIE et sont traitées par valproate

Si la patiente ...

N'ENVISAGE PAS une grossesse

À chaque visite ...

▶ Expliquer/rappeler et s'assurer que la patiente comprend :

- I. Les risques de malformations congénitales majeures et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés in utero.
- II. L'utilisation obligatoire d'une **contraception efficace** (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant, ou 2 méthodes complémentaires dont une méthode barrière)
 - Même si la patiente présente une aménorrhée ;
 - Sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate et jusqu'à 1 mois après l'arrêt ;
 - Quel que soit le statut de l'activité sexuelle.
- III. La nécessité :
 - D'effectuer un test de grossesse lorsque nécessaire pendant le traitement ;
 - De planifier une éventuelle grossesse ;
 - De **réévaluer chaque année** la pertinence de son traitement pour l'épilepsie avec son **médecin spécialiste**.
 - De **ne pas arrêter d'elle-même le valproate et de contacter en urgence son médecin spécialiste si elle pense être enceinte ou débute une grossesse.**

▶ Fournir la brochure patiente.

▶ Spécifiquement pour les filles et adolescentes n'ayant pas eu leurs premières règles

- I. **Expliquer les risques** de malformations congénitales majeures et de troubles neurodéveloppementaux aux parents/titulaires de l'autorité parentale (et aux enfants en fonction de leur âge).
- II. Expliquer également l'importance de **contacter un médecin spécialiste** une fois qu'une fille prenant du valproate a eu ses **premières menstruations** pour envisager un autre traitement.
- III. Évaluer le moment le plus approprié pour donner des conseils sur la contraception.

Le renouvellement du traitement peut être effectué par un médecin généraliste pendant 1 an.

POUR TOUTES LES PATIENTES : remettre et discuter de la **brochure patiente**

Si la patiente ...

ENVISAGE une grossesse

Dans l'épilepsie, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée

Expliquez que la contraception ne doit être arrêtée qu'1 mois après l'arrêt complet du valproate

Si la patiente a ...

une grossesse
NON PLANIFIÉE

La patiente ne doit pas arrêter d'elle-même le valproate et doit consulter son médecin spécialiste en urgence

- ▶ I. Informer la patiente et son partenaire des risques :
- Pour l'enfant à naître exposé au valproate in utero.
 - Liés aux crises non traitées pendant la grossesse.
- ▶ II. Orienter rapidement la patiente vers son médecin spécialiste pour passer à un autre traitement, le cas échéant.
- ▶ III. Dire à votre patiente de continuer le valproate jusqu'à la date du rendez-vous avec son médecin spécialiste.

▶ Remettre la brochure patiente.

Orientez votre patiente et son partenaire vers :

- Un gynécologue/obstétricien/sage-femme ;
- Un **médecin spécialiste en tératologie** pour une évaluation et des conseils supplémentaires.

MEDECIN SPÉCIALISTE prescrivait valproate aux femmes susceptibles de procréer souffrant de TROUBLES BIPOLAIRES

Prescription INITIALE de valproate

Uniquement si :

- Les autres traitements sont inefficaces ou non tolérés
- Un test de grossesse plasmatique négatif est fourni (cf p5)

Patiente

N'ENVISAGEANT PAS
une grossesse

Réévaluer le traitement au moins
1 fois par an

Expliquer/rappeler et assurez-vous que la patiente comprend :

- I. Les risques de malformations congénitales majeures et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés in utero.
- II. L'utilisation obligatoire d'une **contraception efficace** (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant, ou 2 méthodes complémentaires dont une méthode barrière)
 - Même si la patiente présente une aménorrhée ;
 - Sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate et jusqu'à 1 mois après l'arrêt ;
 - Quel que soit le statut de l'activité sexuelle ;
 - Consulter des services spécialisés dans la contraception si nécessaire.
- III. La **nécessité** :
 - D'effectuer un test de grossesse si nécessaire pendant le traitement ;
 - De planifier une éventuelle grossesse ;
 - De **réévaluer** la pertinence de son traitement avec vous **chaque année**.
 - **De ne pas arrêter d'elle-même le valproate et de vous contacter en urgence si elle pense être enceinte ou débute une grossesse.**

Remplir et signer l'attestation d'information partagée à l'initiation du traitement et à chaque consultation annuelle ; Remettre la brochure patiente.

Pour toutes les patientes : remplissez l'attestation d'information partagée avec la patiente.

