



HAL
open science

Adaptation des mesures de réduction des risques et de la communication par les différentes parties prenantes, dans le cadre d'un scandale sanitaire : exemple de la dépakine®

Pauline Hairon

► To cite this version:

Pauline Hairon. Adaptation des mesures de réduction des risques et de la communication par les différentes parties prenantes, dans le cadre d'un scandale sanitaire : exemple de la dépakine®. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03618315

HAL Id: dumas-03618315

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03618315v1>

Submitted on 24 Mar 2022

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

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

ADAPTATION DES MESURES DE REDUCTION DES RISQUES ET DE LA COMMUNICATION PAR LES DIFFERENTES PARTIES PRENANTES, DANS LE CADRE D'UN SCANDALE SANITAIRE : EXEMPLE DE LA DEPAKINE®

**Présentée par
Pauline HAIRON**

**Soutenue publiquement le 15 décembre 2021
devant le jury composé de**

Mr Michel BOULOUARD	Docteur en pharmacie / Directeur de la faculté des Sciences Pharmaceutiques de Caen	Président du jury
Mme Pascale SHUMMAN-BARD	Docteur en pharmacie / Assesseur / Professeur des Universités / Université de Caen	Examineur
Mme Marie TRIGUER	Docteur en pharmacie / Laboratoire AMGEN à PARIS	Examineur

Thèse dirigée par Michel BOULOUARD

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe
Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie

ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale
KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR	Modélisation moléculaire
N’DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SAINT-LORANT Guillaume (Praticien hospitalier)	Pharmacie clinique
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie – HDR	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

PRICOT Sophie

Anglais

PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)

SEDILLO Patrick.....

Pharmacie officinale

SEGONZAC Virginie.....

Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d’Etat de Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

La rédaction de cette thèse touchant presque à sa fin, il me reste encore une dernière étape, les remerciements. Une partie anodine et succincte face à cette thèse, et pourtant, ce n'est pas la plus simple. J'espère que ces courtes lignes seront à la hauteur de tous ceux qui ont été présents pour moi à un moment ou à un autre de cette aventure.

Cette thèse est le résultat de nombreuses heures de travail et l'aboutissement de longues années d'études, qui n'aurait pas été possible sans l'aide et la collaboration de nombreuses personnes. Ce soutien et cette confiance m'ont été précieux et je tenais à vous remercier tout particulièrement à travers ces quelques lignes.

Je souhaite dans un premier temps remercier les membres du jury pour me faire l'honneur d'accepter de juger mon travail de thèse :

Monsieur Michel BOULOUARD, doyen de la faculté des Sciences Pharmaceutiques de Caen. Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci pour le temps que vous m'avez accordé, votre disponibilité, et votre implication dans ce travail.

Madame Pascale SHUMMAN-BARD, qui m'a fait l'honneur d'accepter de participer à mon jury de thèse, et qui a pris le temps d'évaluer ce travail. Merci également pour votre enseignement de qualité au cours de mon parcours.

Mademoiselle Marie TRIGUER, membre du jury également. Merci à toi d'avoir accepté de faire partie de mon jury pour cette thèse, cela me tenait à cœur. Merci pour ton soutien et tous ces précieux conseils que tu m'as donnés ces dernières années.

Je remercie également toute **l'équipe pédagogique de la faculté de santé de Caen** qui contribue, tout au long des années, à la formation des professionnels de santé de demain.

A mes premiers fans, mes parents évidemment, pour votre soutien indéfectible tout au long de ce long chemin parfois caillouteux. Vous m'avez toujours soutenu dans mes choix, quels qu'ils soient, non sans générer quelques angoisses de votre côté, mais si j'en suis là aujourd'hui, c'est avant tout à vous que je le dois, et je vous en serais éternellement reconnaissante. Merci de m'avoir porté jusqu'ici, cette réussite n'est pas seulement la mienne,

mais également la vôtre, vous pouvez être tellement fiers de vous. Merci d'être les meilleurs parents qui puissent exister.

Merci à ma sœur et à mon frère d'être à mes côtés.

Je vous aime tous profondément.

A mon compagnon, Loïc, merci pour ton soutien quotidien et ta présence à mes côtés jours après jours. Merci pour ta patience. Merci de m'avoir soutenue sans cesse, de croire en moi, de m'avoir toujours fait relever la tête quand je n'y croyais plus, et pour tous les bons moments que tu me fais vivre au fil des jours. Merci pour les longues heures passées à la relecture de mon travail. Merci d'être toi, et d'être là, tout simplement.

A mes amis, pour les plus belles aventures de ma vie d'étudiante. **A Marie et Noémie**, rencontrées sur les bancs de la fac, vous faites aujourd'hui partie de mes amies les plus chères. Je n'oublierai jamais nos révisions de dernières minutes et nos folies. Merci pour tous ces bons moments, le meilleur reste à venir.

A mes collègues de travail. Les pharmacies dans lesquels j'ai eu la chance de travailler durant mes études m'ont permis de rencontrer de très belles personnes, m'ayant appris énormément, et je tiens à vous en remercier.

A Madame Marine MARTIN, présidente de l'association APESAC, lanceuse d'alerte du scandale de la Dépakine® et patiente experte à l'ANSM. Merci pour les nombreuses informations que vous m'avez apportées. Je vous souhaite tout le courage pour la suite.

Enfin pour finir, j'adresse mes remerciements aux personnes qui ont directement ou indirectement contribué à l'aboutissement de cette thèse, notamment les professionnels de santé rencontrés, et toutes les personnes ayant accepté de répondre à mon enquête, de témoigner de leur expérience et de leur vécu, pour la réussite de cette thèse.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	3
SOMMAIRE	5
LISTE DES ABREVIATIONS	1
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	3
I. DONNEES DE LA LITTERATURE	7
1. Généralité sur la Dépakine®	7
a. <i>Présentation de la Dépakine®</i>	7
b. <i>Indications thérapeutiques</i>	8
c. <i>Posologie & mode d'administration</i>	9
d. <i>Effets indésirables et contre-indications</i>	9
2. Physiopathologie de l'épilepsie	11
3. Particularités liées à la grossesse	14
a. <i>Influence de la grossesse sur l'épilepsie</i>	14
b. <i>Influence de l'épilepsie sur la grossesse</i>	15
4. Marché des antiépileptiques.....	16
5. Le scandale de la Dépakine®	19
a. <i>Qu'est-ce qu'un scandale sanitaire ?</i>	19
b. <i>Le scandale de la Dépakine®</i>	20
II. ANALYSE DES MESURES OPERATIONNELLES REALISEES DANS LE BUT DE MINIMISER LES RISQUES ET RENFORCER L'INFORMATION	27
1. Association de patients : APESAC	27
2. Mesures générales de réduction du risque mises en place concernant l'acide valproïque ..	31
a. <i>Amélioration du conditionnement secondaire de la Dépakine®</i>	31
b. <i>Mesures complémentaires aux mesures générales de réduction du risque de l'acide valproïque : nouvelles règles de prescription et de délivrance</i>	40
3. Mesures additionnelles de réduction du risque (MARR)	42
a. <i>Documents d'informations : Mise à disposition de supports éducationnels</i>	42
b. <i>Lettres aux professionnels de santé</i>	44
c. <i>Programme de Prévention des Grossesses</i>	46
4. Mesures complémentaires à la prévention du risque	48
a. <i>Campagne d'information et de prévention de l'ANSM</i>	48
b. <i>Campagne de communication de SANOFI</i>	50
c. <i>Visite médicale</i>	53
d. <i>Alertes via le logiciel DP-Alerte</i>	54
e. <i>Sources d'informations fiables pour la femme enceinte et les PDS</i>	55
5. Suivi de l'efficacité du dispositif	57
6. Analyse des mesures	62
a. <i>Points positifs</i>	63
b. <i>Points négatifs</i>	66
III. OPTIMISATION DE LA COMMUNICATION	69
1. Etude qualitative terrain.....	69

a. <i>Déroulement de l'enquête : contexte & réalisation</i>	69
b. <i>Résultats de l'enquête et discussion</i>	70
2. Discussions et recommandations pour aller plus loin	77
a. <i>Leçons à tirer du scandale de la Dépakine®</i>	77
b. <i>Quel avenir espérer pour les mesures de sécurisation de l'acide valproïque ?</i>	80
CONCLUSION	86
BIBLIOGRAPHIE	88
ANNEXES	94

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (ex-ANSM)

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

APESAC : Association des Parents d'Enfants Souffrant du Syndrome de l'anti-convulsivant

AP-HP : Assistance publique des Hôpitaux de Paris

CDP : Conditions de prescription et de délivrance

CNAMTS : La Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

CNR : Centres Nationaux de Référence

CRAT : Centre de référence des agents tératogènes

CRPV : Centre régional de pharmacovigilance

DCIR : datamart de consommation inter régime

DMP : Dossier Médical Partagé

DN : Distribution Numérique

DP : Dossier pharmaceutique

EFEMERIS : Evaluation chez la Femme Enceinte des Médicaments et de leurs RISques

EMA : European Medicines Agency (Agence Européenne du Médicament)

ENTIS : European network of teratology information services

ETP : Education Thérapeutique du Patient

EUROCAT : European surveillance of congenital anomalies

GABA : Acide Gamma-aminobutyrique

GSK : GlaxoSmithKline (laboratoire)

HAS : Haute Autorité de Santé

IC : Intervalle de confiance

IMG : Interruption Médicale de grossesse

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

JO : Journal Officiel

LEEM : Les entreprises du Médicament

MAE : Médicaments antiépileptiques

MARR : Mesures additionnelles de réduction du risque

MHRA : Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

MSD : Merck Sharp and Dohme (laboratoire)

OACS : Organisation for anti-convulsant Syndrome

PDS : Professionnels de santé

PMI : Protection maternelle et infantile (service départemental)

PNDS : protocoles nationaux de diagnostic et de soins

PPG : Programme de prévention des grossesses

PUI : Pharmacie à Usage Intérieur

RCP : Résumé Caractéristique Produit

REMERA : Le Registre des Malformations en Rhône-Alpes

SNIIRAM : Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 – Formule chimique de l'acide valproïque	7
Figure 2 - Boîtes de Dépakine®	7
Figure 3 - Tableau de la posologie et des différentes formes galéniques, adapté à un enfant ou un adulte.....	9
Figure 4 - Vue d'ensemble sur le risque global de malformation des antiépileptiques.....	10
Figure 5 - Transmission neuronale en condition pathologique et physiologique	18
Figure 6 - Actions neuromodulatrices de l'acide valproïque	13
Figure 7 - Exemple de traitements antiépileptiques adaptés à la comorbidité/spécificité clinique	18
Figure 8 - Principales ventes de médicaments du groupe SANOFI	18
Figure 9 - Phocomélie sur un nouveau né exposé in utéro à la thalidomide	25
Figure 10 - Naissance d'enfants exposés in utero au valproate de sodium et porteurs de malformations dans les 4 départements de la base REMERA).....	25
Figure 11 - Campagne #sansrépit, métro parisien	33
Figure 12 - Livre Dépakine, le scandale : je ne pouvais pas me taire" de Marine MARTIN..	30
Figure 13 - Extrait du compte rendu entre SANOFI et l'OACS	30
Figure 14 - Dépôt de 2003 auprès de l'AFSSAPS pour modification de la notice	32
Figure 15 - Mention que SANOFI propose de rajouter sur la notice du médicament	32
Figure 16 - Pictogramme sur toutes les boîtes de Dépakine® et ses génériques - Mars 2017	39
Figure 17 - Pictogramme sur toutes les boîtes de Dépakote® et Dépamide® - Juillet 2017 ...	39
Figure 18 - Carte patiente, face recto.....	49
Figure 19 - Carte patiente, face verso	43
Figure 20 - Campagne "Enceinte, les médicaments, c'est pas n'importe comment !"	49
Figure 21 - Logo "pharmacoBot".....	58
Figure 22 - Organisation du DP	55
Figure 23 - Profil des prescripteurs enquête nationale auprès des pharmaciens d'officine.....	58
Figure 24 - Nombre annuel de femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque (2007-2015)	63
Figure 25 - Nombre de patientes en âge de procréer (15-49 ans) ayant eu au moins une délivrance par an d'antiépileptique, en fonction des années	65
Figure 26 - Constitution de la base de données EFEMERIS	84

INTRODUCTION

Le médicament fait partie de notre quotidien. Nous sommes tous forcés d'en consommer à un moment ou à un autre de notre vie. Une consommation qui tend d'ailleurs à augmenter et à se prolonger dans le temps puisque notre espérance de vie ne cesse d'augmenter.

Mais s'ils sont devenus pour la majorité d'entre nous, des produits de consommation ordinaire, ils sont pourtant loin d'être anodins. Ainsi, qu'en est-il de la promesse d'un médicament, qui est de soigner, au minimum de soulager et au mieux de guérir, lorsque notre société fait face à des scandales sanitaires à répétition ?

Car s'il est un acteur de notre vie, le médicament est également devenu source de vifs débats et d'intenses polémiques suscités par des scandales sanitaires. Si nous remontons en effet à la période de la Seconde Guerre mondiale, nous nous apercevons que certains médicaments ont été associés à des effets indésirables dangereux voir mortels. En témoigne pas moins d'une dizaine de scandales sanitaires mondiaux majeurs, illustrés notamment par les exemples tristement célèbres de la thalidomide, du Médiator[®], du Distilbène[®], et bien d'autres. La récurrence de ces scandales sanitaires conduit à une défiance et à un rejet du grand public, accru par les médias et les responsables politiques qui suscitent le doute chez la population. Une machine médiatique renforcée par des prises de positions politiques antagonistes et de nombreux procès médiatisés provoquent, à chaque fois qu'un scandale éclate, une émotion particulière auprès du grand public, augmentant sa défiance et son rejet des médicaments.

La Dépakine[®] est le dernier médicament en date à faire polémique en France. Commercialisée en 1967, la Dépakine[®], nom commercial de l'acide valproïque, est un antiépileptique. Il s'agit d'un **traitement de première intention dans la prise en charge de l'épilepsie**, pathologie qui peut se révéler invalidante pour les 500 000 personnes qui en sont atteintes en France¹. Cependant, on lui associe de graves effets indésirables chez les enfants exposés *in utero* tels que des malformations, des troubles neurodéveloppementaux importants, des altérations cognitives, mais également des troubles autistiques. Malgré les nombreuses études alertant sur les risques prénataux de l'acide valproïque et les signalements qui n'ont cessés de croître et de se préciser depuis les années 1980, il faut attendre 2006, soit quarante ans après le début de sa mise sur le marché, pour que son utilisation soit vivement déconseillée pendant la grossesse,

¹ Chiffre de la Fédération Française de neurologie

avant d'être également déconseillée en 2009 aux femmes en âge de procréer qui ne bénéficient pas d'une contraception efficace.

Pourtant, malgré les mesures de sécurisation mises en place, une étude observationnelle réalisée par l'ANSM et la CNAMTS initiée en 2015 sur les grossesses exposées à l'acide valproïque au cours de la période 2007 à 2014 - que nous analyserons dans cette thèse - révèle que début 2016, le nombre de patientes en âge de procréer toujours exposées à l'acide valproïque reste encore bien trop élevé. Un état des lieux qui met donc en avant un manque de réactivité des autorités sanitaires ainsi que du laboratoire SANOFI dans la prise en charge et la gestion du risque mais également dans les solutions visant à le réduire. Ces dernières apparaissant de manière bien trop tardive. Ainsi, les messages de prévention ont tardé à se faire entendre, ou n'ont tout simplement pas atteint leurs cibles.

Un grand nombre de femmes atteintes d'épilepsie ont découvert le lien entre leur traitement à base d'acide valproïque, molécule de la Dépakine[®], et les troubles dont souffrent leur enfant exposé *in utero*, suite à la médiatisation de ce scandale.

Un grand nombre de ces femmes ressentent aujourd'hui un sentiment de tromperie et de manque de considération dans leur prise en charge. A ce jour, en France, un grand nombre de familles ont sollicité l'association d'aide aux parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anti-convulsivant (APESAC). Cette dernière tente de palier la carence des informations des instances publiques et privées.

Aujourd'hui, la part de responsabilité de chacun n'est pas encore établie, mais au-delà de cette notion de responsabilité, c'est la vie de nombreuses familles qui a été détruite.

Ainsi, les scandales sanitaires n'induiraient-ils pas une remise en question des laboratoires ? Quelles leçons ces derniers tirent-ils de ces scandales ? Les laboratoires peuvent-ils encore être crédibles aux yeux du grand public ? Une adaptation des mesures de réduction des risques et une communication adaptée peut-elle permettre à un laboratoire pharmaceutique de se remettre d'un scandale et de regagner la confiance de la population ?

Comment le scandale de la Dépakine[®], dont les effets indésirables connus ont été mis sous silence, comme les alertes des médecins, a-t-il pu se produire, tout en sachant que c'est un médicament commercialisé par les laboratoires SANOFI, mastodonte de la santé. Le premier laboratoire pharmaceutique français, 4ème mondial qui compte plus de 100 000 salariées et plus de 36 milliards d'euros de chiffre d'affaires en 2020.

L'objectif de cette thèse est de comprendre l'impact d'un scandale sanitaire, et plus précisément celui de la Dépakine[®], d'analyser ce qui a été mis en place, et d'évaluer si une communication adaptée peut permettre à un laboratoire de surmonter cette crise, tout en conservant la confiance de ses patients.

Cette thèse sera présentée en trois grandes parties. Dans la première, nous analyserons, à l'aide des données présentes dans la littérature, à la fois la pathologie qu'est l'épilepsie, le médicament Dépakine[®], son fonctionnement et son marché, ainsi qu'une vision rapide des principales crises sanitaires rencontrées durant les six dernières décennies. Par la suite, nous tâcherons d'apporter des éléments de réponses en analysant les adaptations des mesures de réduction du risque et les communications qui ont pu être réalisées par le laboratoire, les autorités de santé, ou les parties prenantes externes. Pour ce faire nous nous baserons, entre autre, sur une étude observationnelle mettant en avant l'état des lieux des principales études ayant pour but d'évaluer l'impact des mesures mises en place depuis 2015 pour réduire les risques liés à l'utilisation pendant la grossesse de ces médicaments antiépileptiques.

La troisième partie de ce travail sera consacrée à une enquête réalisée auprès des professionnels de santé, à l'aide d'un questionnaire et de témoignages récoltés durant plusieurs mois. Elle sera également centrée sur les recommandations.

I. DONNEES DE LA LITTERATURE

1. Généralité sur la Dépakine®

a. Présentation de la Dépakine®

L'**acide valproïque** est dénommé chimiquement l'acide 2-propylpentanoïque, $C_8H_{16}O_2$ [Figure 1]. Il dérive de l'acide valérique (appelé également acide pentanoïque), initialement issu des rhizomes de la valériane. Son sel de sodium, le valproate de sodium est utilisé en thérapeutique, notamment dans la **Dépakine®**, médicament de la famille des **anticonvulsivants non barbituriques**.

Il présente des actions anticonvulsivantes mais également thymorégulatrices.

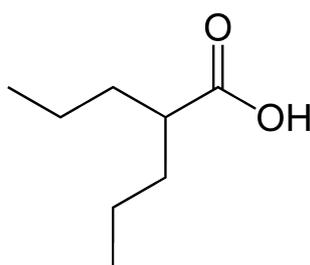


Figure 1 – Formule chimique de l'acide valproïque (2)

L'AMM pour la Dépakine® a été obtenu en **1967** sous le nom de Dépakène, commercialisé par le laboratoire Berthier, qui fusionnera en 1971 avec le laboratoire Dérol pour prendre le nom de Berthier-Dérol. Ce dernier est absorbé en 1975 par le laboratoire Labaz, qui rejoint le groupe Sanofi en 1973.

Depuis ce jour, l'acide valproïque reste commercialisé sous le nom commercial de Dépakine® [Figure 2], par le premier laboratoire français : **SANOFI Aventis France**



Figure 2 - Boîtes de Dépakine (3)

² Figure 1 : Image Wikipédia – Page « acide valproïque »

³ Figure 2 : Article le Figaro – « Dépakine : un scandale à retardement »

L'acide valproïque se décline sous plusieurs spécialités commerciales qui sont les suivantes :

- « DÉPAKINE 200mg comprimé gastro-résistant
- DÉPAKINE 200 mg/ml Solution buvable
- DÉPAKINE 500mg comprimé gastro-résistant
- DÉPAKINE 57,64 mg/ml sirop
- DÉPAKINE CHRONO Comprimé pelliculé sécable à 500mg, libération prolongée
- DÉPAKINE 400mg/4ml Injectable IV
- MICROPAKINE granules LP, sachets à 100, 250, 500, 750 et 1000 mg
- DEPAKOTE 250mg et 500mg comprimé gastro-résistant
- DEPAMIDE 300mg comprimé gastro-résistant »

Les spécialités DEPAKOTE et DEPAMIDE sont des dérivées de l'acide valproïque puisqu'ils contiennent respectivement du **divalproate de sodium** et du **valpromide**. Il sont utilisés dans les troubles bipolaires.

Toutes ces spécialités sont commercialisées en France, inscrites sur la liste II, et sont soumises à prescription médicale.

La Dépakine[®] a changé la vie de nombreux patients. Efficace et facile à utiliser, elle exerce son action essentiellement au niveau du système nerveux central. Ce médicament a très rapidement été positionné comme **traitement de première intention dans la prise en charge de l'épilepsie** puisque le rapport bénéfice/risque de la molécule est très intéressant en comparaison aux traitements existants.

b. Indications thérapeutiques

Les indications de la Dépakine[®] chez **l'adulte**, dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM), concernent seulement le **traitement de l'épilepsie**. Elle peut être **utilisée en première intention chez les adultes pour le traitement des crises d'épilepsie partielles** (crises partielles avec ou sans généralisation secondaire), **ou généralisées** (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut).

Chez **l'enfant**, l'acide valproïque est également indiqué dans la prévention de la récurrence des crises après une ou plusieurs convulsion(s) fébrile(s), en absence d'efficacité d'une prophylaxie intermittente par benzodiazépines.

c. Posologie & mode d'administration

La Dépakine® se prend par voie orale, en **2 ou 3 prises journalières**, au cours des repas de préférence.

La posologie initiale quotidienne est de 10 à 15 mg/kg, puis les doses sont ensuite augmentées progressivement par paliers d'un ou deux jours, durant environ une semaine, jusqu'à obtention de la posologie minimale efficace qui est en moyenne de **20 à 30 mg/kg/jour**. Les doses journalières peuvent être augmentées mais les patients devront être sous étroite surveillance et la balance bénéfice/risque doit toujours être évaluée.

	Nourrissons & enfants	Adolescents & adultes
Posologie moyenne journalière	30mg/kg	20 à 30mg/kg
Formes galéniques privilégiées	<ul style="list-style-type: none">- Sirop- Solution buvable- Granulés à libération prolongée	<ul style="list-style-type: none">- Comprimés- Comprimés chrono- Granulés à libération prolongée

Figure 3 - Tableau de la posologie et des différentes formes galéniques, adapté à un enfant ou un adulte

L'acide valproïque, avec son bas poids moléculaire et sa lipophile élevée, est un très bon candidat pour traverser les membranes physiologiques, et donc le placenta par transport passif.

d. Effets indésirables et contre-indications

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont **dose-dépendants** et/ou arrivent lors de **polythérapies**.

Le métabolisme hépatique important de l'acide valproïque peut entraîner des **atteintes du foie**, allant parfois dans de très rares cas, jusqu'aux hépatites cytolytiques mortelles chez les patients très jeunes.

Sur le plan hématologique, des **troubles de l'hémostase** peuvent apparaître tels que des thrombopénies par exemple.

L'acide valproïque peut également induire des **effets indésirables digestifs** transitoires, en début de traitement, tels que nausées, vomissements, diarrhées ou encore une dyspepsie.

On peut également noter une **modification du bilan lipidique** avec gain de poids et œdèmes, mais également parfois des somnolences, tremblements et des confusions. Enfin, des **troubles du cycle menstruel** chez la femme, ou une **alopécie réversible** sont possibles.

A noter que les effets indésirables sévères, dans un contexte hors grossesse, sont peu fréquents et l'acide valproïque reste un **traitement qui est relativement bien toléré**.

