



HAL
open science

Exposition in utero au Valproate de sodium : stratégie thérapeutique dans l'épilepsie et mesure de minimisation des risques

Sophie Bonnet

► To cite this version:

Sophie Bonnet. Exposition in utero au Valproate de sodium : stratégie thérapeutique dans l'épilepsie et mesure de minimisation des risques. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02388643

HAL Id: dumas-02388643

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02388643>

Submitted on 2 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 29 NOVEMBRE 2019

PAR

Mme Sophie BONNET

NE(E) LE 04/10/1992 A AIX-EN-PROVENCE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :
EXPOSITION IN UTERO AU VALPROATE DE
SODIUM :
STRATEGIE THERAPEUTIQUE DANS L'EPILEPSIE
ET MESURE DE MINIMISATION DES RISQUES

JURY :

Président : Mr Benjamin GUILLET

Membres : Mr Guillaume HACHE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Solène DELPY

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 29 NOVEMBRE 2019

PAR

Mme Sophie BONNET

NE(E) LE 04/10/1992 A AIX-EN-PROVENCE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :
EXPOSITION IN UTERO AU VALPROATE DE
SODIUM :
STRATEGIE THERAPEUTIQUE DANS L'EPILEPSIE
ET MESURE DE MINIMISATION DES RISQUES

JURY :

Président : Mr Benjamin GUILLET

Membres : Mr Guillaume HACHE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Solène DELPY

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON
---------------------	-------------------

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Patrice VANELLE**PROFESSEURS**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018

- 6 -

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Remerciements

Mes remerciements s'adressent:

A toutes les personnes qui ont contribué à ma réussite durant mes années à la faculté de pharmacie de Marseille et à l'aboutissement de celles-ci par la soutenance de ma thèse de docteur en pharmacie.

A **Mr. Guillaume Hache**, qui a accepté d'être mon directeur de thèse, Pharmacien au Centre Européen Recherche en Imagerie Médicale (CERIMED) et maître de conférences en Pharmacodynamie à l'université d'Aix-Marseille, pour sa disponibilité et ses judicieux conseils, qui ont contribué à finaliser mon travail et ma réflexion.

A **Mr. Philippe Charpiot**, anciennement Vice-Doyen de la faculté de pharmacie de Marseille, Directeur du Département de Biologie Pharmaceutique et enseignant-chercheur au Laboratoire de Biochimie Fondamentale, Moléculaire et Clinique, pour avoir accepté d'être initialement mon directeur de thèse et pour m'avoir soutenue et aidée durant mon cursus.

A mon président de thèse, **Mr. Benjamin Guillet**, Chef de service en radiopharmacie, directeur du CERIMED, et chef de service du laboratoire de Pharmacodynamie, pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse.

Aux membres du jury :

A **Mme Véronique Andrieu**, responsable de la filière Industrie de la faculté de Marseille, maître de Conférence Universitaire en Pharmacie Galénique, Biopharmacie, pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury. Merci pour l'intérêt porté à ma thèse et votre disponibilité.

A **Mme Solène Delpy**, Pharmacienne ayant exercée en pharmacovigilance, aujourd'hui pharmacienne en officine, pour avoir été une collègue attentive, d'un soutien sans faille et pour me faire l'honneur de siéger parmi les membres du jury.

Je dédie cette thèse :

A **mes parents**, pour leur soutien constant et pour m'avoir permis de réaliser ces études dans les meilleures conditions possibles. Merci de m'avoir toujours fait confiance et d'être toujours là pour moi.

A **ma sœur**, pour m'avoir si bien entourée et soutenue.

A **ma famille, Mamie, Delphine**, qui ont suivi avec intérêt toutes mes années d'études. Merci pour vos encouragements. Une tendre pensée pour **Papi** également.

A **Adrien**, pour tout ce que tu m'apportes.

A **mes ami(e)s de la fac** :

A mes fidèles amies de P1, ma petite Pascou et Mariannou.

Ceux avec qui j'ai partagé mes années pharma, ma binôme Amandine et Manon, mais aussi à Robin, Hugo, Marie, Mehdi, merci pour ces beaux souvenirs.

A **mes ami(e)s de longue date** : Jodie, Alison, Margaux, Mira, Mailys, Tom.

A **Clarisse**, pour ta bienveillance.

A **mes ami(e)s et collègues**, rencontrés à Sanofi :

A David, pour ta revue, tes précieux conseils d'experts, et l'assistance informatique.

A Rodrigue, Mélanie, Aline, Clémentine, Justine, Julie, Chiara.

Table des matières

Préambule	14
1 Introduction	15
2 La femme enceinte : une population dite « sensible »	17
2.1 Grossesse	17
2.2 Risque lié à la prise de médicament au cours de la grossesse	18
2.2.1 Les 6 niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse	18
2.2.2 Principe de l'évaluation et les différents niveau/libellé grossesse obtenus	18
2.3 Les essais cliniques chez la femme enceinte	20
2.4 Tératogénicité d'un médicament	21
3 L'épilepsie	23
3.1 Caractéristiques de la pathologie	23
3.2 Physiopathologie	25
3.3 Traitements	26
4 Le valproate	29
4.1 Indications	29
4.2 Mécanisme d'action	30
4.3 Efficacité	31
5 Epilepsie et grossesse	32
5.1 Fréquence des crises épileptiques durant la grossesse	32
5.2 Effets de la crise épileptique sur le fœtus	33
5.3 Complications durant la grossesse et l'accouchement	34
6 Conséquences de l'exposition in utero au valproate	35
6.1 Au cours de la grossesse et à la naissance	35
6.2 Un risque malformatif élevé chez les enfants	36
6.3 La dysmorphie	37
6.4 Les troubles neurodéveloppementaux	37
6.5 Des maladies ou symptômes organiques évolutifs	39
7 Stratégie thérapeutique	40
7.1 Recommandations	40
7.2 Alternatives thérapeutiques au valproate chez la femme enceinte	42
8 Mesures de minimisation des risques	44

8.1	Le plan de gestion de risques	44
8.2	Arbitrage européen	45
8.2.1	Premier arbitrage européen.....	45
8.2.2	Deuxième arbitrage européen	48
8.3	Mesures menées par l'ANSM au niveau national.....	55
8.3.1	Rapport IGAS	55
8.3.2	Exposition à l'acide valproïque parmi les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer .	56
8.3.3	Exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures en France.....	59
8.3.4	Risque de troubles neuro-développementaux précoces associé à l'exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie en France	61
8.4	Résultats des mesures	63
9	Conclusion.....	65
10	Annexes	67
10.1	Annexe 1 : Brochure d'information à l'attention de la patiente et/ou de son représentant	67
10.2	Annexe 2 : Formulaire d'accord de soins - Traitement des patientes par valproate.....	84
10.3	Annexe 3 : Médicaments contenant du valproate et dérivés – Guide à destination des médecins prescripteurs	85
11	Bibliographie	110

Liste des abréviations

- ANSM: Agence Nationale de Sécurité du Médicament, 34
- CERIMED: Centre Européen Recherche en Imagerie Médicale, 2
- CNAMTS: Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, 51
- CRAT: Centre de référence sur les agents tératogènes, 34
- EMA: European Medicines Agency, 43
- EURAP: Registre international sur les antiépileptiques et la grossesse, 26
- FDA: Food and Drug Administration, 31
- ICM: Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, 17
- IGAS: Inspection générale des Affaires sociales, 50
- MCM: Malformations congénitales majeures, 54
- NICE: National Clinical Guideline Centre, 34
- PGR: Plan de gestion des risques, 39
- PRAC: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, 40
- QI: Quotient intellectuel, 32
- RCIU: Retards de croissance intrautérin, 29
- SNDS: Système National des Données de Santé, 56
- SNIRAM: Système national interrégimes de l'Assurance Maladie, 51
- TDAH: Trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention, 49

Liste des figures

Figure 1: Six niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse.....	19
Figure 2 : Les crises épileptiques sont dites « généralisées » ou « focales »	24
Figure 3 : Transmission synaptique lors d'une crise épileptique	25
Figure 4 : Recommandations pour la prise en charge de l'épilepsie chez l'adulte	27
Figure 5 Structure chimique du valproate de sodium	29
Figure 6 : Mécanismes d'action de différents antiépileptiques, incluant le valproate.....	30
Figure 7 : Pictogramme alertant sur les dangers de la prise de médicaments contenant du valproate ou un dérivé pendant la grossesse	51
Figure 8: Carte patiente valproate	53
Figure 9 : Évolution du nombre de femmes en âge de procréer avec au moins une délivrance d'acide valproïque ou ses dérivés	58

Préambule

Afin de clôturer mes années universitaires, j'ai choisi de présenter une thèse sur un sujet d'actualité, qui a été largement médiatisé : celui du valproate de sodium et de son administration chez la femme enceinte épileptique.

L'idée de travailler ce sujet est apparue durant ma cinquième année de pharmacie et a pu être enrichi au fil de mes différentes missions en pharmacovigilance, et également grâce à mon poste actuel en tant qu'experte en plan de gestion de risques où la notion de minimisation du risque est apparue beaucoup plus concrète et prend aujourd'hui tout son sens.

1 Introduction

Plus de 80 % des femmes sont exposées à un ou plusieurs médicaments pendant leur grossesse. De nombreux médicaments sont néfastes pour le fœtus, via le passage placentaire entre la mère et le fœtus : les médicaments présents dans la circulation maternelle atteignent la circulation fœtale. Cependant face à certaines pathologies, un traitement médicamenteux peut être essentiel pour la santé de la femme enceinte et pour celle du fœtus.

L'épilepsie fait partie des troubles pour lesquels un traitement médicamenteux peut être nécessaire pendant la grossesse. Connue depuis l'Antiquité, les mécanismes responsables des troubles épileptiques ne sont pas encore complètement élucidés. Il existe ainsi une forte dynamique de recherche, aussi bien expérimentale que clinique afin d'améliorer les options thérapeutiques, qui restent insatisfaisantes pour près d'un tiers des malades (1).

Commercialisé depuis 1967, le valproate de sodium fait partie des molécules disponibles pour la prise en charge de ces patients. Il s'est rapidement imposé comme l'un des traitements de référence de l'épilepsie, mais il est également utilisé dans le traitement des troubles bipolaires et des migraines. Il représente parfois la seule option médicamenteuse efficace des troubles épileptiques, faute d'alternative thérapeutique possible (2).

La prise d'un médicament tel que le valproate comporte des risques pour le patient en général, il est également avéré qu'il présente des risques pour le fœtus en cas d'administration pendant la grossesse.

Le lien entre la prise de valproate et la survenue d'effets tératogènes a été établi dès le début des années 1980 (2). Courant des années 1980 et 1990, la connaissance du risque de malformations congénitales va être élargi à d'autres antiépileptiques, et celle associée au valproate va être de plus en plus documentée dans la littérature scientifique (3).

Malgré l'appréhension de ce risque, la difficulté dans la prise en charge des patientes épileptiques est de trouver un équilibre entre la maladie, qui pourrait augmenter le risque pour le fœtus, et le risque induit par le médicament, qui pourrait être plus élevé chez une femme ayant un bon contrôle de la maladie. Ainsi la stratégie thérapeutique chez une patiente épileptique est d'obtenir un contrôle optimal des crises avec un dosage médicamenteux le plus bas possible (4).

Étant donné la gravité que peuvent avoir les manifestations de cette maladie chronique, il faut considérer les risques encourus par la mère et ceux encourus par le fœtus. Le risque global de malformation congénitale majeure dans toute grossesse est de 2% et celui-ci est augmenté de 2

à 3 fois chez les femmes prenant un seul médicament anticonvulsivant (à savoir le valproate ou la carbamazépine)(5).

Etant donné les différentes problématiques associées à la prise en charge d'une patiente épileptique désireuse d'un enfant, la question se pose de quelle est la meilleure stratégie thérapeutique pour la patiente et comment minimiser les risques associés à cette dernière, afin de mener la grossesse la plus sûre possible.

Dans un premier temps, nous aborderons les différents stades de la grossesse et les risques associés afin de déterminer en quoi la femme enceinte peut être considérée comme population « sensible ». Nous nous pencherons ensuite sur les caractéristiques de l'épilepsie et celle de son traitement de référence, le valproate de sodium.

Afin de décrire les enjeux relatifs au traitement de la femme enceinte épileptique, nous retracerons les conséquences du risque d'exposition in utero au valproate, notamment les effets tératogènes et les troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant exposé.

Pour terminer, nous décrirons les mesures de minimisation de risques mises en place en Europe et en France.

Ma thèse aura pour fil conducteur les différentes étapes de pharmacovigilance qu'un médicament peut connaître après sa commercialisation.

2 La femme enceinte : une population dite « sensible »

2.1 Grossesse

La grossesse est un état physiologique au cours duquel on peut distinguer deux grandes périodes de développement (6) :

- la période **embryonnaire**, qui correspond aux trois premiers mois de grossesse : durant cette période, l'ébauche de tous les organes est mise en place.
- la période **foetale**, après le premier trimestre : au cours de cette période, l'embryon se développe et les organes acquièrent une maturité fonctionnelle et histologique.

En fonction de la période de la grossesse, certains médicaments sont susceptibles de provoquer des effets sur le développement embryo-foetal. On distingue :

- Les **effets tératogènes (malformatifs)** : ils se traduisent par la survenue de malformations chez l'embryon lors de son développement. Ces effets sont principalement liés aux expositions en début de grossesse (la période pendant laquelle le risque est maximal correspond au premier trimestre de la grossesse).
- Les **effets foetotoxiques** : ils se traduisent par un retentissement foetal ou néonatal à type d'atteinte de la croissance, ou de la maturation histologique ou la fonction des organes en place (la période pendant laquelle le risque est maximal débute au deuxième trimestre de la grossesse).
- Les **effets néonataux** : liés le plus souvent à des expositions survenues en fin de grossesse ou pendant l'accouchement.
- Les **effets à distance de la naissance** : ces effets délétères sont diagnostiqués chez l'enfant à distance de la naissance (par exemple : troubles cognitifs, troubles du comportement, troubles survenant à la seconde génération...). Ce risque concerne toute la grossesse (quel que soit le trimestre).

2.2 Risque lié à la prise de médicament au cours de la grossesse

2.2.1 Les 6 niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse

Six niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse, du plus restrictif au plus ouvert sont proposés (cf. figure 1) (7).

Ils résultent de l'appréciation des effets observés chez l'animal et du nombre de grossesses exposées au cours du premier trimestre sans augmentation du risque de malformation par rapport à celui observé dans la population générale :

- la contre-indication
- ne doit pas être utilisé sauf
- l'utilisation déconseillée
- à éviter par prudence
- l'utilisation envisageable
- l'utilisation possible

2.2.2 Principe de l'évaluation et les différents niveau/libellé grossesse obtenus

L'évaluation du risque du médicament lié à sa prise au cours de la grossesse repose sur l'intégration de deux types de données :

- les données observées lors des études de toxicité chez l'animal,
- les données cliniques d'observation chez les femmes exposées au cours de leur grossesse.

Elle consiste à apprécier la pertinence des effets retrouvés chez l'animal et à déterminer, si possible, le taux de malformation observé chez les femmes exposées par rapport au taux connu de malformation de la population générale.

La difficulté de cette évaluation réside dans la nécessité de prendre en compte d'autres paramètres comme des données de pharmacologie (pharmacocinétique, passage placentaire...) existantes, mais également le bénéfice thérapeutique du médicament, et l'existence d'alternatives thérapeutiques.

Données issues de femmes enceintes exposées	Données issues des études réalisées chez l'animal	
	Absence d'effet malformatif	Données non concluantes ou effet tératogène
<i>Effet tératogène ou fœtotoxique démontré</i>	Contre indiqué au cours de la grossesse Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.	Contre-indiqué au cours de la grossesse Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.
<i>Effet tératogène ou fœtotoxique supposé ou suspecté</i>	Ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si la situation clinique rend le traitement indispensable Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.	Ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si la situation clinique rend le traitement indispensable Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.
<i>Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation</i>	A éviter par prudence au cours de la grossesse	Déconseillé au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace
<i>Entre 300 et 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation</i>	Utilisation envisageable au cours de la grossesse	A éviter par prudence au cours de la grossesse
<i>Plus de 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation</i>	Utilisation possible au cours de la grossesse	Utilisation possible au cours de la grossesse

Figure 1: Six niveaux de conduite à tenir au cours de la grossesse

Source : www.ansm-sante.fr

2.3 Les essais cliniques chez la femme enceinte

Pour des raisons éthiques, les programmes d'essai clinique d'un médicament, en cours de développement, inclut rarement les femmes enceintes. Pratiquement aucune information n'est disponible sur l'efficacité et la sécurité des médicaments avant l'autorisation de mise sur le marché (8). Cependant, certains traitements pharmacologiques ne peuvent pas être interrompus pendant la grossesse. Dans la plupart des essais cliniques dans lesquels des femmes en âge de procréer sont incluses, une contraception efficace doit être utilisée. Pour cette raison, les seules données disponibles pour évaluer le risque de reproduction lorsqu'un nouveau médicament est approuvé proviennent d'études non cliniques, et bien que ces études non cliniques puissent être utiles pour prédire le risque humain, l'étendue de la prévision doit être prise avec prudence. En conséquence, de nombreux médicaments sont sujets à des contre-indications ou des mises en garde spéciales car d'une part ils n'ont pas été suffisamment étudiés pendant la grossesse, d'autre part des études chez l'animal ont révélé des effets indésirables sur le fœtus (tératogène, fœtotoxique ou autre).

Une fois qu'un produit est commercialisé, l'objectif principal de la pharmacovigilance, vis-à-vis de l'exposition des femmes enceintes, est de recueillir des informations sur l'innocuité du médicament, afin qu'une meilleure information puisse être fournie aux professionnels de santé et aux patients. Des informations sur l'exposition aux médicaments pendant la grossesse sont nécessaires pour identifier les agents nocifs pour le fœtus en développement. Inversement, les données d'exposition durant la grossesse peuvent également établir que la toxicité fœtale d'un produit est limitée.

L'utilisation de médicaments pendant la grossesse n'est pas rare. Selon les pays, il existe une grande variabilité dans la fréquence de consommation des médicaments, chez la femme enceinte. Il est également reconnu que de nombreuses grossesses ne sont pas planifiées, et que certains médicaments en vente libre sont fréquemment utilisés par les femmes en âge de procréer, en dépit du fait que les avantages et les risques sont souvent inconnus ou mal caractérisés. (9)

En pharmacologie, il est important de repérer les populations dites « sensibles » afin d'être particulièrement attentif à celles-ci quant aux effets indésirables, aux interactions et au surdosage. La femme enceinte est considérée comme une population sensible.

2.4 Tératogénicité d'un médicament

Les connaissances physiopathologiques et pharmacologiques ont conduit à abandonner la notion fortement ancrée de « barrière » placentaire protectrice au profit de celle de « zone d'échanges » entre la mère et le fœtus.

L'évaluation du risque, sa gestion et a fortiori l'appréciation du rapport bénéfice/risque, sont toujours peu aisées, en particulier dans le domaine, vaste et complexe à plus d'un titre, de la grossesse. Quelques grandes lignes directrices existent cependant avant d'envisager les informations propres à chaque molécule (10).

- Dans la population générale, environ 2 % des enfants présentent une malformation congénitale majeure dont moins de 5% sont liées à une cause médicamenteuse : même en dehors de toute prise médicamenteuse le « risque zéro » n'existe donc pas.
- Une erreur fréquente consiste à arrêter brutalement un traitement chronique ou à « sous-traiter » une femme enceinte dans l'idée de faire courir moins de risque au fœtus. Cela peut conduire à une décompensation de la pathologie avec des conséquences parfois majeures pour la mère et/ou l'enfant. Un tel risque peut être évité si un traitement efficace, adapté à la grossesse, est poursuivi.
- Aucune bonne décision ne se prend dans l'affolement. Il faut prendre le temps de bien interroger la patiente et d'aborder tous les aspects du problème : très peu de médicaments justifient d'envisager une interruption de grossesse.
- La chronologie est un des éléments les plus importants à prendre en compte dans l'appréciation d'un risque éventuel. La période d'exposition doit tenir compte de la durée d'élimination de la molécule : si la cinétique est linéaire, il faut 5 demi-vies pour éliminer 96% de la molécule du compartiment plasmatique.
- Jusqu'au 12ème jour après la conception, les échanges materno-fœtaux sont encore peu importants. On s'accorde à penser que le risque d'un retentissement d'un agent exogène sur l'embryon est faible.

- C'est au cours de la période embryonnaire (dite d'organogenèse) que les risques d'atteinte morphologique (= tératogène) sont les plus importants : du 13ème au 56ème jour après la conception. Pendant cette période, tous les organes se mettent en place selon un calendrier précis. Un médicament (ou tout autre agent exogène) ne peut plus interférer avec la mise en place d'un organe si celle-ci a déjà eu lieu.
- La période fœtale, qui débute après l'organogenèse alors que la morphogenèse est pratiquement terminée, voit la croissance, la maturation et la différenciation des différents organes s'effectuer progressivement jusqu'à l'accouchement. Durant toute cette période et particulièrement en fin de grossesse, les effets des médicaments sur le fœtus vont être de plus en plus semblables à ceux que l'on peut observer chez l'adulte (effet thérapeutique et effets secondaires), mais il n'y aura plus d'atteinte morphologique au sens strict.
- En cas de traitement maternel jusqu'à l'accouchement, à la naissance le nouveau-né est désormais seul pour éliminer le médicament présent dans son organisme, fonction que le foie et les reins maternels assuraient jusque-là. Les capacités métaboliques et excrétrices du nouveau-né sont encore faibles et la demi-vie de la plupart des molécules est bien plus longue chez lui que chez l'adulte. Le profil pharmacologique de la molécule permet, dans certains cas, d'anticiper les effets éventuels sur le nouveau-né et donc de prévoir une surveillance adaptée si nécessaire. Le choix d'un traitement en fin de grossesse doit donc être judicieusement effectué, en collaboration avec les différentes équipes médicales prenant en charge la patiente et en y associant en particulier les pédiatres de maternité.

3 L'épilepsie

3.1 Caractéristiques de la pathologie

L'épilepsie est un trouble chronique qui affecte toutes les populations du monde et les personnes de tout âge. Environ 50 millions de personnes dans le monde souffrent d'épilepsie, ce qui en fait l'une des maladies neurologiques les plus répandues dans le monde. On recense environ 430 000 personnes touchées en France. C'est une maladie qui touche tous les âges, avec une fréquence plus élevée chez les enfants et les sujets âgés. La prévalence est estimée à 33 000 patients chaque année en France, selon l' Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM)(11).