- **Feuillet 1** : pour les patientes présentant une stérilité définitive ou ne présentant actuellement aucun risque de survenue de grossesse
- **Feuillet 2** : pour les patientes susceptibles d'avoir des enfants.
 - Fournissez-lui la brochure destinée aux patientes.

Patiente

Qui ENVISAGE
une grossesse

Passer à un autre traitement avant
la conception

**Dans les troubles bipolaires, le valproate est
contre-indiqué pendant la grossesse**

Patiente

Ayant une grossesse
NON PLANIFIÉE

La patiente ne doit pas arrêter
d'elle-même le valproate et doit
vous consulter en urgence

Informez la patiente et son partenaire des risques :

- Pour l'enfant à naître exposé au valproate in utero.
- Liés aux troubles bipolaires non traités pendant la grossesse.

- Expliquez que la contraception ne doit être arrêtée qu'1 mois après l'arrêt complet du valproate ;
- Le valproate doit être **arrêté progressivement sur quelques semaines** pour réduire la récurrence précoce¹.

- **Arrêter le valproate**
 - Passer à un traitement alternatif : une réduction progressive rapide du traitement est recommandée lors de l'installation du traitement alternatif².

Orientez votre patiente et son partenaire vers :

- un gynécologue/obstétricien/sage-femme ;
- un **médecin spécialisé en tératologie** pour démarrer une surveillance appropriée de la grossesse (y compris une surveillance prénatale pour détecter la survenue possible d'anomalies de fermeture du tube neural ou d'autres malformations).

Remplir et signer l'attestation d'information partagée à l'initiation du traitement et à chaque consultation annuelle ; Remettre la brochure patiente.

MEDECIN GÉNÉRALISTE prenant en charge les femmes susceptibles de procréer qui souffrent de **TROUBLES BIPOLAIRES** et sont traitées par **valproate**

Si la patiente ...

N'ENVISAGE PAS une grossesse

À chaque visite ...

▶ Expliquer/rappeler et s'assurer que la patiente comprend :

- I. Les risques de malformations congénitales majeures et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés in utero.
- II. L'utilisation obligatoire d'une **contraception efficace** (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant, ou 2 méthodes complémentaires dont une méthode barrière)
 - Même si la patiente présente une aménorrhée ;
 - Sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate et jusqu'à 1 mois après l'arrêt ;
 - Quel que soit le statut de l'activité sexuelle.
- III. La nécessité :
 - D'effectuer un test de grossesse si nécessaire pendant le traitement ;
 - De planifier une éventuelle grossesse ;
 - **De réévaluer annuellement** le traitement avec son médecin spécialiste.
 - **De ne pas arrêter d'elle-même le valproate et de contacter en urgence son médecin spécialiste si elle pense être enceinte ou débute une grossesse.**

▶ Remettre la brochure patiente.

Le renouvellement du traitement peut être effectué par un médecin généraliste pendant 1 an.

POUR TOUTES LES PATIENTES : remettre et discuter de la **brochure patiente**

Si la patiente ...

ENVISAGE une grossesse

Dans les troubles bipolaires, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse

Expliquez que la contraception ne doit être arrêtée qu'1 mois après l'arrêt complet du valproate

Si la patiente présente ...

une grossesse **NON PLANIFIÉE**

La patiente ne doit pas arrêter d'elle-même le valproate et doit consulter son médecin spécialiste en urgence

- ▶
- I. Informer la patiente et son partenaire des risques :
 - Pour l'enfant à naître exposé au valproate in utero.
 - Liés au trouble bipolaire non traité pendant la grossesse.
 - II. Orienter la patiente vers son **médecin spécialiste** pour l'arrêt du traitement et la mise en place d'un traitement alternatif.

▶ Remettre la brochure patiente.

Orientez votre patiente et son partenaire vers :

- Un gynécologue/obstétricien/ sage-femme ;
- Un **médecin spécialiste en tératologie** pour une évaluation et avis complémentaires.