Du côté des contre-indications, l'acide valproïque ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- « Antécédent d'hypersensibilité au valproate, au divalproate, au valpromide ou à l'un des constituants du médicament
- Hépatite aiguë ou chronique
- Antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse
- Porphyrie hépatique
- Association à la méfloquine ou au millepertuis »

En raison de son potentiel tératogène élevé, entraînant un risque de troubles neurodéveloppementaux et de malformations congénitales chez les enfants exposés *in utero*, la Dépakine® ne doit pas être utilisée **chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes** sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Ainsi, si une spécialité à base de valproate est cependant prescrite à une fille, une adolescente ou une femme en âge de procréer (inefficacité ou intolérance aux alternatives médicamenteuses existantes), **toutes les conditions du programme de prévention des grossesses doivent être respectées**. (Conditions détaillées en partie II.3.c de cette thèse).

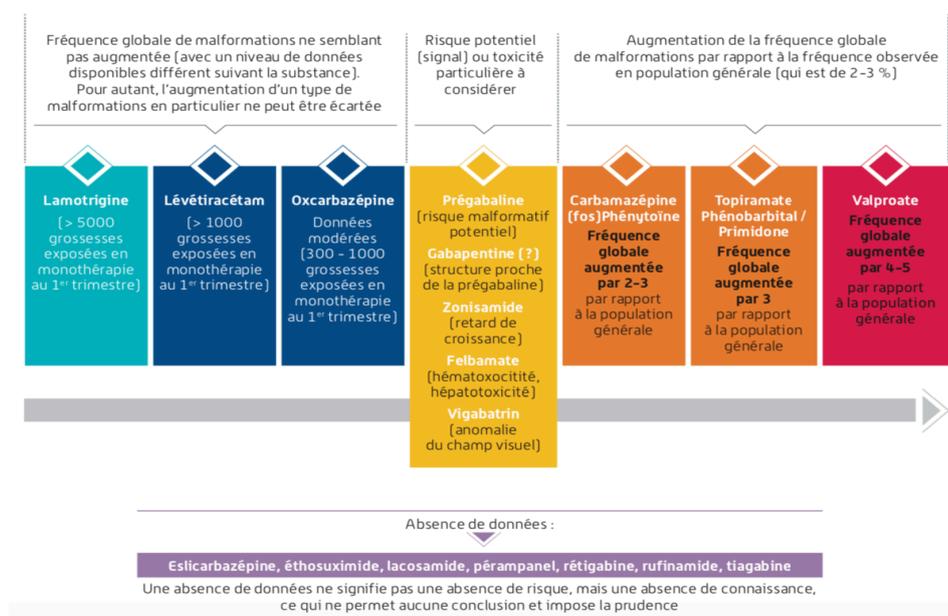


Figure 4 - Vue d'ensemble sur le risque global de malformation des antiépileptiques (4)

⁴ Figure 4 : Rapport ANSM « Antiépileptiques au cours de la grossesse : Etat actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neuro-développementaux »

2. Physiopathologie de l'épilepsie

«Il n'y a pas une mais des épilepsies »

L'épilepsie est la 3^{ème} maladie neurologique derrière les migraines et la démence. Avec une prévalence estimée à **0,5% de la population**, la maladie épileptique toucherait environ 500 000 personnes⁵ en France, dont 50% aurait moins de 20 ans.

Pour le grand public, l'épilepsie se limite à des crises ponctuelles, pouvant s'avérer parfois spectaculaires. En réalité, il s'agit d'une **maladie chronique du cerveau, regroupant plusieurs symptômes**, dont ces fameuses crises. La maladie se définit également par des troubles cognitifs ou psychiatriques.

On recense environ une cinquantaine de syndromes épileptiques, caractérisés selon leur apparition, l'âge d'apparition, la cause liée et de la manifestation clinique des crises fréquemment associées.

On définit donc l(es) épilepsie(s) comme un **ensemble de maladies** avec des manifestations et des origines très variées, mais avec un point commun : **l'hyperexcitabilité synchronisée et anormale d'un ensemble de neurones du cortex cérébral, menant à des décharges anormales de potentiels d'action, responsables de l'apparition des crises convulsives.**

Cette hyperexcitabilité neuronale est essentiellement liée à une **instabilité ionique de la membrane neuronale** associée à un **déséquilibre de la neurotransmission inhibitrice exercée par le GABA, et celle excitatrice exercée par le glutamate.**

Ainsi, l'acide valproïque exerce des effets neuromodulateurs grâce à deux types d'actions : **la potentialisation du système GABAergique, et l'inhibition de canaux ioniques.**

La complémentarité de ces deux actions exercée par l'acide valproïque entraîne une diminution de l'hyperexcitabilité neuronale, et prévient ainsi la récurrence des crises.

➤ Potentialisation du système GABAergique [Figure 6]

Le GABA (acide gamma-aminobutyrique) est un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central, qui, lorsqu'il se lie à ses récepteurs (sur la cellule excitatrice), entraîne la libération d'ions chlorures. Cette action entraîne une hyperpolarisation nerveuse : le neurone reste inerte et ne réagit plus aux stimuli habituel.

L'acide valproïque, en inhibant la GABA transaminase (enzyme dégradant le GABA), et en activant la GABA décarboxylase (impliqué dans la synthèse du GABA), a pour effet

⁵ Fédération Française de neurologie

d'augmenter la concentration de GABA (messager chimique inhibiteur des influx nerveux excitateurs), c'est-à-dire de **calmer les neurones fortement stimulés**.

➤ Inhibition des canaux ioniques [Figure 5 & 6]

Dans les conditions physiologiques normales, le neurone recueille les informations envoyées par le cerveau, en produit de nouvelles et les transmet à d'autres neurones, par les synapses grâce aux neurotransmetteurs [Figure 5, sphères vertes] et via des décharges électriques parcourant les nerfs, appelé l'influx nerveux.

L'activation des **canaux calciques et sodiques voltages dépendants** sur la membrane du neurone [Figure 6] entraîne une dépolarisation de celui-ci, menant à un potentiel d'action si l'intensité seuil est atteinte.

Une fois que le neurone a transmis son signal électrique, il entre dans une phase de repolarisation. Durant cette phase, il est inactif.

Dans les conditions pathologiques de la crise d'épilepsie, les neurones deviennent hyperexcitables dû à un échange constant d'ions Na^+ et Ca^{2+} entre la cellule et son environnement [Figure 6] engendrant une inversion des charges négatives et positives sur la membrane des neurones. C'est-à-dire qu'une seule stimulation entraîne une répétition de potentiel d'action, sans période de repos. [Figure 5-D]

Cette activité électrique augmente de manière soudaine, brutale, intense et prolongée, de manière désordonnée. C'est ce qui entraîne les symptômes de la crise.

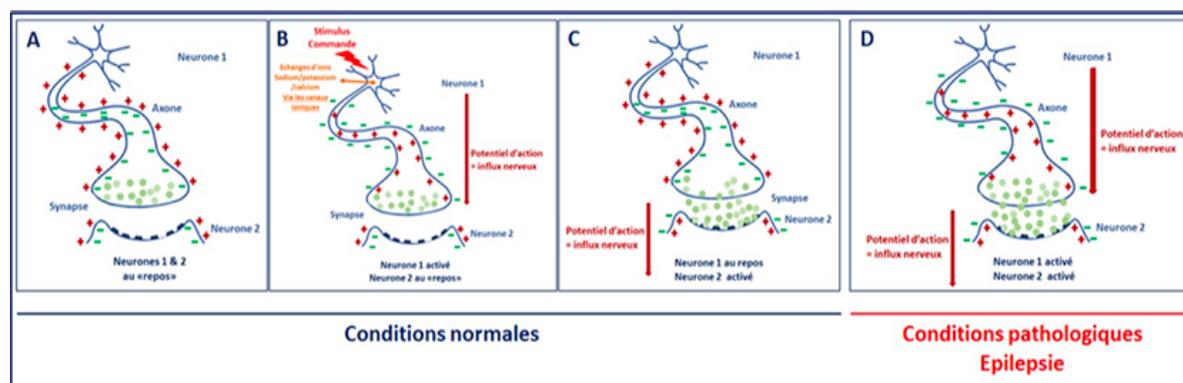


Figure 5 - Transmission neuronale en conditions physiologique et pathologique (6)

Les neurones hyperexcitables forment le foyer épileptique. Le niveau d'activité au-delà duquel une crise se déclenche est nommé "seuil épileptogène", et est propre à chaque individu.

⁶ Figure 5 : Site Internet de l'institut du cerveau – « Les mécanismes biologiques de l'épilepsie » <https://institutducerveau-icm.org>

Le but du traitement médicamenteux sera de maintenir ce seuil épileptogène élevé afin que la crise ne se déclenche pas.

L'acide valproïque, en inhibant les canaux calciques et sodiques, bloque le déclenchement des décharges répétitives de potentiel d'action. Le neurone est ainsi stabilisé et cela empêche la libération de neurotransmetteurs excitateurs tel que l'aspartate et le glutamate.

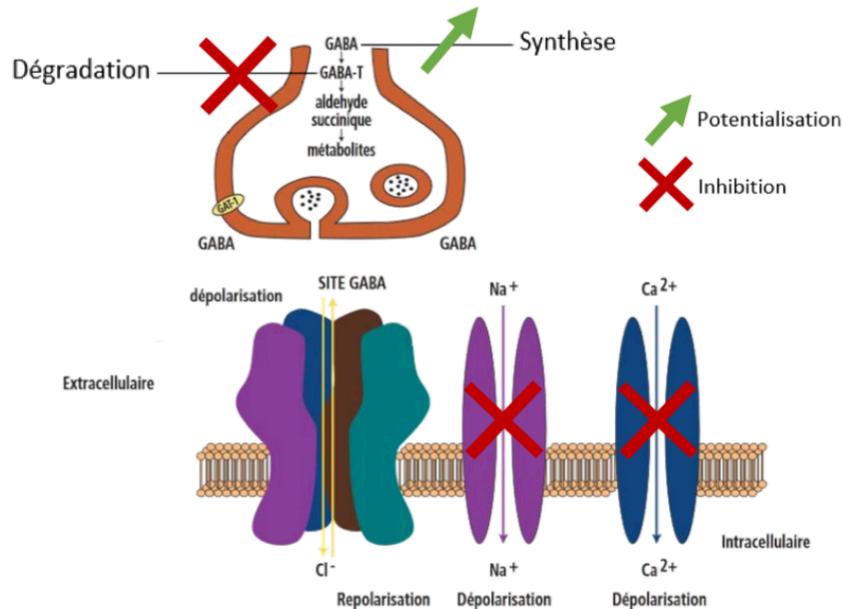


Figure 6 - Actions neuromodulatrices de l'acide valproïque

On distingue les crises **d'épilepsie partielles ou focales** qui ont pour origine une région cérébrale très délimitée, des **crises généralisées** qui sont la conséquence de l'excitation de neurones issus de plusieurs zones dans les deux hémisphères cérébraux.

Les symptômes de la crise épileptique sont très variés. La zone cérébrale où se produit la crise est appelée le foyer épileptogène. Selon sa localisation, les symptômes diffèrent.

Si les crises sont sans perte de conscience, elles sont dites « simples ». S'il y a perte de connaissance, elles sont dites « complexes » et dans ce cas, le patient n'a aucun souvenir de la crise (amnésie).

En ce qui concerne les symptômes de la crise d'épilepsie généralisée, la manifestation la plus typique est la **crise épileptique tonico-clonique**, faisant intervenir l'ensemble du corps. Accompagnée d'une perte de connaissance complète, elle comprend trois phases :

- **La phase tonique** qui consiste en une contraction de tous les muscles, provoquant parfois une morsure de la langue. Cette phase dure de 1 à 2 minutes.
- **La phase clonique** correspondant à une série de contractions musculaires diffuses et irrégulières, avec un blocage de la respiration. Elle dure environ 20 secondes.

- **La phase résolutive** est un relâchement musculaire complet. La respiration devient bruyante (ronflement) parfois accompagnée d'une perte d'urines.

Après l'épisode de crise convulsive qui dure généralement quelques minutes, la personne reprend conscience très progressivement, et ne possède aucun souvenir de ce qu'il s'est passé.

La crise convulsive peut occasionner une chute, voire des blessures.

Les causes de l'épilepsie sont **multifactorielles**, liées à des composantes héréditaires, lésionnelles et/ou environnementales, quelques fois génétiques.

3. Particularités liées à la grossesse

En France, de nombreuses femmes épileptiques sont en âge de procréer et **l'épilepsie n'est heureusement pas une contre-indication à la grossesse**. Ainsi, pour que celle-ci se déroule bien, les risques associés à la prise du traitement devront être pris en compte et expliqués dès l'instauration du traitement antiépileptique. En effet, il faut garder à l'esprit que le risque de malformation est **maximal en début de grossesse**, période durant laquelle la mère et le médecin peuvent encore ignorer la grossesse en cours. La femme enceinte épileptique devra bénéficier d'une étroite surveillance avec un suivi rapproché et spécialisé, et être encadrée à chaque étape, en amont, pendant, et post-grossesse, en raison des effets que la pathologie pourrait entraîner sur cette dernière et notamment sur le développement embryonnaire et fœtal. La prise en charge devra être anticipée, adaptée et multidisciplinaire lors d'un désir de grossesse. Grossesse et épilepsie ont toutes deux une influence l'une sur l'autre, comme nous allons le voir rapidement ci-dessous.

a. Influence de la grossesse sur l'épilepsie

L'épilepsie est un phénomène plutôt **imprévisible** au cours de la grossesse. Différentes études ont été réalisées à ce sujet, avec certaines tendances qui en ressortent : la fréquence d'apparition des crises n'est pas influencée dans plus d'une grossesse sur deux, mais est augmentée dans un quart des grossesses et diminuée dans le dernier quart.

La modification de la fréquence peut être imputée aux modifications hormonales chez la femme enceinte, avec l'augmentation de la concentration en estrogènes, le stress et les troubles du sommeil. Ainsi, il est d'autant plus important durant cette période d'avoir une très bonne observance du traitement. De plus, l'augmentation du volume de distribution, du métabolisme hépatique et de l'élimination rénale, caractéristique de la femme enceinte,

couplée aux potentiels vomissements, entraîne une perturbation de la résorption du traitement antiépileptique, pouvant induire une augmentation de l'apparition des crises.

La fréquence des crises peut également être impactée par une augmentation de la fraction libre en antiépileptique dans l'organisme, en lien avec l'hypoalbuminémie causé par l'augmentation du volume de distribution abordé ci-dessus.

b. Influence de l'épilepsie sur la grossesse

➤ Transmission génétique

Il faut savoir que la maladie épileptique ne pourra être transmise à l'enfant que si la mère est porteuse d'une épilepsie idiopathique, présentant un **caractère génétique**. Les types d'épilepsie secondaires ne sont pas héréditaires, même si des crises surviennent chez la femme pendant la grossesse.

➤ Complications obstétricales

A ce sujet, les patientes ne présentent pas d'augmentation significative d'hémorragie, d'hypertension artérielle gravidique, de pré-éclampsie, de contractions précoces ou d'accouchement prématuré. Ces effets ont été reportés en 2009 dans une revue de la littérature⁷, cette dernière regroupant toutes les observations faites lors d'études et d'analyses sur des patientes traitées par des antiépileptiques.

Il n'est également pas indiqué d'augmentation du taux d'avortement spontané ou de recours à la césarienne chez les femmes épileptiques en comparaison aux femmes non épileptiques. Les risques seraient plus imputables aux traitements antiépileptiques qu'à la patiente elle-même.

➤ Effets sur le fœtus

Les potentielles complications pour le fœtus sont principalement dues à la toxicité des antiépileptiques.

Il existe un risque de malformation ou de mise en jeu du pronostic vital pour le fœtus lors d'un traumatisme ou une chute qui pourrait survenir lors d'une crise épileptique chez la mère.

Un état de mal tonico-clonique chez la mère pourrait engendrer une baisse du quotient intellectuel ou bien une mort *in utero* due à une hypoxie fœtale et/ou une acidose.

⁷ Antiépileptiques au cours de la grossesse : Etat actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neuro-développementaux - Synthèse – ANSM- Avril 2019

En l'absence de traitement, le risque de malformation ne semble pas être plus élevé que dans la population générale, et ce, indépendamment de la sévérité de la pathologie ou de la crise.

Il est donc très compliqué de prévoir à l'avance, pour une patiente donnée, l'évolution de sa pathologie pendant la grossesse. Chaque grossesse chez une femme atteinte d'épilepsie doit donc être **considérée comme une grossesse à risque**.

4. Marché des antiépileptiques

Suite au développement constant de nouvelles molécules, on compte aujourd'hui un arsenal thérapeutique important puisqu'il existe plus d'une vingtaine de molécules disponibles sur le marché de l'épilepsie, et aucune n'est vraiment plus efficace qu'une autre. En effet, l'utilisation de chacune de ces molécules a des règles bien codifiées et la mise en place du traitement est le fruit d'un travail entre le patient et son médecin. La diversité de ces molécules est donc une nécessité quand on sait qu'un tiers des crises épileptiques ne répondent pas aux traitements médicamenteux disponibles.

Nous pouvons catégoriser les molécules antiépileptiques suivant leur année de mise sur le marché :

➤ Anciens médicaments antiépileptiques :

En 1857, Sir Charles Locock, obstétricien de la reine Victoria, observe une diminution des crises d'épilepsie chez les patients recevant du **bromure de potassium (KBr)**, qui était utilisé comme antispasmodique. Il s'agira de la seule molécule permettant de traiter l'épilepsie jusqu'en 1912, date à laquelle le phénobarbital est introduit comme traitement antiépileptique. Suite à cela, de nombreuses molécules antiépileptiques voient le jour.

Aujourd'hui, ces médicaments sont utilisés très fréquemment et possèdent une expérience clinique élevée puisqu'ils ont pu être utilisés depuis de nombreuses années. Ils sont pour la plupart tous « génériques », leurs coûts sont donc modestes.

Les désavantages sont peu nombreux, bien que la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital soient de puissants inducteurs enzymatiques, pouvant ainsi potentiellement diminuer la biodisponibilité des médicaments pris simultanément (pilule contraceptive par exemple). L'acide valproïque quant à lui, est un inhibiteur du système des cytochromes. Ci-dessous, l'historique d'apparition des principaux premiers antiépileptiques est détaillé.

(Cibles moléculaires indiqués entre parenthèses, GABA : acide gamma-amino-butyrique, GLU : glutamate, AC : anhydrase carbonique)

- 1857 : Bromures (canal sodique, GABA)
- 1912 : Phénobarbital (GABA, GLU, canal calcique)
- 1938 : Phénytoïne (canal sodique)
- 1954 : Primidone (canal sodique, GABA)
- 1960 : Ethosuximide (canal calcique)
- 1961 : Diazépam (GABA)
- 1978 : Acide Valproïque (canaux calcique et sodique, GABA)
- 1974 : Carbamazépine (canal sodique)

➤ Nouveaux médicaments antiépileptiques :

Ces molécules ne sont pas plus intéressantes en termes d'efficacité, mais permettent d'offrir un choix thérapeutique plus large contre les crises. Leur tolérance permet d'adapter le traitement à chaque profil de patient.

- 1993 : Felbamate (canaux calcique et sodique, GLU)
 : Vigabatrine (GABA)
 : Gabapentine (canal calcique, GABA)
- 1995 : Lamotrigine (canaux calcique et sodique)
- 1996 : Topiramate (canaux calcique et sodique, GLU, AC)
- 1997 : Tigabine (GABA)
- 1998 : oxcarbazépine (canal sodique)
- 2000 : Lévétiracétam (SV2)
- 2005 : Pregabaline (canaux calcique et sodique)
- 2007 : Zoizamide (canaux calcique et sodique, AC, GLU)
- 2009 : Rufinamide (canal sodique)
 : Lacosamide (canal sodique)

Situations	Substances à favoriser	Substances à éviter
Dépression	Lamotrigine, acide valproïque, carbamazépine	Lévétiracétam, topiramate
Anxiété	Prégabaline, gabapentine	Lévétiracétam
Insomnie sévère	Prégabaline, gabapentine	Lamotrigine
Surpoids	Topiramate, zonisamide	Acide valproïque, carbamazépine, prégabaline
Migraine	Acide valproïque, topiramate	
Douleurs neuropathiques	Prégabaline, gabapentine	
Tremblement essentiel	Primidone, topiramate	Acide valproïque
Personnes âgées	Lamotrigine, gabapentine, lévétiracétam, prégabaline	Phénobarbital, phénytoïne, primidone, oxcarbazépine
Femmes en âge de procréation		Acide valproïque
Efficacité de la pilule anticonceptionnelle	Lamotrigine, gabapentine, lévétiracétam, prégabaline	Phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, primidone, oxcarbazépine, topiramate (< 200 mg)
Patients polymédiqués	Lamotrigine, gabapentine, lévétiracétam, prégabaline, lacosamide	Phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine, primidone

Figure 7 - Exemple de traitements antiépileptiques adaptés à la comorbidité/spécificité clinique (8)

En termes de coût, les nouveaux médicaments antiépileptiques sont plus chers, cependant, il faut garder à l'esprit que leurs profils, plus intéressants en termes de tolérance et de profil d'effets secondaires, sont plus adaptés chez les personnes âgées souvent soumises à une polymédication. Les femmes en âge de procréer doivent également être traitées avec des molécules minimisant les risques d'effets secondaires.

Pour le laboratoire SANOFI, la Dépakine® représente **1,9% de ses ventes de médicament** et se classe ainsi en 13^{ème} position de ses ventes [Figure 8]. **Il s'agit donc d'un médicament très important pour le laboratoire** si on met en relation la place de la Dépakine®, en comparaison avec le nombre de médicaments commercialisés par SANOFI.

Médicament	Classe/indications	Ventes 2019	Parts	Ventes 2018	Évolution 2018/2019
Lantus	Diabète	3 012	11,7%	3 565	-15,5%
Dupixent	Dermatite atopique et asthme	2 074	8,1%	788	+163,2%
Aubagio	Sclérose en plaques	1 879	7,3%	1 647	+14,1%
Lovenox	Thrombose	1 359	5,3%	1 465	-7,2%
Plavix	Athérombose	1 334	5,2%	1 444	-7,4%
Myozyme / Lumizyme	Maladie de Pompe	918	3,6%	840	+9,3%
Toujeo	Diabète	883	3,4%	840	+5,1%
Fabrazyme	Maladie de Fabry	813	3,2%	755	+7,7%
Cerezyme	Maladie de Gaucher	708	2,8%	711	+0,4%
Eloctate	Hémophilie A	684	2,7%	608	+12,5%
Aprovel / Avapro	Hypertension	674	2,6%	652	3,4%
Jevtana	Cancer de la prostate	484	1,9%	422	+14,7%
Depakine	Épilepsie	476	1,9%	452	5,3%
Aprolix	Maladie hématologique rare	412	1,6%	285	+44,6%
Thymoglobulin	Oncologie	354	1,4%	297	+19,2%
Top 15		16 064	62,5%	14 771	8,8%
Total		25 708	100%	24 685	4,1%

Figure 8 - Principales ventes de médicaments du groupe SANOFI (unité en million d'euros, part en % du CA de l'activité pharmacie) (9)

⁸ Figure 7 : SPEEK Margitta « Revue médicale Suisse - Traitement médicamenteux actuel de l'épilepsie », 2010

⁹ Figure 8 : Source SANOFI via Xerfi

5. Le scandale de la Dépakine®

a. Qu'est-ce qu'un scandale sanitaire ?

Un scandale sanitaire est défini comme étant une **crise relative à la santé ou à l'hygiène, qui attise les chroniques, notamment parce que cette dernière aurait pu être évitée**. Dans la majorité des cas, un scandale sanitaire entraîne la maladie, le cancer, ou bien la mort.

Après les années 1945, la France est en pleine euphorie économique et scientifique, la science et les traitements médicaux progressent à grand pas. Il y a des comprimés pour tout (sommeil, douleur, peur, etc...) et prescrits par milliers. Cependant, la fin de la Seconde Guerre mondiale marque aussi le siècle où les scandales sanitaires vont commencer à s'enchaîner.

Dans les années 1950-1960, **le scandale de la thalidomide** voit le jour. Cet anti-nauséeux prescrit aux femmes enceintes s'est révélé être hautement tératogène : il y aura environ 20 000 bébés atteints de graves malformations congénitales, telles que les membres bilatéraux raccourcis, connu sous le nom de *phocomélie*, ou manquants, connu sous le nom *d'amélie*.