Elle est caractérisée par des crises récurrentes, qui sont de brefs épisodes de mouvements involontaires. Les crises épileptiques sont le résultat de décharges électriques excessives dans un groupe de cellules cérébrales. Elles ont des manifestations très diverses qui sont fonction de la localisation de la décharge électrique, mais aussi du caractère très localisé ou diffus de cette décharge.

Deux grands types de crise peuvent être distingués, celles pouvant impliquer une partie du corps, on parle de crises focales, ou du corps entier, il s'agit dans ce cas de crises généralisées. (12)

- Les crises focales ou partielles (13):

La décharge n'affecte qu'une partie restreinte du cerveau. Elle peut variablement activer les systèmes neuronaux de la motricité, des organisations cognitives, des émotions, des systèmes végétatifs, et même des comportements. Les symptômes sont alors fonction de la zone cérébrale touchée par la décharge : troubles du langage, troubles moteurs, sensoriels ou sensitifs, troubles de la mémoire (14)(15). Il y a autant de symptômes que de points de départ potentiels dans le cerveau. Ces crises partielles s'accompagnent ou non d'une altération de la conscience (auquel cas le patient n'est pas conscient de ce qu'il est en train de faire ou dire). Certaines de ces crises partielles peuvent évoluer vers une crise généralisée tonico-clonique (« convulsive »).

- Les crises généralisées (13):

Elles se manifestent par des signes moteurs et des troubles de la conscience. Les troubles de conscience peuvent être de durée brève (quelques secondes) et constituer le principal signe de la crise au cours d'une absence, ou plus longs (quelques minutes) et associés à des signes moteurs marqués au cours d'une crise généralisée tonico-clonique.

Les crises tonico-cloniques : les plus connues, les plus impressionnantes mais non les plus fréquentes. Elles se manifestent par des troubles de conscience avec chute, mouvements convulsifs (secousses bilatérales, synchrones, intenses, s'espçant progressivement), morsure éventuelle de la langue.

Les absences : Elles se manifestent par une brève rupture de contact (quelques secondes) avec arrêt de l'activité en cours, se traduisant par une immobilité et une fixité du regard. Elles touchent plutôt l'enfant ou l'adolescent qui ne se rend compte de rien et n'en garde aucun souvenir.

Différentes parties du cerveau peuvent être le site de ces décharges.

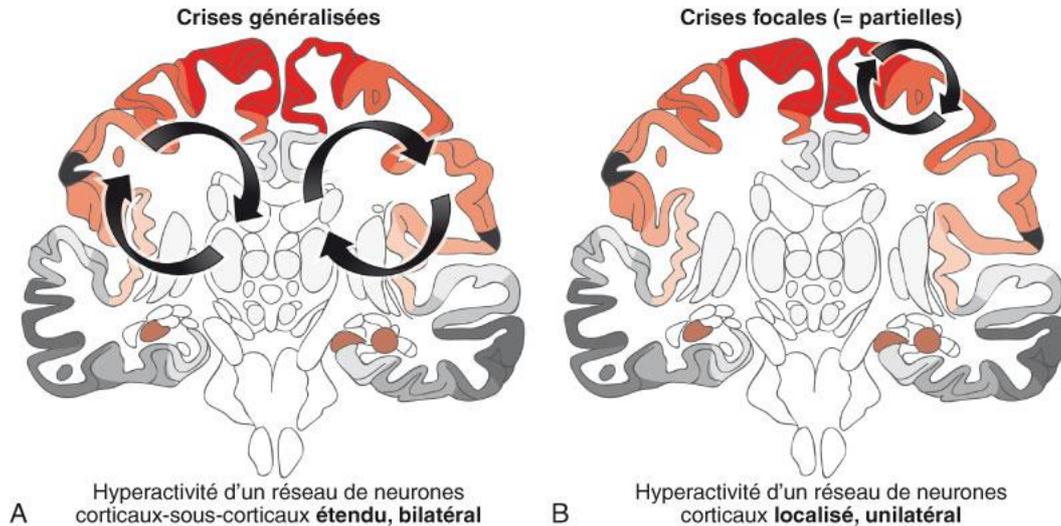


Figure 2 : Les crises épileptiques sont dites « généralisées » ou « focales »

Source : <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/epilepsies-lenfant-ladulte>

3.2 Physiopathologie

À l'échelle du neurone (15), la crise épileptique correspond à la survenue transitoire de signes et/ou de symptômes dus à une activité neuronale cérébrale intense (hyperexcitabilité) et anormalement synchrone dans les réseaux neuronaux impliqués.

Les mécanismes de la survenue d'une crise épileptique correspondent à une rupture d'équilibre à plusieurs niveaux (16)(17):

- Au niveau membranaire : l'activation de canaux ioniques voltage-dépendants ;
- Au niveau synaptique : déséquilibre entre systèmes inhibiteurs GABAergiques et systèmes excitateurs glutamatergiques, avec perturbation possible des systèmes neuromodulateurs ;

Le taux de GABA (neurotransmetteur inhibiteur) au niveau synaptique est inférieur au taux habituel, tandis que celui du glutamate (excitateur) est anormalement élevé.

- Au niveau environnemental périneuronal intéressant les contacts interneuronaux, le couple glie-neurone, la barrière hématoencéphalique.

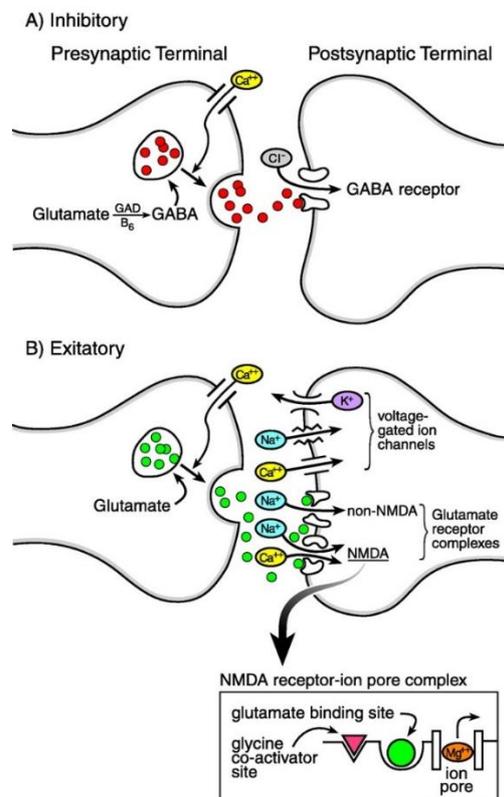


Figure 3 : Transmission synaptique lors d'une crise épileptique

Source: Stafstrom CE. The pathophysiology of epileptic seizures: a primer for pediatricians. *Pediatr Rev.* 1998 Oct;19(10):342-51.

Pendant longtemps, l'épilepsie était considérée comme le fruit du déséquilibre entre les deux neurotransmetteurs : GABA et glutamate. Aujourd'hui, cette seule hypothèse ne suffit plus : d'autres voies cellulaires sont incriminées dans la genèse des crises. C'est notamment le cas dans certaines épilepsies d'origine génétique, pour lesquelles la mutation de gènes codant pour des protéines présentes à la surface des neurones et impliquées dans la transmission nerveuse a été identifiée (1).

Par ailleurs, l'embrasement électrique (ou kindling) associé aux crises favoriserait la pérennisation de l'épilepsie grâce à l'activation de certains récepteurs à l'acide glutamique (récepteurs NMDA), capables de se réactiver ultérieurement plus facilement. Ce modèle de stimulation répétée a été étudié chez le rongeur au niveau de l'amygdale : une stimulation faible mais quotidienne ne provoquant pas de réaction cérébrale finirait par entraîner l'apparition de véritables crises (18).

La prolongation de crises épileptiques pourrait également résulter de mécanismes endogènes protecteurs et de phénomènes réactionnels en cascade modifiant la plasticité neuronale. Dans ce cadre, l'activation des différents récepteurs glutamatergiques et l'accumulation intraneuronale de calcium occupent une place primordiale (16).

Ainsi, réduire les épilepsies à un dysfonctionnement d'un neurotransmetteur ou d'un canal ionique est sans doute simpliste : c'est en général un réseau complexe qui est modifié par la maladie.

3.3 Traitements

La prise en charge de l'épilepsie va avoir pour but de supprimer les crises chez le patient. Outre les traitements médicamenteux, il est possible d'avoir recours à la chirurgie. Ce traitement demeure extrêmement limité et s'adresse uniquement aux patients qui ont une épilepsie partielle pharmaco-résistante. Le foyer épileptogène doit être localisé afin de ne créer aucun déficit fonctionnel (troubles du langage ou troubles de la mémoire).

Les médicaments antiépileptiques sont des molécules qui réduisent le risque de récurrence des crises ou qui permettent de contrôler totalement les crises. Ils n'agissent pas sur la cause de l'épilepsie (13). Chez environ 70 % des personnes souffrant d'épilepsie, les crises peuvent être contrôlées, la plupart du temps avec un seul médicament antiépileptique.

Les mécanismes d'action supposés des antiépileptiques sont les suivants (12) :

- renforcer l'inhibition synaptique (gabaergique) ;
- diminuer l'excitation synaptique (glutamatergique) ;
- stabiliser les membranes cellulaires (blocages des canaux à Na⁺ ou Ca²⁺ voltages-dépendants).

D'après le Vidal (19), la stratégie thérapeutique de prise en charge de l'épilepsie chez l'adulte est la suivante :

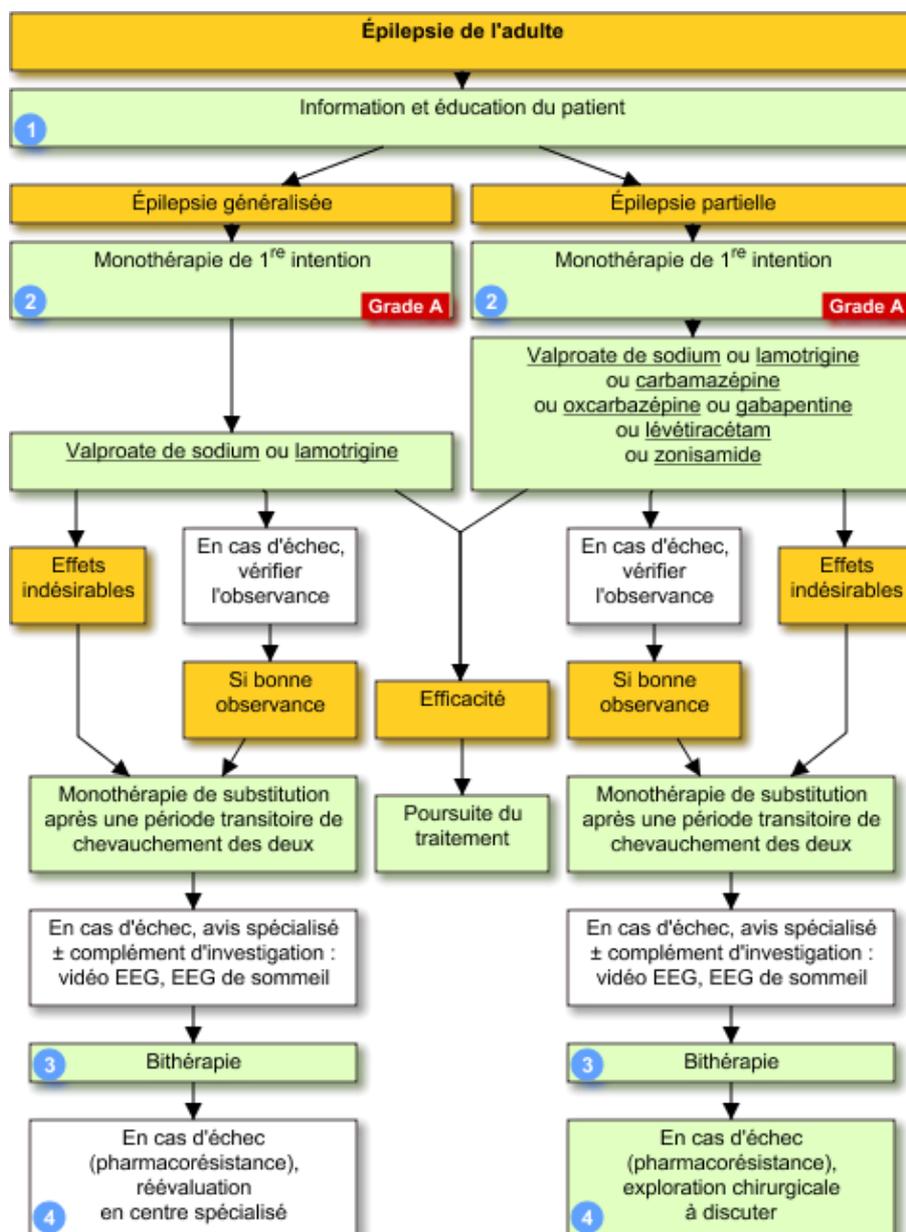


Figure 4 : Recommandations pour la prise en charge de l'épilepsie chez l'adulte

Source : www.vidal.fr

Ces recommandations sont soutenues par le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) et également confirmées dans la revue menée par Nevitt SJ et al. (20) En effet, dans cette dernière, la carbamazépine ou la lamotrigine sont recommandées pour les adultes et les enfants, en première intention pour les patients souffrant de crises partielles récemment diagnostiquées. Le valproate est recommandé pour les patients atteints de crises tonico-cloniques généralisées nouvellement diagnostiquées.

4.2 Mécanisme d'action

L'acide valproïque appartient à la famille des dérivés d'acides gras. Il a un profil pharmacologique suggérant une activité contre tous les types de crises d'épilepsie. Le mécanisme d'action du Valproate est complexe et n'est pas exactement connu. On pense principalement que l'acide valproïque permet d'améliorer la neurotransmission GABAergique centrale. Il existe également des preuves que l'acide valproïque inhibe la neurotransmission médiée par les acides aminés excitateurs (23). L'efficacité clinique de l'acide valproïque contre les crises d'absence peut s'expliquer par l'inhibition de la libération d'acide γ -hydroxybutyrique (GHB), tandis que son efficacité contre les crises généralisées tonico-cloniques peut résulter d'une réduction de la transmission neuronale répétitive soutenue (24).

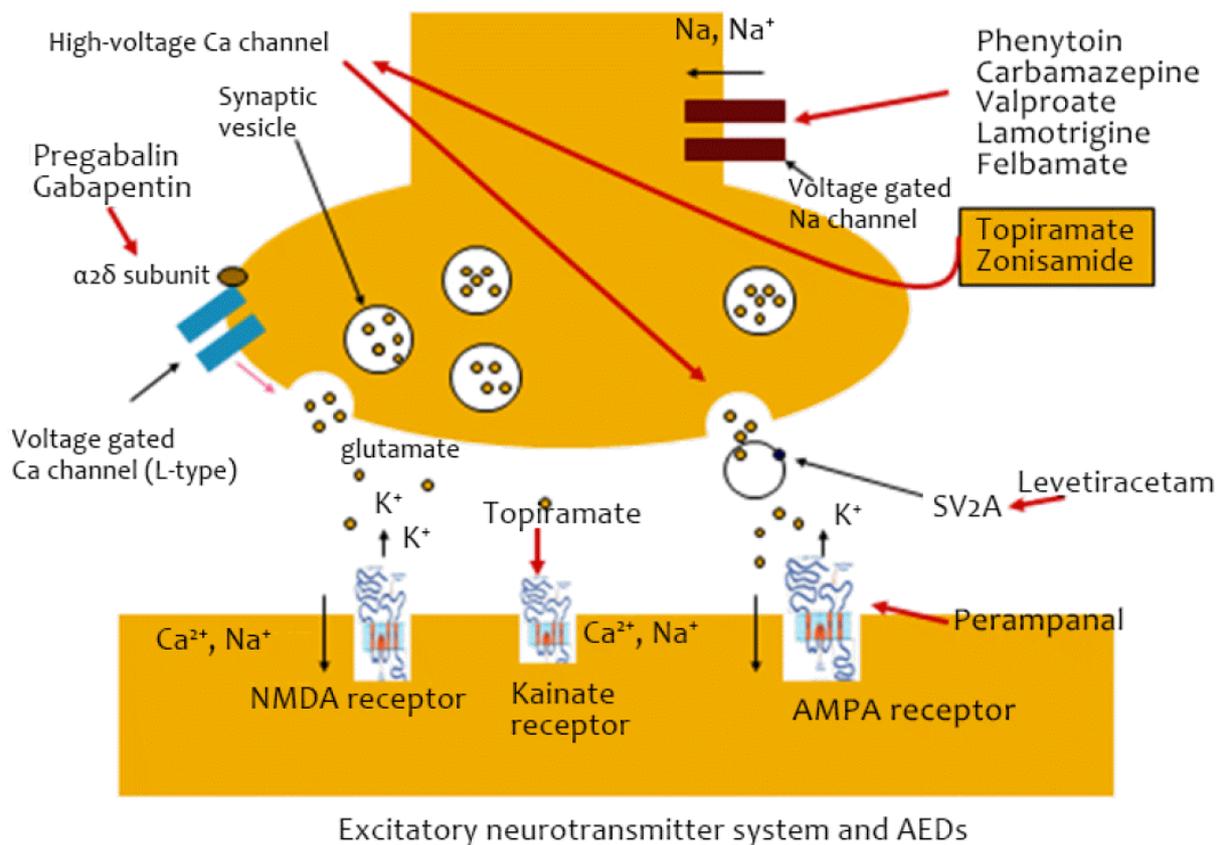


Figure 6 : Mécanismes d'action de différents antiépileptiques, incluant le valproate

Source : Lee SK. Old versus New: Why Do We Need New Antiepileptic Drugs? *J Epilepsy Res.* 2014 Dec 31;4(2):39-44

4.3 Efficacité

Le valproate fait partie des médicaments de choix pour traiter les différentes formes de crises d'épilepsie : les crises partielles, les crises tonico-cloniques généralisées primaires, les crises d'absence et les crises myocloniques. C'est aussi un médicament de choix dans les syndromes épileptiques tels que le syndrome de Lennox-Gastaut en raison de son large spectre thérapeutique. Il est également utilisé dans les crises tonico-atoniques et les spasmes infantiles (23).

Le valproate de sodium peut également être prescrit chez la femme en âge de procréer. La gestion de l'épilepsie pendant la grossesse est particulièrement difficile car toute évaluation des risques et des avantages doit tenir compte non seulement des besoins de la femme atteinte d'épilepsie, mais aussi des effets indésirables potentiels sur l'embryon et le fœtus. Plus précisément, les risques pour le nourrisson après exposition de la mère aux médicaments antiépileptiques doivent être contrebalancés par les risques fœtaux et maternels découlant des crises incontrôlées. L'épilepsie est une maladie grave et les crises peuvent avoir des effets profonds sur la santé maternelle (25).

5 Epilepsie et grossesse

L'épilepsie est ainsi une pathologie qui touche une large partie de la population, et donc une proportion importante de femmes épileptiques, désireuses d'avoir un enfant. En effet, il est estimé qu'en France, environ 1 femme sur 200 en âge de procréer est atteinte d'épilepsie (26). Dans une très grande majorité des cas, elles sont traitées par des antiépileptiques.

5.1 Fréquence des crises épileptiques durant la grossesse

L'influence de la grossesse sur l'épilepsie reste cependant une des problématiques importantes, liée à cette pathologie. En effet, selon l'Association Américaine de Neurologie ainsi que le groupe d'étude EURAP (Registre international sur les antiépileptiques et la grossesse) (27), les études menées afin d'évaluer la fréquence des crises durant cette période sont associées à certains biais méthodologiques.

Dans la majorité des cas, le nombre des crises pendant la grossesse a été comparé au nombre de crises pendant la période pré-gestationnelle chez la même patiente. Cependant il faut considérer deux éléments importants. Durant la grossesse, le nombre des crises était souvent recueilli de manière prospective, alors que pendant la période de référence pré-gestationnelle, ce recueil était effectué de manière rétrospective.

Si l'on considère les modalités de l'étude rétrospective, un biais de sélection pourrait demeurer du fait que les médecins savent toujours s'il y a eu exposition et maladie chez les participants quand ils commencent l'étude. Par ailleurs, le suivi des femmes épileptiques étant potentiellement plus encadré pendant la grossesse, il pourrait également exister un biais de rappel, car tous les événements examinés dans ces études sont des événements passés.

Divers facteurs ont cependant été identifiés comme pouvant avoir une influence potentielle sur la fréquence des crises durant la grossesse. Selon Harden (28), l'absence de convulsion avant la grossesse est probablement associée à un taux élevé d'absence de crises pendant la grossesse.

D'après Battino (25), bien qu'une proportion importante de femmes épileptiques ne présente pas de crises épileptiques pendant leur grossesse, une approche proactive doit être menée pour ajuster la dose des antiépileptiques, en particulier chez les femmes qui présentent des crises

épileptiques durant le premier trimestre de grossesse et pour celles exposées à la lamotrigine, pour qui le risque est plus élevé.

Les concentrations plasmatiques élevées d'œstrogènes chez la femme enceinte, augmentent la fonction des cytochromes P450. Ces derniers sont responsables du métabolisme de la plupart des antiépileptiques. Ainsi, les concentrations en antiépileptiques seront plus faibles si la posologie n'est pas adaptée (29). Un mauvais contrôle des concentrations plasmatiques pourrait donc être responsable d'une augmentation des crises chez la femme enceinte.

5.2 Effets de la crise épileptique sur le fœtus

Une crise épileptique peut être responsable d'une profonde altération de l'équilibre acide-base chez le sujet épileptique. Ainsi, ces changements de l'équilibre acido-basique chez la femme enceinte ont probablement un impact rapide sur l'équilibre acide-base chez le fœtus. Teramo (30) décrit des altérations de la fréquence cardiaque fœtale, enregistrées au cours du travail lors d'une crise maternelle, suggérant une acidose. Ces changements métaboliques ont certainement une répercussion fœtale pouvant se produire lors d'une crise épileptique.

Lorsque la toute première crise épileptique survient pendant la grossesse, celle-ci a lieu dans la majorité des cas, en milieu et en fin de grossesse. Au cours des derniers mois, il a été rapporté des détresses respiratoires chez le fœtus n'ayant pas provoqués de complications majeures (31).

Cependant, au cours du premier trimestre, il a été rapporté que les crises épileptiques ont pu être responsables de complications graves : avortement provoqué par disparition de la fréquence cardiaque fœtale, hypoxie. Il est ainsi suggéré qu'il existe un risque de fausses couches légèrement plus élevé chez les patientes épileptiques et semble le plus souvent associé à des crises généralisées (32)(31).