Quel est votre rôle ?
Gynécologue/obstétricien/
sage-femme/centre PMI
et planning familial

GYNÉCOLOGUES, OBSTÉTRICIENS, SAGES-FEMMES, centres de PMI et de planning familial, prenant en charge les filles, les adolescentes et les femmes susceptibles de procréer prenant du **valproate**

FILLES, ADOLESCENTES et FEMMES non enceintes
Traitées par valproate

▶ Expliquer/rappeler et s'assurer que la patiente comprend :

- I. Les risques de malformations congénitales majeures et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés in utero.
- II. L'utilisation obligatoire d'une **contraception efficace** (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant, ou 2 méthodes complémentaires dont une méthode barrière)
 - Même si la patiente présente une aménorrhée ;
 - Sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate et jusqu'à 1 mois après l'arrêt ;
 - Quel que soit le statut de l'activité sexuelle.
- III. La **nécessité** :
 - D'effectuer un test de grossesse si nécessaire pendant le traitement ;
 - De planifier une éventuelle grossesse ;
 - De **réévaluer annuellement** le traitement avec son **médecin spécialiste**.
 - De **ne pas arrêter d'elle-même le valproate et de contacter en urgence son médecin spécialiste si elle pense être enceinte ou débute une grossesse.**

▶ Remettre la brochure patiente.

POUR TOUTES LES PATIENTES : remettre et discuter de la **brochure patiente**

Dans l'épilepsie, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée.

Dans les troubles bipolaires, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse.

Lorsqu'une femme consulte pour une GROSSESSE SOUS VALPROATE :
L'ORIENTER VERS 2 SPÉCIALISTES

▶ **Spécialiste n° 1**

Un **médecin spécialiste** de la maladie pour laquelle le valproate est prescrit pour une évaluation et des conseils sur le changement et l'arrêt du traitement si cela est adapté à la patiente.

▶ **Spécialiste n° 2**

Un **médecin spécialisé en tératologie** pour commencer une surveillance appropriée de la grossesse (y compris une surveillance prénatale pour détecter la survenue possible d'anomalies de fermeture du tube neural ou autres malformations) et pour évaluation et avis*.

*Ceci a pour but de mettre en place un suivi gynéco-obstétrical spécialisé dès le début de la grossesse afin de dépister au mieux les malformations fœtales (échographie supplémentaire à 18 semaines d'aménorrhée).

o Au premier trimestre de la grossesse, la surveillance prénatale sera orientée sur le tube neural, le cœur, la face, le crâne, les reins, les organes génitaux et le squelette.

o Après le premier trimestre, la surveillance prénatale sera orientée sur le crâne.

- Prévoyez un suivi spécifique à long terme de l'enfant après la naissance

▶ Remettre la brochure patiente.

PHARMACIEN conseillant les filles, les adolescentes et les femmes susceptibles de procréer traitées par valproate

▶ Expliquer/rappeler et s'assurer que la patiente comprend :

- I. **Les risques de malformations congénitales majeures et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés in utero.**
- II. L'utilisation obligatoire d'une **contraception efficace** (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant, ou 2 méthodes complémentaires dont une méthode barrière)
 - Même si la patiente présente une aménorrhée ;
 - Sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate et jusqu'à 1 mois après l'arrêt ;
 - Quel que soit le statut de l'activité sexuelle.
- III. **La nécessité :**
 - D'effectuer un test de grossesse si nécessaire pendant le traitement ;
 - De planifier une éventuelle grossesse ;
 - De **réévaluer annuellement le traitement** avec son **médecin spécialiste**.
 - **De ne pas arrêter d'elle-même le valproate et de contacter en urgence son médecin spécialiste si elle pense être enceinte ou débute une grossesse.**



POUR TOUTES LES PATIENTES : Remettre la **carte patiente** fournie avec la boîte du médicament

Dans l'épilepsie, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée.

Dans les troubles bipolaires, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse.

▶ À propos des supports pédagogiques

CARTE PATIENTE

- S'assurer qu'elle est fournie aux patientes ;
- Discutez-en à chaque dispensation de valproate ;
- Conseillez à la patiente de toujours la conserver.

BROCHURE PATIENTE

- S'assurer que la patiente l'a bien reçue.

FEUILLET PHARMACIEN

- Consulter les modalités de dispensation plus en détail.
- Lors de la délivrance, s'assurer de la présentation de l'attestation d'information partagée par la patiente

INFORMATIONS EN LIGNE

- Rappelez que des informations en ligne sont également disponibles en scannant le **QR code** sur la boîte ;

- Distribuer le valproate dans l'emballage d'origine avec l'avertissement externe (pictogramme) ;
- Le déconditionnement doit être évité. Si cela ne peut pas être évité, fournissez toujours une copie de la notice, de la carte patiente et le conditionnement extérieur, si disponible.