Figure 9 - Phocomélie sur un nouveau né exposé in utéro à la thalidomide (10)

Un peu plus tard dans les années 1970, c'est au tour du **Distilbène®** de faire polémique auprès des femmes enceintes, causant des malformations génitales chez leurs nouveaux nés.

Entre les années 1982 et 1986, **la maladie de Creutzfeldt-Jakob** atteint des enfants à qui une hormone de croissance a été administrée. 111 enfants sont décédés.

Les scandales ne s'arrêtent pas là puisqu'entre les années 1990 et 2000, **le Vioxx®**, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) commercialisé par le géant américain Merck & Co (MSD en Europe) serait responsable de près de 30 000 morts par arrêt cardiaque.

¹⁰ Figure 9 : <https://thalidomide.ca/quest-ce-que-la-thalidomide/>

En 1991, c'est le scandale du **sang contaminé** qui éclate. Plusieurs centaines de patients se retrouvent contaminés par les virus du SIDA et de l'hépatite C suite à la distribution de lots sanguins infectés lors de transfusions sanguines. Ce scandale a vu naître le début du recours à la justice par les patients et des premières plaintes de victimes. Les associations de victimes voient le jour et augmentent l'impact du scandale de par leur forte implication dans le scandale.

Début du 21^{ème} siècle, c'est au tour du **Requip[®]**, commercialisé par la multinationale britannique GSK dans le cadre de la maladie de Parkinson, de faire parler de lui. Ce médicament aurait des effets indésirables dévastateurs : il provoquerait l'addiction aux jeux, des déviances sexuelles et autres troubles du comportement.

A l'aube des années 2010, malgré tous les scandales qui ont éclaté en quelques années, la leçon n'est toujours pas été comprise puisque c'est un médicament français qui se retrouve malheureusement sur le devant de la scène : **le médiateur[®]**, commercialisé par les laboratoires Servier. Cet antidiabétique, utilisé hors indication comme coupe faim, a causé la mort de 1 500 à 2 000 personnes en France.

Ces médicaments sont maintenant devenus synonymes de souffrance, de défiance et de déviance de la part du grand public. Leurs identités se confondent avec les effets secondaires monstrueux qu'ils provoquent. En effet, on parle maintenant « d'enfants Thalidomide », de « filles du Distilbène » et de « l'effet Requip » tant les catastrophes provoquées sont indissociables des médicaments eux-mêmes.

Suite aux scandales, c'est l'image des laboratoires qui se détériore et leurs réputations qui sont mises à mal, qu'importe que le scandale soit avéré ou non, les laboratoires tout comme les patients se retrouvent pris dans ces affaires et subissent pendant de longues années les conséquences d'un tel scandale, anéantissant la confiance des patients, notion clé essentielle permettant de relier la médecine aux malades.

b. Le scandale de la Dépakine[®]

i. DONNEES HISTORIQUES

Même si la l'acide valproïque et ses dérivés sont des molécules très prescrites de nos jours, elles ne sont pas sans danger. Leurs effets néfastes sur le développement prénatal (atteintes

neurologiques importantes, retards psychomoteurs sévères, autisme, malformations physiques...) suite à une exposition *in utero* ont pu être largement documentés depuis maintenant plusieurs décennies. Une rapide revue de la littérature permet ainsi de comprendre l'historique et l'état actuel des connaissances à ce sujet, constituant les fondements sur lesquels se basent les décisions récentes en termes de stratégie thérapeutique.

L'acide valproïque est un médicament commercialisé en France en 1967 sous le nom de **Dépakine®**. A cette époque, il s'agit d'une **révolution pour les neurologues** : médicament à large spectre, il était efficace dans toutes les sortes d'épilepsies. Il est aujourd'hui au centre d'un des scandales sanitaires majeurs du 21^{ème} siècle.

Alors qu'en 2016, un rapport de l'inspection générale des affaires sociales (Igas) évaluait « entre 425 et 450 le nombre de cas de naissances d'enfants vivants ou mort-nés exposés *in utero* au valproate de sodium entre 2006 et 2014 qui sont porteurs de malformations congénitales », la publication du rapport de l'ANSM et de la CNAM en août 2016 vient chambouler ces chiffres.

En effet, ce rapport, qui porte sur une étude permettant de déterminer la fréquence des femmes exposées à la Dépakine®, estime à 14 322 le nombre de femmes enceintes ayant pris de la Dépakine® de 2007 à 2014, et 8 701 naissances vivantes. Sur la base de ces chiffres, on peut donc calculer le nombre d'enfants victimes puisque 8 701 naissances vivantes sur sept ans, cela correspond à 1 243 enfants nés par an. Si 10% sont la cible de malformations et 40% de troubles du comportements, cela fait 16 150 victimes depuis 1995 quand les premières alertes sont arrivées, et **33 500 depuis la mise sur le marché de ce médicament en 1967¹¹**. Des chiffres donc bien au-delà des premières estimations.

Selon l'APESAC, en date de juillet 2021, la Dépakine® serait responsable de 7 506 victimes recensées, 1 590 avortements et 174 décès en France. Ces chiffres augmentent d'année en année, puisqu'en 2017, l'APESAC recensait 3 191 victimes. *In fine*, la difficulté d'obtenir un nombre précis de victimes importe peu en comparaison à la situation : une victime de plus sera toujours une victime de trop.

Pour revenir sur les faits, c'est en 1980, seulement quelques années après la mise sur le marché de la Dépakine®, que le **caractère tératogène du valproate est démontré en expérimentation préclinique¹²**. En 1980 et 1981, B. Dalens et MR. Gomez lancent les

¹¹ Méthode de calcul utilisé par Charles Joseph-Oudin, avocat français spécialisé dans l'indemnisation des victimes des produits de santé

¹² Teratogenic potential of valproic acid. Brown, Kao, FAbro. The Lancet, 22 mars 1980

premières alertes¹³, indiquant d'un potentiel **lien de causalité entre la prise de Dépakine® pendant la grossesse et l'apparition de malformations congénitales**, notamment des **anomalies de fermeture du tube neural** chez des nourrissons exposés *in utero* à la molécule. Suite à ces observations, l'effet tératogène de l'acide valproïque et notamment la survenue de spina bifida seront mis en évidence à nouveau par une jeune généticienne française, E. Robert, en 1982¹⁴ grâce à la revue du registre français REMERA : sur 72 enfants nés avec des anomalies du tube neural entre 1979 et 1982, neuf d'entre eux ont été exposés *in utero* à l'acide valproïque. Déjà à cette époque est évoqué le fait que la prise de **Dépakine® multiplie par 30 le risque d'apparition d'une anomalie de fermeture du tube neural** (spina bifida) chez le fœtus, ce qui est énorme pour une malformation causée par un facteur externe. A l'époque, la jeune chercheuse présente ses résultats lors d'un événement réunissant des spécialistes du monde entier, mais les médecins n'y prêtent pas attention et trouvent la parade : détecter au plus tôt les cas de spina bifida à l'échographie, et proposer aux femmes l'avortement.

Ces observations constitueront tout de même la base des reports de cas et des études qui ont suivi, permettant notamment de décrire l'acide valproïque comme le plus tératogène de tous les antiépileptiques et thymorégulateurs.

En 1982, le terme de « syndrome fœtal au valproate » est introduit par Bjerkedal¹⁵, pour regrouper l'ensemble des anomalies majeures mais également mineures induites par l'acide valproïque *in utero*. De nombreuses publications verront le jour par la suite, constatant que les propriétés tératogènes de l'acide valproïque affectent de nombreux organes via des **tableaux polymalformatifs divers et très variés** : Dysmorphie crânio-faciale et anomalies oculaires et labio-palatines, anomalies cardiaques, anomalies des membres et du squelette, anomalies urogénitales,...

Dès 1984, **les malformations physiques** sont ainsi parfaitement décrites¹⁶ dans la littérature. Les observations de malformations congénitales ont conduit à la réalisation d'une multitude d'études épidémiologiques **confirmant les liens de causalité** entre la survenue d'anomalies congénitales et l'exposition *in utero* à l'acide valproïque.

¹³ - Dalens B., Raynaud E.J., Gaulme J. Teratogenicity of valproic acid. The journal of pediatrics, août 1980. Volume 97, numéro 2, p.332-333. - Gomez M.R. Possible teratogenicity of valproic acid. The journal of pediatrics, mars 1981. Volume 98, numéro 3, p.508-509.

¹⁴ Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural-tube defects. Lancet 1982

¹⁵ Bjerkedal T., Czeizel A., Goujard J., Kallen B., Mastroiacova P., Nevin N., Oakley Jr G., Robert E. Valproic acid and spina bifida. The lancet, novembre 1982. Volume 320, numéro 8307, p.1096.

¹⁶ Diliberti, Farndon The Fetal Valproate Syndrome, American Journal of Medical Genetics 19:473-481 (1984)

La hausse de la fréquence des anomalies du système nerveux central lors de l'exposition durant le premier trimestre de grossesse est, pour la première fois, **statistiquement prouvée** en 1986 grâce à l'étude de cohorte de Lindhout¹⁷.

De nombreuses autres études publiées en 1984, 1985 et 1987, viennent confirmer ces risques, conduisant en 1986 à un **changement de la notice de la Dépakine®**, ajoutant la mention « *prévenir votre médecin si vous être enceinte* », permettant aux médecins de penser que la situation était maîtrisée.

Dans les années 1990, les études continuent de se multiplier¹⁸ et dès 1994, la Dépakine® est également suspectée de causer des troubles autistiques. Ces informations sont confirmées par des études publiées en 1996¹⁹, en 2000²⁰, et aussi par Williams en 2001²¹.

En 1996, des **anomalies neurologiques** sont également décrites. Elles sont présentes chez 50% des enfants de six ans exposés à l'acide valproïque²² alors que les notices à destination des patientes n'ont jamais mentionné le risque de foeto-toxicité du valproate de sodium depuis leur apparition dans les boîtes dans les années 80.

S'ensuivent quelques années de calme, jusqu'en 2002 où une nouvelle inquiétude dans le milieu scientifique apparaît : La Dépakine® provoque également **des retards mentaux sévères accompagnés d'un syndrome autistique réel**.

Le Docteur H. JOURNAL, généticien, lance une alerte, mais il prêche dans le désert : les neurologues, premiers prescripteurs de Dépakine®, ne l'écoutent pas car ils sont satisfaits de l'efficacité de la Dépakine®, et ferment donc les yeux.

ii. ETUDES

➤ Méta-analyse

Les méthodologies récentes, comme le recours aux **méta-analyses** plus rigoureuses et basées sur un nombre de cas en constante augmentation, permettent à présent de bien cerner les risques. De plus, de nouvelles études portant sur plusieurs antiépileptiques sont à la recherche

¹⁷ Lindhout D., Schmidt D. In-utero exposure to valproate and neural tube defects. The lancet, juin 1986 - Volume 327, numéro 8494, p.1392-1393

¹⁸Fetal valproate syndrome: clinical and neurodevelopmental features in two sibling pairs. Dev Med Child Neurol 1994; 36: 361-9 par Christianson AL, Chesler N, Kromberg JG

¹⁹ Embryofetopathie au valproate. M ESPINASSE, S MANOUVRIER, 27 février 1996, Archives de Pédiatrie, Vol 3, Issue 9, sept 1996, page 896-899

²⁰ Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndrome. J Med Genet 2000; 37: 489-97

²¹ Williams G, King J, Cunningham M et al. Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association. Dev Med Child Neurol 2001; 43: 202-6

²² S. Koch, E Jäger-Roman, G. Lösche. Antiepileptic drug treatment in pregnancy : drug side effects in the neonate and neurological outcome.

d'alternatives thérapeutiques à l'acide valproïque. Ainsi, en 2008, une méta-analyse²³ a été réalisée, permettant de **quantifier l'incidence des malformations congénitales issues de la grossesse en fonction de l'exposition *in utero* aux antiépileptiques.**

Pour cela, une revue systématique de la littérature a été réalisée afin d'identifier les naissances avec malformations congénitales chez les femmes atteintes d'épilepsie.

Cette revue comprenait 59 études répondant aux critères d'inclusion / exclusion, portant sur 65 533 grossesses exposées *in utero* à un antiépileptique et 1 817 024 chez des femmes en bonne santé. L'incidence calculée des naissances avec des malformations congénitales sur les femmes exposées *in utero* aux anticonvulsivants était plus élevée [7,08% avec IC à 95%] que les femmes en bonne santé [2,28% avec IC à 95%]. La conclusion de cette revue de littérature est que **les enfants nés de femmes épileptiques ont donc une incidence de malformations congénitales d'environ 3 fois supérieure à celle des femmes en bonne santé.**

- Le registre des malformations en Rhône-Alpes permet d'estimer le nombre de fœtus exposés atteints de malformations en France entre 2006 et 2014

Le registre des malformations en Rhône-Alpes, REMERA, recense toutes les naissances, vivantes ou non, d'enfants porteurs de malformations ainsi que les interruptions médicales de grossesse (IMG) pour cause malformative sur 4 départements²⁴. Ce qui représente environ 60 000 naissances annuelles. Ces données sont enregistrées dans une base informatique.

Une extraction de ce registre de tous les cas d'exposition au valproate de sodium des enfants nés (vivants ou non) entre 2006 et 2014, porteurs d'une malformation a été réalisée. On retrouve 17 000 enfants enregistrés sur le registre REMERA, présentant une/des malformation(s), sur les 523 797 naissances survenues dans le territoire couvert par le registre.

A noter que la surveillance est arrêtée aux 12 mois de l'enfant, les anomalies qui relèvent du spectre autistique ou des troubles du développement psychomoteur ne sont pas enregistrées puisque n'étant pas décelables avant les 1 ans de l'enfant.

Au total, sur ces neuf dernières années, on retrouve dans la base REMERA 33 enfants exposés au valproate de sodium et ses dérivés, porteurs de malformations. (22 naissances vivantes et 11 IMG).

²³ Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts Kimford Meador 1, Matthew W Reynolds, Sheila Crean, Kyle Fahrbach, Corey Probst

²⁴ Le Rhône (69), l'Isère (38), la Loire (42) et l'Ain (01)

Le nombre de naissances d'enfants avec des malformations, exposés au valproate *in utero* diminue depuis 2007 mais n'est pas nul [Figure 10] puisque 3 enfants exposés sont nés en 2014 en Rhône-Alpes.

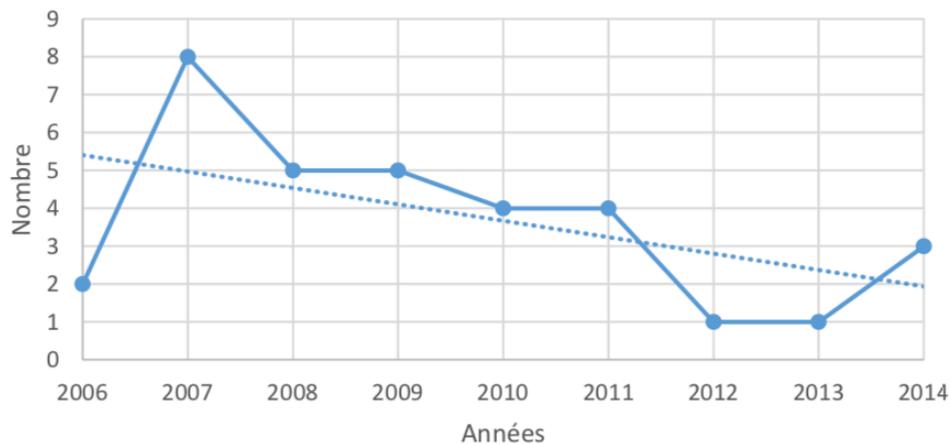


Figure 10 - Naissance d'enfants exposés *in utero* au valproate de sodium et porteurs de malformations dans les 4 départements de la base REMERA) (25)

L'indication du valproate était une épilepsie maternelle pour 29 mères et, pour 4 autres mères, l'indication était psychiatrique (troubles bipolaires).

Certaines malformations²⁶ dont sont porteurs les 33 derniers fœtus/enfants enregistrés dans la base REMERA peuvent être attribuées au valproate. Mais pour d'autres, le lien n'est pas formellement établi. Tout ce que l'on peut dire pour eux, c'est qu'ils sont porteurs de malformation(s) et ont été exposés *in utero* au valproate, prescrit (au moins) au cours du premier trimestre de la grossesse.

En ce qui concerne le traitement au valproate chez les 33 sujets :

- Le traitement au valproate a été arrêté chez 5 futures mères après la découverte de la grossesse.
- Dans un cas, le valproate a été stoppé et remplacé par Zonegran[®], probablement au cours du second trimestre. On peut supposer qu'il s'agit donc d'une découverte de grossesse tardive et/ou non programmée et que le changement a été fait dès la découverte

²⁵ Figure 10 : Registre REMERA : Effets tératogènes du valproate de sodium (et ses dérivés) : des années 1980 à 2016

²⁶ Les malformations enregistrées sont majoritairement des anomalies de fermeture du tube neural : spina bifida, myeloméningocèle, suivis des hypospadias, anomalies préaxiales des membres, anomalies cérébrales, fentes labio-palatines. Certaines de ces malformations sont associées à des dysmorphies faciales caractéristiques du « fœtal valproate syndrome »

- Pour les 27 autres grossesses, le traitement par valproate semble avoir été poursuivi jusqu'à la naissance ou l'IMG.

Si l'on essaye de réaliser une extrapolation à l'échelle nationale, la France compte 6 registres, qui surveillent moins de 20% des naissances. Il n'est donc pas possible de disposer des chiffres exacts concernant le nombre de grossesses exposées au valproate. Pour les dernières années (de 2006 à 2014) on trouve 33 cas sur 523 797 naissances dans les 4 départements surveillés par le registre REMERA, on peut donc sans trop de risque d'erreur extrapoler à la France entière : la prévalence²⁷ est de 0,63 pour 10 000 naissances. Ainsi, on peut estimer que dans la France entière, on retrouverait 425 cas de naissances d'enfants vivants ou mort-nés exposés *in utero* au valproate entre 2006 et 2014 qui sont porteurs de malformations congénitales.

²⁷ Nombre de naissances malformées exposées au valproate sur l'ensemble des naissances vivantes et mort-nés de cette période et ce territoire

II. ANALYSE DES MESURES OPERATIONNELLES REALISEES DANS LE BUT DE MINIMISER LES RISQUES ET RENFORCER L'INFORMATION

En préface de cette partie, l'année 2017, rythmée par les polémiques récurrentes et scandales à répétition, a été mouvementée pour l'industrie pharmaceutique. Fin 2017 est donc lancée une grande campagne généraliste auprès de la population française pour tenter de redorer son image, ternie suite aux nombreux scandales sanitaires qui ont fait la une des journaux ces dernières années, et regagner la confiance perdue du grand public.

Pour cela, le LEEM, fédération française de l'industrie du médicament, lance alors une grande campagne de communication avec pour slogan « la maladie ne dort jamais. Nous non plus ». Le #sansrépit envahit le métro dès le 1^{er} octobre 2017.

Différents exemple de campagnes d'affichage en (Annexe 1)



Figure 11 - Campagne #sans répit, métro parisien (28)

1. Association de patients : APESAC

En amont des mesures de réduction des risques, il me semble important de dédier une première partie à l'APESAC afin de comprendre son rôle et son intervention dans les actions qui seront abordées plus bas.

Malgré une caractérisation des risques pour l'enfant à naitre d'une exposition *in utero* à l'acide valproïque de plus en plus précise dans les années 2000, il persiste un manque

²⁸ Figure 11 : Campagne d'information présente sur le site du LEEM

d'information auprès des femmes traitées, pouvant en partie être imputé à la lenteur administrative concernant des documents d'informations officiels.

Ce manque d'information tente d'être comblé par des associations de patients telles que l'**APESAC** « Association d'Aide aux Parents d'enfants souffrant du syndrome de l'Anticonvulsivant », qui a vu le jour le 11 mars 2011²⁹.

Il s'agit d'une association créée par Marine MARTIN, lanceuse d'alerte, qui agit contre les intoxications du fœtus par les anticonvulsivants, suite à une exposition *in utero*, et qui regroupe les « enfants Dépakine » de plusieurs générations : les plus âgés étant nés dans les années 1970, et les plus jeunes il y a quelques mois.

En effet, comme nous avons pu le voir en partie I, les effets secondaires très graves suite à la prescription de l'anticonvulsivant pendant la grossesse sont connus depuis près de 50 ans dans la littérature scientifique. Marine Martin se bat depuis 2011 pour les mettre en lumière et faire évoluer les choses, afin qu'un scandale sanitaire comme celui de la Dépakine[®] ne puisse plus jamais se reproduire, et mettre en avant un accès clair de l'information.

L'APESAC se fait entendre par l'EMA en 2014, demandant une réévaluation européenne des conditions de prescription du valproate de sodium, donnant lieu **en 2015 aux nouvelles recommandations européennes d'encadrements de la prescription et de la délivrance de l'acide valproïque** (nouvelles mesures détaillées ci dessous, dans la partie II.2.b) : les restrictions d'utilisation de la Dépakine[®] sont renforcées et l'information des femmes sur les risques de ce médicament est améliorée grâce aux actions de l'association.

En 2016, l'APESAC fait rédiger en collaboration avec le ministère de la santé le **protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)** « Embryofoetopathie au Valproate »³⁰. Il s'agit d'un référentiel de bonne pratique dont l'objectif principal est d'expliquer aux professionnels de santé concernés les critères cliniques, la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale ainsi que le consensus sur les effets à long terme de l'acide valproïque.

C'est également l'APESAC qui est responsable de la mise en place du **pictogramme « danger »** sur les boîtes des antiépileptiques que nous aborderons un peu plus bas dans cette thèse.

En travail étroit avec l'ANSM en 2018, l'APESAC a permis la **réévaluation du caractère tératogène des autres antiépileptiques sur le marché**. Cette étude vise à estimer le risque

²⁹ Date de publication de la création officielle de l'APESAC au JO

³⁰ Protocole consultable sur le site de la HAS : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_embryo-foetopathie_a_valproate.pdf

de troubles neuro-développementaux parmi les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque indiqué dans l'épilepsie en France, comparativement aux enfants non exposés, et conduit à un rapport intitulé « Risque de troubles neuro-développementaux précoces (avant l'âge de 6 ans) associé à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie en France – Etude de cohorte à partir des données du SNDS »³¹.

Cette étude confirmera « un risque de troubles neuro-développementaux précoces (avant l'âge de 6 ans) **augmenté de l'ordre de 4 à 5 fois** en lien avec l'exposition à l'acide valproïque indiqué dans l'épilepsie pendant la grossesse, avec un effet dose marqué ». Elle apprendra aussi que « la période d'exposition à risque de troubles neuro-développementaux précoces pourrait se situer plus particulièrement au cours du **deuxième et/ou du troisième trimestre** de la grossesse ».

De nombreuses familles sont concernées par les antiépileptiques, car parallèlement à la Dépakine[®], il existe de nombreuses autres molécules, cependant **les données sont encore limitées**, comme notamment pour le cas de la Lamotrigine[®].

Grâce à la pression continue de l'APESAC auprès des autorités de santé, l'ANSM a mis en place un comité scientifique spécialisé temporaire (CSST), dont le rôle est de **réfléchir aux mesures de réduction des risques** déjà mises en place, mais également aux mesures à venir. C'est ainsi qu'en 2019, **sort un rapport complet³² de l'ANSM sur les dangers des autres antiépileptiques.**

Depuis 2020 et actuellement en cours, un projet de recherche est mené avec l'INSERM sur l'impact transgénérationnel des antiépileptiques pendant la grossesse, dont la Dépakine[®].

L'APESAC tient une place très importante dans le scandale de la Dépakine[®] notamment par la réalisation de nombreuses actions, et contribue, année après année à faire bouger les choses et pallier au manque d'informations.

Toutes ces actions ne sont pas détaillées ici mais sont consultables sur leur site Internet : <https://www.apesac.org>. Un livre a également été rédigé par madame MARTIN [Figure 12], intitulé « *Dépakine, le scandale: Je ne pouvais pas me taire* », retraçant ce scandale, de la bataille pour mettre un mot sur la pathologie de ses enfants, à la mise en place d'un fonds d'indemnisation pour les victimes.