Par ailleurs, concernant les crises tonico-cloniques maternelles, il n'a pas été rapporté d'association avec la survenue de malformations chez le fœtus (33).

5.3 Complications durant la grossesse et l'accouchement

Il a été mis en évidence que les contractions et l'accouchement sont associés à un risque important de survenue de crise. La probabilité de présenter une crise serait multipliée par 9 durant le travail et l'accouchement par rapport au reste de la grossesse (34).

Selon l'Académie Américaine de Neurologie (28), les données sont les suivantes :

- Un risque significativement augmenté du taux de césariennes est exclu.
- Il n'existe pas d'argument suffisant pour affirmer ou réfuter un risque plus élevé de prééclampsie et d'hypertension induite par la grossesse.
- Il n'y a pas de risque de menace ni d'accouchement prématuré chez les femmes prenant des antiépileptiques. Cependant il reste possible que ce risque soit élevé en cas de tabagisme associé.
- Il n'y a pas de risque élevé de saignement en fin de grossesse
- Les données ne sont pas pour l'instant suffisantes pour affirmer ou infirmer un risque d'avortement spontané augmenté en cas de sous antiépileptique.

6 Conséquences de l'exposition in utero au valproate

Les effets tératogènes du valproate impliquent :

- une mère épileptique, traitée par valproate
- et une grossesse, avec un ou plusieurs fœtus « exposés », qui peuvent développer des atteintes variables. L'atteinte peut faire l'objet de manifestations in utero, post-natales, précoces ou tardives.

Le diagnostic repose sur l'exposition maternelle au Valproate associée à la présence, chez l'enfant ou l'adulte, de critères morphologiques, de malformations ou anomalies somatiques, de pathologies neuro- développementales.

La diversité et la sévérité du retentissement sont en partie liées aux doses du traitement maternel, aux autres médicaments éventuels et à des comorbidités (35).

Ainsi, l'exposition de l'embryon et du fœtus in utero au valproate, peut être responsable de 5 types de troubles du développement observés chez l'enfant, mais aussi chez l'adulte. Il existe un effet dose et une potentialisation si plusieurs anticonvulsivants sont associés.

6.1 Au cours de la grossesse et à la naissance

Le valproate peut être responsable de troubles de la croissance fœtale, notamment de retards de croissance intrautérin (RCIU). Le premier cas rapporté de nourrisson, présentant des anomalies congénitales après exposition au valproate durant la grossesse, est apparu en 1980 (36). Depuis ce cas, un nombre important d'études et de cas de RCIU ont été rapportés avec le valproate, en monothérapie ou associé à d'autres traitements (37)(38)(39).

Il existe également un risque de syndrome de sevrage chez le nouveau-né (40)(41). Les symptômes associés (irritabilité, hypotonie, convulsions, difficultés d'alimentation) apparaissent dans les 12 à 48 premières heures et semblent être corrélés à la dose (42)(43).

6.2 Un risque malformatif élevé chez les enfants

Le risque malformatif chez les enfants exposés in utero au valproate est d'environ 10%. Si l'on considère toutes malformations congénitales majeures, le risque avec le valproate est 2 à 7 fois supérieur, comparé à un autre antiépileptique (carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne et phenobarbital) et 3 à 4 fois supérieur au risque de la population générale. Le risque est également majoré par l'association à d'autres antiépileptiques, voire à d'autres traitements. Un lien dose/effet a clairement été démontré (44). Aucune dose sans effet n'a été déterminée et le risque malformatif existe pour de faibles doses.

Ainsi d'après le Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Ouest (35), le taux de malformations pour des doses journalières inférieures à 700 mg est estimé à 5,6 %. Ce taux passe à 10,4 % pour des doses comprises entre 700 et 1500 mg/j et à 24,2 % pour des doses supérieures à 1500 mg/j.

Les principales malformations associées à l'exposition au Valproate in utero sont :

- **les anomalies du tube neural (spina bifida) (45)(46),**

Les anomalies de fermeture du tube neural ont une incidence de 2-3% chez les enfants exposés in utero au Valproate versus 0,1 % dans la population générale (44). La période à risque de fermeture du tube neural se situe entre la 4^{ème} et la 6^{ème} semaines d'aménorrhée (47).

- **les cardiopathies (48)(49)**

Concernant les malformations cardiaques, la période à risque se situe entre la 4^{ème} et la 9^{ème} semaine d'aménorrhée. Le risque de cardiopathie est 2 à 3 fois supérieur par rapport à la population générale.

Ces malformations peuvent concerner les communications interventriculaires ou interauriculaires, des sténoses aortiques ou pulmonaires ou encore des persistances au niveau du canal artériel (35).

- **les fentes palatines (50)(51),**

Ce sont des embryopathies de type fissuraire. Elles atteignent la lèvre supérieure, le seuil nasal, l'arcade alvéolaire, le palais osseux et le voile musculaire du palais.

Des malformations plus rares telles que les craniosténoses (soudure prématurée des sutures) dont la période à risque se situe a priori durant toute la grossesse, les omphalocèles et atteintes oculaires.

Les malformations les plus sévères peuvent être dépistées in utero.

6.3 La dysmorphie

La dysmorphie faciale est presque toujours présente, mais peut avoir des manifestations très diverses. Elle peut toucher les sourcils, les narines, les oreilles, etc. Elle est parfois facile à reconnaître ou plus délicate à décrire (35).

La dysmorphie est généralement dépistée durant l'enfance, chez les enfants de 1 à 5 ans. Sa persistance à l'âge adulte n'est pas systématique, elle peut s'atténuer à partir de l'adolescence. Cependant dans certains cas, la dysmorphie peut avoir une évolution plus sévère avec une aggravation des signes cliniques.

On peut également noter qu'il existe une variabilité des manifestations morphologiques au sein d'une même famille, pour des fœtus exposés aux mêmes doses.

6.4 Les troubles neurodéveloppementaux

Le risque de troubles neurodéveloppementaux semble dose-dépendant mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose excluant ce risque. La période à risque pourrait concerner toute la grossesse (52).

Ces troubles sont observés dans 30 à 40 % des cas et peuvent se manifester dès la petite enfance. Il s'agit de troubles du langage, de troubles moteurs, de troubles spécifiques des apprentissages et de troubles du comportement et des interactions sociales. Il existe également un risque de troubles sévères du développement comportant des troubles du spectre autistique et d'autres troubles du comportement atypiques.

- **La déficience intellectuelle**

D'après plusieurs études, l'exposition in utero au valproate peut être responsable d'une déficience intellectuelle chez ces enfants. En effet, d'après Meador, il existe une augmentation

significative de retard mental chez les enfants exposés au valproate (53). Une étude chez des enfants de moins de 6 ans a également montré que le quotient intellectuel, chez ces enfants, est en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques (54).

La FDA (Food and Drug Administration) rappelle également que plusieurs études épidémiologiques confirment que les résultats de tests cognitifs chez les enfants exposés in utero au valproate sont plus faibles que chez les enfants non exposés (55).

Bien que le rôle des facteurs confondants ne puisse être exclu, il est prouvé que cette diminution de QI (quotient intellectuel) observée chez les enfants exposés in utero est indépendante du QI maternel.

Le QI est le principal critère utilisé afin d'étudier la possibilité de déficience intellectuelle. Cependant d'autres critères ont également été étudiés comme l'impact sur les fonctions exécutives, mnésiques et l'augmentation de la fréquence de recours au soutien scolaire et à la rééducation orthophonique (44).

- Les troubles envahissants du développement : Autisme, syndrome d'Asperger

L'autisme regroupe différents troubles, notamment des troubles des interactions sociales, des troubles de la communication verbale ainsi que des gestes répétitifs et comportements stéréotypés. Le diagnostic de syndrome d'Asperger se distingue du diagnostic d'autisme du fait que le développement du langage n'est pas affecté et que la personne ne présente pas de retard mental (56).

Ainsi, il existe une augmentation de la prévalence des troubles autistiques chez les enfants exposés in utero au valproate, comparés à ceux exposés à d'autres antiépileptiques ou non exposés (57). Les données sur l'évolution de ces troubles à long terme sont limitées. Les données disponibles montrent que les enfants exposés in utero au valproate ont un risque accru de présenter des troubles envahissants du développement. Le risque de développer de tels troubles est de l'ordre de 3 pour les syndromes appartenant au spectre de l'autisme et de l'ordre de 5 pour les autismes infantiles, par rapport à celui des populations témoins (52).

- **Un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité**

Des données limitées à ce jour suggèrent que les enfants exposés in utero au valproate sont plus susceptibles de développer des symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (58).

6.5 Des maladies ou symptômes organiques évolutifs

D'autres pathologies peuvent être associées aux signes et symptômes caractéristiques de l'embryofœtopathie au valproate telles que :

- Des hernies inguinales et ombilicales, trachéomalacie (59)(40)(60);
- Des troubles musculo-squelettiques (40)(59)(61);
- Des infections ORL fréquentes dans la petite enfance (par exemple otites séro-muqueuses et rhinosinusites à répétition) (35).

7 Stratégie thérapeutique

Le valproate est recommandé comme traitement de première intention dans les différentes formes cliniques d'épilepsie, selon les recommandations du *National Clinical Guideline Centre* (NICE) au Royaume-Uni (62). Dans tous les cas, il faut « prendre conscience du risque tératogène du valproate » et « discuter avec les femmes et les filles en âge de procréer (y compris les jeunes filles susceptibles d'avoir besoin d'un traitement) et leurs parents et/ou soignants ». Le risque de malformations et d'éventuelles altérations neurodéveloppementales chez l'enfant à naître doit également être discuté.

En ce qui concerne les alternatives de traitement, si le patient a déjà été traité avec un autre médicament, il est probable qu'il ait été interrompu par manque d'efficacité ou de tolérance. Il ne constitue donc pas une réelle alternative dans ces cas.

Si le patient est en polythérapie, l'élimination du valproate de l'association réduit l'efficacité qui doit être compensée (ces patients ont probablement échoué en monothérapie dans le passé et présentent déjà le risque le plus élevé pendant la grossesse). Il est possible d'augmenter les doses des autres molécules ou de remplacer le valproate par un autre médicament, avec les mêmes limitations que celles mentionnées ci-dessus.

Dans l'ensemble, le remplacement du valproate pendant la grossesse par un autre traitement est souvent une question complexe et, dans certains cas, s'avère impossible sans compromettre le rapport bénéfice/risque individuel. Le principal critère de choix semble être l'état clinique.

7.1 Recommandations

D'après le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT)(63) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) (52), les recommandations sont les suivantes :

- Chez la femme en âge de procréer

Il est préférable de prescrire un autre antiépileptique que l'acide valproïque. Chez la femme jeune, il faut s'assurer qu'il n'y a pas de grossesse en cours et qu'une méthode de contraception efficace est utilisée.

- En prévision d'une grossesse

Il est souhaitable de prévoir une consultation préconceptionnelle. L'objectif essentiel qui doit guider la prise en charge d'une femme enceinte épileptique est le maintien d'un traitement antiépileptique efficace tout au long de la grossesse. Il faut envisager l'arrêt de l'acide valproïque avant la conception et son relais par un autre antiépileptique. Si, après avis du spécialiste, l'acide valproïque est la seule option thérapeutique car son interruption risque de compromettre gravement l'équilibre maternel et qu'il n'existe aucune alternative acceptable, la poursuite du traitement n'est envisageable que sous réserve du maintien de posologies les plus faibles possibles.

- Pour le traitement d'une femme enceinte

Compte tenu des risques de l'acide valproïque en cours de grossesse, un autre anticonvulsivant chez la femme enceinte est à instaurer quel que soit l'âge de la grossesse. En dernier recours, l'utilisation de l'acide valproïque ne sera envisagée qu'à la plus faible posologie possible. 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 pourra être privilégiée.

- Si la découverte de la grossesse a lieu pendant le traitement

Il ne faut pas arrêter le traitement sans un avis spécialisé. Compte tenu des risques de l'acide valproïque en cours de grossesse, un changement de traitement chez la femme enceinte est à prévoir quel que soit l'âge de la grossesse. En dernier recours, l'utilisation de l'acide valproïque ne sera envisagée qu'à la plus faible posologie possible.

En cas d'exposition à l'acide valproïque au 1er trimestre de la grossesse, la surveillance prénatale sera orientée sur le tube neural, le cœur, la face, le crâne, les reins, les organes génitaux externes et le squelette. En cas d'exposition après le 1er trimestre, la surveillance prénatale sera orientée sur le crâne.

- Si l'acide valproïque est poursuivi jusqu'à l'accouchement

Un bilan d'hémostase sera nécessaire chez la mère avant l'accouchement (plaquettes, fibrinogène, TCA, temps de saignement).

L'équipe de la maternité devra également être informée du traitement maternel pour lui

permettre d'adapter l'accueil du nouveau-né (fibrinogène, plaquettes et glycémie). De plus, une surveillance prénatale spécialisée sera instaurée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres anomalies.

7.2 Alternatives thérapeutiques au valproate chez la femme enceinte

○ Lamotrigine

L'anticonvulsivant qui soulève le moins d'inquiétude chez la femme enceinte à ce jour est la lamotrigine. Les données sont très nombreuses et rassurantes concernant l'aspect malformatif et le développement psychomoteur (64).

○ Lévétiracétam

Les données sont également rassurantes pour les aspects malformatifs et psychomoteurs. L'utilisation du lévétiracétam est possible quel que soit le terme de la grossesse. (65)

○ Phénytoïne

Les données récentes très nombreuses écartent le risque malformatif évoqué par les études anciennes et les données sur le développement psychomoteur sont rassurantes. L'utilisation de la phénytoïne est possible quel que soit le terme de la grossesse. (66)

Dans l'espèce humaine, un syndrome particulier, dont ni la réalité ni la fréquence ne sont clairement établies à l'heure actuelle, a été évoqué pour la prise d'hydantoïnes au premier trimestre : anomalies craniofaciales, hypoplasie des phalanges distales, retard de croissance intra-utérin, retard psychomoteur. En tout état de cause, le risque tératogène lors d'une exposition au premier trimestre, s'il existe, apparaît faible.

○ Oxcarbazepine

Les données sont très nombreuses et rassurantes pour l'aspect malformatif, mais il n'y a pas encore de données sur le développement psychomoteur. (67)

L'oxcarbazepine est tératogène chez le rat à la plus haute dose testée.

Les anticonvulsivants suivants peuvent être prescrits en cours de grossesse, mais leur évaluation conduit à les proposer après la lamotrigine, le lévétiracétam, la phénytoïne et l'oxcarbazépine:

- Gabapentine

Les données sont nombreuses et rassurantes pour l'aspect malformatif, mais aucune donnée n'est disponible sur le développement psychomoteur. La gabapentine n'est pas tératogène chez l'animal. (68)

- Carbamazépine

Une augmentation de la fréquence globale des malformations a été montrée, notamment des spina bifida. (69)

La carbamazépine entraîne un risque de malformations 2 à 3 fois supérieur à celui de la population générale qui est de 2-3 %. Les malformations le plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (0,5 à 1 %), des fentes faciales, des malformations cardiaques et des hypospadias. L'association avec d'autres anticonvulsivants est un facteur de risque important dans l'apparition de ces malformations. En cas de désir de grossesse, une consultation pré-conceptionnelle est conseillée.

Les benzodiazépines à visée antiépileptique sont utilisables en cours de grossesse : clonazépan et clobazam

Si les options précédentes ne conviennent pas et que l'interruption des antiépileptiques suivants est impossible car elle risque de compromettre gravement l'équilibre maternel, leur utilisation est envisageable en cours de grossesse :

- Topiramate
- Ethosuximide,
- Felbamate,
- Phénobarbital
- Prégabaline
- Tiagabine
- Vigabatrin
- Zonisamide

8 Mesures de minimisation des risques

8.1 Le plan de gestion de risques

L'objectif global de la gestion des risques est de faire en sorte que les bénéfices associés à un médicament dépassent les risques. Le plan de gestion des risques (PGR) est un document sous la responsabilité du laboratoire qui va permettre la planification des risques tout au long du cycle de vie d'un médicament. (70)

Le système de gestion des risques doit être proportionné aux risques identifiés et aux risques potentiels du médicament, ainsi qu'à la nécessité de disposer de données de pharmacovigilance.

Un médicament est associé à des effets indésirables, qui varieront en termes de gravité, de probabilité d'occurrence, d'effet sur les patients et d'impact sur la santé publique. Dans le cas du valproate, certains des effets indésirables et des risques n'étaient pas identifiés au moment de l'autorisation de mise sur le marché. Après la découverte et la connaissance des risques associés à son administration chez la femme enceinte, le profil de sécurité du valproate a évolué et le PGR a été mis à jour afin de prendre en considération toutes les informations disponibles sur la molécule.

L'objectif d'un plan de gestion des risques est de documenter le système de gestion des risques jugé nécessaire pour identifier, caractériser et minimiser les risques importants d'un médicament. Il contient les parties suivantes :

1. l'identification ou la caractérisation du profil de sécurité du médicament, en mettant l'accent sur les risques potentiels identifiés et importants, et les informations manquantes, ainsi que sur les questions de sécurité qui doivent être gérées de manière proactive ou qui ont été identifiés auparavant,
2. la planification des activités de pharmacovigilance en vue de caractériser et de quantifier les risques cliniquement pertinents et d'identifier de nouveaux effets indésirables,
3. la planification et la mise en œuvre de mesures de minimisation des risques, y compris l'évaluation de l'efficacité de ces activités.

Les mesures de minimisation des risques du valproate vont être détaillées et vont permettre de comprendre la suite des étapes de caractérisation des risques.

8.2 Arbitrage européen

Face aux informations ayant émergé concernant la sécurité du valproate, l'ANSM a saisi l'EMA pour restreindre son utilisation et prendre des mesures de minimisation des risques, via des arbitrages européens.

Il est à noter que cette partie traitera des mesures de minimisation des risques du valproate, chez la femme en âge de procréer, dans sa globalité. Cette revue s'applique à l'épilepsie mais également aux troubles bipolaires pour lesquels le valproate est également recommandé en première intention, dans la prise en charge de la manie aiguë. Les troubles bipolaires sont des troubles psychiatriques récidivants sévères qui, non traités, peuvent entraîner de graves préjudices sociaux, une invalidité et des changements neurotrophiques au niveau du cerveau. Ainsi, la problématique liée à l'exposition in utero au valproate s'applique également aux femmes en âge de procréer souffrant de troubles bipolaires.

8.2.1 Premier arbitrage européen

En octobre 2013, de nouvelles informations concernant la sécurité du valproate ont émergé. Le Comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) a ainsi mis en place une procédure afin d'évaluer les risques associés à ce dernier. A la suite de cette évaluation en 2014, il a été considéré que l'exposition intra-utérine au valproate était associée à une augmentation du risque de troubles neuro-développementaux et de malformations congénitales chez l'enfant à naître. Étant donné que le valproate peut représenter la seule solution thérapeutique dans certaines formes d'épilepsie, le PRAC a conclu au besoin de mettre en place des mesures de minimisation du risque. (71)

Ces mesures concernent principalement des modifications de l'information produit et une communication directe avec les professionnels de santé. Les documents de minimisation de risque étaient les suivants :

- Brochure patiente
- Formulaire d'accord de soin
- Guide pour les prescripteurs

Les professionnels de santé ciblés sont principalement ceux susceptibles de prendre en charge une patiente épileptique ou présentant des troubles bipolaires : les neurologues, les psychiatres, mais également la prise en charge d'une potentielle grossesse : les médecins généralistes, les obstétriciens et gynécologues, les centres de planning familial, les sage femmes et tous les professionnels de santé qui interviennent dans la dispensation et la promotion du médicament comme les pharmaciens et les visiteurs médicaux.

Le valproate ne peut être prescrit chez la femme enceinte ou en âge de procréer uniquement si la patiente présente une intolérance ou un échec aux autres traitements recommandés et si elle possède une contraception efficace. La prescription doit obligatoirement être faite par un spécialiste.

8.2.1.1 Une brochure patiente

Le PRAC a recommandé de développer **une brochure patiente** destinée aux femmes, en âge de procréer et recevant du valproate. La brochure devrait fournir des informations sur les risques pour l'enfant à naître dus à l'exposition in utero au valproate et aux substances apparentées (cf. Annexe 1 : Brochure d'information à l'attention de la patiente et/ou de son représentant).

Afin de fournir des informations adéquates, il convient de les adapter aux différentes situations de la vie d'une femme : la première prescription, les femmes poursuivant un traitement par valproate et ne souhaitant pas avoir d'enfant, les femmes en âge de procréer, les femmes enceintes (grossesse non planifiée) tout en poursuivant le traitement par valproate.

8.2.1.2 Formulaire d'accord de soin

Le PRAC a recommandé la création d'un **formulaire d'information** sur les risques. Ce formulaire doit inclure une liste de contrôle que doivent effectuer les prescripteurs (cf. Annexe 2 : Formulaire d'accord de soins - Traitement des patientes par valproate).

Un formulaire d'information a également été créé à destination des patients et des soignants. Ces contrôles doivent être effectués quel que soit l'indication du valproate. Le document doit être signé par le prescripteur et par la patiente ou le soignant.

8.2.1.1 Un guide pour les prescripteurs

Le PRAC a recommandé l'élaboration d'un **guide pour les prescripteurs** afin de s'assurer que les prescripteurs du valproate soient conscients des risques associés à l'utilisation de ce produit chez les filles, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes (cf. Annexe 3 : Médicaments contenant du valproate et dérivés – Guide à destination des médecins prescripteurs)

Ce guide devrait permettre aux prescripteurs de se familiariser avec les données les plus récentes sur les troubles du développement chez l'enfant exposé. En outre, le guide devrait familiariser les prescripteurs avec les mesures clés à prendre, pour atténuer les risques associés à l'utilisation du valproate chez les femmes exposées en utilisant le livret patient et le formulaire d'information sur les risques.

Le guide pour les prescripteurs et le résumé des caractéristiques du produit doivent être utilisés conjointement.

8.2.2 Deuxième arbitrage européen

En 2018, l'agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency*, EMA) partage de nouvelles mesures à mettre en place concernant l'exposition au valproate pendant la grossesse. (72) Ces nouvelles mesures visent à renforcer la réduction du risque et comprennent notamment la mise en place d'un avertissement visuel grâce à l'utilisation de **pictogrammes** et d'une **carte patiente**.

Le valproate est désormais contre-indiqué pendant la grossesse chez la femme enceinte pour la prise en charge de la migraine et du trouble bipolaire et dans l'épilepsie, si un autre traitement s'est avéré efficace.