Quels sont les risques liés au valproate s'il est pris pendant la grossesse ?

L'utilisation de valproate pendant la grossesse, en monothérapie ou en polythérapie, y compris avec d'autres antiépileptiques, présente, pour les enfants exposés in utero, un risque élevé de :

- Malformations congénitales majeures ;
- Troubles neuro-développementaux.

Les risques sont dose-dépendants. Cependant, il n'y a pas de dose seuil en dessous de laquelle il n'existe aucun risque. **Toute dose de valproate pendant la grossesse peut affecter l'enfant à naître.**

La nature des risques pour les enfants exposés au valproate pendant la grossesse est la même quelle que soit l'indication pour laquelle le valproate a été prescrit.

1. Malformations congénitales

Environ 11 %³ des enfants nés de mères épileptiques exposées au valproate en monothérapie pendant la grossesse présentaient des malformations congénitales majeures.

Ce risque est plus important que le risque rencontré dans la population générale (environ 2-3 %).

Les données disponibles montrent une incidence accrue de malformations mineures ou majeures. Les malformations le plus souvent rencontrées incluaient :

- Anomalies de fermeture du tube neural
- Anomalies des membres (notamment aplasie bilatérale du radius)
- Dysmorphies faciales
- Syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps.
- Fente au niveau des lèvres et du palais
- Craniosténose
- Malformations cardiaques, rénales et urogénitales

L'exposition in utero au valproate peut également entraîner :

- Un déficit auditif unilatéral ou bilatéral ou une surdité, qui peut potentiellement s'avérer irréversible⁴ ;
- Des malformations oculaires (y compris colobomes, microphthalmies) qui ont été signalées conjointement à d'autres malformations congénitales. Ces malformations oculaires peuvent affecter la vision.

Les données disponibles ne mettent pas en évidence d'action préventive de l'acide folique sur les malformations congénitales dues à l'exposition au valproate⁵.

Risque de malformations

Population générale

2 à 3 %



x 4 à 5 fois environ

Enfants exposés au valproate in utero

11 %

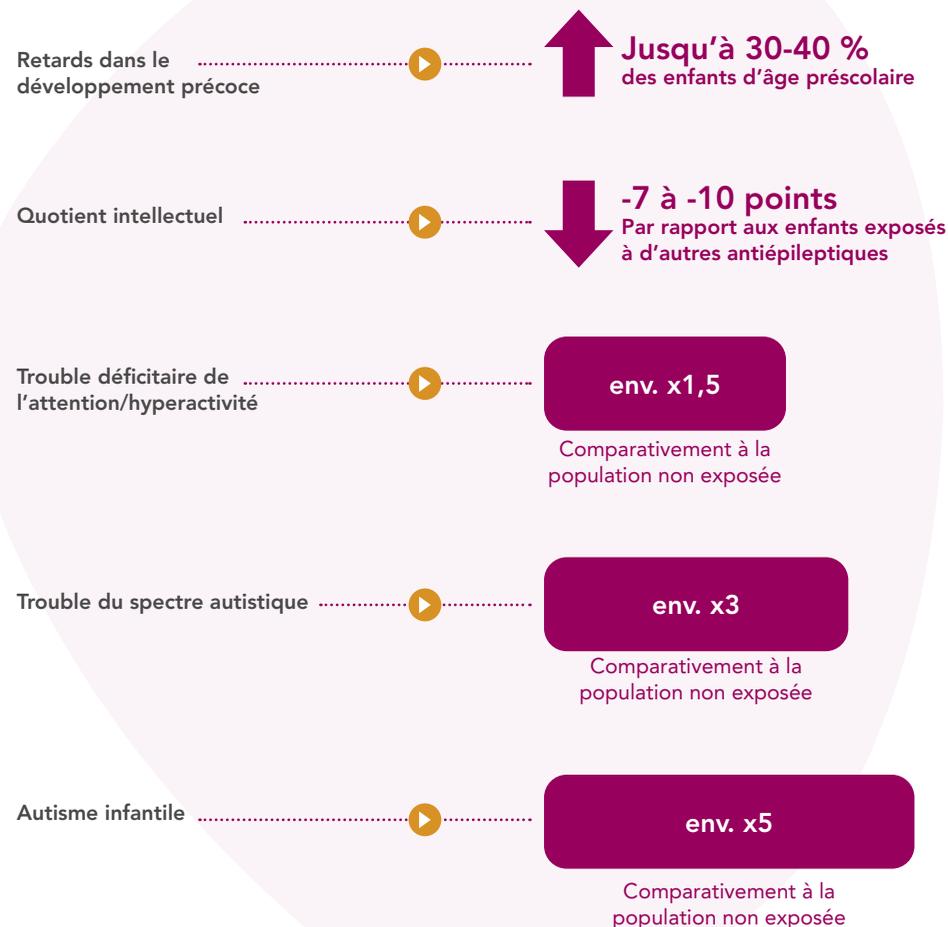
3 Quels sont les risques liés au valproate s'il est pris pendant la grossesse ?