³¹ https://www.fondation-epilepsie.fr/wp-content/uploads/2019/05/Rapport_Valproate_Rapport-ANSM-CNAM_Juin-2018.pdf

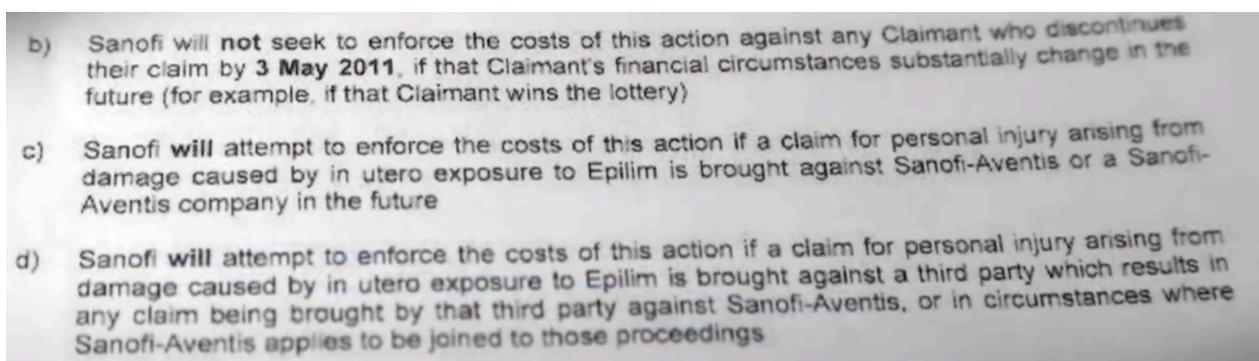
³² https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/611f86b0229b9825f9515cd65b27afe6.pdf



Figure 12 - Livre *Dépakine, le scandale : je ne pouvais pas me taire* de Marine MARTIN (33)

De l'autre côté de la Manche, l'APESAC trouve son équivalence par l'OACS (Organisation for Anti-Convulsant Syndrome) avec Emma FRIEDMANN comme cofondatrice. Cependant, l'association n'a pas eu le même impact qu'en France puisqu'en Angleterre, la justice est coûteuse, c'est donc le système d'aide légal qui a financé les 4,5 millions d'euros de la procédure, mais les paiements des frais d'avocat, et donc la procédure, ont été interrompus car trop coûteux. Les portes de la cour de justice de Londres n'ont donc jamais été franchies par manque de moyens.

SANOFI, qui a entendu parler de cette association outre-manche, a fait signer à la cofondatrice de l'OACS un document [Figure 13] dans lequel elle s'engage à ne jamais intenter de nouvelles procédures et de ne jamais poursuivre SANOFI, mais également de ne pas diffuser aux médias l'affaire Dépakine[®]. En effet, sans cette signature, elle aurait dû payer les frais engagés pour la procédure. Ainsi, SANOFI s'offre une assurance contre toute publicité négative sur la Dépakine[®] outre-Manche.



« SANOFI récupèrera les frais de procédure si une nouvelle plainte contre l'exposition in utero à la Dépakine[®] est déposée »

Figure 13 - Extrait du compte rendu entre SANOFI et l'OACS (34)

³³ Figure 12 : Site Internet de l'APESAC

³⁴ Figure 13 : Capture d'écran reportage Envoyé spécial – « Dépakine : un silence coupable » – 16 mars 2017

2. Mesures générales de réduction du risque mises en place concernant l'acide valproïque

a. Amélioration du conditionnement secondaire de la Dépakine®

De manière générale, certaines mesures permettent d'encadrer la sécurité d'emploi et le bon usage du médicament tout au long de son autorisation de mise sur le marché. Elles figurent dans le **RCP** à destination des professionnels de santé, dans la **notice** à destination des patients, ainsi que dans le **conditionnement** du médicament.

I. Evolution de la notice de la spécialité Dépakine® de 1986 à 2015

Ainsi, un des principaux vecteurs d'information permettant d'encadrer la sécurité d'emploi et le bon usage du médicament est la notice, qui est un document présent dans la boîte du médicament, et est soumise à l'ANSM par le laboratoire titulaire de l'AMM. Elle constitue une des annexes de la décision d'autorisation de mise sur le marché (AMM). C'est également un moyen afin de communiquer sur toutes les informations relatives au médicament (posologie, mode d'administration, contre-indication, conduite à tenir, etc.).

Au fur et à mesure des années, et de l'avancée des recherches, la notice de la Dépakine® a été actualisée afin d'informer les patientes des risques associés.

Les informations ci-dessous retracent l'évolution des notices patients présentes dans les boîtes de Dépakine® 200mg.

Ici, l'étude de l'information faite aux patients, et donc de la notice, a été privilégiée. L'information donnée aux professionnels de santé prescripteurs de Dépakine®, qui figure dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), fait l'objet d'une note distincte non abordée ici.

Le **10 octobre 1986**, la première notice élaborée suite à la mise sur le marché de la spécialité Dépakine® est très succincte, mais précise au titre des précautions d'emploi la mention :

« Prévenir votre médecin si vous êtes enceinte » (Annexe 4)

Les médecins pensent alors maîtriser la situation, malgré les études qui se multiplient à l'époque, et la suspicion de troubles autistiques et d'anomalies neurologiques suite à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque. La notice reste ainsi inchangée pendant près de 10 ans, jusqu'au 25 septembre 1995, où quelques ajouts sont réalisés concernant les **précautions d'emploi relatives à la grossesse et à l'allaitement** :

« *CONSULTER RAPIDEMENT VOTRE MEDECIN en cas de grossesse ou de désir de grossesse. Votre médecin jugera de l'utilité de poursuivre le traitement* » (Annexe 5)

Il faut ensuite attendre le 29 juin 2000, pour que la notice précise **qu'en cas de grossesse, le traitement devra éventuellement être adapté et que le nouveau-né devra faire l'objet d'une surveillance attentive** :

« *En cas de grossesse ou de désir de grossesse, prévenez votre médecin. En effet, votre traitement devra éventuellement être adapté et une surveillance particulière devra être mise en route. Au moment de la naissance, une surveillance attentive du nouveau-né sera nécessaire* ». (Annexe 6)

En 2003, lorsque les doutes sur la Dépakine[®] se sont intensifiés, SANOFI a saisi l'agence du médicament, appelée à l'époque l'AFSAPS, pour modifier une nouvelle fois la notice des spécialités à base d'acide valproïque. Le laboratoire a fourni un dossier [Figure 13] évalué par l'AFSAPS, qui conclura qu'il n'était pas nécessaire de mettre à jour cette information. SANOFI reproche alors que **la lenteur des informations destinées aux patients sur les risques de la Dépakine[®] serait due à l'inaction des autorités de santé.**



Figure 14 - Dépôt de 2003 auprès de l'AFSSAPS pour modification de la notice (35)

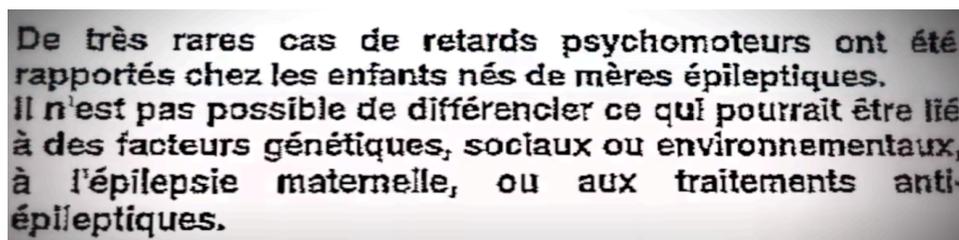


Figure 15 - Mention que SANOFI propose de rajouter sur la notice du médicament (36)

³⁵ Figure 14 : Capture d'écran reportage Envoyé spécial – « Dépakine : un silence coupable » – 16 mars 2017

³⁶ Figure 15 : Capture d'écran reportage Envoyé spécial – « Dépakine : un silence coupable » – 16 mars 2017

Cette demande sera qualifiée d'insensée³⁷ puisqu'elle n'indiquerait en rien la responsabilité de l'acide valproïque sur les anomalies congénitales. Le problème reste ouvert à toute la classe d'antiépileptiques. Autrement dit, « Vraisemblablement, on sait qu'il y a des retards mentaux chez les enfants de mère épileptique traitée, mais jusqu'à preuve du contraire, on est incapable de dire pourquoi, et les causes sont multiples ». Une alerte est ainsi lancée, même si cette alerte reste très confuse.

La modification de notice aura finalement lieu le 2 juillet 2004. Cependant, cette modification n'a rien à voir avec la modification demandée par le laboratoire SANOFI comme évoqué ci-dessus puisque la nouvelle notice précise **qu'il ne faut pas arrêter la prise du traitement pendant la grossesse**. Les notices à destination des patientes **ne mentionnent toujours pas le risque de foetotoxicité du valproate de sodium** depuis leur apparition dans les boîtes dans les années 80.

« En cas de désir de grossesse, prévenez votre médecin, une surveillance particulière devra être mise en place. En cas de grossesse, votre traitement devra éventuellement être adapté. Il est important de ne pas arrêter le traitement car il existe un risque de réapparition de crises pouvant avoir des conséquences pour vous ou votre enfant. Au moment de la naissance, une surveillance attentive du nouveau-né sera nécessaire » (Annexe 7)

Ce n'est que le 25 janvier 2006 que la notice **déconseille pour la première fois** l'utilisation de la Dépakine[®] pendant la grossesse, sauf avis contraire du médecin : (Annexe 8)

Au titre de la rubrique « mises en garde spéciales » on trouve :

« En début de traitement, le médecin s'assurera que vous n'êtes pas enceinte et prescrira si besoin une méthode de contraception (cf. rubrique Grossesse et allaitement) »

Au titre de la rubrique « grossesse – allaitement » on trouve :

*« L'utilisation de ce médicament est **déconseillée**, sauf avis contraire de votre médecin, pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez rapidement votre médecin lui seul pourrait adapter le traitement à votre état. D'une façon générale, il convient, au cours de la grossesse et de l'allaitement, de toujours demander l'avis à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre un médicament »*

³⁷ Propos tenus par le Dr Elisabeth ELEFANT, embryologiste, experte à l'agence du médicament en 2003 et spécialiste des effets indésirables sur les fœtus

Il s'agit de la **première fois que le mot « déconseillé » apparaît**. Cependant le message n'est pas passé auprès des médecins, qui ne sont pas au courant. L'année 2006 aurait dû marquer la fin des enfants Dépakine[®], cependant il faudra encore attendre des années.

En 2008, la méta-analyse³⁸ (développée en partie I de cette thèse) des revues de littérature concluant que l'incidence globale des malformations congénitales chez les enfants nés de femmes épileptiques est d'environ trois fois supérieure à celle des femmes en bonne santé, rend le scandale de plus en plus inévitable.

Le 12 octobre 2009, la notice précise que l'utilisation de la Dépakine[®] est **déconseillée chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace et que le médecin doit être informé de tout désir de grossesse et ainsi d'interruption de la contraception par la patiente**. Il est cependant précisé que les femmes **ne doivent pas arrêter le traitement** sans l'accord de leur médecin. (Annexe 9)

« L'utilisation de ce médicament est déconseillée tout au long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace.

Prévenez votre médecin de votre désir de grossesse avant d'interrompre votre contraception, afin qu'il puisse éventuellement adapter votre traitement et programmer une surveillance particulière de votre grossesse.

De même, prévenez immédiatement votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte. Dans tous les cas, vous ne devez pas interrompre votre traitement antiépileptique de vous même sans l'accord de votre médecin car il existe un risque de réapparition des crises pouvant avoir des conséquences néfastes pour vous et votre enfant »

Le 08 juin 2010, la notice est à nouveau modifiée et aborde pour la première fois **les risques susceptibles d'apparaître sur le fœtus**. Il s'agit de l'unique modification qui a été faite sur la notice, et il est toujours précisé que les femmes ne doivent pas arrêter le traitement sans l'accord de leur médecin. (Annexe 10)

« L'utilisation de ce médicament est déconseillée tout au long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace. La prise de ce médicament au cours de la grossesse est susceptible d'entraîner des malformations du fœtus, des troubles de la coagulation chez le nouveau né, des troubles du développement et des troubles autistiques chez l'enfant.

³⁸ Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts
Kimford Meador 1, Matthew W Reynolds, Sheila Crean, Kyle Fahrback, Corey Probst

Avant d'interrompre votre contraception, prévenez votre médecin de votre désir de grossesse afin qu'il puisse éventuellement adapter votre traitement et programmer une surveillance particulière de votre grossesse. De même, prévenez immédiatement votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte. Dans tous les cas, vous ne devez pas arrêter votre traitement de vous-même sans l'accord de votre médecin »

Le 15 novembre 2011, la notice d'utilisation est une nouvelle fois modifiée mais **aucune précision réelle n'est apportée**. La mention stipulant que les femmes ne doivent pas arrêter le traitement sans l'accord de leur médecin demeure. (Annexe 11)

« Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous êtes enceinte ou en âge de procréer, sauf indication contraire de votre médecin. Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

La prise de ce médicament au cours de la grossesse est susceptible d'entraîner des malformations du fœtus, des troubles de la coagulation chez le nouveau-né, des troubles du développement et des troubles autistiques chez l'enfant. Avant d'interrompre votre contraception, prévenez votre médecin de votre désir de grossesse afin qu'il puisse éventuellement adapter votre traitement et programmer une surveillance particulière de votre grossesse.

De même, prévenez immédiatement votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte. Dans tous les cas, vous ne devez pas arrêter votre traitement de vous-même sans l'accord de votre médecin »

Comme nous avons pu le voir un peu plus haut, c'est en 2014 que l'Agence Européenne du Médicament procède à une réévaluation européenne des conditions de prescription du valproate de sodium notamment suite aux sollicitations de l'APESAC. Suite à cela, en mai 2015, les recommandations européennes sur les nouvelles conditions de prescriptions entrent en vigueur, et **de réelles précisions sont apportées concernant les enfants exposés *in utero* au valproate**. Les risques du valproate de sodium y sont précisés, et ils sont édifiants : risques de malformations de 10%, soit 4 à 5 fois supérieur à celui de la population générale, des troubles neuro-développementaux de 30 à 40%, une réduction du QI global de 7 à 10 points. (Annexe 12)

Au titre d'une mise en garde particulière en tout début de notice :

*« Les enfants exposés *in utero* au valproate présentent un risque élevé de troubles graves du développement (intellectuel et moteur) et du comportement (jusqu'à 30 à 40% des cas) et/ou de malformations (environ 10% des cas). Si vous êtes une fille, une adolescente, une femme*

en âge de procréer ou une femme enceinte, votre médecin spécialiste ne pourra vous prescrire le valproate qu'en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement. Si vous envisagez une grossesse, vous ne devez pas interrompre votre traitement sans en avoir parlé avec votre médecin et convenu d'un autre traitement si cela est possible.

Votre médecin discutera de cela avec vous mais vous devez suivre les conseils donnés à la rubrique 2 de cette notice. Contactez immédiatement votre médecin spécialiste si vous êtes enceinte ou pensez que vous pouvez l'être. »

Au titre de la rubrique de « Mise en garde et précautions d'emploi » :

« Grossesse »

« Conseil important à l'attention des femmes

Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre médecin ne pourra vous prescrire le valproate qu'en cas d'échec des autres traitements. Le valproate est dangereux pour l'enfant à naître s'il est pris pendant la grossesse.

Le valproate expose à un risque s'il est pris pendant la grossesse. Plus la dose est élevée, plus les risques sont importants ; toutefois toutes les doses exposent à ce risque. Les enfants exposés in utero au valproate présentent des risques élevés de malformations graves et de troubles du développement (intellectuel et moteur) et du comportement. Les malformations rapportées incluent la spina bifida (malformation osseuse de la colonne vertébrale), des malformations de la face, de la lèvre supérieure et du palais, du crâne, du cœur, des reins, des voies urinaires et des organes génitaux ainsi que des membres. Si vous prenez du valproate pendant la grossesse, vous avez un risque plus élevé que les autres femmes d'avoir un enfant atteint de malformations. Le valproate étant utilisé depuis de nombreuses années, il est établi que près de 10 % des enfants nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse présentent des malformations, contre 2 % à 3 % des enfants dans la population générale.

*On estime que jusqu'à **30% à 40%** des enfants d'âge préscolaire dont les mères ont pris du valproate pendant la grossesse présentent des troubles du développement dans leur petite enfance. Les enfants concernés marchent plus tardivement et/ou parlent plus tardivement, et/ou ont des capacités intellectuelles plus faibles que les autres enfants et/ou ont des difficultés de langage et/ou de mémoire.*

Les troubles du spectre autistique et l'autisme infantile sont plus souvent diagnostiqués chez les enfants exposés au valproate. Des données limitées à ce jour indiquent que les enfants sont plus susceptibles de développer des symptômes du trouble du déficit de

l'attention/hyperactivité (TDAH). Avant de vous prescrire ce médicament, votre médecin spécialiste devra vous avoir expliqué les risques possibles pour votre enfant en cas de grossesse pendant la prise de valproate. Si par la suite vous envisagez une grossesse, vous ne devrez pas interrompre votre traitement sans en avoir parlé avec votre médecin et convenu d'un autre traitement si cela est possible.

Si vous essayez d'avoir un enfant, interrogez votre médecin spécialiste sur la prise d'acide folique. Une supplémentation en acide folique avant la grossesse pourrait diminuer le risque d'anomalies de fermeture du tube neural et de fausse couche précoce inhérents à toute grossesse. Cependant, la prévention par l'acide folique des malformations liées au valproate n'est pas prouvée à ce jour.

PREMIERE PRESCRIPTION

S'il s'agit de votre première prescription de valproate, votre médecin spécialiste devra vous avoir expliqué les risques pour l'enfant à naître en cas de grossesse. Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement. Pour obtenir des conseils sur la contraception, adressez-vous à un médecin généraliste ou gynécologue ou à un centre de planning familial.

Messages clés :

Assurez-vous d'utiliser une méthode de contraception efficace Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, signalez le immédiatement à votre médecin

POURSUITE DU TRAITEMENT ET ABSENCE DE DESIR DE GROSSESSE

Si vous continuez votre traitement par le valproate et que vous n'envisagez pas une grossesse, assurez-vous d'utiliser une contraception efficace. Pour obtenir des conseils sur la contraception, adressez-vous à votre médecin généraliste ou gynécologue ou à un centre de planning familial.

Messages clés :

Assurez-vous d'utiliser une méthode de contraception efficace. Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, signalez le immédiatement à votre médecin

POURSUITE DU TRAITEMENT ET GROSSESSE ENVISAGEE

Si vous continuez votre traitement par le valproate et que vous envisagez une grossesse, vous ne devez pas interrompre votre traitement par le valproate ou votre contraceptif avant d'en avoir parlé avec votre médecin spécialiste. Avant une grossesse, vous devez discuter avec votre médecin spécialiste de façon à pouvoir mettre en place les mesures nécessaires pour

que votre grossesse se déroule au mieux et que les risques pour vous et l'enfant à naître soient réduits au minimum.

Votre médecin peut décider de modifier la dose de valproate ou vous prescrire un autre médicament avant que vous n'essayiez de concevoir.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte, vous serez suivie étroitement, à la fois pour le traitement de votre épilepsie et pour la surveillance du développement de l'enfant à naître.

Si vous envisagez une grossesse, interrogez votre médecin spécialiste sur la prise d'acide folique. Une supplémentation en acide folique avant la grossesse pourrait diminuer le risque d'anomalies de fermeture du tube neural et de fausse couche précoce inhérents à toute grossesse. Cependant, la prévention par l'acide folique des malformations liées au valproate n'est pas prouvée à ce jour.

Messages clés :

N'arrêtez pas votre contraception avant d'en avoir discuté avec votre médecin et convenu d'un traitement pour contrôler votre épilepsie et réduire les risques pour votre bébé. Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, signalez-le immédiatement à votre médecin.

GROSSESSE NON PREVUE PENDANT LA POURSUITE DU TRAITEMENT

Les enfants nés de mères traitées par le valproate ont un risque important de présenter des malformations et des troubles graves du développement qui peuvent se révéler lourdement handicapants. Si vous prenez du valproate et pensez être enceinte, consultez immédiatement votre médecin. N'arrêtez pas votre traitement sans que votre médecin vous l'ait conseillé. Interrogez votre médecin spécialiste sur la prise d'acide folique. L'acide folique peut diminuer le risque général de spina bifida et de fausse couche précoce inhérent à toute grossesse. Néanmoins, il est peu probable qu'il diminue le risque de malformations associées à l'utilisation du valproate.

Messages clés :

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, consultez en urgence votre médecin. N'arrêtez pas votre traitement sans que votre médecin ne vous l'ait demandé.

Assurez-vous d'avoir lu et compris la brochure d'information à l'attention de la patiente et d'avoir signé le formulaire d'accord de soins qui vous sera remis par votre médecin spécialiste. Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien. »

Au titre de la rubrique « Description des effets indésirables » : « Autres effets indésirables possibles : Malformations congénitales et troubles du développement intellectuel et moteur (voir Section 2 – Grossesse et allaitement) »

Concernant les prescripteurs, un autre document leur est destiné, le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) qui est un document approuvé dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché de chaque médicament. Ce **RCP**, que nous ne détaillerons pas ici, **commence à mentionner les dangers de la Dépakine® pendant la grossesse en 2006 seulement.**

II. Evolution de la boîte des spécialités à base d'acide valproïque

Le conditionnement d'un médicament, c'est-à-dire ici la boîte, fait également partie des mesures permettant d'encadrer la sécurité d'emploi et le bon usage du médicament tout au long de son autorisation de mise sur le marché. Il est tout aussi important que la notice, il fait également partie intégrante du dossier d'AMM et apporte une information non négligeable au patient.

L'APESAC a fait imposer aux titulaires de l'AMM, le pictogramme « **DANGER** » [Figure 16] sur le conditionnement extérieur de toutes les spécialités à base d'acide valproïque à compter du **premier trimestre 2016**, le but étant d'attirer l'attention de la patiente afin qu'elle lise la notice ou bien questionne son médecin si besoin. Ce pictogramme permet également d'attirer l'attention des patientes ne parlant pas bien français.

A la suite des nouvelles règles de prescription chez la patiente bipolaire en juillet 2017, le message du pictogramme sera renforcé avec la mention « **INTERDIT** » sur les boîtes de Dépamide® et Dépakote® [Figure 17]



Figure 16 - Pictogramme figurant sur toutes les boîtes de Dépakine® et ses génériques – Mars 2017 (39)



Figure 17 - Pictogramme figurant sur toutes les boîtes de Dépakote® et Dépamide® - Juillet 2017 (40)

³⁹ Figure 16 : <https://apesac.org/forum/bienvenue/40-mefaits-de-la-deparkine-chez-le-nourrisson>

Outre le pictogramme mis en place par l'APESAC, un **QR code** doit être apposé sur les boîtes de tous les médicaments contenant du valproate (et ses dérivés). Ce QR code a été déployé depuis la fin de l'année 2020 et renvoie directement sur la page d'information de l'ANSM dédiée au valproate et à la grossesse⁴¹, où figureront des réponses aux questions des patientes en fonction de la pathologie traitée et de leur situation, qu'elles soient enceintes ou qu'elles aient un désir de grossesse. L'objectif de ce dernier est de faciliter l'accès à l'information des patientes.

b. Mesures complémentaires aux mesures générales de réduction du risque de l'acide valproïque : nouvelles règles de prescription et de délivrance

En complément des mesures systématiques encadrant la sécurité d'emploi et le bon usage du médicament présente dans la notice, le RCP ou encore le conditionnement vu précédemment, **des mesures complémentaires peuvent être mises en œuvre** au regard de l'évaluation des signaux afin de prévenir ou réduire la survenue d'effets indésirables, leur gravité et/ou l'impact sur le patient. Ces mesures peuvent être une demande de **modification de l'AMM** par exemple, mais également une **modification des conditions de prescription et de délivrance**.

Ainsi, c'est dans ce cadre, qu'en mai 2015, après une grande bataille judiciaire menée par l'APESAC, arrivent **les nouvelles mesures européennes d'encadrement de la prescription et de la délivrance de l'acide valproïque pour les patientes en âge de procréer**.

Ces nouvelles règles prennent en compte la recommandation européenne mentionnant que **l'acide valproïque ne peut être utilisé que s'il représente la seule et unique option thérapeutique, face à des alternatives inefficaces ou mal tolérées chez la patiente**.

Elles sont applicables dès la réception de l'information pour les initiations de traitement, et dès janvier 2016 pour les traitements déjà en cours.