Parallèlement, des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer la nature et l'étendue des risques liés au valproate. Une surveillance continue de la molécule doit être menée pour caractériser les effets à long terme des grossesses affectées. Ces activités de pharmacovigilance permettront de qualifier de nouveau le rapport bénéfice/risque du valproate.

8.2.2.1 Information et sensibilisation des professionnels de santé et des patients

Des mesures éducatives sont nécessaires afin de garantir que les professionnels de santé et les patients soient informés des risques associés au valproate, chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer. En plus de ces mesures éducatives, il est primordial de tenir compte des mesures nécessaires pour minimiser le risque.

Les médicaments à base de valproate sont donc désormais contre-indiqués, c'est-à-dire qu'ils ne doivent pas être utilisés chez les filles et les femmes capables d'avoir des enfants, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique. Sa prescription est subordonnée aux conditions d'un **programme de prévention de la grossesse**, aussi appelé « *pregnancy prevention program* ». Parmi ces conditions, le prescripteur doit s'assurer que :

- les situations individuelles sont évaluées au cas par cas, en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir son engagement, de discuter des options thérapeutiques et de s'assurer qu'elle a compris les risques et les mesures nécessaires pour réduire ces risques,
- le risque de survenue de grossesse est évalué chez toutes les patientes de sexe féminin,
- la patiente a bien compris et pris conscience des risques de malformations congénitales

et de troubles neuro-développementaux, y compris l'ampleur de ces risques pour les enfants exposés in utero au valproate,

- la patiente comprend la nécessité d'effectuer un test de grossesse avant le début du traitement et pendant le traitement,
- la patiente a été conseillée en matière de contraception et est capable de se conformer à la nécessité d'utiliser une contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée du traitement par valproate,
- la patiente comprend la nécessité qu'un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie, ou des troubles réévalue régulièrement le traitement, au moins chaque année,
- la patiente comprend la nécessité de consulter son médecin dès qu'elle envisage une grossesse afin d'en discuter en temps voulu et de recourir à des options thérapeutiques alternatives avant la conception, et ceci avant d'arrêter la contraception,
- la patiente comprend la nécessité de consulter en urgence son médecin en cas de grossesse,
- la patiente a reçu la brochure d'information patiente,
- la patiente a reconnu avoir compris les risques et précautions nécessaires associés à l'utilisation du valproate (formulaire annuel d'accord de soins).

Les entreprises qui commercialisent du valproate doivent ainsi veiller à tenir à jour le formulaire de reconnaissance des risques. Celui-ci devra refléter la situation actuelle et fournir des conseils adaptés en fonction de l'âge.

Au-delà des femmes en âge de procréer, le programme de prévention de la grossesse vise aussi les enfants de sexe féminin via les parents/soignants des enfants qui doivent comprendre la nécessité de communiquer avec le médecin spécialiste dès les premières menstruations.

8.2.2.2 Mise à jour de l'information produit

Les activités de minimisation des risques de **routine** sont celles qui s'appliquent à chaque médicament (70). Elle comprend : le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage, la notice, la taille de l'emballage, le statut juridique du produit. En outre, toutes les mesures et outils mis en place pour réduire les risques associés à une molécule correspondent aux mesures **additionnelles** de minimisation.

Parmi les conclusions de l'évaluation du PRAC, il a été demandé de mettre à jour **l'information produit**. Ces modifications comprennent des modifications du résumé des caractéristiques du produit (RCP) dans les sections suivantes :

- 4.2 Indications
- 4.3 Contre-indications
- 4.4 Mises en garde particulières
- 4.6 Effets indésirables
- 4.8 Interactions médicamenteuses

Le RCP doit refléter le fait que pour les filles, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, le traitement par le valproate doit être initié et supervisé par un spécialiste de la prise en charge de l'épilepsie ou du trouble bipolaire. Il devrait également refléter que le valproate ne doit pas être utilisé chez les filles, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf si les autres traitements sont inefficaces ou non tolérés. Le besoin de traitement doit être régulièrement examiné. De plus, ces produits devraient de préférence être prescrits en monothérapie et à la dose efficace la plus faible possible, si possible sous forme de formulation à libération prolongée. La dose quotidienne doit être divisée en au moins deux doses uniques.

Des informations supplémentaires concernant les troubles du développement chez les enfants exposés in utero au valproate ont également été incluses.

En outre, le **packaging** a été modifié, une boîte noire a été ajoutée afin de mieux mettre en évidence les risques et les précautions liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer.

8.2.2.3 Avertissement visuel

Le PRAC a également recommandé que l'emballage extérieur de tous les médicaments à base de valproate contienne un **avertissement visuel** concernant les risques pendant la grossesse. En plus du texte encadré, cela peut inclure un symbole ou pictogramme, les détails devant être adaptés au niveau national.

En France, à partir du 1er mars 2017, un pictogramme alertant sur les dangers de la prise de médicaments contenant du valproate ou un dérivé pendant la grossesse sera apposé sur les conditionnements extérieurs.



Figure 7 : Pictogramme alertant sur les dangers de la prise de médicaments contenant du valproate ou un dérivé pendant la grossesse

Source : www.ansm-sante.fr

8.2.2.4 Carte de rappel patient

Une **carte de rappel** patient sera également jointe à l'emballage extérieur afin que les pharmaciens puissent discuter avec le patient chaque fois que le médicament est distribué (cf. figure 8).

Elle vient en complément des 3 documents déjà mis à disposition des professionnels de santé et des patientes (guide d'information pour les médecins prescripteurs, brochure d'information pour la patiente et/ou son représentant et formulaire d'accord de soins) et devra être remise systématiquement aux patientes (fille, adolescente, femme en âge de procréer ou femme enceinte) ou à leur représentant au moment de la consultation annuelle avec le spécialiste.

Cette carte a pour but de favoriser l'éducation thérapeutique de la patiente et de lui rappeler les risques encourus chez l'enfant à naître en cas d'exposition in utero aux spécialités à base de valproate. Elle met aussi l'accent sur la nécessité d'avoir un moyen de contraception efficace lors de ce traitement.

Valproate : grossesse et contraception – ce que vous devez retenir

Nom :

Date :

- Le valproate est un médicament efficace, utilisé pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires.
- Le valproate entraîne dans 10,7% des cas des malformations et dans 30 à 40% des cas des troubles graves du développement et du comportement tels que l'autisme, troubles psychomoteurs, troubles du langage, ou troubles de l'attention, chez l'enfant à naître.
- Lorsque vous prenez du valproate, assurez-vous de toujours utiliser au moins un moyen de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement, sans interruption, pour ne pas être enceinte.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à sa sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observerez. Consultez la rubrique « déclarer un effet indésirable » sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr pour les modalités de déclaration.

ce que vous devez faire

- Lire attentivement la notice et la brochure avant toute utilisation.
- Si vous envisagez une grossesse, parlez-en à votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre), et n'arrêtez pas votre contraception de vous-même.
- Consultez immédiatement votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre) si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être.
- N'arrêtez jamais le valproate sans l'avis de votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre) en raison du risque d'aggravation de votre état de santé.
- Consultez votre spécialiste au moins une fois par an. Il réévaluera votre traitement. Vous signerez ensemble le formulaire d'accord de soins et il vous délivrera la brochure patiente.

Information à destination des femmes et filles en âge de procréer
Gardez cette carte avec vous pendant toute la durée du traitement pour être informée.

Septembre 2018 - Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM

Figure 8: Carte patiente valproate

Source : www.ansm-sante.fr

8.2.2.5 *Une surveillance continue*

Il est recommandé d'évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques proposées et de caractériser davantage les modes de prescription du valproate. La conception de l'étude devrait viser à évaluer et à quantifier l'efficacité des mesures de minimisation des risques ainsi qu'à inclure une analyse et une évaluation avant et après la mise en œuvre.

Ces études peuvent également comprendre des études observationnelles, notamment pour caractériser davantage le risque de malformations et de troubles du développement. Parmi ces études observationnelles, une étude a été menée pour caractériser le risque de développement de l'autisme chez l'enfant exposé in utero. Une étude cas-témoins a aussi été menée pour élucider davantage les risques potentiels d'exposition in utero et le développement de trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention (TDAH).

En outre, tous les laboratoires commercialisant du valproate devront mettre en place un plan de gestion des risques détaillant les mesures prises pour garantir que le médicament est utilisé de manière la plus sûre possible.

Conformément à l'article 23 du règlement (CE) n ° 726/2004, les produits seront inclus dans la liste des produits à surveiller. Le symbole noir avec la déclaration explicative correspondante sera inclus dans les informations produit.

8.3 Mesures menées par l'ANSM au niveau national

En juin 2015, l'ANSM a restreint les conditions de prescription et de délivrance du valproate en France, pour les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes. Ainsi, ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez ces patientes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses existantes.

Plusieurs études ont d'ailleurs été menées parallèlement afin d'évaluer les différents tenants des risques liés au valproate.

8.3.1 Rapport IGAS

Le 22 juin 2015, la ministre des affaires sociales et de la santé a confié à l'Inspection générale des Affaires sociales (IGAS) une mission d'enquête sur les spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium (3).

En février 2016, le rapport de l'IGAS est publié. Celui-ci met en exergue les responsabilités de chaque acteur notamment les décisions prises par les autorités sanitaires, mais également celles de Sanofi, titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

De nouvelles informations émergent dans la littérature scientifique à partir de 1995 et des signaux de pharmacovigilance à partir de 2002, conduisant à l'évolution des connaissances scientifiques sur le valproate. Ces informations n'ont pas été suffisamment prises en considération au niveau français. La France témoigne d'une lenteur administrative et d'une faible réactivité au regard d'autres pays européens comme le Royaume-Uni, l'Allemagne, la Belgique, l'Irlande, qui mentionnaient déjà dans leurs notices en 2002, 2003 et 2004, les risques malformatifs liés au valproate. En France, cela ne sera mentionné qu'en 2010.

Ainsi, le traitement des informations concernant le valproate par les autorités sanitaires interroge plus globalement sur l'organisation du système de pharmacovigilance en France et a conduit à renforcer activement les procédures en matière de pharmacovigilance et de minimisation des risques.

8.3.2 Exposition à l'acide valproïque parmi les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer

Un programme d'études pharmacoépidémiologiques a été initié en 2015 par l'ANSM et la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) afin d'évaluer, à partir des données du système national interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), la situation sanitaire engendrée par l'exposition de femmes enceintes à l'acide valproïque en France (34).

Cette étude observationnelle a pour objectif principal d'estimer la fréquence de l'exposition à l'acide valproïque et ses dérivés parmi les femmes enceintes et son évolution durant la période 2007 à 2014, de façon globale et séparément selon le contexte pathologique de prescription, à savoir selon l'indication : épilepsie ou trouble bipolaire.

Il s'agit également, sur cette même période, de :

- Décrire les caractéristiques des femmes exposées pendant la grossesse et de leurs prescripteurs,
- Décrire les évolutions et devenirs de ces grossesses,
- Évaluer la fréquence de l'exposition selon le trimestre de grossesse
- Caractériser les modalités de prescription de l'acide valproïque (durée, dose)
- Évaluer le nombre de femmes exposées, en âge de procréer, indépendamment de la grossesse.

Les résultats de cette étude mettent en évidence la persistance d'un niveau élevé d'exposition à l'acide valproïque parmi les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer en France, entre 2007 et 2014 avec 14 322 femmes enceintes exposées à l'acide valproïque, correspondant à 1,9 grossesse exposée pour 1000 grossesses débutées en France. Parmi ces grossesses, 8701 (61%) ont conduit à une naissance vivante, 4300 (30%) à une naissance prématurée, 1206 (8%) à un avortement spontané ou à une grossesse extra-utérine, ou 115 (1%) à une mort à la naissance.

De 2007 à 2014, l'exposition des femmes enceintes à l'acide valproïque a considérablement diminué, de 2616 à 1333 grossesses soit une diminution notable de 42%. Parallèlement, une augmentation du nombre de grossesses exposées aux autres médicaments pour la même indication a été observée.

L'âge moyen des femmes exposées était de 31,1 ans.

Parmi les grossesses exposées, 57% des femmes étaient traitées pour épilepsie et 43% pour des troubles bipolaires. La diminution du nombre de grossesses exposées concerne davantage l'épilepsie (-56%) que les troubles bipolaires (-18%).

Parmi les 8701 naissances vivantes, 88% ont été exposées durant le premier trimestre de grossesse incluant 85% durant les deux premiers mois. En cas d'épilepsie, l'exposition a été maintenue durant la grossesse (85% durant le premier trimestre, 68% durant le deuxième trimestre et 66% durant le troisième trimestre). En cas de troubles bipolaires, l'exposition a extrêmement diminué durant la grossesse (94% durant le premier trimestre, 15% durant le deuxième, 14% durant le troisième). La durée moyenne d'exposition durant la grossesse était globalement de 92 jours (117 jours pour l'épilepsie et 44 jours pour les troubles bipolaires). La dose moyenne était de 1140 mg pour l'épilepsie et 968 mg pour les troubles bipolaires.

L'exposition des femmes en âge de procréer a également diminué, de 122 832 en 2007 à 83 712 grossesses exposées en 2015, soit une diminution de 32%.

Ces diminutions chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer s'expliquent probablement par un report des prescriptions vers d'autres alternatives thérapeutiques.

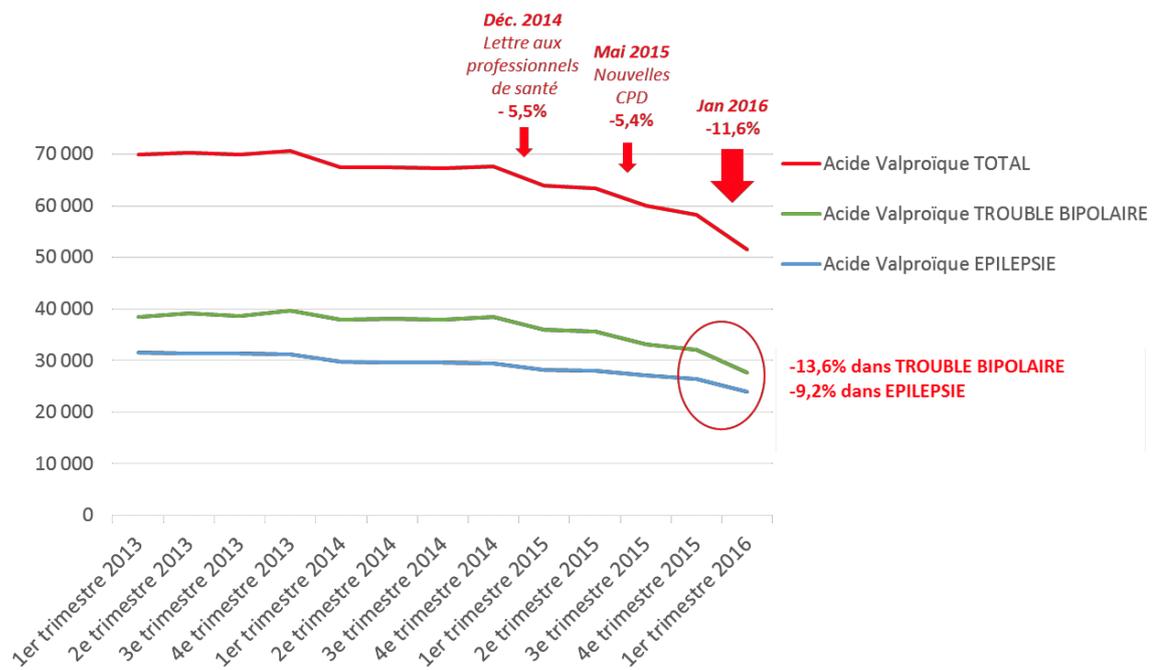


Figure 9 : Évolution du nombre de femmes en âge de procréer avec au moins une délivrance d'acide valproïque ou ses dérivés

Source : www.ansm-sante.fr

Ces résultats suggèrent que subsiste un niveau élevé d'exposition à l'acide valproïque chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer. Ces résultats mettent également en évidence des différences dans les modes de prescription en fonction des indications. L'application de mesures de réduction du risque doit être renforcée, et ce, en tenant compte des spécificités du contexte pathologique de prescription. Le suivi du niveau d'exposition à l'acide valproïque doit se poursuivre afin de mesurer les effets de ces mesures.

8.3.3 Exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures en France

Cette seconde étude s'inscrit également dans le programme d'études pharmacoépidémiologiques initié par l'ANSM et la CNAMTS afin d'évaluer l'ampleur et les conséquences des grossesses exposées à l'acide valproïque (73).

La première étude a permis de mettre en évidence qu'une exposition prolongée pendant toute la durée de la grossesse était fréquente pour les spécialités indiquées dans l'épilepsie, alors que le traitement était majoritairement arrêté au cours du premier trimestre pour les spécialités indiquées dans les troubles bipolaires. De plus, les doses moyennes journalières délivrées étaient légèrement plus élevées dans la prise en charge de l'épilepsie que dans celles des troubles bipolaires. Compte tenu des modalités d'exposition qui varient en fonction des indications, les conséquences d'une exposition in utero à l'acide valproïque pourraient être différentes.

Concernant les alternatives thérapeutiques à l'acide valproïque, le niveau des connaissances sur les risques associés à une exposition in utero est hétérogène et souvent insuffisant pour conclure à une augmentation des risques malformatifs et/ou neurocomportementaux.

Ainsi dans ce contexte, cette étude de cohorte avait pour objectif principal d'estimer le risque de malformations congénitales majeures associé à l'exposition in utero à l'acide valproïque ou ses dérivés en France selon les caractéristiques maternelles de la prescription, et d'estimer le nombre d'enfants atteints de malformations congénitales majeures (MCM) entre 1967 et 2016. L'étude vise également à estimer le risque de MCM associé à l'exposition in utero aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires.

Dans l'indication épilepsie, il a été mis en évidence :

- un risque très augmenté de spina bifida, de cardiopathies, de fente palatine, d'hypospadias, de polydactylie pré-axiale et de craniosténose parmi les enfants exposés in utero à l'acide valproïque ;
- un risque global de malformations congénitales majeures beaucoup plus élevé en cas d'exposition in utero à l'acide valproïque, en comparaison aux grossesses non exposées,

exposées à la lamotrigine à faible dose ou aux grossesses de femmes ayant arrêté l'acide valproïque avant la grossesse ;

- un effet dose quant au risque de malformations ;
- un risque de malformations plus marqué pour une exposition en polythérapie qu'en monothérapie ;
- un risque augmenté d'atrésie anorectale associé à l'exposition in utero à l'acide valproïque qui n'avait pas été rapporté auparavant.

Dans l'indication trouble bipolaire, le risque de malformations congénitales majeures apparaît moins marqué que dans l'indication épilepsie. De plus, pour cette indication, il n'a pas été mis en évidence de relation entre l'effet et la dose. Cela s'explique probablement par un arrêt anticipé du traitement et un faible niveau d'observance chez les femmes enceintes traitées pour troubles bipolaires.

Parmi les résultats de cette étude, le nombre total d'enfants exposés in utero à l'acide valproïque, atteints d'au moins une malformation congénitale majeure, a été estimé. Il semble que ce dernier soit de 2 150 à 4 100, en France depuis la commercialisation de l'acide valproïque en 1967 à la fin de l'étude en 2016.

En conclusion, l'acide valproïque présente un profil de risque tératogène conforme aux données de la littérature, avec la mise en évidence d'un risque majeur associé à l'exposition in utero pour de nombreuses malformations et un risque de malformation congénitale majeure globalement quadruplé par rapport à l'absence d'exposition ou à l'exposition à la lamotrigine.

Enfin une situation contrastée apparaît selon le contexte pathologique maternel de prescription de l'acide valproïque. En effet, le niveau d'exposition semble moindre chez les femmes enceintes traitées par l'acide valproïque dans l'indication troubles bipolaires, que dans l'indication épilepsie.

Concernant les autres médicaments à l'étude : la lamotrigine, la prégabaline, le clonazepam, la rispéridone et la quétiapine, le risque de malformation congénitale majeure apparaît beaucoup moins marqué que l'acide valproïque, avec des différences en fonction des substances.

8.3.4 Risque de troubles neuro-développementaux précoces associé à l'exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie en France

Comme nous l'avons précédemment abordé, des données ont également émergées concernant le risque de troubles neuro-développementaux chez l'enfant après une exposition in utero à l'acide valproïque. Il a été établi que la fréquence des différents troubles neuro-développementaux augmente avec la dose de valproate durant la grossesse. Cependant, les données n'ont pas permis d'établir si le risque diffère selon la période d'exposition au cours de la grossesse.

Cette étude de cohorte vise à estimer le risque de troubles neuro-développementaux parmi les enfants exposés in utero à l'acide valproïque, dans le cadre d'une mère traitée pour épilepsie en France, comparativement aux enfants non exposés. Elle apporte des éléments nouveaux par rapport aux données de la littérature sur la caractérisation du risque en fonction de la dose et de la période d'exposition pendant la grossesse, ainsi que sur les risques de troubles neuro-développementaux associés aux autres traitements de l'épilepsie. Cette étude est basée sur les données exhaustives du Système National des Données de Santé (SNDS, anciennement SNIIRAM) (74).

Le nombre d'enfants inclus dans l'étude étaient de 1 721 990, parmi eux, 8 848 avaient été exposés in utero à un traitement antiépileptique en monothérapie, dont 991 exposés à l'acide valproïque et un nombre variant entre 84 et 2813 exposés à neuf autres traitements à propriétés antiépileptiques. Les enfants ont été suivis jusqu'à l'âge de 3,6 ans en moyenne (5 ans au maximum).

Les résultats mettent en évidence un risque marqué de troubles neuro-développementaux précoces en lien avec l'exposition à l'acide valproïque. En effet, à un âge moyen de 3,6 ans, parmi les enfants exposés le risque d'avoir eu un diagnostic de troubles mentaux et du comportement lors d'une hospitalisation ou pour une reconnaissance d'affection de longue durée apparaît de l'ordre de 4 à 5 fois plus élevé que parmi les enfants dont la mère n'a pas reçu d'antiépileptique pendant la grossesse.

Cette augmentation de risque concerne plus spécifiquement les troubles envahissants du développement comme les troubles du spectre autistique, des retards mentaux et des troubles du développement psychologique (troubles des fonctions cognitives et de leurs acquisitions).

Le risque de recours à un orthophoniste semble être 2 fois plus élevé chez les enfants exposés. Il est également à noter que ces augmentations de risque persistent en l'absence de maladie psychiatrique maternelle. La dose d'exposition à l'acide valproïque semble également avoir une importance notable, du fait d'une relation entre la dose et le risque de troubles neuro-développementaux précoces.