2. Troubles neurodéveloppementaux

- ▶ L'exposition au valproate in utero peut avoir des effets indésirables sur le développement mental et physique des enfants exposés.
- ▶ La période de risque gestationnel exacte est incertaine et **la possibilité d'un risque tout au long de la grossesse ne peut être exclue.**
- ▶ Jusqu'à 30 ou 40 % des enfants d'âge préscolaire exposés in utero peuvent connaître des problèmes de développement précoces, tels que :⁶⁻⁹
 - Retard dans l'acquisition de la parole et de la marche ;
 - Capacités intellectuelles diminuées ;
 - Troubles du langage (parler et comprendre) ;
 - Troubles de la mémoire.
- ▶ Chez les enfants d'âge scolaire (6 ans) ayant des antécédents d'exposition au valproate in utero, le quotient intellectuel mesuré était en moyenne 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques¹⁰. Bien que le rôle des facteurs confondants ne puisse être exclu, il est prouvé que cette diminution de QI observée chez les enfants exposés in utero au valproate est indépendante du QI maternel.

Les données sur les résultats à long terme sont limitées.
- ▶ Un risque accru chez les enfants ayant des antécédents d'exposition au valproate in utero par rapport à la population non exposée :
 - De développer un trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité¹¹ : environ 1,5 fois plus fréquent;
 - De présenter des troubles du spectre autistique¹² : environ 3 fois plus fréquent ;
 - De présenter un autisme infantile¹² : environ 5 fois plus fréquent.

Risques accrus chez les enfants exposés au valproate in utero



1 Ce que vous devez savoir sur le risque pour les enfants nés de pères traités par valproate dans les 3 mois précédant la conception

Une étude observationnelle rétrospective menée dans trois pays nordiques suggère une augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux (TND) chez les enfants (de 0 à 11 ans) nés de pères traités par valproate en monothérapie dans les 3 mois précédant la conception par rapport à ceux dont le père était traité par lamotrigine ou lévétiracétam en monothérapie avec un Hazard Ratio (HR) ajusté de 1,50 (IC à 95 % : 1,09-2,07).

Comparaison du risque cumulé ajusté de TND chez les enfants nés d'hommes traités par valproate dans les 3 mois précédant la conception par rapport aux enfants nés d'hommes traités par lamotrigine ou lévétiracétam

Valproate en monothérapie

4.0% - 5.6%

Lamotrigine/levetiracetam en monothérapie

2.3% - 3.2%

Le nombre de patients inclus dans l'étude n'était pas suffisant pour étudier les associations avec des sous-types spécifiques de TND (critère d'évaluation composite comprenant les troubles du spectre autistique, le déficit intellectuel, les troubles de la communication, les troubles du déficit de l'attention/de l'hyperactivité, les troubles du mouvement). Les limites de l'étude incluaient un facteur potentiel de confusion lié à l'indication et des différences dans la durée de suivi des groupes d'exposition. La durée moyenne de suivi des enfants du groupe valproate était comprise entre 5 et 9,2 ans contre 4,8 et 6,6 ans pour les enfants du groupe lamotrigine/ lévétiracétam. Un risque accru de TND chez les enfants nés de pères traités par valproate dans les 3 mois précédant la conception est possible, cependant le lien de causalité avec le valproate n'est pas confirmé.

L'étude n'a pas évalué le risque de TND chez les enfants conçus par des hommes ayant arrêté le traitement par valproate plus de 3 mois avant la conception (c'est à dire permettant une nouvelle spermatogenèse sans exposition au valproate).

Le risque potentiel observé de TND après une exposition paternelle dans les 3 mois précédant la conception est plus faible que le risque connu de TND après une exposition maternelle pendant la grossesse.