Les professionnels de santé seront informés fin mai 2015, par une lettre officielle de l'ANSM ([Annexe 2](#))

Ces nouvelles mesures européennes d'encadrements de la prescription et de la délivrance de l'acide valproïque consistent en :

- **Une prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes** (neurologues, psychiatres ou pédiatres), qui deviennent les garants de la décision de traiter ou non la

⁴⁰ Figure 17 : <https://apesac.org/forum/bienvenue/40-mefaits-de-la-deparkine-chez-le-nourrisson>

⁴¹ <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/valproate-et-grossesse>

patiente par l'acide valproïque. Le renouvellement durant cette année peut être effectué par le médecin généraliste, mais la réévaluation du traitement devra être faite par le médecin spécialiste tous les ans. De plus, l'acide valproïque doit impérativement être associé à une contraception efficace pendant toute la durée du traitement chez la patiente en âge de procréer.

- Le recueil préalable de **l'accord de soins de la patiente sur un formulaire cosigné avec le médecin spécialiste (Annexe 3)**. Ces documents, différents suivant l'indication du traitement, sont édités par l'ANSM et permettent d'acter, mais surtout de tracer la démarche d'analyse de la balance bénéfique/risque effectuée par le médecin. Ils permettent également d'assurer une bonne compréhension du traitement par la patiente et de recueillir son accord préalablement au traitement. Cet accord de soin, complété et signé par la patiente, en plus d'être conservé dans le dossier médical, devra être impérativement présenté en pharmacie, lors de toute délivrance par le pharmacien, accompagné de l'ordonnance du spécialiste de moins d'un an.

Ces nouvelles règles, ainsi que les mises en garde, seront actualisées dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et les notices des spécialités concernées le 17 avril 2017.

La décision de ne pas contre-indiquer, mais de recourir à l'acide valproïque seulement « s'il représente la seule et unique option thérapeutique, face à des alternatives inefficaces ou mal tolérées chez la patiente » fait suite à la consultation par l'ANSM de neurologues, qui ont considérés que cette contre-indication de l'acide valproïque n'était pas possible dans le cas de l'épilepsie. En effet, **dans certaines situations, les femmes épileptiques ne peuvent pas se passer de ce médicament**. En revanche, concernant les troubles bipolaires, des psychiatres ont à leur tour été interrogés et ont affirmé que des alternatives à l'acide valproïque existaient. Ces informations ont été remontées à l'EMA, et ainsi, seulement 3 mois après l'actualisation des nouvelles règles de prescriptions et des mises en garde dans le RCP et la notice, les conditions de prescriptions de l'acide valproïque se voient à nouveau être modifiées. En effet, le 7 juillet 2017, **l'ANSM contre-indique l'utilisation de l'acide valproïque et ses dérivés chez la femme bipolaire enceinte ou en âge de procréer, sans contraception efficace**.

Avant cette date, nous avons donc les mêmes règles de prescription dans le cadre des deux pathologies, mais cette décision fait suite aux résultats de l'étude de l'ANSM et de la CNAMTS (exposée plus bas), relative à l'exposition à l'acide valproïque entre 2007 et 2014

mettant en avant le niveau élevé de grossesses exposées chez les patientes bipolaires, avec des arrêts fréquents de traitement en cours de grossesse.

3. Mesures additionnelles de réduction du risque (MARR)

Lorsque les mesures de réduction des risques qui encadrent le bon usage du médicament semblent insuffisantes pour assurer un usage sûr et efficace, des **mesures additionnelles de réduction du risque (MARR)** peuvent également être mises en œuvre, à l'issue de l'évaluation d'un signal. Ces dernières peuvent être sous la forme de lettres à l'attention des PDS, des programmes de prévention des grossesses (PPG), et de documents d'information ou documents éducationnels pour les professionnels de santé mais aussi pour les patients et leurs proches par exemple.

La mise en œuvre de ces MARR repose sur le titulaire de l'AMM sous le contrôle de l'ANSM qui s'assure que les documents sont adaptés aux risques et aux conditions d'utilisation du produit. Leur finalité n'est pas promotionnelle et leur présentation se distingue de la publicité des médicaments.

a. Documents d'informations : Mise à disposition de supports éducationnels

Ainsi, dans le cadre de la mise en place de ces MARR, l'EMA a sollicité SANOFI, titulaire de l'AMM afin de réaliser des **supports d'informations additionnels**.

Cette demande a été poussée par l'APESAC qui demandait la mise à disposition de supports permettant la bonne diffusion de l'information auprès des professionnels de santé mais aussi des patientes afin de garantir une connaissance des risques et d'expliquer la conduite à tenir permettant une décision thérapeutique éclairée.

Ainsi, 4 documents validés ont vu le jour, devant être remis à la patiente par le médecin spécialiste :

- **Un formulaire annuel d'accord de soin**, que nous avons vu dans la partie précédente. [\(Annexe 3\)](#)
- **Une brochure d'information**, permettant à la patiente de bien comprendre les risques et les modalités de son traitement. Elle doit être fournie par le médecin spécialiste en amont de la feuille d'accord de soin. [\(Annexe 13\)](#)

- **Une carte patiente** : il s'agit d'une petite carte nominative, datée. L'objectif de celle-ci est de rappeler à la patiente les risques encourus chez l'enfant à naître en cas d'exposition *in utero* aux spécialités à base de valproate, ainsi que l'importance d'avoir un moyen de contraception efficace au cours du traitement.

La face recto (Annexe 14) comporte un rappel des éléments essentiels à retenir, et au verso (Annexe 15), la conduite à tenir dans des situations concrètes.

Cette carte doit être remise systématiquement aux patientes ou à leur représentant légal au moment de la consultation annuelle avec le spécialiste (neurologue, psychiatre ou pédiatre), en complément du formulaire d'accord de soins et de la brochure d'information. Elle pourra également être remise par le médecin généraliste ou par le pharmacien, si la patiente ne l'a pas déjà en sa possession.

Figure 18 - Carte patiente, face recto (42)

Figure 19 - Carte patiente, face verso (41)

- **Un guide d'information prescripteur** à disposition des médecins, permettant de leur rappeler les données disponibles à ce jour sur l'exposition du fœtus, les conduites à tenir ainsi que leur rôle en tant que prescripteur et leurs responsabilités. (Annexe 16)

Ainsi, l'information exhaustive de la patiente et la signature conjointe du formulaire d'accord de soins constituent un devoir qui incombe aux spécialistes lors de la prescription initiale puis de chaque prescription annuelle.

La brochure d'information patiente, le guide d'information prescripteur et le formulaire d'accord de soins ont été soumis pour validation à l'ANSM en janvier 2015 et leur diffusion aux médecins prescripteurs est arrivée **en juin 2015**. A partir de cette date, ils avaient le **devoir de les remettre à leurs patientes**, ou à leur représentant légal, durant la consultation.

⁴² Figure 18 et 19 : <http://www.epilepsie-france.com>

Ces documents étaient remis de la même manière pour l'épilepsie et pour les troubles bipolaires. **En juillet 2017**, suite à la contre-indication de l'acide valproïque chez la femme bipolaire enceinte ou en âge de procréer sans contraception efficace, ils ont été actualisés et **déclinés différemment pour chacune des 2 pathologies**. Concernant le dernier document, la carte patiente, elle est unique aux 2 indications et a été diffusée à partir de février 2017.

Tous ces supports à visée éducative sont accessibles sur le site Internet de l'ANSM mais également en annexe de cette thèse.

b. Lettres aux professionnels de santé

Les **lettres adressées aux professionnels** peuvent également faire parties des « outils » mis en place dans le cadre des **MARR**.

Avant cela, et pour illustrer les lettres abordées ci-dessous et présentes en annexe, faisons un focus sur les modalités de mise en œuvre des outils élaborés dans le cadre de ces MARR. En effet, leurs mises en œuvre incombent au(x) titulaire(s) de l'autorisation de mise sur le marché du médicament, sous contrôle de l'ANSM. Par conséquent, nous pouvons nous poser la question suivante : à qui incombe la réalisation de ces outils, sachant que différents laboratoires exploitent la molécule d'acide valproïque. ([Annexe 28](#))

Ainsi, le laboratoire titulaire est informé de la demande de MARR par les autorités de santé. La diffusion de ces dernières peut impliquer un laboratoire uniquement ou bien plusieurs, nécessitant une mutualisation. L'objectif de celle-ci étant que les PDS et les patients aient une information unique et homogène afin de renforcer l'impact du message diffusé.

L'ANSM informe ainsi tous les titulaires d'AMM concernés des MARR décidées au niveau européen ou national et de la nécessité de mutualiser ou non la conception et la diffusion des documents ou des outils en question.

Suite à cela et sous 15 jours, les organisations professionnelles désignent deux laboratoires (un laboratoire titulaire d'une spécialité de référence, ici le laboratoire SANOFI, et un laboratoire titulaire d'une spécialité générique) qui représenteront l'ensemble des titulaires d'AMM concernés. Une de ces deux entreprises adressera à l'ANSM sous 45 jours maximum les projets de documents ainsi que le plan de communication prévu dans le cadre de ces MARR.

Pour plus de précisions sur les modalités de soumission et de présentation des mesures additionnelles de réduction du risque (MARR), un document officiel reprenant ces dernières est présent sur le site Internet de l'ANSM⁴³.

Ainsi, pour en revenir aux lettres, nous pouvons débiter en 2014, ou l'une d'entre elle est adressée aux professionnels de santé⁴⁴ indiquant les **nouvelles informations et alertes sur le renforcement des mises en gardes relatives à l'utilisation des spécialités à base de valproate et dérivés, suite à une réévaluation du bénéfice/risque à l'échelle européenne.** (Annexe 17)

En 2015, deux lettres seront adressées aux professionnels de santé afin de communiquer sur **les nouvelles conditions de prescription et de délivrance chez la femme en âge de procréer.** L'une, en mai 2018, directement de la part du Directeur Général de l'ANSM (Annexe 2), la seconde, dans le cadre des MARR le 15 juin 2015. Pour cette dernière, trois exemplaires différents seront réalisés suivant les professionnels de santé :

- médecins généralistes, gynécologues, gynécologues-obstétriciens (Annexe 18)
- pharmaciens, sages-femmes, services de PMI, centres de planning familial
- spécialistes en neurologie, psychiatrie, pédiatrie

En 2017, la CNAMTS adresse des courriers nominatifs aux médecins prescripteurs leurs indiquant qu'ils ont récemment prescrit de l'acide valproïque à des femmes en âge de procréer - listant le nom des femmes ayant déclarées une grossesse au cours de cette même année sur ce courrier - (Annexe 20). Ce dernier permet d'informer le médecin qu'il doit se livrer à une réévaluation de la prise en charge thérapeutique de manière urgente si cela n'a pas été déjà fait. En parallèle, un courrier est également envoyé à la patiente (Annexe 21) à qui il a été prescrit le médicament, l'incitant à aller consulter son médecin spécialiste, mais sans arrêter son traitement.

Sur la même année, l'ANSM donne l'alerte en juillet sur la nouvelle contre-indication de l'acide valproïque chez la **femme bipolaire** enceinte ou en âge de procréer sans moyen de contraception efficace⁴⁵ (Annexe 22).

⁴³ <https://ansm.sante.fr/documents/referance/mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque-marr>

⁴⁴ Médecins généralistes, neurologues, pédiatres, psychiatres, gynécologues-obstétriciens, sages-femmes, infirmières scolaires, PMI, centres de planning familial et pharmaciens

⁴⁵ [http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/\(offset\)/0](http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/(offset)/0)

En parallèle, **une fiche mémo** a été rédigée en novembre 2015 par l'ANSM et la HAS, permettant de mettre en avant les alternatives thérapeutiques à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer. Ce document a été mis à jour en septembre 2018 ([Annexe 23](#)).

En juillet 2018, une nouvelle lettre permettra d'indiquer aux professionnels de santé que dans le cadre de l'épilepsie, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse, **sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée**, mais également contre indiqué chez les 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 ([Annexe 19](#)). Cette communication sera également le moment de rappeler qu'en France, depuis juillet 2017, le valproate est contre-indiqué dans l'indication des épisodes maniaques des troubles bipolaires, pendant la grossesse, et également chez les 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.

Il est à présent mentionné sur ces courriers que « Ces mesures sont prises afin d'éviter toute exposition pendant la grossesse à ce médicament tératogène (10,7% de malformations) et foetotoxique (jusqu'à 30 à 40% de troubles neurodéveloppementaux) ».

En complément de ces MARR, et dans un enjeu de transparence, l'ANSM prend l'initiative de communiquer sur l'avancement des données de l'acide valproïque, auprès du grand public et des professionnels de santé, avec des points réguliers sur son site Internet.

c. Programme de Prévention des Grossesses

Pour limiter ou encadrer le risque d'exposition au cours de la grossesse, un **Programme de Prévention des Grossesses (PPG)** est mis en place sur chacune des molécules tératogènes ou foetotoxiques telle que l'acide valproïque et ses dérivées. Ce PPG consiste à reprendre un certain nombre de mesures qui doivent être mises à la connaissance de la patiente, notamment si une spécialité à base de valproate est prescrite à une fille, une adolescente ou une femme en âge de procréer suite à l'inefficacité ou l'intolérance aux alternatives médicamenteuses existantes.

A ce jour, 15 substances actives représentant 25 médicaments princeps font parties du programme de prévention des grossesses⁴⁶.

⁴⁶ <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/les-programmes-de-prevention-des-grossesses>

Concernant l'acide valproïque voici ci-dessous les informations à délivrer à la patientes et les mesures mises en place dans le cas de ce programme :

→ « L'acide valproïque (et ses dérivés) est le plus tératogène des anticonvulsivants et des thymorégulateurs. Il entraîne également un risque accru de troubles neurodéveloppementaux (cognitifs, autistiques, comportementaux) chez les enfants exposés *in utero* ».

→ « Seules les spécialités suivantes à base de valproate ont l'indication dans le traitement de l'épilepsie : Dépakine[®], Dépakine Chrono[®], Micropakine[®] et génériques. »

→ « Compte tenu de ces risques, ces spécialités sont contre-indiquées :

- Pendant la grossesse, sauf s'il n'existe aucune alternative thérapeutique appropriée ;
- Chez les filles, adolescentes 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 respectées⁴³. »

→ « Chez les filles, adolescentes et les femmes en âge de procréer, si une spécialité à base de valproate est cependant prescrite (inefficacité ou intolérance aux alternatives médicamenteuses existantes), toutes les conditions du programme de prévention des grossesses doivent être respectées⁴⁷ :

- la patiente doit être informée des risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux, et des options thérapeutiques
- la patiente doit réaliser un test de grossesse avant le début du traitement et pendant le traitement en tant que de besoin
- les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement sans interruption
- un formulaire d'accord de soins doit être co-signé annuellement par le médecin spécialiste et la patiente

⁴⁷ Pour les filles non pubères le test de grossesse et la contraception ne sont pas requis, mais toutes les conditions du programme de prévention des grossesses doivent être discutées avec la patiente et ses parents/soignants

- le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué régulièrement et au moins une fois par an par le spécialiste, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse
- le risque de grossesse doit être évalué au cas par cas en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir sa compréhension des risques pour l'enfant à naître en cas d'exposition au valproate pendant la grossesse
- la patiente comprend la nécessité de consulter son médecin dès qu'elle envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse
- la patiente a reçu la brochure d'information patiente et a reconnu avoir compris les risques et précautions nécessaires associés à l'utilisation du valproate. »

« Chez les filles, les adolescentes et les femmes en âge de procréer, la prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes en neurologie ou pédiatrie, et requiert le recueil d'un accord de soins après information de la patiente sur les risques liés à l'exposition au valproate au cours de la grossesse ; le renouvellement peut être effectué par tout médecin dans la limite d'un an au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise ».

→ « Chez les femmes enceintes : le valproate ne doit JAMAIS être prescrit aux femmes enceintes, sauf dans des situations exceptionnelles de patientes épileptiques, en échec de tous les autres traitements. »

4. Mesures complémentaires à la prévention du risque

a. Campagne d'information et de prévention de l'ANSM

Le 2 juin 2021, l'ANSM met en place une **campagne d'information et de prévention** visant à alerter et à réduire les risques de l'utilisation de médicaments pendant la grossesse. Son slogan : « **Enceinte, les médicaments, c'est pas n'importe comment** ».

En effet, en France, seules 3 femmes sur 10 se déclarent être suffisamment bien informées⁴⁸ des risques associés à la prise de médicament pendant la grossesse. Un score alarmant, avec une grosse marge de progressions quand on compare au tabac ou encore à l'alcool, ou 7 femmes sur 10 se disent informées.

En parallèle, on note que 17% des femmes arrête leur traitement au long court durant lors grossesse, dont 29 % sans en parler à un médecin⁴⁹.

⁴⁸ : Source : Viavoice

Cette campagne se compose d'un grand nombre d'outils à destination d'une large population :

➤ Pour le grand public :

- Une affiche [Figure 20] qui rappelle le message clé de la campagne



Figure 20 - Affiche de la campagne "Enceinte, les médicaments, c'est pas n'importe comment !" (50)

- Une vidéo pédagogique détaillant les 4 « règles d'or », les bons réflexes lors d'une grossesse en cours ou à venir
 - Une brochure d'information pour le grand public rappelant ces 4 « règles d'or » et expliquant leur importance
 - Une interview : « Envie d'un bébé? Retrouvez les bons réflexes à adopter » faisant intervenir un médecin généraliste
- Pour les professionnels de santé :
- Une fiche mémo, réalisée avec le Collège de la médecine générale (Annexe 24)
 - Une fiche pratique pour les pharmaciens (Annexe 25), réalisée avec le Conseil national de l'Ordre des pharmaciens reprenant les points d'attention à avoir suivant le profil, avant toute délivrance
 - Un résumé des plans de prévention des grossesses par molécule⁵¹ (Page du valproate en annexe 26)
 - L'interview « Anticiper la grossesse de sa patiente : le partage d'expérience de Sylvain Bouquet, médecin généraliste »⁵²

⁵⁰ Figure 20 : <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/une-campagne-pour-alerter-et-reduire-les-risques>

⁵¹ <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/06/25/20210625-prevoyance-grossesse-2021-v2.pdf>

En complément, sont mis à disposition des outils pratiques pour la diffusion web tels qu'une vidéo de 20 secondes adaptée aux réseaux sociaux⁵³, des bannières web ainsi qu'une image téléchargeable à insérer en signature de mail.

b. Campagne de communication de SANOFI

Avant tout, il faut savoir que contrairement à ce que nous pourrions croire, **il n'est pas facile pour un laboratoire pharmaceutique de parler de médicaments**. Un patient a la possibilité de mettre en ligne sur Internet une vidéo diffamatoire en quelques minutes s'il le souhaite par exemple, mais le laboratoire n'a, dans la majorité des cas, pas le droit de répondre et surtout pas aussi simplement qu'un patient, et le droit de réponse constitue un parcours du combattant. En effet, **la réglementation interdit aux industriels de communiquer de manière directe auprès du grand public pour les médicaments sur prescription obligatoire**. Cette notion illustre bien le fossé toujours plus grandissant entre les exigences réglementaires et une information qui circule toujours plus vite, obligeant les laboratoires à être de plus en plus réactifs.

➤ Site Internet du laboratoire & solutions digitales

Depuis plusieurs années maintenant, le web est devenu la source principale d'information de l'ensemble du grand public, mais également des professionnels de santé. SANOFI a donc fait **évoluer son site Internet** en dédiant une rubrique entière au valproate de sodium, et toutes les informations y attendant, permettant aux professionnels de santé d'avoir une information de source fiable, provenant directement du laboratoire, évitant ainsi les informations approximatives ou erronées parfois relayées par les médias. Dans l'espace dédié aux actualités produits, on y trouve assez facilement une rubrique intitulée « **information sur le valproate de sodium** ».

Sur cette page, un message à l'intention des internautes rappelle les lourdes conséquences :

« Nous sommes conscients des situations difficiles auxquelles sont confrontées les familles dont les enfants présentent des troubles qui pourraient être en lien avec la prise d'un traitement antiépileptique par leur mère. La santé des patients est la première préoccupation de Sanofi. Prévenir et traiter les maladies dont souffrent les patients, sont au cœur de notre mission. »

⁵² <https://www.dailymotion.com/video/x81kqfx>

⁵³ <https://www.dailymotion.com/video/x81kqfz>

On y trouve également de nombreux documents relatifs aux mesures de réduction du risque prise pour cette molécule, à l'intention des patients comme des professionnels de santé :

- Feuillelet d'information à destination des pharmaciens ([Annexe 25](#))
- Brochure d'information destinée aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants, traitées par des spécialités à base de valproate ([Annexe 13](#))
- Carte à destination des filles et des femmes en âge d'avoir des enfants traitées par des spécialités à base de valproate ([Annexe 14 et 15](#))
- Guide valproate à destination des professionnels de santé ([Annexe 16](#))
- Formulaire d'accord de soins destiné aux filles et aux femmes, en âge d'avoir des enfants, traitées par des spécialités à base de valproate ([Annexe 3](#))

Sanofi met également à disposition des internautes deux nouvelles **solutions digitales** concernant l'utilisation du valproate de sodium et les mesures de réduction des risques associés :

- Un nouveau site Internet intitulé « valproateetmoi.fr »
- Un agent conversationnel « Pharmacobot[®] » dédié aux PDS

➤ **Site Internet :**

Le laboratoire SANOFI souhaitant participer de manière active à la diffusion et l'application des mesures de réduction des risques liées à l'utilisation de spécialités à base de valproate, a mis à disposition un site Internet non promotionnel, ayant pour but d'informer les patientes épileptiques en âge de procréer et l'ensemble des PDS intervenant dans le parcours de soin. Ce site Internet est intitulé « valproatetmoi.fr ». Il n'est aujourd'hui plus consultable puisque peu de temps après sa mise en ligne, un patient anglais dépose une plainte pour les motifs selon lesquels **le point de vue patient ne serait pas suffisamment considéré** tant dans les **données** que dans le **matériel mis à disposition**, ainsi que dans la **pertinence du format**. Les données sur ce site Internet proviendraient d'études publiées de manière sélective, **plus axées sur l'efficacité du traitement que sur les risques**, minimisant certaines informations importantes. Le plaignant a également déclaré que les patients pouvaient facilement accéder à un espace normalement réservé aux médecins et qu'il n'était pas clair d'après l'adresse Web qu'il s'agissait d'un site Internet de Sanofi.

L'agence de réglementation des médicaments et des produits de santé du Royaume-Uni (MHRA) demande donc au laboratoire SANOFI de revoir son site Internet, notamment de le

mettre à jour avec les dernières informations. **SANOFI décidera de retirer intégralement le site Web**, car les documents de sécurité pertinents sont disponibles sur d'autres plateformes numériques appropriées.

En collaboration avec les autorités de santé, une page Internet⁵⁴ dédiée au valproate a également été mise en place sur le site de l'ANSM depuis le mois d'août 2020, regroupant diverses informations importantes sous forme de questions/réponses. Cette page est divisée en 3 grandes parties :

- « **Je suis traitée par valproate, que dois-je faire ?** Cette partie précise les spécialités concernées et les risques pour le fœtus en cas d'exposition au valproate ou dérivés. »
- « **Je suis traitée pour l'épilepsie par valproate, que dois-je faire ?** Cette partie s'adresse aux femmes épileptiques, dont le traitement repose sur le valproate. Trois situations sont décrites : femme en âge d'avoir un enfant, grossesse envisagée, grossesse en cours. »
- « **Je suis traitée par valproate pour des épisodes maniaques dans le trouble bipolaire, que dois-je faire ?** Cette partie s'adresse aux femmes traitées dans l'indication psychiatrique (valpromide et divalproate de sodium). Comme dans le paragraphe 2, trois situations sont décrites : femme en âge d'avoir un enfant, grossesse envisagée, grossesse en cours. »

Cette page Internet reprend également les dernières actualités et les dates marquantes, et permet ainsi d'accéder facilement à l'information, sur un site Internet de source fiable.

➤ **Agent conversationnel :**

Après le site Internet, la deuxième solution digitale mise en place par SANOFI est **un agent conversationnel**.

Il s'agit d'un **outil de dialogue automatique, intitulé « PharmacoBot®** », et dédié aux professionnels de santé.



Il s'agit d'un **chatbot**, élaboré afin de promouvoir et favoriser le bon usage des médicaments à prescription complexe.