Par ailleurs, les résultats suggèrent que le niveau de risque de troubles neuro-développementaux précoces diffère selon la période d'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse. Alors que le risque est augmenté pour les enfants exposés au cours du deuxième et/ou du troisième trimestre de grossesse, il n'apparaît pas statistiquement différent de celui des enfants non exposés en cas d'exposition limitée au seul premier trimestre. Toutefois, une augmentation de risque associée à une exposition limitée au premier trimestre de grossesse ne peut être exclue.

Cette étude confirme un risque de troubles neuro-développementaux précoces, avant l'âge de 6 ans, avec un effet dose marqué de l'exposition à l'acide valproïque, indiqué dans l'épilepsie pendant la grossesse. Elle fournit des informations nouvelles suggérant que la période d'exposition à risque de troubles neuro-développementaux précoces se situeraient plus particulièrement durant les deux derniers trimestres de la grossesse.

Il est également rapporté que le risque de troubles neuro-développementaux précoces associé aux autres antiépileptiques, notamment la lamotrigine, apparaît beaucoup moins marqué. Cependant, le risque de troubles neuro-développementaux après une exposition in utero à la prégabaline nécessite d'être surveillé et doit faire l'objet d'études complémentaires. Les résultats ne fournissent pas d'argument en faveur d'un effet sur le développement neurocognitif précoce de l'exposition in utero aux autres antiépileptiques, bien qu'une augmentation de risque ne puisse être exclue de façon certaine.

8.4 Résultats des mesures

Il est indispensable de déterminer l'efficacité de ces mesures, afin d'estimer la nécessité de poursuivre ou d'ajuster éventuellement les mesures additionnelles de minimisation des risques. Les objectifs de ces mesures doivent être clairs et précis et les résultats doivent être appropriés et réalisables.

Une enquête a été réalisée par Sanofi afin d'évaluer, auprès des pharmaciens d'officine, l'efficacité des mesures de minimisation du risque, consistant en des nouvelles conditions de prescription et de délivrance. (75)

Il faut noter que les données de cette étude ont été comparées à une étude menée en 2016. Concernant les résultats de l'étude menée d'avril à juillet 2017, les informations ont été recueillies pour toutes les patientes âgées de 2 à 49 ans se présentant pour une délivrance de valproate dans une des officines participantes, celles-ci étaient au nombre de 249. La délivrance concernait des spécialités indiquées dans l'épilepsie dans 53% des cas et dans 47% des cas pour des troubles bipolaires.

Entre 2016 et 2017, la part des initiations et des renouvellements de prescription dans les délivrances de valproate chez les filles et femmes en âge de procréer est restée stable. Le profil de prescription, concernant les différents types de prescripteur des spécialités indiquées dans l'épilepsie et les troubles bipolaires, est également resté similaire à celui de 2016.

Les mesures de minimisation des risques incluaient des conditions de prescription et de délivrance plus strictes qu'auparavant. Parmi celles-ci figuraient la présentation d'un formulaire d'accord de soin et d'une ordonnance d'un spécialiste datant de moins de 1 an. Ces conditions ont été respectées dans 47% des délivrances de valproate, chez des filles ou femmes en âge de procréer. Si l'ordonnance d'un spécialiste a été présentée pour 81% des délivrances, le formulaire d'accord de soin ne l'a été que dans 50% des cas.

Le niveau de respect des conditions de prescription et de délivrance s'est globalement amélioré entre 2016 et 2017, passant de 31% à 47%. Cela fait suite à l'augmentation du taux de présentation du formulaire d'accord de soins (passant de 33% à 50%) mais également dans le cas de renouvellement de prescription (passant de 32% à 50%).

Il a cependant été identifié que lors d'une prescription par un psychiatre, l'amélioration

apparaissait moins marquée et/ou lorsque la spécialité délivrée était une spécialité indiquée dans les troubles bipolaires.

Malgré une amélioration notable, le taux de respect des conditions de prescription et de délivrance reste particulièrement faible lorsque le prescripteur est un médecin généraliste (42%) et chez les filles de moins de 13 ans (28%).

Les connaissances sur l'efficacité de ces mesures sont encore très limitées (78), il est donc nécessaire de partager en permanence les expériences en matière de minimisation des risques et de méthodologies. La sélection des outils les plus appropriés à la pratique clinique devrait permettre d'assurer l'administration la plus sûre pour le patient. Les médecins et les pharmaciens d'officine sont également des contributeurs importants dans ces discussions, afin d'adapter au mieux les mesures aux pratiques cliniques.

9 Conclusion

La prise de médicaments au cours de la grossesse peut susciter une inquiétude chez les patientes, à raison, car le corps médical identifie certaines situations comme à risque pour les patientes. De manière générale, on considère donc les femmes enceintes comme une population « sensible ». Une vigilance particulière est requise à l'égard des femmes épileptiques en âge de procréer, car l'épilepsie et ses traitements exigent une grande prudence. En effet, le risque d'effets tératogènes chez l'embryon est augmenté avec ces traitements. Ainsi, chez une femme souffrant d'épilepsie, la grossesse est d'autant plus considérée comme « à risque ». En cas de prévision de grossesse ou si celle-ci est avérée, il peut être nécessaire, afin de protéger le fœtus, de modifier le traitement de la patiente au risque de perturber l'équilibre de la maladie. Le médecin fait la balance entre le risque de survenue de crise chez la mère et le risque pour le fœtus. C'est donc pour toutes ces raisons qu'une jeune femme traitée par antiépileptiques sera étroitement suivie depuis la planification de sa grossesse jusqu'à son accouchement.

Le valproate est un médicament, actuellement utilisé en Europe, pour le traitement de l'épilepsie, des troubles bipolaires et, dans certains pays, pour la prévention des crises de migraine. Le valproate est recommandé en première intention pour le traitement de l'épilepsie et peut être la seule option de traitement pour certains patients atteints de ces pathologies (77). Il en est de même pour les substances apparentées au valproate (acide valproïque, valproate de sodium, valproate semi-sodique et valpromide). Cependant, ces molécules lorsqu'elles sont prises pendant la grossesse peuvent affecter le fœtus et causer certaines anomalies chez l'enfant à naître.

Une accumulation de preuves a ainsi suggéré une association entre l'exposition in utero à certains antiépileptiques et un risque accru d'effets tératogènes responsables d'anomalies physiques et de troubles du développement neurologique. Les sources de données impliquant le valproate et ses substances apparentées sont multiples. Ces preuves proviennent d'études précliniques, cliniques, d'études pharmacoépidémiologiques, mais aussi de publications scientifiques et de notifications spontanées de pharmacovigilance.

Par conséquent, un certain nombre de mesures a été mis en place en tenant compte des risques et des pratiques cliniques. Les recommandations d'utilisation de ces molécules ont été restreintes et des mesures de minimisation des risques ont également été implémentées : les

informations sur le produit ont été mises à jour et du matériel éducatif a été développé pour les professionnels de santé et les patients. En plus du matériel d'éducation, la délivrance par le pharmacien est conditionnée par la présentation d'un accord de soins : ainsi, pour toute délivrance de valproate par le pharmacien, la prescription initiale annuelle par un spécialiste et l'accord de soins signé sont obligatoires.

Ces mesures ont donc pour but d'encadrer la prescription du valproate chez la femme enceinte. Il est essentiel qu'à chaque prescription le rapport bénéfice/risque soit évalué. Tous les intervenants de la chaîne du médicament ont un rôle à jouer afin de garantir la sécurité de la patiente via une communication efficace : laboratoires pharmaceutiques, agences de santé, professionnels de santé. Il est important que l'information délivrée soit claire et compréhensible. La patiente doit également être attentive aux informations qui lui seront transmises et alerte de prévenir les professionnels de santé en cas de grossesse désirée. La pharmacovigilance et la minimisation des risques devraient permettre de prévenir les risques connus et d'assurer une prescription et une administration la plus sûre possible pour le patient, et le cas échéant, pour le fœtus.

Mes premières expériences dans le domaine de la pharmacovigilance m'ont permis d'appréhender la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation. Dans le cas du valproate, ce n'est pas l'information en tant que telle qui a mis du temps à émerger mais plutôt le risque qui a été sous-estimé. Ainsi, les mesures de minimisation ont mis du temps à être mises en place. Témoignant d'un manque de réactivité, ce travail m'a permis d'illustrer les défaillances qu'il peut exister dans le système de pharmacovigilance en France.

10 Annexes

10.1 Annexe 1 : Brochure d'information à l'attention de la patiente et/ou de son représentant

**Brochure d'information destinée aux filles et aux femmes
en âge d'avoir des enfants traitées par les spécialités
à base de valproate (ou à leur représentant**):
Dépakine®, Dépakine Chrono®, Micropakine®,
Dépakote® ou Dépamide® et génériques
à base de valproate de sodium***



Valproate[▼]

Contraception et grossesse : ce que vous devez savoir

Cette brochure vous concerne si vous êtes une fille ou une femme en âge d'avoir des enfants et que vous prenez un médicament à base de valproate* : Dépakine®, Dépakine Chrono®, Micropakine®, Dépakote® ou Dépamide® et génériques à base de valproate de sodium*.

Il s'agit d'une mesure de réduction des risques faisant partie du programme de prévention des grossesses visant à réduire le risque d'exposer une femme enceinte au valproate*.

Des informations complémentaires sont disponibles sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/(offset)/1)

La notice contenue dans la boîte de votre médicament est également consultable sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

*Le valproate est également appelé Dépakine®, Depakine Chrono®, Micropakine®, Depakote® ou Depamide® et génériques à base de valproate de sodium

**Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal

Le valproate peut gravement nuire à votre enfant au cours de la grossesse.
Utilisez toujours une contraception pendant votre traitement.

Si vous pensez être enceinte ou si vous débutez une grossesse, consultez en urgence votre médecin spécialiste. N'interrompez jamais votre traitement sans que votre médecin ne vous le demande.

Veillez garder cette brochure, vous pourriez avoir besoin de la relire.

Ce document a été élaboré sous l'autorité de l'ANSM en collaboration avec l'APESAC, en prenant en compte les recommandations du PRAC*** et les commentaires des laboratoires commercialisant des médicaments à base de valproate qui en assurent la diffusion.

Cette brochure est destinée aux filles et femmes** en âge d'avoir des enfants prenant un médicament contenant du valproate***

Elle contient des informations essentielles sur les risques liés à l'utilisation du valproate* pendant la grossesse.

- Il est important de la lire si votre médecin a considéré le valproate comme le traitement le mieux adapté pour vous.
- Les risques liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse sont les mêmes pour toutes les filles et femmes prenant du valproate.

Lisez cette brochure ainsi que la carte patiente et la notice présente à l'intérieur de la boîte du médicament.

- Il est important que vous lisiez la notice même si vous prenez du valproate depuis un certain temps.
- En effet, elle contient les informations les plus récentes sur votre médicament.

Vous pourriez trouver utile de parler de cette brochure avec votre partenaire, vos amis et votre famille.

- Si vous avez des questions, interrogez votre médecin, ou votre pharmacien.

*Le valproate est également appelé Dépakine®, Depakine Chrono®, Micropakine®, Depakote® ou Depamide® et génériques à base de valproate de sodium

**Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal

***PRAC : Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence Européenne des médicaments (EMA)

TABLE DES MATIÈRES

1. Contraception pour les filles et les femmes en âge d'avoir des enfants	4
2. Quels sont les risques liés à l'utilisation du valproate* pendant la grossesse?	5
a) Malformations congénitales	6
b) Troubles du développement et du comportement	7
3. En pratique que dois-je savoir ?	8
Si je débute un traitement par valproate*	9
Si je prends du valproate* et que je n'envisage pas de grossesse	11
Si je prends du valproate* et que j'envisage une grossesse	12
Si je prends du valproate* et que je suis enceinte	13
4. Informations essentielles à retenir	15

*Le valproate est également appelé Dépakine®, Depakine Chrono®, Micropakine®, Depakote® ou Depamide® et génériques à base de valproate de sodium

Version 3 - Septembre 2018 - Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM

3

1. Contraception pour les filles et les femmes en âge d'avoir des enfants

Vous devez toujours utiliser une contraception efficace tout au long du traitement par valproate* et jusqu'à un mois après l'arrêt.

Pourquoi ai-je besoin d'utiliser une méthode de contraception ?

Pour éviter la survenue d'une grossesse pendant le traitement par valproate*.

Quel type de contraception dois-je utiliser ?

Vous devez utiliser :

- au moins une méthode de contraception efficace (de préférence un dispositif intra-utérin (stérilet) ou un implant contraceptif)
- ou deux méthodes efficaces qui fonctionnent différemment (par exemple une pilule hormonale et un préservatif).

Vous devez discuter avec votre médecin spécialiste ou généraliste ou votre gynécologue/obstétricien ou un professionnel du planning familial, pour obtenir des conseils sur la méthode de contraception qui vous convient le mieux.

*Le valproate est également appelé Dépakine®, Depakine Chrono®, Micropakine®, Depakote® ou Depamide® et génériques à base de valproate de sodium

2. Quels sont les risques liés à l'utilisation du valproate* pendant la grossesse ?

Risques pour votre enfant à naître

La prise de valproate pendant votre grossesse peut nuire à votre enfant de deux façons :

- Malformations à la naissance de l'enfant.
- Troubles du développement et du comportement tels que troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention. Troubles du spectre autistique et autisme.

*Le valproate est également appelé Dépakine®, Depakine Chrono®, Micropakine®, Depakote® ou Depamide® et génériques à base de valproate de sodium

Comment cela pourrait-il nuire à mon enfant ?

a) MALFORMATIONS CONGENITALES

La prise de valproate* pendant la grossesse peut causer des malformations graves.

Chez les femmes issues de la population générale :

- 2 à 3 bébés sur 100 présentent une malformation.

Chez les femmes prenant du valproate pendant la grossesse :

- Environ 10 bébés sur 100 présentent une malformation.

Quels types de malformations peuvent se produire ?

- Spina bifida : lorsque les os de la colonne vertébrale ne se développent pas correctement.
- Malformations du visage et du crâne : notamment bec-de-lièvre et fente palatine. Il s'agit d'un espace anormal au niveau de la lèvre supérieure et/ou des os du visage.
- Malformations des membres, du cœur, des reins, des voies urinaires et des organes génitaux.

Intérêt de l'acide folique ?

- L'acide folique peut diminuer le risque général de spina bifida et de fausse couche précoce inhérent à toute grossesse. Néanmoins, les données disponibles ne montrent pas qu'il diminue ce risque lors de l'utilisation de valproate.

*Le valproate est également appelé Dépakine®, Depakine Chrono®, Micropakine®, Depakote® ou Depamide® et génériques à base de valproate de sodium

b) TROUBLES DU DÉVELOPPEMENT ET DU COMPORTEMENT

La prise de valproate* pendant la grossesse peut affecter le développement de votre enfant au cours de sa croissance.

Chez les femmes prenant du valproate pendant la grossesse :

- Jusqu'à 30 à 40 enfants sur 100 peuvent présenter des troubles du développement.

Les effets à long terme ne sont pas connus.

Les effets suivants sur le développement peuvent être observés :

- Retard dans l'apprentissage de la marche et de la parole.
- QI (Quotient Intellectuel) inférieur à celui d'autres enfants du même âge.
- Difficultés de langage.
- Troubles de la mémoire.
- Autisme ou troubles du spectre autistique.
- Signes d'un trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).

*Le valproate est également appelé Dépakine®, Depakine Chrono®, Micropakine®, Depakote® ou Depamide® et génériques à base de valproate de sodium

3. Que dois-je savoir ?

- Si je débute un traitement par valproate* ?
- Si je prends du valproate* et que je n'envisage pas de grossesse ?
- Si je prends du valproate* et que j'envisage une grossesse ?
- Si je prends du valproate* et que je suis enceinte ou je pense être enceinte ?

Veillez déterminer la situation qui vous correspond et lire la rubrique adaptée.

*Le valproate est également appelé Dépakine®, Depakine Chrono®, Micropakine®, Depakote® ou Depamide® et génériques à base de valproate de sodium

Je débute un traitement par valproate*

Votre médecin spécialiste vous expliquera, pourquoi il pense que le valproate est le médicament qu'il vous faut et vous informera sur tous les risques connus :**

- Si vous êtes **trop jeune pour être en âge d'avoir des enfants** :
 - Votre médecin ne doit vous traiter par valproate qu'à la seule et unique condition qu'aucun autre traitement n'est possible pour vous.
 - Il est important que vous et vos parents/personnes titulaires de l'autorité parentale, connaissiez les risques du valproate lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse. Ceci afin que vous sachiez quoi faire lorsque vous serez en âge d'avoir des enfants.
 - Vous et vos parents/personnes titulaires de l'autorité parentale devez contacter le spécialiste dès l'apparition de vos premières règles pendant le traitement par valproate.
- Si vous êtes déjà **en âge d'avoir des enfants** :
 - Votre médecin ne doit vous traiter par valproate qu'à la seule et unique condition qu'aucun autre traitement n'est possible pour vous.
 - Votre médecin ne doit vous traiter par le valproate que si vous n'êtes pas enceinte et que vous utilisez au moins une méthode de contraception efficace.
 - Vous devez toujours utiliser au moins une méthode de contraception efficace sans interruption tout au long du traitement par valproate et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement. Pour le choix des méthodes de contraception, veuillez lire la rubrique 1 « Contraception pour les filles et femmes en âge d'avoir des enfants ».
 - Votre médecin vous demandera d'effectuer un test de grossesse plasmatique (sensibilité minimale de 25 mUI/mL) avant de commencer le traitement par valproate puis à intervalles réguliers pendant le traitement (test de grossesse recommandé tous les mois plasmatique, ou urinaire, d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL).

*Le valproate est également appelé Dépakine®, Depakine Chrono®, Micropakine®, Depakote® ou Depamide® et génériques à base de valproate de sodium

**Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal

- **Dans tous les cas** (filles et femmes en âge d'avoir des enfants)

- Lors de cette consultation initiale, vous lirez, remplirez et signerez avec votre médecin spécialiste, et le cas échéant également avec votre représentant** un Formulaire annuel d'accord de soins qui permet de s'assurer que vous avez bien conscience de tous les risques liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et que vous les comprenez ; ce formulaire contient également des recommandations visant à vous éviter de débuter une grossesse pendant que vous prenez le valproate.
- Vous devrez présenter ce Formulaire d'accord de soins annuel signé à votre pharmacien accompagné de l'ordonnance pour chaque délivrance de valproate.
- Votre traitement devra être réévalué régulièrement avec votre médecin spécialiste (au moins une fois par an).

- **Si vous envisagez une grossesse**, lisez attentivement la rubrique 3 « Je prends du valproate* et j'envisage une grossesse » avant toute interruption de traitement et de contraception.

*Le valproate est également appelé Dépakine®, Depakine Chrono®, Micropakine®, Depakote® ou Depamide® et génériques à base de valproate de sodium

**Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal

Je prends du valproate* et je n'envisage pas de grossesse

• Contraception / Test de grossesse

Vous devez toujours utiliser au moins une méthode de contraception efficace sans interruption tout au long du traitement par valproate* et un mois après l'arrêt.

Pour le choix des méthodes de contraception veuillez lire la rubrique 1 « Contraception pour les filles et femmes en âge d'avoir des enfants »

Discutez avec votre médecin spécialiste ou généraliste ou votre gynécologue/obstétricien ou un professionnel du planning familial pour des conseils sur la méthode de contraception qui vous convient le mieux. Votre médecin vous demandera d'effectuer des tests de grossesse réguliers pendant le traitement (test de grossesse recommandé tous les mois plasmatique, ou urinaire, d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL).

• Réévaluation régulière du traitement / Accord de soins

Vous devrez réévaluer régulièrement votre traitement avec votre médecin spécialiste (au moins une fois par an).

Lors de la consultation annuelle, vous lirez, remplirez et signerez avec votre médecin spécialiste, et le cas échéant également avec votre représentant** un Formulaire d'accord de soins qui permet de s'assurer que vous avez bien conscience de tous les risques liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et que vous les comprenez ; ce formulaire contient également des recommandations visant à vous éviter de débiter une grossesse pendant que vous prenez le valproate.

Vous devrez présenter ce Formulaire d'accord de soins annuel signé à votre pharmacien accompagné de l'ordonnance pour chaque délivrance.

• Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte

Si vous pensez être enceinte ou si vous avez débuté une grossesse, lisez immédiatement la rubrique 3 : « Je prends du valproate* et je suis enceinte ou je pense être enceinte ».

*Le valproate est également appelé Dépakine®, Depakine Chrono®, Micropakine®, Depakote® ou Depamide® et génériques à base de valproate de sodium

Je prends du valproate* et j'envisage une grossesse

Si vous prévoyez d'avoir un bébé, parlez-en d'abord à votre médecin spécialiste mais :

- **Continuez à prendre le valproate.**
- **Continuez à utiliser au moins une méthode de contraception efficace tant que vous n'avez pas discuté avec votre médecin spécialiste.**

Il est important que vous ne débutiez pas une grossesse tant que vous n'avez pas discuté avec votre médecin spécialiste.

- Vous devez discuter des risques pour la santé de votre bébé en cas de prise de valproate pendant la grossesse.
- Prévenez votre médecin spécialiste de votre projet de grossesse le plus tôt possible. Il peut avoir besoin de temps pour changer votre médicament. Ceci afin de réduire les risques pour votre enfant à naître tout en contrôlant votre maladie.
- Si vous pensez être enceinte ou si vous débutez une grossesse lisez attentivement la rubrique 3 de ce guide : « Je prends du valproate et je suis enceinte ou je pense être enceinte ».

Interrogez votre médecin sur la prise d'acide folique. Une supplémentation en acide folique est préconisée pour diminuer le risque d'anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida) et de fausse couche précoce inhérent à toute grossesse. Cependant les données disponibles ne montrent pas qu'elle diminue ce risque lors de l'utilisation du valproate.

• Accord de soins

- Lors de la consultation, vous lirez, remplirez et signerez avec votre médecin spécialiste, et le cas échéant également avec votre représentant**, un Formulaire d'accord de soins qui permet de s'assurer que vous avez bien conscience de tous les risques liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et que vous les comprenez; ce formulaire contient également des recommandations concernant la prise de valproate pendant une grossesse.
- Vous devrez présenter ce Formulaire d'accord de soins annuel signé à votre pharmacien accompagné de l'ordonnance pour chaque délivrance.