2 Quel est votre rôle dans la prise en charge et le traitement des adolescents/hommes susceptibles de procréer atteints d'épilepsie ou de trouble bipolaire ?

Le traitement par valproate doit être instauré et supervisé par un médecin spécialisé dans la prise en charge de l'épilepsie ou du trouble bipolaire.

MÉDECIN SPÉCIALISTE ET MÉDECIN GÉNÉRALISTE

Expliquer/rappeler et s'assurer de la compréhension du patient sur :

- I. Le risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de pères traités par valproate dans les 3 mois précédant la conception par rapport à ceux nés de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam en monothérapie.
- II. L'étude n'a pas évalué le risque de TND chez les enfants nés d'hommes ayant arrêté le valproate plus de 3 mois avant la conception.
- III. Le traitement par valproate chez les patients de sexe masculin doit être **réévalué au moins une fois par an** par le médecin afin de déterminer si valproate reste le traitement le plus approprié.
- IV. La nécessité de mettre en place une **contraception efficace**, y compris pour leur partenaire de sexe féminin, pendant le traitement par valproate et pendant au moins 3 mois après l'arrêt. Le patient a la possibilité, si le valproate reste la meilleure option, d'envisager de faire conserver son sperme avant de débiter le traitement.
- V. La nécessité de consulter un médecin spécialiste pour discuter des alternatives de traitement, lorsqu'il prévoit de concevoir un enfant et avant l'arrêt de la contraception ; des alternatives thérapeutiques doivent être envisagées et discutées avec le patient au vu de sa situation clinique individuelle.
- VI. La nécessité pour le patient et sa partenaire de sexe féminin de consulter rapidement les médecins en charge de leurs suivis médicaux respectifs pour obtenir des conseils en cas de conception d'un enfant sous traitement par valproate ou dans les 3 mois suivant l'arrêt de son traitement.
- VII. Les patients de sexe masculin **ne doivent pas faire de don de sperme** pendant le traitement par valproate et pendant au moins 3 mois après l'arrêt.
- VIII. La possibilité pour le patient, si le valproate reste la meilleure option, d'envisager de conserver son sperme avant de débiter le traitement.

Remettre la brochure patient.

Remplir et signer l'attestation d'information partagée à l'initiation du traitement et à chaque consultation annuelle

PHARMACIEN

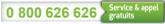
► Expliquer/rappeler et s'assurer que le patient ou son représentant comprend :

- I. Le risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de pères traités par valproate dans les 3 mois précédant la conception par rapport à ceux nés de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam en monothérapie.
- II. La nécessité d'utiliser une contraception efficace y compris pour leur partenaire de sexe féminin, pendant le traitement par valproate et pendant au moins 3 mois après l'arrêt.
- III. La nécessité de réévaluer annuellement le traitement avec le médecin.
- IV. S'assurer que le patient a reçu la brochure et lui remettre la carte patient ;
- V. Rappelez que des informations en ligne sont également disponibles en scannant le QR code sur la boîte ;
- VI. Lors de la délivrance, consulter le feuillet pharmacien et s'assurer de la présentation de l'attestation d'information partagée par le patient.

Autre information : Chez l'adolescent et l'homme, l'administration du valproate peut nuire à la fertilité (diminution de la mobilité des spermatozoïdes en particulier). Ces troubles sont généralement réversibles après au moins 3 mois d'arrêt du traitement et possiblement réversibles après diminution de la dose.

Pour avoir des exemplaires supplémentaires des documents, vous pouvez:

- Le télécharger sur le site internet de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/valproate-et-derives>
- En commander auprès des laboratoires commercialisant des médicaments à base de valproate.