Figure 21 - Logo "pharmacoBot"

⁵⁴ <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/valproate-et-grossesse>

Ces logiciels, programmés pour répondre à certains nombres à un certain nombre de questions, sont capables de **simuler une conversation naturelle** avec l'homme en utilisant des informations données en amont. Depuis 2016, les chatbots connaissent un grand succès et la France en est le 2^{ème} « producteur ». Les laboratoires pharmaceutiques sont donc de plus en plus séduits par ces chatbot qui deviennent de nouveaux outils de gestion de la relation à distance, tout comme a su le faire le laboratoire SANOFI dans le cadre de l'information sur la Dépakine®.

Il est accessible depuis le site Internet VIDAL, une fois le PDS connecté avec ses identifiants, à partir des pages d'informations des spécialités pharmaceutiques concernées commercialisées par Sanofi.

➤ Prises de parole du Directeur Général de SANOFI

Lorsque nous parlons de communication, nous pouvons bien sûr nous attendre à **une prise de parole de la part de SANOFI**. C'est donc le 10 mai 2017, qu'Olivier Brandicourt, Directeur Général de SANOFI⁵⁵, prend la parole **dans un discours aux actionnaires lors de l'assemblée générale du laboratoire français.** (Annexe 27)

Ce discours rappelle que SANOFI a toujours respecté son devoir envers le public et que les patients sont au cœur de leur priorité. Il rappelle également avoir averti dès le début des années 80 sur le risque de malformations du fœtus pendant la grossesse et dès 2003 sur les risques neurodéveloppementaux.

Monsieur Brandicourt soulève la problématique complexe des choix thérapeutiques auxquels nous pouvons être confrontés tels que le dilemme entre une prise en charge effective de la maladie de la mère, et les risques pour le fœtus notamment liés au traitement.

Ce discours est accessible au grand public sur le site Internet du laboratoire SANOFI.

c. Visite médicale

La visite médicale est aujourd'hui un moyen privilégié par les laboratoires pharmaceutiques pour **promouvoir les médicaments** qu'ils commercialisent, bien qu'en baisse depuis quelques années et notamment depuis l'histoire du Médiator®. En effet, les visiteurs médicaux ont un rôle stratégique consistant à promouvoir les produits de leur portefeuille, face à leurs concurrents, et ce, en sillonnant les cabinets médicaux à travers toute la France.

Outre la promotion, elle constitue également un **moyen de délivrer une source d'information importante, gratuite, et sans déplacement pour le médecin.**

⁵⁵ Directeur général de SANOFI du 2 avril 2015 au 31 août 2019, ou il cède la place à Paul Hudson

Nous pouvons donc nous attendre à ce que le laboratoire SANOFI ait déployé toute sa force terrain afin d'aller informer les médecins des nouvelles recommandations de la spécialité Dépakine[®], et ainsi de limiter les dégâts. Malgré mes démarches auprès de SANOFI pour obtenir cette information, aucune réponse claire ne s'est dégagée. Il semblerait qu'une note interne soit diffusée⁵⁶, demandant à leurs employés **de ne pas divulguer d'informations en externe et d'impliquer les autorités de santé** si les questions relatives à la Dépakine[®] venaient à être abordées. SANOFI maintient ainsi sa ligne directrice, continuant à clamer que tout ce qui était en son pouvoir a été fait en temps et en heure pour alerter les autorités sanitaires, se justifiant par l'absence de certitude scientifique à l'époque⁵⁷.

Nous verrons par la suite que n'ayant pu avoir l'information auprès du laboratoire SANOFI, je me suis rapprochée des médecins, et les réponses obtenues confirmeraient mon hypothèse qu'aucun visiteur médical n'aurait eu cette mission d'informer les médecins des risques potentiels.

Ces informations sont bien entendues des hypothèses menant à dégager une tendance, puisque comme nous le verrons, l'échantillon interrogé est quantitativement très faible et ne me permet pas d'être représentatif de la France entière.

d. Alertes via le logiciel DP-Alerte

DP-Alertes labo est un service pour les pharmaciens, permettant de **diffuser sur les postes informatiques une alerte sanitaire en quelques minutes**, 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7, et ce, **à l'ensemble des officines raccordées au DP**, soit la quasi-totalité des officines en France. Les informations relayées sont fiables puisque validées par l'ANSM, et doivent être validées manuellement sur le poste informatique avant de poursuivre l'activité. Un accusé réception est alors envoyé et permet de tracer que toutes les officines ont bien eu l'information.

⁵⁶ Information obtenue directement de la part de personnes employées actuellement chez SANOFI

⁵⁷ Propos tenus par Mr Pascal MICHON, directeur des affaires médicales SANOFI de 2014 à 2016 et médecin de formation

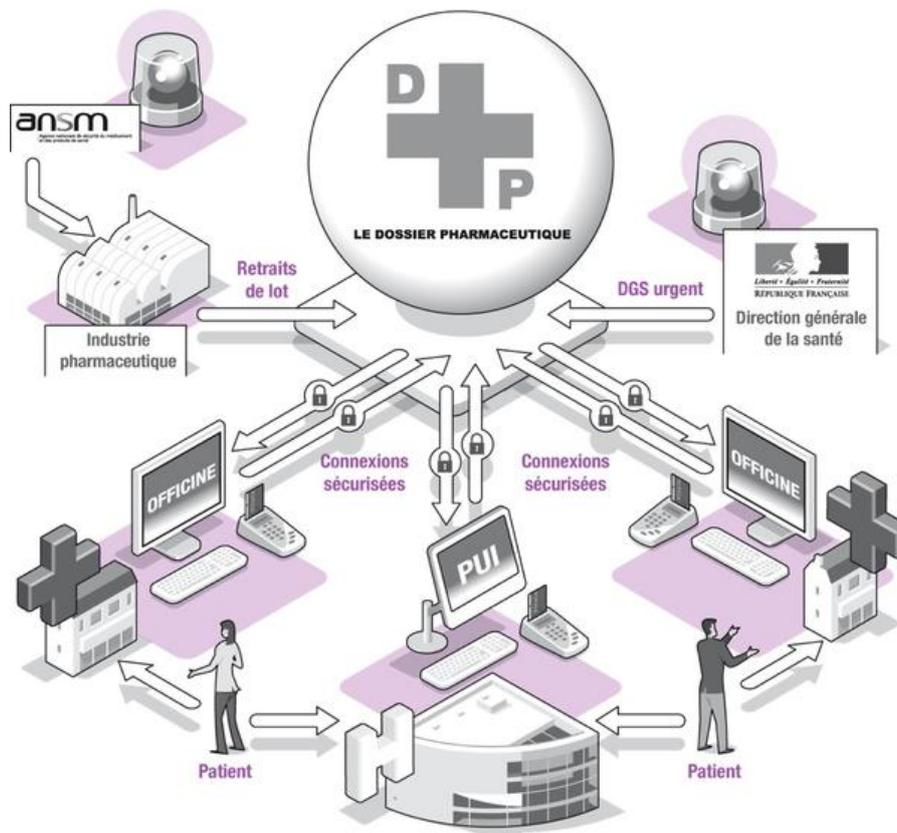


Figure 22 - Organisation du DP (58)

e. Sources d'informations fiables pour la femme enceinte et les PDS

Il est impossible d'assurer avec certitude qu'un médicament n'est pas nocif lors d'une exposition *in utero* et il convient de bien étudier la balance bénéfique/risque maternelle et fœtale avant d'administrer un traitement chez la femme enceinte. La problématique réside surtout lorsqu'il s'agit d'un traitement chronique, indispensable à la mère.

De manière générale, lors d'un désir de grossesse chez une femme sous traitement chronique, une visite chez le médecin est nécessaire afin d'évaluer les risques et adapter si besoin le traitement.

Le médecin a un rôle très important dans la prévention du risque : c'est à lui que revient la responsabilité de ne pas prescrire un médicament avec une tératogénicité avérée à une femme désireuse d'avoir un enfant. Si, pour quelque raison que ce soit, le traitement ne peut être évité, le médecin prescripteur a obligation d'informer sa patiente des risques avérés. Dans certains cas comme celui de la Dépakine[®], la prescription et la délivrance du traitement sont dépendantes de la signature du formulaire d'accord de soin, par les deux parties, permettant de certifier que la patiente a bien été informée des risques liés à la prise du médicament.

⁵⁸ <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>

Du côté de l'**automédication de la femme enceinte**, c'est plus compliqué, et cela reste une véritable problématique. En effet, à ce niveau, le médecin n'a aucun contrôle et c'est donc au pharmacien de jouer un rôle clé sur l'information et la surveillance des patientes enceintes.

Comme nous avons pu le voir un peu plus haut, la notice, qui devrait être lue systématiquement lors de la prise d'un médicament, est souvent **négligée par le patient**, jugée trop **complexe**, trop **longue**, ou même **difficilement interprétable**. De plus, les règles de prescription générales des RCP sont très théoriques. Dans la pratique, le choix thérapeutique adapté est beaucoup plus complexe pour le médecin. Pour cette raison, il existe d'autres sources fiables d'informations.

➤ A l'échelle nationale

- Le **site Internet de l'ANSM** qui publie notamment des **programmes de prévention des grossesses**⁵⁹ où toutes les substances actives classées tératogènes sont répertoriées dans un tableau où et la patiente comme le professionnel de santé pourront sélectionner la substance concernée pour accéder aux outils des programmes de prévention grossesse propre à la molécule.

- Les **Centre régionaux de pharmacovigilance (CRPV)** pour aider à la prescription et à l'évaluation des risques, et ce, au cas par cas.

- Le **centre de référence sur les agents tératogène (CRAT)** qui est une structure publique financée par l'AP-HP et l'ANSM, située au sein de l'hôpital Armand-Trousseau à Paris. Il s'agit d'un service d'information qui a pour mission de renseigner les professionnels de santé mais aussi le grand public sur la toxicité des médicaments pendant la grossesse et l'allaitement.

- Certaines régions de France possèdent des **registres** ayant pour rôle de surveiller et d'évaluer la survenue de malformation sur leur zone géographique :

- **REMERA** : Registre des malformations en Rhône alpes

- **CEMC-Auvergne** : Centre d'études des malformations congénitales auvergnat

Ces informations sont accessibles sur leurs sites Internet.

⁵⁹ <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/les-programmes-de-prevention-des-grossesses>

➤ A l'échelle européenne et internationale

Deux structures sont spécialisées dans les risques médicamenteux *in utero* :

- « **European network of teratology information services** » (ENTIS)
- « **European surveillance of congenital anomalies** » (EUROCAT)

Les sites Internet des agences sanitaires des autres pays et de l'agence européenne du médicament (EMA) sont également des sources fiables, riches en informations et publications.

Enfin, la base de données **REPROTOX**[®] est à la disposition des professionnels de santé pour fournir des informations de reprotoxicité valides et à jour.

5. Suivi de l'efficacité du dispositif

Les médicaments à base d'acide valproïque font désormais l'objet d'une surveillance renforcée. Dans ce contexte, l'ANSM a pris la décision de piloter des études nationales permettant **d'évaluer les mesures de sécurisation mises en place depuis mai 2015**.

➤ Réalisation d'un sondage téléphonique

Effectué fin octobre 2015 pour le compte de l'ANSM, un sondage téléphonique a été réalisé auprès d'un échantillon de pharmaciens d'officine. L'objectif de cette action était **d'évaluer le niveau de connaissance des nouvelles conditions de prescription et de délivrance (CPD) auprès des pharmaciens**.

➤ Enquête nationale terrain auprès des pharmaciens d'officine :

A la demande de l'ANSM, et en collaboration avec l'ordre des pharmaciens, le laboratoire SANOFI réalise une enquête afin **d'évaluer l'impact des mesures mises en place** depuis 2015 pour réduire les risques liés à l'utilisation pendant la grossesse de ces médicaments antiépileptiques à base de valproate et ainsi évaluer l'application des CPD.

Cette enquête révèle que « même s'il a progressé depuis 2016, le respect des conditions de prescription et de délivrance (CPD) des médicaments à base de valproate et dérivés est **très insuffisant** en 2017 (47% en 2017 vs 31% en 2016), et **qu'un grand nombre d'efforts reste à faire**. »

Réalisée en 2016 et 2017, cette enquête compte respectivement 222 puis 249 officines participantes en France métropolitaine. Elle a été réalisée sur des périodes similaires, c'est-à-dire trois mois, d'avril à juin en 2016, puis quatre mois, d'avril à juillet en 2017.

- Profil des patientes :

« Patientes âgées de 2 à 49 ans se présentant au comptoir pour la délivrance d'un médicament à base de valproate ou dérivé. En 2017, on a compté 1 018 patientes, avec une majorité entre 13 et 49 ans. »

- Profil des prescripteurs :

En 2016 comme en 2017, dans le cas d'une initiation de traitement, le profil du médecin était un spécialiste, neurologue ou psychiatre. L'initiation de traitement a été réalisée par un médecin généraliste dans 16% des cas en 2017 et 5% des cas en 2016.

Données 2017 (Données 2016) en %	Médecin généraliste	Psychiatre	Neurologue	Pédiatre
Prescriptions	45 % (45 %)	30 % (30 %)	20 % (17 %)	4 % (5 %)
Initiations de traitement (50 fiches au total)	16 % (5 %)	41 % (44 %)	33 % (31 %)	8 % (16 %)
Renouvellement	46 % (47 %)	29 % (30 %)	19 % (16 %)	—

Figure 23 - Profil des prescripteurs de l'enquête nationale auprès des pharmaciens d'officine (60)

- Caractéristiques des délivrances :

Les médicaments délivrés l'étaient dans l'indication de l'épilepsie dans 53% des cas en 2017 et 57% en 2016, et respectivement 47% et 43% dans le cas de troubles bipolaires.

L'initiation de traitement représentait 5% des délivrances en 2016 et 2017, la majorité étant des renouvellements de traitement.

Ainsi, cette enquête montre que les CPD sont mieux respectées, mais que ce n'est pas encore optimal. La fréquence de présentation d'un formulaire d'accord de soins et d'une ordonnance

⁶⁰ Figure 22 : <https://www.vidal.fr/actualites/22289-valproate-et-derives-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-insuffisamment-respectees-en-2017.html>

d'un spécialiste datant de moins d'un an s'est améliorée en 2017, en comparaison à 2016, (47% vs 31%) cependant cela reste insuffisant d'après l'ANSM et surtout, cela représente **moins d'une délivrance sur deux qui est réalisée correctement.**

On constate que la présentation de **l'ordonnance d'un spécialiste datant de moins d'un an** est plutôt bien respectée puisqu'elle est **présentée dans 81% des cas** en 2017 (vs 75% en 2016). A l'inverse, **le formulaire d'accord de soins n'est présenté seulement que par une patiente sur deux** lors de la dispensation en 2017 (50% vs. 33% en 2016)

Cette enquête a permis de souligner le fait que **le respect des CPD varie selon le prescripteur** : Les neurologues respectent les CPD à 67% en 2017 (vs 50% en 2016), les psychiatres et les médecins généralistes (MGs) eux respectent à 42% (vs 36% en 2016 pour les psychiatres et 22% pour les MGs),

Nous pouvons ainsi nous demander s'il y a eu un manque de communication auprès des PDS, et notamment auprès des psychiatres et des médecins généralistes ?

Du côté des pharmaciens, la conclusion n'est pas meilleure. En effet, l'étude a pu mettre en avant que **les pharmaciens délivrent la Dépakine[®] malgré le non-respect des CPD**, dans la majorité des cas pour éviter une interruption brutale du traitement. Seul un pharmacien sur quatre contacte le médecin prescripteur. Cependant dans la majorité des cas, le pharmacien s'assure que la patiente connaisse et comprenne les risques du traitement, ainsi que l'obligation de consulter un spécialiste au moins une fois par an.

La carte patiente, mise en place en février 2017, a été remise dans 56 % des cas (64 % en cas d'initiation et 55 % en cas de renouvellement).

- Etude observationnelle ANSM-CNAMTS de l'exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse^{61,62}

L'ANSM et la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) ont réalisé ensemble, en 2015, un programme d'études pharmaco-épidémiologiques au niveau européen, dans le contexte de la réévaluation de la balance bénéfice/risque de l'acide valproïque, à partir des données du SNIIRAM.

L'objectif principal était de **déterminer la fréquence d'exposition des femmes enceintes et son évolution en France de 2007 à 2014**. Les résultats, publiés en août 2016, ont mis en évidence que 14 322 grossesses ont été exposées à l'acide valproïque, avec une diminution de l'exposition au cours de cette période de 42,4%.

Parmi les accouchements, 8 701 enfants sont nés vivants et 115 sont mort-nés. 4 300 grossesses ont donné lieu à des IMG (volontaires ou non), 1206 grossesses étaient extra-utérines ou fausses couches spontanées et n'ont donc pas été menées à terme.

Début 2016, encore plus de 51 000 femmes en âge de procréer étaient encore traitées par de l'acide valproïque.

Le second objectif était une étude de cohorte exposées/non exposées, permettant de **mesurer le risque de malformations congénitales majeures associées à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque en France**, entre 2011 et 2015 cette fois, et prenant en compte le contexte pathologique maternel de prescription entre 1967 et 2016.

L'étude a permis de mettre en avant que le risque global de malformations majeures est **quadruplé** chez les enfants nés de grossesses exposées à l'acide valproïque en monothérapie dans le cadre du traitement de l'épilepsie, et **doublé** dans le cadre des troubles bipolaires, en comparaison aux enfants nés de grossesses non exposées. Les résultats obtenus diffèrent suivant l'indication (épilepsie ou troubles bipolaires) : Pour l'épilepsie, les spina bifida, les cardiopathies, les fentes palatines, les hypospadias, les polydactylies pré-axiales et les craniosténoses se voient augmentés de manière significative. En ce qui concerne les troubles bipolaires, on retrouve une hausse significative uniquement pour l'hypospadias et la craniosténose.

⁶¹ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. 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 [En ligne]. Août 2016. ansm.sante.fr

⁶² Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. 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 [En ligne]. Juillet 2017. ansm.sante.fr

De plus, l'association de l'acide valproïque avec d'autres antiépileptiques durant la grossesse a démontré une **hausse significative des risques par rapport à la monothérapie** dans le cadre du traitement épileptique mais pas dans celui des troubles bipolaires. Les différentes spécialités ayant toutes plus ou moins les mêmes effets pharmacologiques, les auteurs de cette étude concluent à la responsabilité d'une posologie plus faible dans le cadre des troubles bipolaires, corrélée à d'autres raisons comme des problèmes d'observance et des arrêts imprévus et à répétition chez ces patientes. En effet, il est très bien documenté que le risque malformatif est proportionnel à la dose quotidienne d'acide valproïque absorbé par la mère⁶³⁶⁴. La dernière étude en date est une étude de 2012 portant sur des grossesses sous acide valproïque en monothérapie, à partir des données du registre anglais « epilepsy and pregnancy », qui décrit « un risque d'anomalies majeures doublé pour des doses quotidiennes supérieures à 1 000 mg, par rapport aux dosages inférieurs, et égal à 11% au-delà de 2 000 mg ». L'étude conclue également que **la relation effet-dose ne dépend que du dosage total quotidien**, et non du fractionnement des prises ou de la galénique.

Cette étude présente également quelques limites : il est estimé une fourchette entre 2 150 et 4 100 enfants nés en France exposé à l'acide valproïque *in utero* et avec au moins une malformation majeure, de 1967 à 2016. Or les anomalies mineures n'étaient pas identifiables via le système inter-régime de l'assurance maladie. On peut donc évidemment penser que les risques ont été sous-évalués et que le nombre d'enfants victimes de l'acide valproïque est nettement supérieur aux chiffres annoncés. Il faut également prendre en compte que cette enquête n'inclut pas **les pratiques de prescription hors AMM**, l'acide valproïque étant utilisé en dehors des indications du RCP, notamment pour **traiter la migraine**. Ces informations ne sont pas traçables dans la base de données de la CNAMTS puisque hors AMM, et donc ne font pas l'objet de remboursement de la part de l'assurance maladie.

Tous ces résultats mettent avant que **les mesures de minimisation du risque doivent être renforcées** et ainsi, donnent lieu à la restriction de la prescription chez la patiente bipolaire

⁶³ Kaneko S., Battino D., Andermann E., Wada K., Kan R., Takeda A., Nakane Y., Ogawa Y., Avanzini G., Fumarola C., Granata T., Molteni F., Pardi G., Minotti L., Canger R., Dansky L., Oguni M., Lopes-Cendas I., Sherwin A., Andermann F., Seni M.H., Okada M., Teranishi T. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy research*, février 1999. Volume 33, numéro 2-3, p.145-158.

⁶⁴ Samrén E.B., Van Duijn C.M., Christiaens G.C., Hofman A., Lindhout D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Annals of neurology*, novembre 1999. Volume 46, numéro 5, p.739-746

avec comme nous avons pu le voir précédemment, la contre-indication de l'acide valproïque chez les femmes bipolaires enceinte et en âge de procréer, sans contraception efficace.

De plus, cette enquête utilise des données de 2007 à 2014, ce qui ne couvre pas la période après adoption du plan de sécurisation des risques en 2015. Il serait donc nécessaire de poursuivre cette étude avec des données plus actuelles, postérieures à 2015, afin d'évaluer l'effet de ces mesures.

Une autre enquête⁶⁵, réalisée de manière plus anarchique par un journaliste, a montré qu'il est aujourd'hui encore possible, pour une femme enceinte, de se faire prescrire sur demande, de la Dépakine[®]. En effet, après une consultation auprès de cinq médecins généralistes différents, une femme enceinte de 6 mois a réussi à se faire prescrire, à sa demande, de la Dépakine[®] par deux d'entre eux, dont l'une, sans mise en garde particulière. Une pharmacie a accepté de délivrer une des ordonnances obtenues.

Ainsi, nous pouvons nous interroger sur la manière dont cela est encore possible aujourd'hui. **Est-ce un manque de vigilance ou bien un manque d'information ?**

Suite à la constatation par cette étude d'un respect insuffisant des CPD, et que de nombreux efforts sont encore à faire, j'ai décidé d'interroger des professionnels de santé pour voir de l'intérieur, c'est-à-dire sur le terrain, ce qu'il s'y passe. Cette enquête sera détaillée en partie III de cette thèse.

6. Analyse des mesures

Deux objectifs faisaient partie du plan de sécurisation de la prescription et de la délivrance de l'acide valproïque initié en mai 2015 : **limiter son utilisation chez la femme en âge de procréer et communiquer très largement sur les risques et les modalités de prise en charge**. Après de nombreuses années d'attentes, ces mesures sont un grand pas, mais restent discutables.

⁶⁵ Reportage : « 36.9° - Dépakine, un scandale sans fin et sans frontières ! »

a. Points positifs

Les mesures mises en place au fil des années ont permis de faire diminuer petit à petit le nombre de femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque, comme nous pouvons le voir sur le graphique ci-dessous.

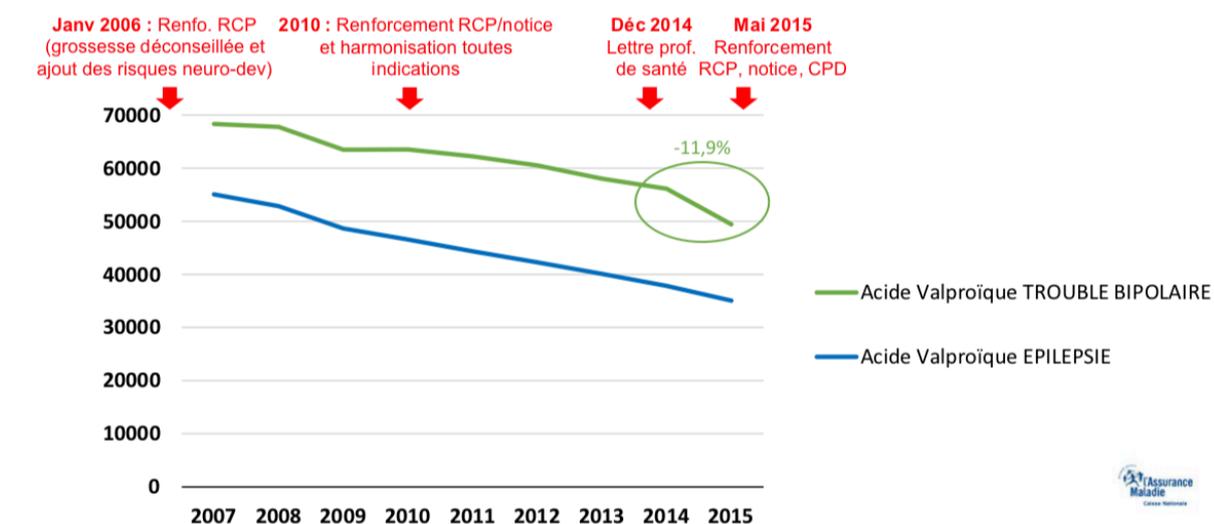


Figure 24 - Nombre annuel de femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque (2007-2015) (66)

Même si la mise en place de ces mesures en 2015 est bien trop tardive, elles constituent une évolution positive dans la sécurisation de l'acide valproïque chez la femme en âge de procréer. En effet, elles permettent d'encadrer et de limiter de manière significative l'utilisation de l'acide valproïque chez la femme en âge de procréer, et cela s'avère plus que nécessaire dans certains cas comme celui de l'indication des troubles bipolaires par exemple, où le médicament est souvent prescrit à tort, en dehors des recommandations du RCP, puisque d'autres alternatives thérapeutiques sont préférables en première intention, et sans compter qu'il très souvent mal utilisé par la patiente, notamment sa prise, étant souvent interrompue sans avis médical.