*Le valproate est également appelé Dépakine®, Depakine Chrono®, Micropakine®, Depakote® ou Depamide® et génériques à base de valproate de sodium

**Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal

Je prends du valproate* et je suis enceinte ou je pense être enceinte

Les bébés de mères prenant du valproate pendant la grossesse présentent un risque plus important :

- De malformations et,
- de troubles du développement et du comportement tels que troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention, troubles du spectre autistique et autisme.

Cela peut gravement affecter la vie de votre enfant.

❖ Dans le cas où le valproate est utilisé pour traiter mes troubles bipolaires :

Le traitement par valproate doit être arrêté. Votre médecin spécialiste pourra vous instaurer ou non un autre traitement auquel cas il vous expliquera comment faire la transition entre le valproate et ce nouveau traitement.

❖ Dans le cas où le valproate est utilisé pour traiter mon épilepsie

- **N'arrêtez pas de prendre le valproate, en effet, votre épilepsie pourrait s'aggraver.**

Consultez en urgence votre médecin spécialiste, il devra tout mettre en œuvre pour arrêter votre traitement par valproate.

Dans des situations exceptionnelles il ne sera pas possible de changer de traitement. Dans ce cas votre médecin vous donnera des conseils supplémentaires afin de vous aider à prendre une décision éclairée concernant votre projet familial. Il essaiera de réduire les doses prescrites.

Lors de la consultation, vous lirez, remplirez et signerez avec votre médecin spécialiste, et le cas échéant également avec votre représentant** un Formulaire d'accord de soins qui permet de s'assurer que vous avez bien conscience de tous les risques liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et que vous les comprenez ; ce formulaire contient également des recommandations concernant la prise de valproate pendant une grossesse.

*Le valproate est également appelé Dépakine®, Depakine Chrono®, Micropakine®, Depakote® ou Depamide® et génériques à base de valproate de sodium

**Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal

- Vous devrez présenter ce Formulaire d'accord de soins annuel signé à votre pharmacien accompagné de l'ordonnance pour chaque délivrance.

Si vous avez été exposé au valproate pendant la grossesse vous serez surveillée de très près et pourrez être orientée vers des spécialistes:

- Afin de s'assurer que votre maladie est contrôlée.
- Afin de surveiller le développement de votre enfant à naître.
- L'acide folique diminue le risque général de spina bifida et de fausse couche précoce possible au cours de toute grossesse. Néanmoins, les données disponibles ne montrent pas qu'il diminue ce risque lors de l'utilisation de valproate.
- Après la naissance prévenez le(s) médecin(s) qui suivra(ont) votre enfant que vous avez été traité par valproate pendant votre grossesse
- Vous ne devez pas allaiter si vous prenez ce médicament sauf avis contraire de votre médecin.

*Le valproate est également appelé Dépakine®, Depakine Chrono®, Micropakine®, Depakote® ou Depamide® et génériques à base de valproate de sodium

**Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal

INFORMATIONS ESSENTIELLES À RETENIR

- Le valproate* est un médicament efficace pour traiter l'épilepsie et le trouble bipolaire.
- Le valproate* peut avoir des effets graves sur l'enfant à naître s'il est pris pendant la grossesse.
- Votre médecin ne doit vous traiter par valproate* qu'à la seule et unique condition qu'aucun autre traitement n'est possible pour vous.
- Quelle que soit votre maladie (épilepsie ou trouble bipolaire) ne jamais arrêter la prise de valproate*, sauf si votre médecin vous indique expressément de le faire, car votre maladie pourrait s'aggraver.
- Vous devez toujours utiliser une contraception efficace lorsque vous prenez du valproate*.
 - Utilisez au moins un moyen de contraception sans interruption tout au long du traitement par valproate* et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement.
 - N'arrêtez pas votre contraception au cours du traitement.
 - Votre médecin vous recommandera un moyen de contraception efficace pour vous, afin que vous n'ayez pas une grossesse non planifiée.
- Prenez un rendez-vous en urgence avec votre médecin spécialiste si vous pensez être enceinte.
- Consultez rapidement votre médecin spécialiste si vous envisagez d'avoir un bébé et ne cessez pas d'utiliser votre méthode de contraception avant de l'avoir consulté.
- Consultez régulièrement votre spécialiste, au moins une fois par an.
- Pendant cette consultation, votre médecin spécialiste et vous-même et/ou votre représentant**, discutez et signez un Formulaire d'accord de soins afin de s'assurer que vous avez bien conscience des risques liés à l'utilisation du valproate* pendant la grossesse et que vous les comprenez. Un Formulaire d'accord de soins doit être obligatoirement complété et signé avec votre médecin spécialiste chaque année.
- Vous devrez présenter ce Formulaire d'accord de soins annuel signé à votre pharmacien accompagné de l'ordonnance pour chaque délivrance de valproate*.

*Le valproate est également appelé Dépakine®, Depakine Chrono®, Micropakine®, Depakote® ou Depamide® et génériques à base de valproate de sodium

**Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal



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**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

10.2 Annexe 2 : Formulaire d'accord de soins - Traitement des patientes par valproate

FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS TRAITEMENT DES PATIENTES EPILEPTIQUES PAR LES SPECIALITES DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO, MICROPAKINE ET GENERIQUES A BASE DE VALPROATE DE SODIUM

Version 2 – juillet 2017

Document à remplir et à signer

L'objectif de l'accord de soins est de garantir que les patientes qui sont en âge ou qui vont être en âge d'être enceintes (en âge de procréer) sont pleinement informées et comprennent les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de femmes ayant pris un médicament à base de valproate pendant la grossesse.

Cet accord de soins doit être complété par le médecin spécialiste (neurologue ou pédiatre expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie) et par la patiente (ou son représentant légal*), avant d'instaurer un traitement par valproate et à chaque réévaluation de celui-ci (au minimum lors de chaque prescription annuelle).

Il doit impérativement être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament.

Informations sur la patiente

Nom : _____ Prénom : _____

Si patiente mineure et/ou protégée par la loi, nom de son représentant légal * :

A

CONFIRMATION PAR LE MEDECIN SPECIALISTE PRESCRIPTEUR

- Je confirme que la patiente susnommée présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique.

Tout spécialiste :

J'ai discuté des points suivants avec la patiente susnommée/son représentant légal* :

- Les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse, présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10,7 %) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 à 40%) susceptibles d'entraîner des troubles importants de l'apprentissage.
- La nécessité d'utiliser la dose minimale efficace.
- La nécessité d'utiliser une contraception efficace (si la patiente est en âge de procréer).
- La nécessité de réévaluer régulièrement le traitement (au moins une fois par an), et impérativement si la patiente envisage une grossesse.
- La nécessité de consulter en urgence si la patiente est enceinte ou pense l'être pendant le traitement.
- J'ai remis un exemplaire de la brochure d'information et de la carte patiente à la patiente elle-même/son représentant légal*.

Nom du prescripteur : _____ Date : _____

Signature et tampon : _____

B

POUR LA PATIENTE/SOIN REPRESENTANT LEGAL :

Veillez lire attentivement ce qui suit et cocher la case correspondante pour confirmer votre accord.

Je soussigné(e) _____ comprends :

- Que le traitement par valproate m'est prescrit car je présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique.
- Que les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10,7 %) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 % à 40 %).
- Que si je suis en âge de procréer je dois utiliser une **contraception efficace**.
- Que je **n'envisage pas de grossesse**.
- Que mon traitement sera réévalué régulièrement et au moins une fois par an par le médecin spécialiste.
- Que je dois demander une consultation **AVANT** d'envisager une grossesse.
- Qu'en cas de grossesse ou si je pense être enceinte pendant le traitement par valproate, je dois consulter **en urgence** mon médecin.
- Que je **NE DOIS PAS ARRETER** de prendre mon traitement de l'épilepsie sans que mon médecin ne me l'ait demandé
- Que je **ne DOIS PAS ARRETER** de prendre ma contraception sans en avoir parlé au préalable à mon médecin
- Que j'ai bien reçu la brochure d'information et la carte patiente.

Nom de la patiente/représentant légal* : _____ Date : _____

Signature : _____

Ce document doit être conservé avec le dossier médical. Une copie doit être remise à la patiente ou à son représentant légal. Une copie doit être transmise au médecin traitant.

*Pour les patientes mineures, le/les titulaire(s) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi, le représentant légal.

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

Les documents d'informations (Résumé des Caractéristiques du Produit et notice) peuvent être consultés sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

10.3 Annexe 3 : Médicaments contenant du valproate et dérivés –
Guide à destination des médecins prescripteurs

GUIDE À DESTINATION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Nouvelles informations

Valproate▼

(Dépakine[®], Dépakine Chrono[®], Micropakine[®], Dépakote[®]
ou Dépamide[®] et génériques à base de valproate de sodium)

CHEZ LES PATIENTES DE SEXE FÉMININ¹ ET LES FEMMES ENCEINTES :

- Risques liés à la prise de valproate pendant la grossesse
- Programme de prévention des grossesses

**Veuillez lire ce guide attentivement avant de prescrire du valproate
à des patientes de sexe féminin.**

**Ce guide est une mesure additionnelle de réduction du risque
dans le cadre du programme de prévention des grossesses
visant à réduire l'exposition au valproate au cours de la grossesse.**

Ce document a été élaboré sous l'autorité de l'ANSM en collaboration avec l'APESAC, en prenant en compte les recommandations du PRAC^{***} et les commentaires des laboratoires commercialisant des médicaments à base de valproate qui en assurent la diffusion.

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

¹ Toutes les patientes de sexe féminin qui sont ou seront susceptibles d'être enceintes (filles, adolescentes, femmes en âge de procréer).

^{***}PRAC : Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence Européenne des médicaments (EMA)

CONTENU

Objectif de ce Guide	3
Résumé	4-6
1. Informations sur les malformations congénitales et les troubles neuro-développementaux	7
• Malformations congénitales	7
• Troubles neuro-développementaux	7
2. Rôle des différents professionnels de santé	8
• Prescripteurs spécialistes	8
• Médecins généralistes	9
• Gynécologues/obstétriciens, sages-femmes, centres de PMI et planning familial	10
• Pharmaciens	10
3. Programme de prévention des grossesses	11-12
4. Traitement des patientes de sexe féminin par valproate	13
• Patientes de sexe féminin – première prescription	13-14
• Femmes en âge de procréer qui n'envisagent pas une grossesse	15-16
• Femmes en âge de procréer qui envisagent une grossesse	17-18
• En cas de découverte d'une grossesse	19-20
5. Arrêt du valproate et/ou changement pour un autre traitement	21
• Patientes présentant un trouble bipolaire	21
• Patientes épileptiques	21-22

OBJECTIF DE CE GUIDE

Ce Guide destiné aux professionnels de santé est un matériel éducatif faisant partie du **programme de prévention des grossesses sous valproate** qui cible à la fois les professionnels de santé et les patientes.

Son objectif est de fournir des informations sur les risques tératogènes et neuro-développementaux associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse, les actions nécessaires à mettre en place pour réduire les risques pour vos patientes et de s'assurer que vos patientes ont atteint un niveau adéquat de compréhension du risque.

Il fournit une information à jour sur les risques de **malformations congénitales** et de **troubles neuro-développementaux** chez les enfants exposés *in utero* au valproate.

La nature des risques pour les enfants exposés *in utero* au valproate est la même quelle que soit l'indication pour laquelle il a été prescrit. Par conséquent, les mesures de réduction du risque décrites dans ce Guide s'appliquent à l'utilisation du valproate quelle que soit l'indication.

Les professionnels de santé destinataires de ce Guide sont :

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

Les documents éducatifs qui ont été développés spécifiquement pour les filles et femmes en âge de procréer traitées par le valproate comprennent également :

- **Une Brochure destinée aux patientes** : veuillez en fournir un exemplaire à toutes vos patientes traitées par valproate qui sont ou seront en âge de procréer (ou leurs représentants légaux*) ;
- **Un Formulaire annuel d'accord de soins** : à compléter et signer par le médecin spécialiste et la patiente, au moment de l'initiation du traitement par valproate, ainsi que lors de chaque réévaluation du traitement par valproate (au minimum 1 fois par an), lorsqu'elle envisage une grossesse et en cas de survenue d'une grossesse en cours de traitement ;
- **Une Carte patiente** : à donner à vos patientes à chaque fois que le valproate est délivré.

Tous ces documents doivent obligatoirement être fournis à la patiente.

Pour les patientes mineures ou majeures protégées n'ayant pas la capacité de prendre une décision éclairée, veuillez fournir les informations et les conseils sur les méthodes efficaces de contraception et sur l'utilisation du valproate pendant la grossesse à leurs représentants légaux* et assurez-vous que ces derniers en comprennent parfaitement le contenu.

Veillez lire la dernière version en vigueur du Résumé des caractéristiques du produit avant de prescrire un médicament contenant du valproate.

* pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal.

RÉSUMÉ

Le valproate (comme ses dérivés : acide valproïque, valpromide et divalproate), lorsqu'il est administré pendant la grossesse, est associé à :

- o Un risque de malformations congénitales dans 10,7% des cas
- o Un risque de troubles du développement jusqu'à 30 à 40% des cas.

Afin d'éviter toute exposition pendant la grossesse à ce médicament tératogène (malformations congénitales) et foetotoxique (troubles neuro-développementaux) :

- **Dans l'épilepsie, le valproate est contre-indiqué**
 - o pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée ;
 - o chez les filles et femmes en âge de procréer sauf si :
 - les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.
 - et toutes les conditions du programme de prévention des grossesses chez les patientes traitées par valproate (mentionnées dans la section 3 de ce guide) sont remplies.
- **Dans les épisodes maniaques des troubles bipolaires, le valproate est contre-indiqué :**
 - o pendant la grossesse ;
 - o chez les femmes en âge de procréer sauf si :
 - les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.
 - et toutes les conditions du programme de prévention des grossesses chez les patientes traitées par valproate (mentionnées dans la section 3 de ce guide) sont remplies.

Un Programme de Prévention des Grossesses contenant un certain nombre de mesures, dont la nécessité d'une contraception efficace et la réalisation de tests de grossesse en cas de traitement par valproate, est mis en place afin d'éviter la survenue de toute grossesse (cf détails dans la section 3 de ce guide).

Un traitement antiépileptique ne doit jamais être arrêté brutalement.

MÉDECINS SPÉCIALISTES ET MÉDECINS GÉNÉRALISTES** :

Patientes de sexe féminin – première prescription

1. Le valproate doit uniquement être initié par un médecin spécialiste.
2. Initiez le valproate uniquement si aucun autre traitement n'est efficace ou toléré,
3. Expliquez à votre patiente les risques associés au valproate lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse,
4. Vérifiez l'absence de grossesse avant l'initiation du traitement par valproate, par l'obtention d'un test négatif de grossesse plasmatique (sensibilité d'au moins 25 mUI/mL), afin d'éliminer toute possibilité d'utilisation involontaire du médicament pendant la grossesse. Des tests de grossesse plasmatiques seront ensuite réalisés à intervalles réguliers pendant le traitement (un test de grossesse est recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL)).
5. Expliquez à votre patiente, et/ son représentant* que l'utilisation d'une contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée du traitement et jusqu'à un mois après l'arrêt du

* pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal. **De plus amples informations figurent dans la section 2 de ce Guide.

traitement, est obligatoire ou si les patientes ne sont pas encore pubères dès l'apparition des premières règles.

6. Assurez-vous que votre patiente et/ou son représentant* a/ont compris les risques associés au valproate lorsqu'il est pris pendant la grossesse, a/ont reçu la brochure d'information et la carte patiente et a /ont signé le formulaire annuel d'accord de soins (conserver ce document dans le dossier médical, remettre une copie à la patiente et transmettre une copie au médecin traitant)
7. Dites à votre patiente et/ou à son représentant* de vous contacter en urgence et de ne surtout pas arrêter le traitement par valproate d'elle-même si elle pense qu'elle pourrait être enceinte ou qu'elle débute une grossesse.

Femmes en âge de procréer n'envisageant pas une grossesse

1. Le traitement par valproate doit être réévalué régulièrement (au moins 1 fois par an) par un médecin spécialiste, le renouvellement peut être effectué par un médecin généraliste pendant 1 an.
2. Rappelez à la patiente et/ou son représentant* lors de chaque consultation les risques associés au valproate lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse.
3. Rappelez à votre patiente et/ou son représentant* lors de chaque consultation que l'utilisation d'une contraception efficace sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate est obligatoire et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement.
4. Il est recommandé de réaliser un test de grossesse à intervalles réguliers pendant le traitement (un test de grossesse est recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL)).
5. Assurez-vous que votre patiente et/ou son représentant* a/ont compris les risques associés au valproate lorsqu'il est pris pendant la grossesse, a/ont reçu la brochure d'information et la carte patiente et a/ont signé le formulaire annuel d'accord de soins (conserver ce document dans le dossier médical, remettre une copie à la patiente et transmettre une copie au médecin traitant).
6. Rappelez à votre patiente et/ou son représentant* à chaque consultation de vous contacter en urgence et de ne pas arrêter le traitement par valproate d'elle-même si elle pense qu'elle pourrait être enceinte ou qu'elle débute une grossesse.

Femmes en âge de procréer envisageant une grossesse

1. Rappelez à votre patiente et/ou à son représentant* les risques associés au valproate lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse,
2. Assurez-vous que votre patiente et/ou son représentant* a/ont compris les risques associés au valproate lorsqu'il est pris pendant la grossesse, a/ont reçu la brochure d'information et la carte patiente et a /ont signé le formulaire annuel d'accord de soins (conserver ce document dans le dossier médical, remettre une copie à la patiente et transmettre une copie au médecin traitant).
3. Procédez à l'arrêt progressif du traitement par valproate et passez à une alternative thérapeutique appropriée pour votre patiente (voir section 5 de ce Guide) (sauf situations exceptionnelles d'épilepsie résistante aux autres traitements).
3. Rappelez à votre patiente et/ou à son représentant* que le changement pour un autre traitement peut prendre du temps.
4. Expliquez à votre patiente et/ou à son représentant* que la contraception doit uniquement être arrêtée 1 mois après l'arrêt complet du valproate

* pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal. **De plus amples informations figurent dans la section 2 de ce Guide.

Femmes présentant une grossesse non planifiée

1. Organisez une consultation en urgence avec votre patiente et/ou son représentant*.
2. Expliquez leur pourquoi elle doit poursuivre son traitement jusqu'à la date du rendez-vous.
3. Assurez-vous que votre patiente et son partenaire et/ou leurs représentants* ont compris les risques associés au valproate et orientez-les vers un spécialiste pour obtenir des conseils supplémentaires.
4. Organisez l'arrêt du valproate (voir section 5 de ce Guide).
5. Dans des situations exceptionnelles d'épilepsie résistante aux autres traitements où le maintien du valproate s'avèrerait indispensable, une surveillance multidisciplinaire adaptée doit être mise en œuvre.

GYNÉCOLOGUES/OBSTÉTRICIENS, SAGES-FEMMES, CENTRES de PMI et de PLANNING FAMILIAL**

1. Prodiguez des conseils sur les méthodes de contraception et sur la planification des grossesses.
2. Fournissez des informations sur les risques de l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
3. Orientez la patiente, et/ou son représentant*, vers le spécialiste de sa maladie pour qu'elle le consulte lorsqu'elle envisage une grossesse.
4. Lorsqu'une patiente vous consulte pour une grossesse, orientez en urgence cette patiente et son partenaire, ainsi que leurs représentants* le cas échéant vers :
 - o son médecin prescripteur (spécialiste de sa maladie) pour arrêt du traitement (sauf situations exceptionnelles d'épilepsie résistante aux autres traitements).
 - o un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour une évaluation et des conseils concernant la grossesse exposée.

PHARMACIENS**

1. Assurez-vous que la patiente, et/ou son représentant*, a/ont reçu la Carte patiente et la brochure qui lui est destinée ; et qu'elle (patiente et/ou son représentant*) en comprend le contenu,
2. Assurez-vous que la patiente vous présente
 - o l'ordonnance d'un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre).
 - o le formulaire d'accord de soins.
3. Rappelez à la patiente les messages de sécurité d'emploi, y compris la nécessité d'une contraception efficace et d'un rendez-vous annuel avec le spécialiste.
4. Conseillez aux patientes et/ou leurs représentants* de ne pas arrêter le valproate et de contacter leur médecin en urgence lorsqu'elles planifient une grossesse ou en cas de suspicion de grossesse.

* pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal. ** De plus amples informations figurent dans la section 2 de ce Guide.

1. INFORMATIONS SUR LES MALFORMATIONS CONGÉNITALES ET LES TROUBLES DU DÉVELOPPEMENT

Le valproate (comme ses dérivés : acide valproïque, valpromide et divalproate) est un principe actif aux effets tératogènes connus, qui expose à un risque élevé de malformations congénitales. Les données disponibles confirment également que l'exposition *in utero* au valproate est associée à un risque accru de troubles neuro-développementaux. Ces risques sont décrits ci-dessous.

1. MALFORMATIONS CONGÉNITALES

Les données de deux méta-analyses (incluant des registres et des études de cohorte) montrent que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse, est en moyenne de 10,73 %^[1] (intervalle de confiance à 95 % : 8,16 à 13,29 %) pour une méta-analyse et de 10,93 %^[2] (intervalle de confiance à 95 % : 8,91 à 13,13%) pour l'autre méta-analyse. Ce risque de malformations majeures est plus élevé que dans la population générale, qui est de 2 à 3 %^[1]. Les données disponibles montrent que le risque est dose-dépendant : le risque est d'autant plus élevé que les doses sont fortes. Cependant aucune dose excluant ce risque n'a pu être déterminée.

Les malformations le plus souvent rencontrées incluent les anomalies du tube neural, des dysmorphies faciales, des fentes labiales et palatines, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales et urogénitales (notamment hypospadias), des malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius) et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps.

2. TROUBLES NEURODEVELOPPEMENTAUX

Les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque accru de présenter des troubles du développement. Le risque semble dose-dépendant mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose excluant ce risque. La période à risque pourrait concerner toute la grossesse.

Des études^[3-6] menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés *in utero* au valproate montrent que jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance, tels que des retards dans l'acquisition de la parole et de la marche, des capacités intellectuelles diminuées, des capacités verbales (parole et compréhension) diminuées ainsi que des troubles de la mémoire.

Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (âgés de 6 ans) exposés *in utero* au valproate était en moyenne 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres médicaments antiépileptiques^[7]. 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 l'évolution de ces troubles à long terme sont limitées.

Les données disponibles montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque accru de présenter des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent) par rapport à celui des populations témoins^[8].

Des données limitées suggèrent que les enfants exposés *in utero* au valproate sont plus susceptibles de développer des symptômes du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)^[9].

* Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal.