Dénomination	Titulaire / exploitant
DEPAKINE 200 mg, 500 mg, comprimés gastro-résistants DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable pour voie IV DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable LP MICROPAKINE LP 100 mg, LP 250 mg, LP 500 mg, LP 750 mg, LP 1000 mg, granulés LP en sachet-dose DEPAKOTE 250 mg, 500 mg comprimés gastro-résistants DEPAMIDE 300 mg comprimé pelliculé gastro-résistant	<p>SANOFI WINTHROP INDUSTRIE Pour toute demande d'information médicale complémentaire, nous vous invitons à contacter notre Département d'Information Médicale et Scientifique du lundi au vendredi de 9h à 18h aux numéros suivants :</p> <p>Depuis la Métropole :  0 800 394 000</p> <p>Depuis les Territoires d'Outre-Mer :  0 800 626 626</p> <p>Si vous souhaitez faire une demande de Documents de Mesures de Réduction du Risque (Brochure, Guide, Formulaire, Carte, Feuillet) concernant nos produits, vous pouvez nous contacter au :</p> <p>Depuis la Métropole :  0 805 460 000</p> <p>Depuis les Territoires d'Outre-Mer :  0 800 626 626</p> <p>Vous pouvez nous adresser directement vos demandes d'information médicale, signalements de pharmacovigilance ainsi que d'éventuelles réclamations qualité sur nos produits et services en utilisant notre formulaire de contact accessible à l'adresse suivante : https://www.sanofimedicalinformation.com.</p>
VALPROATE DE SODIUM AGUETTANT 400mg/4ml, solution injectable	Laboratoire AGUETTANT Information médicale et Pharmacovigilance Tel : 0800 749 974 https://www.aguettant.fr/ (Rubrique Nos produits en détails)
VALPROATE DE SODIUM TEVA SANTE L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	TEVA Santé Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800 513 411 https://www.teva-sante.fr/ (Rubrique Outils de Réduction des Risques)
VALPROATE DE SODIUM ARROW L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM ARROW 200mg/ml, solution buvable	Laboratoire ARROW Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 04 72 71 63 97 https://www.laboratoire-arrow.com/ (Rubrique Information sécurité produits)
VALPROATE DE SODIUM EG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	EG LABO Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 01 46 94 86 86 www.eqlabo.fr (Rubrique : Nos produits de santé)
VALPROATE DE SODIUM VIATRIS L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée DIVALCOTE Gé 250 mg, 500 mg, comprimés gastro-résistants	Viatriis santé Information médicale Tél : 0800 12 35 50 https://www.viatriis.fr/ (Rubrique Information de sécurité)

RÉFÉRENCES

1. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Directives de pratique clinique du Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists pour les troubles de l'humeur. Australie et Nouvelle-Zélande. J. Psychiatrie 2015, Vol. 49(12):1-185.
2. Procès-verbal et réponses de la réunion de psychiatrie SAG sur le Valproate-EMA/679681/2017.
3. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Traitement en monothérapie de l'épilepsie pendant la grossesse : issues de malformations congénitales chez l'enfant. Base de données Cochrane des revues systématiques 2016, numéro 11. Art. n° : CD010224.
4. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, et al. Exposition in utero au médicament et déficience auditive chez les enfants de 2 ans. Étude cas-témoins utilisant la base de données EFEMERIS. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2018 octobre ; 113 :192-7.
5. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. L'utilisation d'acide folique réduit-elle le risque de spina bifida après une exposition in utero à l'acide valproïque ? Pharmacoépidémiol Drug Saf. 2010 Août ;19(8) :803-7.
6. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Développement cognitif précoce chez les enfants nés de femmes épileptiques : rapport prospectif. Épilepsie 2010 octobre ; 51(10) :2058-65.
7. Cummings et al. Neurodéveloppement d'enfants exposés in utero à la lamotrigine, au valproate de sodium et à la carbamazépine. Arch Dis Infant 2011 ;96 :643-647.
8. Meador K et al. Fonction cognitive à l'âge de 3 ans après une exposition fœtale à des médicaments antiépileptiques. NEJM 2009 ; 360 (16) :1597-1605.
9. Thomas S.V et al. Développement moteur et mental des nourrissons exposés aux antiépileptiques in utero. Épilepsie et comportement 2008 (13) :229-236.
10. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW ; NEAD. Groupe d'étude. Exposition fœtale au médicament antiépileptique et résultats cognitifs à l'âge de 6 ans (étude NEAD) : étude observationnelle prospective. Lancet Neurol. 2013 mars ; 12(3) :244-52.
11. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association de l'exposition prénatale au valproate et à d'autres médicaments antiépileptiques avec un risque de trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité chez la progéniture. JAMA New Open. 2019 ;2(1) : e186606.
12. Christensen J et al. Exposition prénatale au valproate et risque de troubles du spectre autistique et d'autisme infantile. JAMA 2013 ; 309(16) :1696-1703.

Déclaration des effets indésirables

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre régional de pharmacovigilance ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>
Pour plus d'information sur les médicaments, consulter : <https://ansm.sante.fr> ou <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