Les supports éducationnels réalisés viennent en appui aux documents officiels tels que le RCP ou bien la notice qui subissent des délais de mise à jour très long, dû à la lenteur administrative française, mais également pour pallier aux difficultés d'accéder à une information de source fiable ou complète, dénoncée par les associations de patients.

⁶⁶ Figure 24 : Rapport 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

La brochure patiente et l'accord de soin préalable avant toute prescription permettent à la patiente **de ne plus ignorer les risques** et d'être ainsi véritable actrice de leur traitement, les amenant à prendre part aux décisions thérapeutiques qui les concernent, en toute connaissance de cause. Ces documents ont également pu être réalisés en collaboration avec des associations de patients, permettant ainsi d'avoir une information claire et vulgarisée pour la patiente.

Enfin, les documents à destination des professionnels de santé ciblent les spécialistes (neurologues, pédiatres, gynécologues, etc.), mais également les médecins généralistes, ce qui est une très bonne chose puisque ce dernier a une place très importante dans le suivi au long court de sa patiente, et est souvent le médecin le plus accessible.

En France, nous sommes avancés en matière de mesures prises puisque certaines vont **au-delà des directives de l'EMA**. Le pictogramme sur les boîtes des médicaments à base d'acide valproïque, l'utilisation du formulaire d'accord de soin, le pilotage du programme d'évaluation et de suivi mené avec la CNAMTS, mais également la contre-indication pour les femmes bipolaires enceintes ou en âge de procréer en l'absence de contraception sont des décisions propres à la France puisque ces dernières sont encore en cours d'arbitrage au niveau européen. Egalement, la distinction des mesures en fonction de l'indication thérapeutique, que ce soit l'épilepsie ou les troubles bipolaires n'est effectuée qu'en France puisque l'Europe ne fait pas cette distinction.

Pour finir, comme nous pouvons le voir sur le graphique ci-dessous [Figure 25], les délivrances d'acide valproïque (courbe violette) chez les patientes en âge de procréer ont diminué, notamment depuis le milieu de l'année 2014, avant de complètement chuter après les nouvelles mesures de réduction des risques mises en place en 2015.

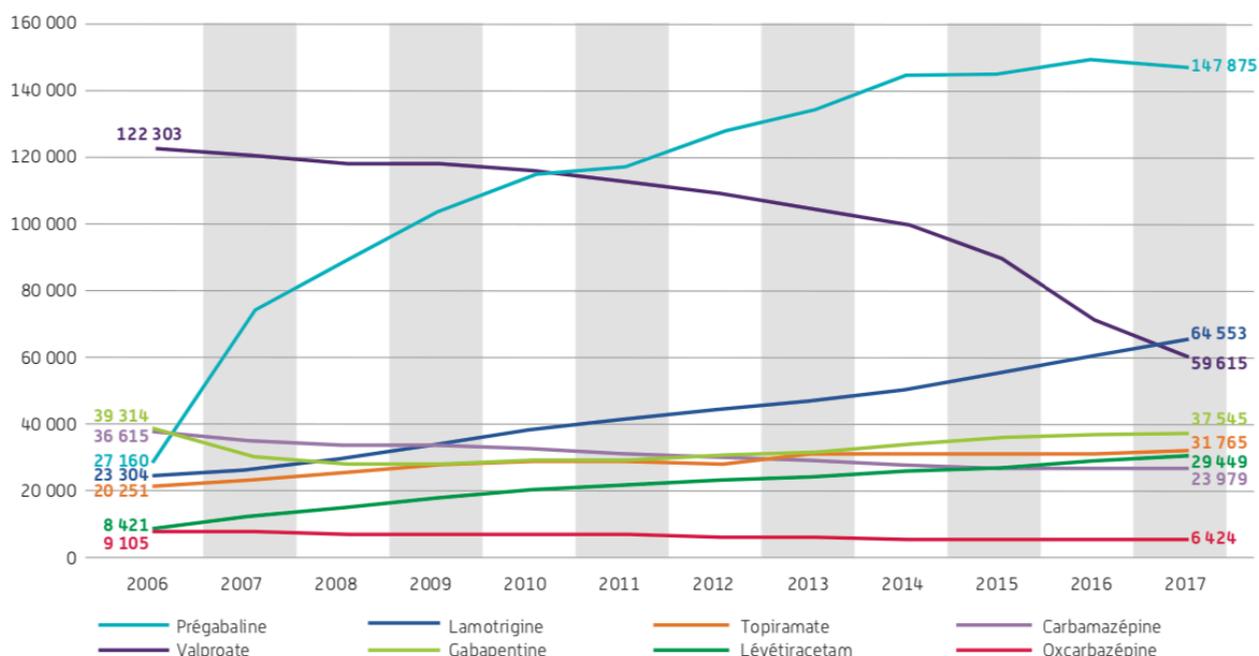


Figure 25 - Nombre de patientes en âge de procréer (15-49 ans) ayant eu au moins une délivrance par an d'antiépileptique, en fonction des années (67)

« Les données du graphique ci-dessus correspondent aux données d'exposition aux antiépileptiques chez les femmes en âge de procréer (15 - 49 ans) qui ont été extraites à partir du DCIR (données de consommation inter-régimes) du système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (SNIIRAM). Cette base de données contient les données individuelles de remboursements de soins effectués en ville et en établissements de santé privés des bénéficiaires des principaux grands régimes de l'assurance maladie à l'échelle nationale française. »

A l'inverse, les délivrances de lamotrigine (courbe bleu foncé) et de prégabaline (courbe bleu clair) ont quant à elles augmentées au fil des années. En effet, la lamotrigine apparaît être la molécule antiépileptique la moins tératogène : son utilisation ne semble pas liée à la survenue de malformations ou de troubles cognitifs ou neurocomportementaux. Le CRAT préconise également la possibilité d'administrer en deuxième intention, de la gabapentine et de la prégabaline, malgré des données peu nombreuses.

⁶⁷ Figure 25 : Rapport 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

b. Points négatifs

Même si les mesures mises en place constituent une évolution positive dans la sécurisation de l'acide valproïque chez la femme en âge de procréer depuis le mois de mai 2015, certains dénoncent encore **l'insuffisance d'actions** et la **difficulté d'application des mesures adoptées**.

La restriction de prescription initiale et annuelle aux spécialistes a rendu l'application très compliquée notamment en raison de la **pénurie de médecins spécialistes tels que les neurologues** dans certains départements français, rendant des délais de réévaluation de traitement très long pour certaines patientes. En effet, en 2015, en Ariège et en Lozère, il n'y a aucun neurologue, la Meuse quant à elle en compte un seul et plus de 10 départements compte seulement 2 ou 3 neurologues⁶⁸. La situation est d'autant plus critique si l'on prend en compte que la prise en charge de l'épilepsie est une sous spécialité de neurologie et les épiléptologues sont à peine plus d'un par département⁶⁹. Les spécialistes signalent alors des délais de rendez-vous d'en moyenne 8 mois. Ainsi, certaines patientes trouvent cela très contraignant, puisque contraintes d'aller voir un spécialiste parfois loin de chez elle, allant jusqu'à les décourager et mettant à mal le suivi de leur grossesse et de leur traitement.

Concernant **le pharmacien, il se heurte également à un dilemme de taille**. En effet, pour la patiente ne respectant pas ce nouveau protocole et ne présentant pas les documents nécessaires (ordonnance de son spécialiste de moins d'un an et son formulaire d'accord de soin), le pharmacien refuse t'il la délivrance au risque de mettre à mal le traitement de la femme antiépileptique et en allant à l'encontre des recommandation préconisant de ne pas interrompre brutalement un traitement antiépileptique, ou délivre t'il le traitement afin de ne pas mettre en danger la santé de sa patiente, mais ne respectant pas les nouvelles mesures mises en place... Dans une très grosse majorité des cas pour ne pas dire tout le temps, pour ne pas avoir de rupture dans le traitement, on aboutit à une délivrance de valproate sans présentation de ce document, qui s'avère donc inutile.

En ce qui concerne les documents, le formulaire d'accord de soin soulève des réserves chez certains spécialistes. En effet la signature de celui-ci par le médecin spécialiste et la patiente engage le médecin à **affirmer qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique possible à l'acide valproïque** suite à une intolérance ou une mauvaise réaction aux autres molécules. Or

⁶⁸ Source : Conseil national de l'ordre des médecins

⁶⁹ Le président de la Ligue contre l'Epilepsie explique le faible nombre d'épileptologues notamment par un niveau de tarification de l'EEG, examen indispensable au diagnostic et au suivi de l'épilepsie, trop faible par rapport à son coût de réalisation, qui est de 57,60 €.

au vu des multiples situations possibles et du nombre important de molécules sur le marché, **peut-on vraiment affirmer que toutes les options ont été testées ?** L'engagement se fait donc sur des faits qui ne sont pas réalisables. De plus, certains psychiatres s'interrogent sur la **pertinence d'un consentement éclairé** pour les patientes présentant, de par leur pathologie, un lourd handicap neurologique, il peut être difficile de considérer que leur consentement est réel et éclairé.

Toujours concernant le document d'accord de soins, si on le considère comme étant un prérequis de la prescription, il pose des problèmes **en milieu hospitalier**. En effet, les patientes traitées sur du long cours ne pensent pas toujours à apporter leurs documents lors d'une hospitalisation ou même d'un séjour aux urgences, ce qui rend la vérification de la signature de l'accord de soin impossible avant la délivrance du traitement lors du séjour hospitalier si la patiente ne présente pas de DMP. Les centres hospitaliers attendent donc de l'ANSM une adaptation de cette mesure à la pratique hospitalière afin de gérer ses formulaires de soins sans contraintes au sein des PUI.

Sur le web, on peut également retrouver des critiques faites sur la fiche mémo rédigée conjointement par la HAS et l'ANSM (Annexe 23). Cette dernière décrit les alternatives à l'acide valproïque chez les femmes en âge de procréer. Le collège de médecine générale, association regroupant l'ensemble des organisations qui œuvrent pour le domaine de la médecine générale, juge en effet cette **fiche trop fastidieuse vis-à-vis des documents déjà édités par le passé par le CRAT** notamment. Ces fiches vont même jusqu'à être jugées de « confuses » et « dangereuses » par la revue Prescrire, de par le fait que le lithium soit proposé comme option thérapeutique pour la femme bipolaire, et que soit mentionné la phrase « Tout traitement par Dépakote[®] ou Dépamide[®] ou lithium doit être interrompu » chez une patiente traitée par valproate envisageant une grossesse, sans même rappeler qu'il est très important de recourir à un autre thymorégulateur pour éviter le risque de rechute.

Concernant la lenteur de la prise en compte des effets tératogènes du valproate de sodium, elle peut être expliquée grâce à plusieurs hypothèses qui peuvent être émises. En effet, les informations présentes dans le RCP et la notice destinée aux patients devraient être actualisées régulièrement, en fonction de l'avancée des risques, et ainsi refléter des **informations scientifiques fiables et actualisées**. Malheureusement dans la pratique, les délais d'actualisation sont parfois très longs.

Premièrement, à partir du moment où une prévention des risques de malformations auprès des mères épileptiques désireuses d'avoir un enfant est réalisée, par notamment la prise d'acide

folique pour contrer le risque d'anomalie de fermeture du tube neural, le médecin peut considérer que le bénéfice du traitement par valproate de sodium est supérieur au risque pour sa patiente et que le traitement doit être maintenu.

Par ailleurs, historiquement, l'épidémiologie n'était, auparavant, pas une discipline étudiée de manière approfondie à l'université puisqu'il n'existait pas de dossier informatisé, ni de dispositif de surveillance épidémiologique et de registre comme nous pouvons en avoir de nos jours. La prise en compte des effets possibles du valproate dépendait donc de la présence d'un registre, de l'existence d'un système d'information pérenne, et de la possibilité d'avoir accès aux communications scientifiques produites par le registre.

Ensuite, de fait également d'une probable interaction gène-environnement qui permet à certaines grossesses sous valproate d'être « indemnes » d'effets délétères, certains médecins ne « croient pas » en la réalité de l'effet tératogène de certaines molécules.

Dernier point, et pas des moindres, la prescription de valproate dépend de la foi du praticien et de son « bon vouloir » de reconnaître le risque réel pour l'enfant à naître. Aujourd'hui, on rencontre encore des médecins, souvent âgés, pour lesquels il est très difficile de faire modifier les habitudes de prescription...

Pour compléter toutes ces hypothèses, vient s'ajouter à cela la difficulté à reconnaître le « valproate syndrome » qui nécessite d'avoir pour certains praticiens une formation spécifique, une sensibilisation au risque tératogène et une expérience pratique.

III. OPTIMISATION DE LA COMMUNICATION

1. Etude qualitative terrain

a. Déroulement de l'enquête : contexte & réalisation

A partir des conclusions des enquêtes abordées ci-dessus et des différentes analyses réalisées, j'ai donc décidé **d'analyser des retours terrain**. Pour cela, j'ai mis en place un questionnaire à destination des professionnels de santé afin d'étudier des réponses qualitatives.

Ainsi, cette enquête a été réalisée à l'aide d'un questionnaire papier et d'un questionnaire « GoogleForms », diffusés durant les mois de septembre et octobre 2021. Après une brève présentation de l'objectif et du sujet, les personnes concernées ont été invitées à y répondre, à l'aide d'une dizaine de questions.

J'ai mentionné dans ce questionnaire que toutes les participations seraient anonymes et que je n'avais aucun lien d'intérêt avec le laboratoire SANOFI.

Dans un premier temps, le questionnaire, à été fait uniquement sous format papier, et a été distribué à mon entourage, afin qu'ils puissent eux aussi le relayer. L'objectif de ce format était d'obtenir des retours argumentés et très qualitatifs, chose beaucoup plus complexe avec un questionnaire « GoogleForms » qui tend vers des questions plus fermées. L'idée était d'entrer en contact directement avec des médecins afin qu'ils me recontactent et avoir une opportunité d'échanger directement avec eux. Je souhaitais également avoir des médecins ciblés, par exemple des médecins avec un certain nombre d'années d'expérience pour avoir le recul nécessaire sur ce scandale.

De premier abord, le questionnaire a suscité de l'enthousiasme auprès de nombreux professionnels de santé. Cependant, la finalité n'a pas été celle recherchée car peu des personnes ayant eu le questionnaire en main ont pris le temps de me contacter.

C'est donc suite à ce constat que j'ai donc réalisé un questionnaire « GoogleForms », avec des questions fermées pour la simplicité et la rapidité de réponse, mais toujours avec un champ libre permettant aux répondants, s'ils le souhaitent, d'ajouter un commentaire ou une remarque. Les questions étaient également classées selon une arborescence, permettant à chacun d'être redirigé vers les questions les plus pertinentes selon sa catégorie.

Afin d'obtenir un échantillon assez large de répondants, j'ai décidé de diffuser le lien sous trois canaux :

- Entourage proche (via mail)
- Réseaux sociaux, en particulier LinkedIn
- Réseau alumni

Le biais de diffuser le questionnaire sur les réseaux sociaux peut être d'obtenir des réponses d'une cible non concernée. J'ai donc mis en place un ciblage afin d'obtenir seulement les profils utiles à mon analyse.

Question 1 : Etes-vous un professionnel de santé : oui ou non ? Si oui lequel ?

Question 2 : Etes-vous un patient / un proche de patient sous Dépakine® ?

Les personnes répondant « non » aux deux questions ci-dessus ne faisaient pas parties de ma cible et se retrouvaient directement à la fin du questionnaire avec un message leurs indiquant cela, et les remerciant pour leur temps et leur intérêt sur le sujet.

Deux difficultés se sont alors mises en évidence. La première étant que les personnes ont peu de temps à consacrer à ce genre d'enquête et qu'il a donc fallu faire un questionnaire concis. La deuxième étant que les répondants sont moins à même à développer des commentaires sur un questionnaire en ligne contrairement à un échange qualitatif en face à face.

Parallèlement à ce questionnaire, j'avais pour objectif d'aller démarcher directement quelques pharmacies parisiennes principalement du 8^{ème} et du 17^{ème} arrondissement de Paris. L'objectif était d'obtenir des échanges qualitatifs en face à face et d'administrer un questionnaire à réponses ouvertes. Malheureusement, avec le contexte de la COVID, et notamment de la vaccination et des tests antigéniques en officine, obtenir du temps des pharmaciens et leur en monopoliser n'est pas évident, et tout à fait compréhensible. J'ai cependant réussi à obtenir un échantillon minime de réponses de cette manière. J'ai également pu interroger quelques personnes très ciblées comme une infirmière, mère d'un jeune garçon traité par la Dépakine®.

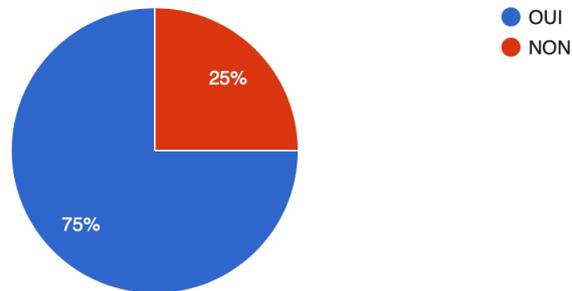
b. Résultats de l'enquête et discussion

L'échantillon d'analyse comprend 64 réponses que nous allons détailler ci-dessous.

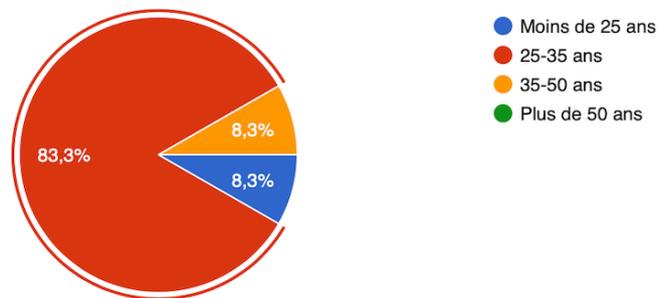
75% des répondants soit 48 d'entre eux sont des professionnels de santé dont 83% se situent dans la catégorie d'âge entre 25 et 35 ans. Cela place l'échantillon dans une période récente

du scandale, et *de facto*, avec un retour d'expérience sur le scandale de la Dépakine® moins développé mais théoriquement plus informé, le scandale ayant pu « faire partie » de leur cursus universitaire.

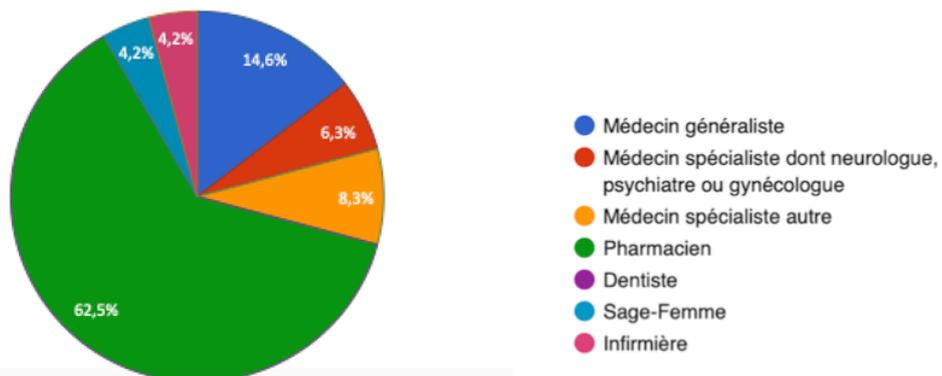
Etes-vous un professionnel de santé ?



Dans quelle tranche d'âge vous situez-vous ?



Quelle est votre profession ?



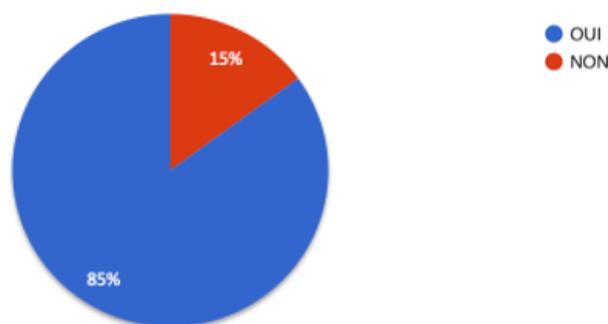
Dans un premier temps, nous allons faire une analyse **des retours sur les répondants médecins.**

Il convient de savoir si les **professionnels de santé répondants ont été informés, autre que par leurs recherches personnelles, des risques associés à la prise de Dépakine® chez les femmes enceintes.**

Il en ressort que 15% d'entre eux sont au courant des risques uniquement par leurs recherches personnelles. Là où l'analyse devient intéressante, c'est lorsque l'on regarde comment les 85% restant ont été informé :

- Aucun n'a été informé **par une communication directe de SANOFI ou par un passage d'un délégué médical sur le terrain.** En prenant du recul, cela ne veut pas dire que la communication n'a pas été faite par SANOFI, mais que tout du moins, elle n'a pas ciblé 100% des professionnels de santé.
- La majeure partie des répondants **a reçu une communication de la part des autorités de santé.** Nous avons vu dans une partie précédente que SANOFI reprochait aux autorités de santé le scandale de la Dépakine®, cependant, de ce que nous pouvons constater ici, ce sont les autorités de santé qui ont le plus communiqué sur ce dernier afin de transmettre une information correcte aux PDS.
- En relation avec le fait que nos répondants soient une cible jeune, une partie d'entre eux a été **informé du risque durant leur cursus universitaire.**

Avez-vous été informé, autre que par vos recherches personnelles, des risques associés à la prise de Dépakine chez les femmes enceintes ?



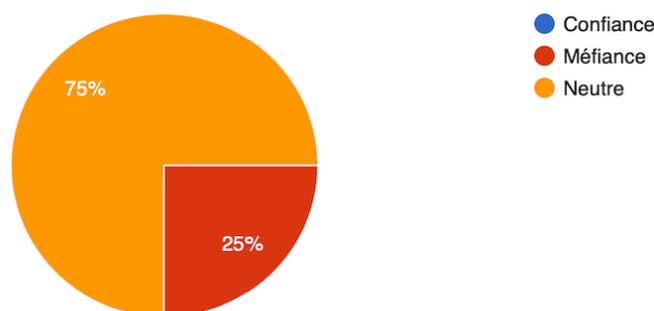
Lorsque nous analysons **si l'accès à l'information a été simple**, nous constatons que les avis sont partagés (environ 50/50). De même lorsque nous interrogeons les répondants sur le **manque de communication qu'ils ont pu ressentir**, le constat est le même. En revanche, à la question « **Le laboratoire et/ou les autorités de santé vous ont-ils "oublié" ou vous ont-ils caché des informations ?** », la réponse est orientée au trois quarts vers un « non ». Cela signifie donc que les PDS n'impactent pas directement le manque de communication au laboratoire mais plutôt à un système d'information global sur les risques du valproate de sodium qui semble peu poreux.

Cela se confirme par le fait que les PDS n'aient pas défini un climat de méfiance envers la Dépakine[®], mais qu'ils restent plutôt **neutres** sur ce sujet (pour 75% des répondants), sans pour autant être en totale confiance (0% des répondants).

Ce climat « neutre » se traduit probablement par le fait que lorsque nous leur demandons **s'ils ont subi une inquiétude particulière de leurs patientes**, la réponse est un non catégorique. De ce fait, si les patients eux-mêmes ne se sentent pas inquiets, le PDS reflète également la vision de son patient.