2. RÔLE DES DIFFÉRENTS PROFESSIONNELS DE SANTÉ**

MEDECIN PRESCRIPTEUR SPÉCIALISTE (neurologue, psychiatre ou pédiatre) :

Le valproate est contre-indiqué chez les filles et femmes en âge de procréer, sauf :
 - en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements et
 - si toutes les conditions du programme de prévention des grossesses sont respectées.
 Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse dans les épisodes maniaques des troubles bipolaires
 Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse dans l'épilepsie sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée.

Nouvelles patientes	Patientes déjà traitées
<ul style="list-style-type: none"> • Etablit le diagnostic • Initie le traitement avec valproate, uniquement si les autres traitements sont inefficaces ou non tolérés ; et après obtention d'un test de grossesse plasmatique au résultat négatif (test de grossesse d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL). 	<ul style="list-style-type: none"> • Réévalue la nécessité du traitement au moins une fois par an. • Poursuit le traitement avec valproate, uniquement si les autres traitements sont inefficaces ou non tolérés ; et après obtention d'un test de grossesse plasmatique au résultat négatif (test de grossesse d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL).
<ul style="list-style-type: none"> • Explique les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux lors de l'utilisation du valproate pendant la grossesse • S'assure que la patiente et/ou son représentant* a/ont compris : <ul style="list-style-type: none"> o les risques en cas d'utilisation du valproate pendant la grossesse. o la nécessité d'utiliser une contraception efficace, sans interruption pendant tout le traitement (et jusqu'à 1 mois après l'arrêt). o la nécessité de réaliser un test de grossesse dès qu'elle a le moindre doute. Il est recommandé de faire un test de grossesse à intervalles réguliers pendant le traitement (test de grossesse recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL)). o la nécessité de prévenir son spécialiste d'un projet de grossesse avant l'arrêt de la contraception, pour permettre un arrêt du valproate dans les meilleures conditions • Fournit la brochure et la carte patiente destinées aux patientes et/ou à son représentant*. Tous les documents éducationnels sont disponibles sur le site de l'ANSM : http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/(offset)/1 • Remplit et signe le Formulaire annuel d'accord de soins avec la patiente et/ou son représentant* aux moments suivants : <ul style="list-style-type: none"> o initiation du traitement, o à chaque consultation annuelle, o lorsqu'une patiente consulte en raison d'une grossesse prévue ou imprévue. • Réévalue le traitement au moins une fois par an et à tout moment si besoin. • Organise si nécessaire l'arrêt du valproate dès que possible 	
<p>En cas de grossesse au cours du traitement par valproate</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ré-explique les risques et donne des conseils supplémentaires afin d'aider la patiente à prendre une décision éclairée concernant son projet familial, • Organise le changement de traitement et l'arrêt du valproate (sauf situations exceptionnelles d'épilepsie résistante aux autres traitements). • Oriente la patiente, et/ou son représentant* vers un spécialiste en matière de suivi des grossesses ainsi que vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour une évaluation et des conseils concernant la grossesse exposée 	

* pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal. ** De plus amples informations figurent dans la section 4 de ce Guide.

MÉDECIN GÉNÉRALISTE :

Le valproate est contre-indiqué chez les filles et femmes en âge de procréer, sauf :

- en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements et
- si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont respectées.

Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse dans les épisodes maniaques des troubles bipolaires.

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

Diagnostic et prise en charge :

- Oriente la patiente et/ou son représentant*, vers le médecin spécialiste pour confirmer le diagnostic de l'épilepsie ou du trouble bipolaire, et pour initier ou réévaluer le traitement.
- Rappelle à la patiente et/ou à son représentant*, la nécessité du rendez-vous annuel avec le spécialiste.
- Adresse la patiente, et/ou son représentant*, vers son médecin spécialiste quand elle le consulte parce qu'elle envisage une grossesse.
- En cas de grossesse, oriente en urgence cette patiente et son partenaire vers :
 - o son médecin prescripteur (spécialiste) pour arrêt du traitement et passage à un autre traitement (sauf situations exceptionnelles d'épilepsie résistante aux autres traitements).
 - o un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour une évaluation et des conseils concernant la grossesse exposée.

Informations sur les risques et conseils pour éviter les grossesses :

- Fournit des informations exhaustives sur les risques associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et s'assure de la compréhension de la patiente et/ou de son représentant*.
- Prodigue des conseils sur la contraception efficace et la prévention des grossesses :
 - o S'assure de l'utilisation d'une contraception efficace et de sa poursuite pendant tout le traitement (et jusqu'à 1 mois après la fin du traitement).
 - o Rappelle la nécessité de consulter un spécialiste avant d'arrêter sa contraception ;
 - o Rappelle la nécessité de réaliser un test de grossesse dès qu'elle a le moindre doute. Il est recommandé de faire un test de grossesse à intervalles réguliers pendant le traitement (test de grossesse recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL)).
- Fournit ou s'assure que la patiente a reçu la brochure et la carte patiente destinées à la patiente et/ou à son représentant*. Les matériels éducatifs sont disponibles sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-reduction-du-risque/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-reduction-du-risque/(offset)/1)

* Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal.

GYNÉCOLOGUE/OBSTÉTRICIEN ; SAGE-FEMME ; CENTRES de PMI et de PLANNING FAMILIAL

- Prodigue des conseils sur la contraception efficace et la prévention des grossesses.
- Fournit des informations exhaustives sur les risques associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et s'assure de la compréhension de la patiente et/ou de son représentant*.
- Oriente la patiente, et/ou son représentant*, vers le spécialiste de sa maladie pour qu'elle le consulte lorsqu'elle envisage une grossesse.
- Lorsqu'une patiente le consulte pour une grossesse, oriente en urgence cette patiente et son partenaire vers :
 - o son médecin prescripteur (spécialiste) pour arrêt du traitement (sauf situations exceptionnelles d'épilepsie résistante aux autres traitements).
 - o un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour une évaluation et des conseils concernant la grossesse exposée.

PHARMACIEN

- S'assure que la patiente, et/ou son représentant*, présente :
 - o l'ordonnance d'un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre).
 - o le formulaire d'accord de soins.
- S'assure que la Carte patiente est fournie chaque fois que le valproate est délivré (sauf pour les formes injectables) et que la patiente, et/ou son représentant*, en comprend le contenu.
- Rappelle à la patiente et/ou à son représentant* les messages de sécurité d'emploi, y compris la nécessité d'une contraception efficace et du rendez-vous au minimum annuel avec le spécialiste.
- S'assure que la patiente, et/ou son représentant* a/ont reçu la brochure qui lui est destinée. Les documents éducationnels sont disponibles sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/(offset)/1)
- Conseille à la patiente et/ou à son représentant*, de ne pas arrêter le valproate et de contacter :
 - o immédiatement son médecin spécialiste si elle envisage une grossesse.
 - o en urgence son médecin spécialiste si elle suspecte une grossesse.
- Dispense le valproate dans l'emballage d'origine avec l'avertissement externe (pictogramme).

* Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal.

3. PROGRAMME DE PRÉVENTION DES GROSSESSES

Le valproate est un traitement efficace pour l'épilepsie et le trouble bipolaire. Le valproate est un tératogène puissant entraînant un risque élevé de malformations congénitales et expose à des troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero au valproate.

Chez les filles et femmes en âge de procréer, le valproate doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie ou du trouble bipolaire.

- **Dans l'épilepsie, le valproate est contre-indiqué**
 - o pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée ;
 - o chez les filles et femmes en âge de procréer sauf si :
 - les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.
 - et toutes les conditions du programme de prévention des grossesses chez les patientes traitées par valproate (mentionnées ci-dessous) sont remplies.
- **Dans les épisodes maniaques des troubles bipolaires, le valproate est contre-indiqué :**
 - o pendant la grossesse ;
 - o chez les femmes en âge de procréer sauf si :
 - les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.
 - et toutes les conditions du programme de prévention des grossesses chez les patientes traitées par valproate (mentionnées ci-dessous) sont remplies.

Conditions du programme de prévention des grossesses

Le prescripteur doit s'assurer que :

- Les situations individuelles sont évaluées au cas par cas, en impliquant la patiente et/ou son représentant*, dans la discussion afin de garantir son engagement, de discuter des options thérapeutiques et de s'assurer qu'elle/qu'ils a/ont compris les risques et les mesures nécessaires pour réduire ces risques ;
- le risque de survenue de grossesse est évalué chez toutes les patientes de sexe féminin;
- la patiente et/ou son représentant*, a/ont bien compris et pris conscience des risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux, y compris l'ampleur de ces risques, pour les enfants exposés in utero au valproate ;
- la patiente, et/ou son représentant* comprend/nent la nécessité d'effectuer un test de grossesse plasmatique avant le début du traitement et pendant le traitement à intervalles réguliers (test de grossesse recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL)).
- la patiente, et/ou son représentant* a/ont été conseillée/s en matière de contraception et est/ sont capable/s de se conformer à la nécessité d'utiliser une contraception efficace **, sans interruption, pendant toute la durée du traitement par valproate ;
- la patiente, et/ou son représentant* comprend/nent la nécessité qu'un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie, ou des troubles bipolaires réévalue régulièrement (au moins 1 fois par an) le traitement;
- la patiente, et/ou son représentant* comprend/nent la nécessité de consulter son médecin dès qu'elle envisage une grossesse afin d'en discuter en temps voulu et de recourir à des options thérapeutiques alternatives avant la conception, et ceci avant d'arrêter la contraception;

* Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal.

- la patiente, et/ou son représentant*, comprend/nent la nécessité de consulter en urgence son médecin en cas de grossesse;
- la patiente, et/ou son représentant*, a/ont reçu la brochure d'information patiente;
- la patiente, et/ou son représentant*, a/ont reconnu avoir compris les risques et précautions nécessaires associés à l'utilisation du valproate (formulaire annuel d'accord de soins).

Ces conditions concernent également les femmes qui ne sont pas sexuellement actives, à moins que le prescripteur ne considère qu'il existe des raisons incontestables indiquant qu'il n'y a aucun risque de grossesse.

**** Contraception :**

- Au moins une méthode de contraception efficace (de préférence une méthode indépendante de l'utilisatrice telle qu'un dispositif intra-utérin ou un implant) ou deux formes de contraception complémentaires y compris une méthode par barrière, doivent être utilisées.
- Lors du choix de la méthode de contraception, les situations individuelles doivent être examinées au cas par cas, en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir son engagement et l'observance des mesures choisies.
- L'ensemble des conseils relatifs à une contraception efficace doivent être suivis, même en l'absence de règles avec un test de grossesse négatif.

* Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal.

4. TRAITEMENT DES PATIENTES DE SEXE FÉMININ PAR VALPROATE

A. PATIENTE DE SEXE FÉMININ - PREMIÈRE PRESCRIPTION

Voici ce que vous devez faire si, après une évaluation médicale, vous envisagez de prescrire du valproate à votre patiente pour la première fois. Vous devez :

Pour le médecin spécialiste :

1. Confirmer que le traitement par valproate est approprié pour votre patiente

- Avoir confirmé que les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.

2. Expliquer et vous assurer que votre patiente et/ou son représentant* a/ont parfaitement compris les éléments suivants :

- Avant la première prescription, la présence d'une grossesse doit être exclue grâce à un test de grossesse plasmatique négatif (d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL). Ce test doit être répété à intervalles réguliers pendant le traitement (test de grossesse recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL)).
- Les risques spécifiques associés au valproate lorsqu'il est utilisé pendant une grossesse.
- La nécessité de suivre une contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée du traitement par valproate et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement, pour éviter une grossesse non planifiée.
- Le besoin de réévaluer le traitement régulièrement (au minimum 1 fois par an) par un médecin spécialiste.
- La nécessité de consulter de toute urgence le médecin en cas de grossesse ou suspicion de grossesse

3. Recommandations lorsque le valproate est prescrit à des enfants de sexe féminin (ne concerne que le traitement de l'épilepsie car le valproate n'est pas indiqué dans le traitement du trouble bipolaire chez l'enfant ou adolescent) :

- Expliquez le risque de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux à la patiente et/ou à son représentant*.
- Évaluez le moment le plus approprié pour donner des conseils sur la contraception et la prévention de la grossesse (orientez votre patiente et/ou son représentant*, vers un médecin spécialiste pour des conseils si nécessaire).
- Expliquez à la patiente, à son représentant* l'importance de contacter un médecin spécialiste de sa maladie dès l'apparition des premières règles.
- Réévaluez la nécessité du traitement par valproate au moins 1 fois par an.
- Envisagez d'autres options thérapeutiques chez les filles qui présentent leurs premières règles.
- Évaluez toutes les options de passage à un traitement alternatif pour les filles avant qu'elles atteignent l'âge adulte.

* Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal.

4. Remettre à votre patiente et/ou son représentant* les éléments suivants afin de s'assurer que l'information a bien été délivrée et puisse être relue si besoin

- Donnez un exemplaire de la brochure et de la carte patiente à votre patiente ou à son représentant*
- Remplissez et signez le Formulaire annuel d'accord de soins avec votre patiente et/ ou son représentant*. Ce formulaire a pour but de garantir que votre patiente et/ou ou son représentant* a/ont bien compris les risques associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et les recommandations pour éviter la survenue une grossesse.
- Conservez un exemplaire signé du Formulaire annuel d'accord de soins dans les dossiers médicaux des patientes (si possible un exemplaire électronique) et remettez une copie à la patiente ou à son représentant* et adressez une copie au médecin traitant.

5. Prévoir de réévaluer la nécessité du traitement lorsque votre patiente envisagera de débiter une grossesse ou lorsqu'elle sera en âge de procréer.

Pour le pharmacien :

- Assurez-vous que la patiente, et/ ou son représentant*, présente :
 - o l'ordonnance d'un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre).
 - o le formulaire d'accord de soins dûment signé.
- Assurez-vous que la Carte patiente est fournie chaque fois que le valproate est délivré (sauf pour les formes injectables) et que la patiente, et/ son représentant*, en comprend/nent le contenu.
- Indiquez à la patiente, et/ ou son représentant*, que cette Carte patiente doit être conservée.
- Rappelez à la patiente, et/ou à son représentant* les messages de sécurité d'emploi, y compris la nécessité d'une contraception efficace et d'un rendez-vous annuel avec le spécialiste.
- Assurez-vous que la patiente, et/ou son représentant* a/ont reçu la brochure destinée aux patientes. Les documents éducationnels sont disponibles sur le site de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/offset/1>
- Conseillez à la patiente, et/ou à son représentant*, de ne pas arrêter le traitement par valproate d'elle-même et de contacter :
 - o immédiatement leur médecin spécialiste si elles envisagent une grossesse.
 - o en urgence leur médecin spécialiste si elle suspecte une grossesse.
- Délivrez le valproate dans l'emballage d'origine avec l'avertissement externe (pictogramme).

* Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal.

B. FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER QUI N'ENVISAGENT PAS DE GROSSESSE

Voici ce que vous devez faire si, après une évaluation médicale, vous envisagez de renouveler une prescription de valproate pour votre patiente. Vous devez :

Pour le médecin spécialiste

1. Confirmer que le traitement par valproate est le plus approprié pour votre patiente

- Avoir confirmé que les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.
- Réévaluer régulièrement le traitement (au moins une fois par an).

Pour le médecin spécialiste et le médecin généraliste :

2. Expliquer et vous assurer que votre patiente, et/ou son représentant* comprend/ nent :

- Les risques associés au valproate lorsqu'il est utilisé pendant une grossesse.
- La nécessité de suivre une méthode de contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée du traitement par valproate et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement, pour éviter une grossesse non planifiée.
- La nécessité de pratiquer un test de grossesse à intervalles réguliers pendant le traitement (test de grossesse recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL)).
- La nécessité de réévaluer le traitement régulièrement (au moins une fois par an) par un médecin spécialiste.
- La nécessité de consulter de toute urgence le médecin spécialiste en cas de grossesse ou suspicion de grossesse.

3. Discuter des méthodes de contraception et orienter au besoin pour des conseils sur la contraception.

4. Donner un exemplaire de la brochure et de la carte patiente à votre patiente ou à son représentant*, ou s'assurer qu'ils ont été remis.

Pour le médecin spécialiste

5. Confirmer que l'information a bien été délivrée

- Remplissez et signez le Formulaire annuel d'accord de soins avec votre patiente et/ou son représentant*
- Ce formulaire a pour but de garantir que votre patiente et/ou son représentant*a bien compris les risques et les conseils associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- Conservez un exemplaire signé du Formulaire annuel d'accord de soins dans les dossiers médicaux des patientes (si possible un exemplaire électronique) et remettez une copie à la patiente et/ou à son représentant* et adressez une copie au médecin traitant.

6. Prévoir de réévaluer la nécessité du traitement par valproate, au moins annuellement et en particulier si votre patiente envisage une grossesse.

* Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal.

Pour le pharmacien :

- Assurez-vous que la patiente et/ ou son représentant*, présente/ent :
 - o l'ordonnance d'un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre).
 - o le formulaire d'accord de soins dûment signé.
- Assurez-vous que la Carte patiente est fournie chaque fois que le valproate est délivré (sauf pour les formes injectables) et que la patiente et/son représentant*, en comprend/nent le contenu.
- Indiquez à la patiente, et/ ou son représentant*, que cette Carte patiente doit être conservée.
- Rappelez à la patiente, et/ou à son représentant* les messages de sécurité d'emploi, y compris la nécessité d'une contraception efficace et d'un rendez-vous annuel avec le spécialiste.
- Assurez-vous que la patiente, et/ou son représentant* a/ont reçu la brochure destinée aux patientes. Les documents éducationnels sont disponibles sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/(offset)/1)
- Conseillez aux patientes, et/ou à leurs représentants*, de ne pas arrêter le traitement par valproate et de contacter :
 - o immédiatement leur médecin spécialiste si elles envisagent une grossesse.
 - o en urgence leur médecin spécialiste si elles suspectent une grossesse
- Délivrez le valproate dans l'emballage d'origine avec l'avertissement externe (pictogramme).

* Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal.

Pour le médecin généraliste

1. Demandez à votre patiente et/ou à son représentant*, de consulter son médecin spécialiste dès qu'elle envisage une grossesse.

- Indiquez à votre patiente et/ou à son représentant*, de n'arrêter ni son traitement ni sa contraception avant d'avoir consulté un médecin spécialiste de sa maladie.
- Orientez votre patiente et/ou son représentant*, vers son médecin spécialiste pour le changement de traitement et l'arrêt du valproate.

Pour le médecin spécialiste

2. Rappelez et assurez-vous que votre patiente, et/ou son représentant*, comprend/nent les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux

- Indiquez à votre patiente et/ou à son représentant*, que ces risques peuvent être gravement handicapants chez l'enfant à naître en cas de prise de valproate pendant la grossesse.
- Une supplémentation en acide folique est préconisée pour diminuer le risque de troubles de la fermeture du tube neural qui peut survenir pour toute grossesse. Cependant les données disponibles ne montrent pas qu'elle diminue ce risque lors de l'utilisation du valproate ^[10].
- Informez également votre patiente et/ou son représentant*, des risques en cas d'épilepsie ou de trouble bipolaire non traités.

3. Organisez l'arrêt du valproate, le plus en amont possible de la grossesse.

- Dites à votre patiente et/ou à son représentant*, de ne pas arrêter la contraception jusqu'à 1 mois après que le valproate soit arrêté.
- Lisez la section 5 de ce Guide sur le changement de traitement ou l'arrêt du traitement par valproate.

4. Remettez à votre patiente et/ou son représentant* les éléments suivants afin de s'assurer que l'information a bien été délivrée et puisse être relue si besoin.

- Donnez un exemplaire de la brochure et de la carte patiente à votre patiente ou à son représentant*.
- Remplissez et signez le Formulaire annuel d'accord de soins avec votre patiente et/ou son représentant* :
- Ce formulaire a pour but de garantir que votre patiente et/ou son représentant*, a/ont bien compris les risques et les conseils associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- Conservez un exemplaire signé du Formulaire annuel d'accord de soins dans les dossiers médicaux des patientes (si possible un exemplaire électronique) et remettez une copie à la patiente et/ou à son représentant* et adressez une copie au médecin traitant.

- Orientez votre patiente vers un médecin spécialiste pour des conseils sur la contraception.

* Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal.

Pour le pharmacien :

- Assurez-vous que la patiente et/ ou son représentant*, présente/ent:
 - o l'ordonnance d'un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre).
 - o le formulaire d'accord de soins dûment signé.
- Assurez-vous que la Carte patiente est fournie chaque fois que le valproate est délivré (sauf pour les formes injectables) et que la patiente, et/ son représentant*, en comprend/nent le contenu.
- Indiquez à la patiente et/ ou son représentant*, que cette Carte patiente doit être conservée.
- Rappelez à la patiente et/ou à son représentant* les messages de sécurité d'emploi, y compris la nécessité d'une contraception efficace et d'un rendez-vous annuel avec le spécialiste.
- Assurez-vous que la patiente, et/ou son représentant* a/ont reçu la brochure destinée aux patientes. Les documents éducationnels sont disponibles sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/(offset)/1)
- Conseillez à la patiente et/ou à son représentant*, de ne pas arrêter le traitement par valproate d'elle-même et de contacter :
 - o immédiatement leur médecin spécialiste si elle envisage une grossesse.
 - o en urgence leur médecin spécialiste si elle suspecte une grossesse.
- Délivrez le valproate dans l'emballage d'origine avec l'avertissement externe (pictogramme).

* Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal.

D. EN CAS DE DÉCOUVERTE D'UNE GROSSESSE

Pour le médecin généraliste, gynécologue/obstétricien, sage-femme, centres de PMI et de planning familial

1. **Demandez à votre patiente et/ou à son représentant*, de consulter en urgence le médecin spécialiste de sa maladie dès qu'elle est enceinte ou pense l'être.**
 - Lorsqu'une patiente vous consulte pour une grossesse, orientez en urgence cette patiente et son partenaire vers
 - o **son médecin prescripteur (spécialiste) pour arrêt du traitement (sauf situations exceptionnelles d'épilepsie résistante aux autres traitements).**
 - o un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour une évaluation et des conseils concernant la grossesse exposée.
 - Ceci a pour but d'initier une prise en charge appropriée et multidisciplinaire de la grossesse, et de permettre une surveillance prénatale visant à détecter l'apparition éventuelle d'anomalies du tube neural ou d'autres malformations.

Pour le médecin spécialiste

1. **Organisez une consultation en urgence avec votre patiente et/ou son représentant* pour réévaluer son traitement.**
2. **Expliquez pourquoi elle doit continuer son traitement jusqu'à la consultation.**
 - À moins que vous ne soyez en mesure de lui donner d'autres conseils sur la base de votre évaluation de la situation.
3. **Organisez l'arrêt du valproate :**
 - Lisez la section 5 de ce Guide sur le changement de traitement ou l'arrêt du valproate.
4. **Assurez-vous que votre patiente et/ou son représentant* a/ont pleinement compris les risques associés au valproate :**
 - Ré-expliquez les risques et donnez des conseils supplémentaires afin d'aider la patiente à prendre une décision éclairée concernant son projet familial,
 - Orientez la patiente, et/ou son représentant* vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour une évaluation et des conseils concernant la grossesse exposée
5. **Prévenez le gynécologue-obstétricien afin de mettre en place une surveillance prénatale spécialisée :**
 - Orientez la patiente, et/ou son représentant* vers :
 - o un spécialiste en matière de suivi des grossesses.
 - o un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour une évaluation et des conseils concernant la grossesse exposée.

* Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal.

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

6. Remettez à votre patiente et/ou son représentant* les éléments suivants afin de s'assurer que l'information a bien été délivrée et puisse être relue si besoin.

- Donnez un exemplaire de la brochure et de la carte patiente à votre patiente ou à son représentant*.
- Remplissez et signez le Formulaire annuel d'accord de soins avec votre patiente et/ou son représentant*.
- Ce formulaire a pour but de garantir que votre patiente et/ou son représentant*, a/ont bien compris les risques et les conseils associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- Conservez un exemplaire signé du Formulaire annuel d'accord de soins dans les dossiers médicaux des patientes (si possible un exemplaire électronique) et remettez une copie à la patiente et/ou à son représentant* et adressez une copie au médecin traitant.

Pour le pharmacien :

- Assurez-vous que la patiente, et/ ou son représentant*, présente/ent:
 - l'ordonnance d'un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre)
 - le formulaire d'accord de soins dûment signé.
- Assurez-vous que la Carte patiente est fournie chaque fois que le valproate est délivré (sauf pour les formes injectables) et que la patiente et/ son représentant*, en comprend/nent le contenu.
- Indiquez à la patiente et/ ou son représentant*, que cette Carte patiente doit être conservée.
- Rappelez à la patiente et/ou à son représentant* les messages de sécurité d'emploi, y compris la nécessité d'une contraception efficace et d'un rendez-vous annuel avec le spécialiste.
- Assurez-vous que la patiente, et/ou son représentant* a/ont reçu la brochure destinée aux patientes. Les documents éducationnels sont disponibles sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/(offset)/1)
- Conseillez à la patiente et/ou à son représentant*, de ne pas arrêter le traitement par valproate d'elle-même et de contacter :
 - immédiatement leur médecin spécialiste si elle envisage une grossesse.
 - en urgence leur médecin spécialiste si elle suspecte une grossesse.
- Délivrez le valproate dans l'emballage d'origine avec l'avertissement externe (pictogramme).

* Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal.

5. CHANGEMENT POUR UN AUTRE TRAITEMENT OU ARRÊT DU VALPROATE

Patientes atteintes d'un trouble bipolaire

Le valproate est contre-indiqué :

- o pendant la grossesse ;
- o chez les femmes en âge de procréer sauf si :
 - les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.
 - et toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse du valproate (voir la section 3 de ce Guide) sont remplies.

Si une femme envisage une grossesse, le psychiatre doit arrêter progressivement le traitement par valproate. Le changement pour un autre traitement doit être terminé avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.

Si une femme débute une grossesse, le traitement par valproate doit être arrêté et une alternative médicamenteuse ou non peut être initiée.

Considérations générales relatives aux patientes atteintes d'un trouble bipolaire :

« Si les thymorégulateurs doivent être arrêtés, il est recommandé de réduire la dose progressivement car ceci réduit le risque de rechute. »¹¹

« Le valproate doit donc être interrompu progressivement sur quelques semaines pour réduire la récurrence précoce. Dans le cas d'un épisode maniaque aigu chez une femme enceinte sous valproate, une diminution progressive croisée beaucoup plus rapide pendant l'initiation du traitement alternatif est recommandée. »¹²

Patientes épileptiques

Le valproate est contre-indiqué

- o pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée ;
- o chez les filles et femmes en âge de procréer sauf si :
 - les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.
 - et toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse du valproate (voir la section 3 de ce Guide) sont remplies.

Si une femme envisage une grossesse, un médecin spécialiste expérimenté dans le domaine de la prise en charge de l'épilepsie doit réévaluer le traitement par valproate et envisager les autres options thérapeutiques. Tous les efforts doivent être mis en œuvre pour trouver un traitement alternatif approprié avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.

Si une femme débute une grossesse sous valproate, elle doit être orientée immédiatement vers un spécialiste pour envisager d'autres options thérapeutiques.

Considérations générales pour les patientes épileptiques :

Présentées par le groupe de travail de la Commission des affaires européennes de la Ligue internationale contre l'épilepsie (*Task Force of Commission of European Affairs of International League Against Epilepsy, CEA-ILAE*) et L'Académie européenne de neurologie (*European Academy of Neurology, EAN*) :

* Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal.

- « L'arrêt d'un médicament est généralement effectué progressivement au fil des semaines et même des mois, ce qui offre une opportunité d'identifier la dose minimale requise si une crise convulsive survenait pendant l'arrêt du médicament ».
- « Le changement du valproate pour un traitement alternatif prend généralement au moins 2 à 3 mois. Le nouveau médicament est débuté progressivement en association au valproate. La durée pour atteindre une dose potentiellement efficace du nouveau traitement peut prendre jusqu'à 6 semaines ; par la suite le valproate peut être arrêté progressivement ».

Si, malgré les risques connus du valproate pendant la grossesse et après avoir attentivement évalué les alternatives thérapeutiques, dans des circonstances exceptionnelles, une femme enceinte (ou une femme envisageant une grossesse) doit recevoir du valproate pour le traitement de son épilepsie :

- Il n'existe aucun seuil posologique jugé sans risque. Cependant, le risque de malformations congénitales et de troubles du développement est plus élevé à des doses élevées.
- Utilisez la dose efficace la plus faible et fractionnez la dose quotidienne de valproate en plusieurs petites doses à prendre tout au long de la journée.
- L'utilisation d'une formulation à libération prolongée peut être préférable aux autres formulations de traitement afin d'éviter les pics de concentrations plasmatiques du valproate.
- Toutes les patientes exposées au valproate pendant leur grossesse doivent être orientés vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie (ainsi que leur partenaire et/ou leurs représentants*).
- Il est recommandé que les femmes enceintes sous valproate soient inscrites dans un registre recensant les femmes traitées par antiépileptiques au cours de leur grossesse ; et cela, le plus tôt possible, avant même de connaître l'issue de la grossesse.

* Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal.

RÉFÉRENCES

- [1]. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.
- [2]. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounsome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224
- [3]. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October;51(10):2058-65.
- [4]. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647
- [5]. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360 (16): 1597- 1605
- [6]. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
- [7]. 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 Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 mar;12(3):244-52
- [8]. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703
- [9]. Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246
- [10]. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Aug;19(8):803-7.
- [11]. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand J. Psychiatry* 2015, Vol. 49(12) 1-185.
- [12]. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA/679681/2017

* Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Pour avoir des exemplaires supplémentaires de ce guide, vous pouvez :

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

Dénomination	Titulaire / exploitant
DEPAKINE 200 mg, 500 mg, comprimé gastro-résistant 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 VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg/ml, solution buvable VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg, 500 mg, comprimé gastro-résistant VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée DEPAKOTE 250 mg, 500 mg comprimés gastro-résistant DEPAMIDE 300 mg comprimé pelliculé gastro-résistant	SANOFI-AVENTIS France Information médicale et pharmacovigilance Tél métropole : 0805 460 000 DOM-TOM 0 800 626 626
VALPROATE DE SODIUM BIOGARAN LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	BIOGARAN - Information médicale et Pharmacovigilance - Tél : 0800 970 109
VALPROATE DE SODIUM AGUETTANT 400mg/4ml, solution injectable	Laboratoire AGUETTANT - Information médicale et Pharmacovigilance - Tel : 0800 749 974
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
VALPROATE DE SODIUM SANDOZ L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	SANDOZ - Pharmacovigilance & Information médicale - Tél : 0800 455 799
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
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
VALPROATE DE SODIUM MYLAN L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	MYLAN S.A.S - Information médicale et Pharmacovigilance - Tél : 0800 12 35 50

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien

Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit, sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Tous les documents éducationnels sont disponibles sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/(offset)/1)

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 www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consulter : <http://ansm.sante.fr> ou <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

11 Bibliographie

1. Inserm. Epilepsie. [Internet]. [cited 2019 Oct 20]. Available from: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epilepsie>.
2. DGS & ANSM. Point presse. Spécialités pharmaceutiques contenant du Valproate de Sodium. Plans d'actions. 2016 Feb.
3. Inspection générale des affaires sociales. Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium. 2016 Feb.
4. Nakken KO, Lillestølen KM, Brodtkorb E, Svendsen T, Haggag KJ, Taubøll E. [Antiepileptic drugs and congenital malformations]. *Tidsskr Den Nor Laegeforening Tidsskr Prakt Med Ny Raekke*. 2014 Jul 1;134(12–13):1239–42.
5. Perrucs E. Birth defects after prenatal exposure to anti epileptic drugs. *Lancet Neurol* 2005, 4:781–786.
6. Médicaments et grossesse - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2017 Dec 13]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Medicaments-et-grossesse/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Medicaments-et-grossesse/(offset)/0)
7. Evaluation - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2017 Dec 13]. Available from: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/(offset)/1)
8. Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2002 Sep;100(3):465–73.
9. European Medicines Agency. Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation data. EMEA/CHMP/313666/2005. 2005: 1-21.
10. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Médicaments et grossesse - Les grandes lignes du raisonnement. 2017 Oct. [Internet]. [cited 2018 Feb 18]. Available from: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=24
11. Institut du Cerveau et de la Moelle épinière. L'épilepsie. [Internet]. [cited 2019 Oct 20]. Available from: <https://icm-institute.org/fr/epilepsie/>.
12. Collège des Enseignants de Neurologie. Epilepsies de l'enfant et de l'adulte. [Internet]. [cited 2019 Oct 20]. Available from: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/epilepsies-lenfant-ladulte>.
13. Fondation Française pour la recherche sur l'épilepsie. Comprendre l'épilepsie. [Internet]. [cited 2019 Oct 20]. Available from: <http://www.fondation-epilepsie.fr/comprendre-epilepsie/>.
14. WHO | Epilepsy [Internet]. [cited 2018 Feb 2]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>
15. Inserm. Epilepsie [Internet]. Inserm. [cited 2018 Feb 18]. Available from: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epilepsie>
16. Baldy-Moulinier M, Crespel A. Physiopathologie des crises et des états de mal épileptiques lTravail présenté au XXIIes Journées de l'Association de neuroanesthésie-réanimation de langue française, Dijon, 23-24 novembre 2000. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2001 Feb 1;20(2):97–107.
17. Stafstrom CE. The pathophysiology of epileptic seizures: a primer for pediatricians. *Pediatr Rev*. 1998 Oct;19(10):342-51.
18. Guy V. Thèse d'exercice pour le diplôme de docteur an pharmacie: Histoire générale de l'Épilepsie, de ses traitements et des découvertes sur le système nerveux central de la préhistoire jusqu'à nos jours. 2013: 1-130.
19. Vidal. Epilepsie de l'adulte. Prise en charge. [Internet]. [cited 2019 Oct 20]. Available

from: https://www.vidal.fr/recommandations/1679/epilepsie_de_l_adulte/prise_en_charge/.

20. Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Traitement de l'épilepsie avec un seul médicament antiépileptique (monothérapie). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 6. Art. No.: CD011412.
21. Food and Drug Administration. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: Valproate Anti-seizure Products Contraindicated for Migraine Prevention in Pregnant Women due to Decreased IQ Scores in Exposed Children [Internet]. [cited 2018 Feb 25]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm350684.htm>
22. Valproate - Martindale: The Complete Drug Reference. 2017.
23. Guerrini R. Valproate as a mainstay of therapy for pediatric epilepsy. *Paediatr Drugs*. 2006;8(2):113–29.
24. Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs*. 1994 Feb;47(2):332–72.
25. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*. 2013 Sep;54(9):1621–7.
26. Epilepsie France. Epilepsie et grossesse. Internet]. [cited 2019 Oct 20]. Available from: <http://www.epilepsie-france.com/lepilepsie/au-quotidien/epilepsie-et-grossesse.html>.
27. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology*. 2006 Feb 14;66(3):354–60.
28. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA, et al. Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): Obstetrical complications and change in seizure frequency. *Neurology*. 2009 Jul 14;73(2):126–32.
29. Mahajan M, Pal A. Risks and management of pregnancy in women with epilepsy: a review. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2018 Mar 27;7(4):1289–95.
30. Teramo K, Hiilesmaa V, Bardy A, Saarikoski S. Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure. *J Perinat Med*. 1979;7(1):3–6.
31. Li W, Hao N, Xiao Y, Zhou D. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of new onset epilepsy during pregnancy. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(27):e16156.
32. Barrett C, Richens A. Epilepsy and pregnancy: Report of an Epilepsy Research Foundation Workshop. *Epilepsy Res*. 2003 Jan;52(3):147–87.
33. Crawford P. Epilepsy and pregnancy. *Seizure*. 2002 Apr;11 Suppl A:212–9.
34. ANSM. Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014: une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM. 2016: 1-135.
35. Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Ouest. Protocole Nationale de Diagnostic et de Soins. Embryo-foetopathie au Valproate. 2017.
36. Dalens B, Raynaud EJ, Gaulme J. Teratogenicity of valproic acid. *J Pediatr*. 1980 Aug;97(2):332–3.
37. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol*. 2014 Mar;261(3):579–88.
38. Wlodarczyk BJ, Palacios AM, George TM, Finnell RH. Antiepileptic Drugs and Pregnancy Outcomes. *Am J Med Genet A*. 2012 Aug;158A(8):2071–90.
39. Kikuchi N, Ohira S, Asaka R, Tanaka K, Takatsu A, Shiozawa T. Prenatal sonographic diagnosis of fetal valproate syndrome: a case report. *J Med Case Reports*. 2016 Nov 3;10(1):312.
40. Nau H, Rating D, Koch S, Häuser I, Helge H. Valproic acid and its metabolites:

- placental transfer, neonatal pharmacokinetics, transfer via mother's milk and clinical status in neonates of epileptic mothers. *J Pharmacol Exp Ther*. 1981 Dec;219(3):768–77.
41. Clayton-Smith J, Donnai D. Fetal valproate syndrome. *J Med Genet*. 1995 Sep;32(9):724–7.
 42. Ebbesen F, Joergensen A, Hoseth E, Kaad PH, Moeller M, Holsteen V, et al. Neonatal hypoglycaemia and withdrawal symptoms after exposure in utero to valproate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000 Sep;83(2):F124-129.
 43. Thisted E, Ebbesen F. Malformations, withdrawal manifestations, and hypoglycaemia after exposure to valproate in utero. *Arch Dis Child*. 1993 Sep;69(3 Spec No):288–91.
 44. Groupe de Travail Reproduction, Grossesse et Allaitement. Compte rendu de séance 11/03/2014. 2015.
 45. Dravet C, Julian C, Legras C, Magaouda A, Guerrini R, Genton P, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and malformations in children of women with epilepsy: a French prospective cohort study. *Neurology*. 1992 Apr;42(4 Suppl 5):75–82.
 46. Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 1999 Feb;33(2–3):145–58.
 47. Haute Autorité de Santé. Alternatives à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie. 2015.
 48. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, Francis E, Namboodiri N, Sivasankaran S, et al. Cardiac Malformations Are Increased in Infants of Mothers with Epilepsy. *Pediatr Cardiol*. 2008 May 1;29(3):604–8.
 49. Sodhi P, Poddar B, Parmar V. Fatal cardiac malformation in fetal valproate syndrome. *Indian J Pediatr*. 2001 Oct 1;68(10):989–90.
 50. Alsdorf R, Wyszynski DF. Teratogenicity of sodium valproate. *Expert Opin Drug Saf*. 2005 Mar 1;4(2):345–53.
 51. Jackson A, Bromley R, Morrow J, Irwin B, Clayton-Smith J. In utero exposure to valproate increases the risk of isolated cleft palate. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2015 Sep 25;fetalneonatal-2015-308278.
 52. ANSM. QR Malformations congénitales et troubles neurodéveloppementaux chez les enfants de mères traitées par valproate pendant la grossesse. 2015.
 53. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. *Neurology*. 2012 Apr 17;78(16):1207–14.
 54. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013 Mar;12(3):244–52.
 55. FDA. Children born to mothers who took Valproate products while pregnant may have impaired cognitive development. 2011 [Internet]. [cited 2018 May 21]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm261543.htm>
 56. Institut Pasteur. Autisme. [Internet]. [cited 2018 May 21]. Available from: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/autisme> [Internet]. 2015 [cited 2018 May 21]. Available from: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/autisme>
 57. Rasalam AD, Hailey H, Williams JHG, Moore SJ, Turnpenny PD, Lloyd DJ, et al. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2005 Aug;47(8):551–5.
 58. MHRA. Medicines related to valproate: risk of abnormal pregnancy outcomes. 2015.
 59. Jäger-Roman E, Deichl A, Jakob S, Hartmann AM, Koch S, Rating D, et al. Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. *J Pediatr*. 1986 Jun;108(6):997–1004.

60. Ardingher HH, Atkin JF, Blackston RD, Elsas LJ, Clarren SK, Livingstone S, et al. Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. *Am J Med Genet.* 1988 Jan;29(1):171–85.
61. DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJ. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet.* 1984 Nov;19(3):473–81.
62. Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Moly C, Fournié A, Montastruc JL. [Drug use during pregnancy: survey in 250 women consulting at a university hospital center]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2000 Feb;29(1):77–85.
63. Centre de Référence sur les agents tératogènes. Acide valproïque dans l'épilepsie. 2016 [Internet]. [cited 2018 Jun 9]. Available from: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=368
64. Centre de Référence sur les agents tératogènes. Lamotrigine. 2017 [Internet]. [cited 2018 Aug 25]. Available from: https://lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=12
65. Centre de Référence sur les agents tératogènes. Lévétiracétam. 2018 [Internet]. [cited 2018 Aug 25]. Available from: <https://lecrat.fr/articleSearch.php>
66. Centre de Référence sur les agents tératogènes. Phénytoïne - Fosphénytoïne. 2016 [Internet]. [cited 2018 Aug 25]. Available from: https://lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=12
67. Centre de Référence sur les agents tératogènes. Oxcarbazépine. 2017 [Internet]. [cited 2018 Aug 25]. Available from: <https://lecrat.fr/articleSearch.php>
68. Centre de Référence sur les agents tératogènes. Gabapentine. 2016 [Internet]. [cited 2018 Aug 25]. Available from: <https://lecrat.fr/articleSearch.php>
69. Centre de Référence sur les agents tératogènes. Carbamazépine. 2017 [Internet]. [cited 2018 Aug 25]. Available from: <https://lecrat.fr/articleSearch.php>
70. European Medicines Agency. Guidance on the format of the risk management plan (RMP) in the EU – in integrated format. EMA/164014/2018 Rev.2.0.1. 2018: 1-51.
71. European Medicines Agency. Assessment report. Procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data. Substances related to valproate. EMA/686022/2014. 2014: 1-26.
72. European Medicines Agency. New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed. EMA/145600/2018. 2018: 1-4.
73. ANSM. Exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures (MCM) en France. 2017: 1-11.
74. ANSM. Risque de troubles neuro-développementaux précoces associé à l'exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie en France. 2018: 1-110.
75. ANSM. Evaluation auprès des pharmaciens d'officine des mesures de minimisation du risque consistant en des nouvelles conditions de prescription et de délivrance du Valproate. Enquête réalisée par Sanofi Aventis France (Avril-Juillet 2017). 2017: 1-4.
76. Zomerdijk I. Measuring effectiveness of risk minimisation measures. 2015: 1-186.
77. European Medicines Agency. PUBLIC HEARING ON VALPROATE Summary of safety concerns and List of Questions for the Public Hearing. EMA/432817/2017. 2017: 1-2.

Résumé :

Si de manière générale, l'épilepsie et ses traitements exigent une grande prudence une vigilance particulière est requise à l'égard des femmes épileptiques en âge de procréer. Le Valproate de sodium, traitement de référence de l'épilepsie, représente parfois la seule option médicamenteuse efficace. Cependant, l'exposition in utero au Valproate peut conduire à un risque accru d'effets tératogènes responsables d'anomalies physiques et de troubles du développement neurologique chez l'enfant. Malgré l'appréhension de ce risque, la difficulté dans la prise en charge des patientes épileptiques est de trouver un équilibre entre la maladie et le risque induit par le médicament. Pour cela, une jeune femme traitée par antiépileptiques doit être étroitement suivie depuis la planification de sa grossesse jusqu'à son accouchement. Il est essentiel qu'à chaque prescription le rapport bénéfice/risque soit évalué. Afin de minimiser les risques associés à l'exposition in utero au Valproate, un certain nombre de mesures a été mis en place. Les recommandations d'utilisation de ces molécules ont été restreintes et du matériel d'éducation destiné aux professionnels de santé, et aux patientes, a été développé. Une communication efficace pourrait ainsi permettre de garantir la sécurité de la patiente, et celle du fœtus.

Mots clés : épilepsie, grossesse, valproate, pharmacovigilance, tératogénicité, troubles neuro-développementaux, minimisation des risques, pharmacie.

Title : In utero exposition at sodium valproate: therapeutic strategy in epilepsy and risk minimization measures.

Abstract :

Epilepsy and its treatment usually require high caution, particular vigilance is required with regard to epileptic women of childbearing age. Sodium valproate, standard treatment in epilepsy, is sometimes the only effective drug option. However, in utero exposition to valproate may lead to an increased risk of teratogenic effects responsible for physical abnormalities and neurodevelopmental disorders in children. Despite this risk's knowledge, the concern in the management of epileptic patients is to find a balance between the disease and the risk induced by the drug. For this, a young woman treated with antiepileptics should be closely followed from the planification of her pregnancy to the delivery. It is essential that the benefits/risks ratio must be assessed at each prescription. In order to minimize the risks associated with in utero

valproate exposition, several measures have been implemented. Recommendations for the use of these molecules have been restricted and educational materials for health professionals and patients have been developed. Effective communication could guaranty patients and fetus safety.

Keywords : epilepsy, pregnancy, valproate, pharmacovigilance, teratogenicity, neurodevelopmental disorders, risks minimization, pharmacy.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.