A noter qu'un petit biais peut être présent dans ce questionnaire à réponses fermées qui n'indique pas si concernant leurs patientes, il s'agit de femmes qui prennent de la Dépakine[®] et qui présentent un désir de grossesse ou non. Pour cela, nous aurions eu besoin d'étendre le questionnaire et de l'étendre sur des questions plus qualitatives à réponses ouvertes.

Ce scandale a-t-il engendré chez vous une méfiance envers la prescription de ce médicament, ou avez-vous 100% confiance en la Dépakine ?



A la question « **Selon vous, toutes les communications réalisées autour de la Dépakine[®] ont-elles été pertinentes ?** », les réponses sont mitigées. Cela provient probablement du fait que la prescription initiale est réalisée par le médecin spécialiste, ce fait a été confirmé lors d'un échange avec un médecin généraliste. On peut donc légitimement penser que la

communication est axée vers les médecins spécialistes, qui ne sont pas majoritairement les répondants de l'échantillon.

Pour la suite de l'analyse, nous allons réaliser un **focus sur les répondants pharmaciens**. L'objectif de l'analyse ci-dessous est de pouvoir mettre en relation les répondants de mon enquête, les réponses qualitatives que j'ai pu obtenir lors de mes entretiens terrain, et enfin, l'étude présentée en partie II.5 de cette thèse, visant à analyser le respect des conditions de prescription et de délivrance (CPD) des médicaments à base de valproate et dérivés.

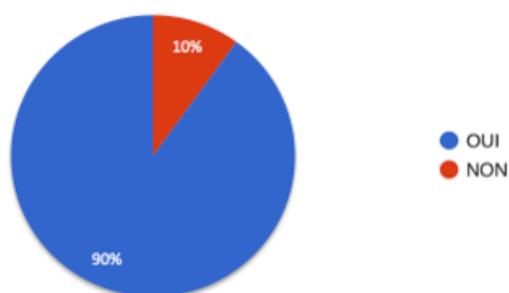
Au niveau des pharmaciens, nous nous rendons compte **qu'ils déclarent avoir été plus informé** (autre que par leurs propres recherches), des risques associés à la prise de Dépakine[®] chez les femmes enceintes puisqu'ils sont 90% à l'affirmer contrairement aux 85% des répondants médecins en première partie de l'analyse de mon enquête.

De la même manière, les pharmaciens ont reçu pour la plupart une communication de la part de SANOFI ainsi que des autorités de santé, mais également, ont pu obtenir des informations lors de leur cursus universitaire.

Fait intéressant, nous nous rendons compte qu'une majorité d'entre eux a bien reçu un **message DP-Alerte** sur les postes informatiques de leur officine.

Nous pouvons en déduire que la communication est probablement mieux passée auprès des pharmaciens que des médecins.

Avez-vous été informé, autre que par vos recherches personnelles, des risques associés à la prise de Dépakine chez les femmes enceintes ?



Comme nous avons pu le voir en partie II.3.a de cette thèse, depuis 2017, la remise d'une carte patiente par le spécialiste est également devenue systématique lors de la prescription initiale annuelle ou du renouvellement du traitement, en complément de la brochure d'information et du formulaire d'accord de soin cité ci-dessus, par le médecin généraliste ou le pharmacien si la patiente ne l'a pas déjà en sa possession. Cette information a donc pu être

partiellement vérifiée en analysant le questionnaire avec 60% des pharmaciens qui disent avoir reçu une communication sur les risques, à destination des patients.

Suite à la mise en place de nouvelles conditions de prescription et de délivrance chez les femmes en âge de procréer depuis 2015, les pharmaciens auraient dû tous adapter leur façon de délivrer cette molécule.

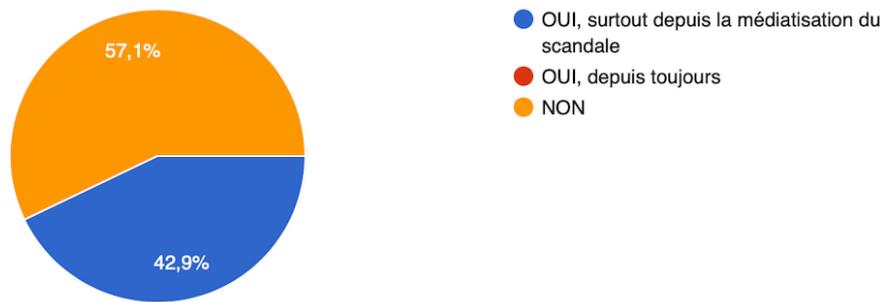
Nous avons pu voir dans l'enquête visant à s'assurer de la bonne application des CPD, réalisée auprès des pharmaciens d'officine en fin de partie II, **que ces dernières étaient appliquées, mais de manière insuffisante**. Cela se confirme à nouveau avec notre enquête, ou seulement environ **60% des pharmaciens ont changés leur façon de délivrer cette molécule**.

Aussi, dans l'enquête visant à s'assurer de la bonne application des CPD, la présentation d'un formulaire d'accord de soins et d'une ordonnance d'un spécialiste datant de moins d'un an est de 31% en 2017. De notre côté, nous avons recueilli que 86% des pharmaciens délivrent la Dépakine® avec une ordonnance d'un spécialiste datant de moins d'un an (14% délivrent même sans cette ordonnance). 71% d'entre eux demandent le formulaire d'accord de soin lors d'une initiation de traitement et seulement 43% lors d'un renouvellement de traitement.

Cela signifie donc que malgré les communications et les sensibilisations au risque de cette molécule, **il y a encore des efforts à faire pour respecter ces règles de délivrance** mis en place quelques années auparavant.

A nouveau, un petit biais peut se glisser dans l'analyse. En effet, à cette question n'a pas été précisé que le formulaire d'accord de soins concerne les filles et les femmes en âge d'avoir des enfants, soit les patientes considérées jusqu'à 49 ans. Même si le pharmacien est sensé connaître cette information, nous ne pouvons pas affirmer qu'il a pris cette information en compte dans la réponse à ce questionnaire, ou si il a généralisé sa réponse à toutes les patientes, tout âge confondu.

Avez-vous rencontré une inquiétude de la part de vos patientes sur cette molécule ?



Chez les médecins, nous avons pu constater qu'ils ressentaient très peu d'inquiétude de la part de leurs patients. *A contrario*, **l'inquiétude se fait plus ressentir chez les pharmaciens** (43% vs. quasi nulle chez les médecins).

Nous pouvons en conclure que les patients se tournent plus facilement vers les pharmaciens et le lieu de délivrance du médicament pour poser les questions. Cela a l'air d'aller de pair avec la conclusion que j'ai pu tirer plus haut comme quoi le laboratoire SANOFI aurait communiqué plus amplement auprès des pharmacies et des pharmaciens, que des autres professionnels de santé.

En parallèle de ce questionnaire, j'ai eu l'opportunité de recueillir quelques témoignages qualitatifs, notamment un échange avec une infirmière, mère d'un jeune garçon traité par la Dépakine® dès 9 mois et jusqu'à ses 4 ans dans le cadre de convulsions suite à un hématome sous-dural. La molécule lui a été prescrite par un spécialiste de néonatalogie. Même si l'indication de traitement n'était pas l'épilepsie, et que cela concernait un jeune garçon, je pensais qu'il pouvait être intéressant d'avoir son retour.

Ce qu'il en ressort en priorité est que les patients sont ignorants en termes de traitements et en termes d'environnement/scandale qui tourne autour de ce dernier. De ce fait, le traitement est prescrit sans l'accord du patient, mais celui-ci est tacite car il fait confiance à son médecin. Il en ressort que la maman interrogée n'a pas été informée suffisamment sur le sujet, mais en revanche, s'agissant d'un garçon et n'étant pas dans le ciblage à risque, elle s'est sentie rassurée. Dans ce cas, le médecin spécialiste n'a sûrement pas jugé utile d'aborder le sujet, ce qui est compréhensible.

Cela a par ailleurs créé un climat de défiance de la part de cette personne car elle ne savait pas que le problème ciblait uniquement les femmes enceintes ou avec une volonté de procréer. Avec une communication plus adaptée, le PDS et le laboratoire aurait pu éviter une source de stress et une « mauvaise image » du médicament à cette personne.

Lorsque la question de savoir si le fait que la Dépakine[®] soit prescrite par un laboratoire tel que SANOFI rassurait les patients, la réponse est non. La renommée d'un laboratoire n'est pas un forcément gage de sécurité pour tout le monde.

D'un point de vue plus médical, un médecin psychiatre a pu me communiquer que dans les débuts de l'expansion de cette molécule, c'est à dire dans les années 80, SANOFI a su mobiliser un important nombre de visiteurs médicaux terrains afin de clamer haut et fort que la Dépakine[®] pouvait être prescrite dans un nombre très important d'indications. Selon ses dires, à l'époque, l'acide valproïque pouvait être nécessaire chez 80% de la population pour toute sorte d'indication. En revanche, lorsque les problèmes ont commencé à surgir, le laboratoire avait tellement déployé d'efforts sur cette molécule qu'ils ont préféré « faire la sourde oreille » et ne pas renvoyer des visiteurs médicaux pour communiquer sur ces derniers.

2. Discussions et recommandations pour aller plus loin

a. Leçons à tirer du scandale de la Dépakine[®]

Le scandale de la Dépakine[®] a mis en avant des erreurs d'imprudence, de négligence mais aussi un manque cruel d'informations de la part des différents acteurs, laissant une molécule faire des ravages durant des décennies. Aujourd'hui, chaque partie prenante doit prendre ses responsabilités et travailler ensemble sur ses erreurs afin qu'un tel drame n'apparaisse pas à nouveau.

Comme nous avons pu le voir, les documents à destination des patients et des médecins ont été modifiés et adaptés au fil des connaissances scientifiques. Que ce soit de la notice, la boîte du médicament, ou encore les documents éducationnels mis en place dans le cadre des MARR, tous les éléments sont aujourd'hui réunis pour que l'information au patient soit la plus claire possible. Cependant, il demeurera toujours une incertitude quant au fait de savoir si le niveau d'alerte et les démarches ont toujours été à la hauteur des connaissances dont nous disposions, notamment à propos des retards neurodéveloppementaux constatés entre 2005 et 2010, et si les mesures prises après 2014 auraient pu l'être bien en amont.

Néanmoins, bien que ces documents apportent des informations primordiales pour le patient, elles ne sont **pas toujours intelligibles** pour ce dernier. En effet, il est souvent plus facile pour un patient d'ignorer la notice, à déployer souvent telle une « carte routière », et les mises en gardes qu'elle contient, et ainsi de suivre les recommandations de son médecin. Il est donc

important de **poursuivre l'éducation des professionnels de santé** sur la tératogénicité de ces molécules afin d'éviter que de nouvelles familles soient victimes d'un tel drame.

Aujourd'hui encore, nombreux sont les PDS qui n'ont pas connaissance de l'ampleur et de la gravité des risques, mais également des nouvelles CPD mises en place dans le plan de minimisation des risques. Cependant, certains PDS restent convaincus que la balance bénéfique/risque de cette molécule reste positive. Pour Philippe Derambure, président de la ligue française contre l'épilepsie, « plutôt que de critiquer sans réserve la Dépakine[®], on ferait mieux de saluer ce médicament qui a permis à des femmes malades de devenir mère »⁷⁰.

Dans le cas de la Dépakine[®], le problème n'est donc pas tant l'ignorance des risques, mais plutôt que l'information qui existait dans les documents à destination des médecins et des patients n'a pas été prise en compte à sa juste valeur. En effet, comme nous avons pu le constater tout au long de cette thèse, et particulièrement lors de mon enquête terrain, l'information au niveau des professionnels de santé est perméable.

Ainsi se met en avant la nécessité d'assurer une bonne transmission des messages auprès des médecins, mais surtout l'importance de créer des liens avec les associations de patients pour agir de manière optimale.

Pour éviter cette perméabilité de l'information, les outils permettant de s'adresser aux médecins et aux patients ont été multipliés comme nous avons pu le voir dans cette thèse, où des dizaines de milliers de courriers personnalisés ont été adressés aux médecins et aux patientes par l'ANSM et la CNAMTS en 2017. Ces derniers ont permis d'alerter le professionnel sur sa prescription de valproate, de sorte à ce qu'il se livre à une réévaluation de la prise en charge thérapeutique de ses patientes de manière urgente si cela n'a pas été déjà fait. Ce courrier permet ainsi de faire un rappel individualisé aux médecins n'ayant pas pu prendre connaissance des précédentes informations sur les mesures de réduction du risque de l'acide valproïque. Il s'agissait de la première initiative de la sorte. Une étude ultérieure nous dira si ces courriers, en complément des mesures de réduction des risques, permettront de réduire le nombre de prescriptions, déjà en baisse, sur les années à venir. Dominique Martin, directeur général de l'ANSM de 2014 à 2020, affirme être convaincu qu'il s'agit de la clé, et que la prévention des risques prend sa source dans le dialogue entre les médecins et les malades.

Parmi les nombreux outils aujourd'hui à disposition des laboratoires pharmaceutiques, un des plus adapté à ce scandale **à mon sens** est la proximité terrain. Le contact humain permet d'apporter une certaine confiance et un échange avec les PDS, qui *de facto* retransmettront

⁷⁰ Envoyé spécial – Dépakine : un silence coupable – 16 mars 2017 (France 2)

cette confiance aux patients. Ce n'est bien évidemment que mon point de vue, cela génère un autre débat, et surtout, cela soulève une autre problématique : le coût financier pour le laboratoire. En effet, déployer des délégués médicaux en masse sur tout le territoire, et pour tous les professionnels de santé concernés engendre un impact financier énorme. Mais est-il vraiment légitime d'aborder ce point et de parler de coût financier en comparaison à une vie gâchée par un médicament ?

Il est également, à mon sens dans le devoir du laboratoire de pouvoir informer toutes les parties prenantes du sujet afin que le risque soit minimisé et compris de tous. De mon opinion, parler ouvertement du problème ne veut pas dire endosser la responsabilité, mais plutôt avoir une action de sensibilisation et ainsi pouvoir redonner confiance. A l'inverse, en refusant de communiquer, que ce soit au niveau des médias ou même en ne sensibilisant pas la totalité des PDS sur le sujet, le laboratoire peut sembler taire des choses, créer un climat de méfiance et de défiance et ainsi de potentiellement continuer à alimenter le scandale.

En effet, pour éteindre un scandale, il faut pouvoir toucher toutes les personnes de la chaîne de la prise en charge impliquée. Ainsi, tous les PDS concernés doivent recevoir l'information et non pas seulement les spécialistes prescripteurs. (Pour rappel en 2015, avant la parution des nouvelles modalités de prescription, tous les médecins étaient habilités à réaliser une prescription initiale, y compris les médecins généralistes).

Autre point, de nombreux cas se sont accumulés au fil du temps, permettant une **collecte de données importante** des risques encourus par l'exposition *in utero* à l'acide valproïque. Malgré ces années de collecte, **il a fallu attendre l'intervention des associations de patient, notamment celle de l'APESAC, pour enfin lancer l'alerte**. Cela met d'autant plus en avant le système administratif et législatif très lourd de la France, bien ancré dans notre culture.

En effet, en France, nous faisons face à une inactivité du système tant que les données que nous avons en notre possession ne sont pas validées avec certitude. C'est ce que nous appelons le **principe de précaution** : parfois très utile, comme dans le cas de la thalidomide, où il a permis à la France de ne recenser officiellement aucune victime ce scandale, il se révèle être parfois aussi être défaillant comme dans le cas de la Dépakine[®], où il aura fallu près de cinq décennies pour **faire reconnaître** les risques associées à cette molécule. D'où l'importance de faire évoluer ce système. De fait, dans le cas de la Dépakine[®], une alerte bien en amont aurait permis d'éviter bien de nombreuses victimes.

Maintenant l'heure est à l'analyse et tirer des conclusions de ce que nous pouvons faire pour ne pas reproduire les mêmes erreurs du passé. Dans cette optique, l'ANSM a réalisé une analyse rétrospective de la situation menant à la conclusion qu'il était nécessaire d'être réactif

le plus tôt possible, notamment pendant la courte période durant laquelle les informations émergent, mais que les certitudes sur les risques ne sont pas encore fondées et que certaines données s'avèrent être contradictoires. Ainsi, Dominique MARTIN souhaite qu'une position ferme soit adoptée : « très tôt, même quand on n'est pas sûr, à titre de précaution, on donne l'information ». Dynamique d'information précoce aujourd'hui adopté par l'ANSM.

Cet état d'esprit novateur permettrait de sortir de l'idée prépondérante depuis des années, selon laquelle, il n'est pas nécessaire d'informer les femmes pour ne pas les inquiéter, et ainsi prendre le risque de mener à des avortements, potentiellement à tort, mais plutôt de s'adresser uniquement aux médecins. Il rentre également dans la continuité de la loi de 2002⁷¹ sur le consentement éclairé des malades, selon laquelle toute l'information aux patients doit être donnée.

b. Quel avenir espérer pour les mesures de sécurisation de l'acide valproïque ?

Le poids accordé ces dernières années aux risques prénataux de l'acide valproïque évolue positivement mais ne doit pas s'arrêter là. Les victimes doivent également être suivies continuellement au cours de leur vie afin de déterminer les impacts cognitifs et neurocomportementaux sur leur vie quotidienne, notamment en matière d'adaptation sociale et d'insertion professionnelle, mais également suivies dans leur prise en charge. En effet, il existe un véritable **manque de recul qui permettrait de proposer une stratégie thérapeutique sécuritaire pour la femme épileptique**. Dans ce sens, toutes les compétences, publiques et privées, politiques et scientifiques, doivent être mises à profit pour œuvrer dans cette voie.

Il est aujourd'hui indispensable de continuer les études afin de caractériser sur les effets *in utero* de l'acide valproïque, **et plus généralement de tous les antiépileptiques**.

Dans ce sens, l'ANSM souhaite instaurer de nouvelles mesures de réduction des risques liés à **l'ensemble des antiépileptiques** au cours de la grossesse. En effet, le valproate de sodium n'est pas la seule molécule à présenter des risques de malformations pour l'enfant à naître. D'autres antiépileptiques tels que le topiramate, le phénobarbital, la primidone, la carbamazépine et la phénytoïne multiplient par 3 le risque malformatif, vs. par 4 ou 5 pour le valproate de sodium. Le risque est moindre certes, mais reste présent et ces médicaments

⁷¹ LOI 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé

méritent d'être étudiés de plus près. D'autres tels que la prégabaline, la gabapentine, le zonisamide, le felbamate et la vigabatrine présentent un risque malformatif **potentiel**.

Face à cela, l'ANSM souhaite effectuer une révision des règles de prescription et de délivrance pour tous les antiépileptiques. Ainsi, le 14 mai 2019 un comité d'experts comptant diverses sociétés savantes et notamment l'Ordre des pharmaciens, a été consulté et a émis des propositions. Parmi celles-ci, certaines sont à approfondir telles que le choix entre l'application des règles du programme de prévention des grossesses du valproate, ou celles des **rétinoïdes oraux**, avec notamment l'instauration du carnet de suivi patiente comme il existe avec succès pour les rétinoïdes, et ainsi de créer une **harmonisation des règles de prescription et de délivrance des molécules tératogènes**.

Une autre piste envisagée serait d'apposer un tampon sur l'ordonnance confirmant que l'accord de soins a été signé par la patiente si cette dernière ne le présente pas lors de la délivrance en pharmacie, ou bien que « en l'absence d'accord de soins, que les officinaux puissent faire signer un document à la patiente comme quoi elle l'a accepté. » propose Eric Housieaux, représentant du conseil national de l'ordre des pharmaciens.

Cependant, ces propositions restent au stade de réflexion et aucune d'entre elles n'ont été acceptées aujourd'hui.

Examinons à présent le système de **pharmacovigilance**. Ce dernier repose le signalement des effets indésirables, le recueil des données mais également à la prise de mesures préventives ou correctives. La réalisation d'études complémentaires rentre également dans cette définition. C'est aujourd'hui un système indispensable dans la surveillance et la détection des effets-indésirables post-AMM, mais **de nombreuses lacunes sont présentes et l'efficacité de ce système doit être revue à la hausse** dans les années à venir. Ainsi, il faut réfléchir une refonte de certaines techniques d'analyses ou encore de notification des effets indésirables dans le but d'amener à une plus grande réactivité et une mise en place de mesures correctives plus rapide.

Concernant le pharmacien, ce dernier a ainsi le devoir⁷² de notifier à l'un des 31 CRPV ou au titulaire d'AMM tous les effets indésirables portés à sa connaissance et être un interlocuteur de choix vis à vis de son patient.

En effet, le pharmacien est aujourd'hui est un véritable acteur de santé publique, mais lorsqu'il est mentionné, c'est essentiellement pour des missions d'organisation de la distribution des produits de santé ou pour le relai d'alertes et d'informations transmises par les autorités publiques. La dimension du pharmacien capable de mener des actions de prévention

⁷² Article R.5144.19 du Code de la santé publique

et de promotion de la santé, doit être renforcée, et il doit être considéré comme un véritable acteur dans les politiques publiques mises en place pour renforcer la sécurité des médicaments. Il ne s'agit pas de l'inclure, seul, au centre des politiques mais au contraire de **renforcer la dimension du pharmacien au sein des politiques publiques**, l'amenant à collaborer avec les différents acteurs impliqués tels qu'avec les laboratoires pharmaceutiques, tout comme les associations de patients.

Aujourd'hui, le pharmacien est le **dernier point de contrôle entre le médicament et son patient** et bénéficie d'une légitimité aux yeux du grand public qui se dirige aujourd'hui spontanément vers son pharmacien non plus seulement pour la délivrance de ses traitements, mais pour s'informer et demander des soins. Son succès et cette confiance de la population peuvent s'expliquer par les nombreux atouts du pharmacien, notamment par sa proximité et son fort maillage national, sa disponibilité sans rendez-vous, une crédibilité en tant que professionnel de santé de par sa formation à la fois scientifique et professionnelle, et son contact fréquent avec le grand public puisqu'en 2020, plus de 4 millions de personnes franchissent chaque jour les portes des officines⁷³. Aujourd'hui, 97% des français affirment avoir confiance en leur pharmacien⁷⁴, soit 5 points de plus qu'en 2018.

Malgré cela, les recours aux savoirs, savoir-faire, savoir-être du pharmacien dans une crise de santé sont entravés par des dispositions réglementaires et législatives. Ces propos peuvent être illustrés par la crise de la COVID-19, où les modalités d'implication du pharmacien ont nécessité des modifications réglementaires comme l'autorisation de vaccination contre la COVID-19, le renouvellement de prescriptions et la participation à la stratégie de dépistage.

En pratique, comme nous avons pu le voir, il apparaît que les modalités de prescription et de délivrance de l'acide valproïque ne sont pas encore assez respectées par les professionnels de santé.

Des évolutions dans le rôle du pharmacien d'officine pourraient permettre de renforcer la sécurité des patientes et d'améliorer le respect des modalités de prescription et de délivrance de l'acide valproïque. Ainsi, des pistes peuvent être proposées pour aller plus loin dans l'exercice de sa pratique officinale. Pour illustrer ces propos, prenons l'exemple de **l'entretien pharmaceutique**. A la manière de ce qui est déjà réalisé pour les patients sous anticoagulants oraux, il pourrait être décliné chez la femme en âge de procréer traitée par l'acide valproïque, ou même de manière plus générale, chez la femme enceinte sous traitement médicamenteux chronique, ou en amont, avec un désir de grossesse. En effet, ce

⁷³ <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>

⁷⁴ Enquête IFOP - https://www.ifop.com/publication/le-role-et-la-place-des-pharmaciens-dans-la-crise-du-coronavirus/?utm_source=rss&utm_medium=rss&utm_campaign=le-role-et-la-place-des-pharmaciens-dans-la-crise-du-coronavirus

rendez-vous est personnalisé, gratuit et surtout confidentiel, et permettrait d'accompagner et de préparer au mieux la future mère dans sa prise en charge médicamenteuse, et d'évaluer sur le long terme sa bonne observance.

Pour aller plus loin, le pharmacien pourrait également **prendre une place plus importante dans la continuité des soins et l'implication du suivi de la patiente**. En effet, depuis le 28 mai 2021, les patients ont l'opportunité de désigner un **pharmacien correspondant**. Dans le cadre d'une structure d'exercice coordonné, ce dernier a la possibilité de renouveler un traitement et, le cas échéant, d'en ajuster la posologie, toujours en accord avec le prescripteur. Ainsi, le pharmacien pourrait être mieux informé de la stratégie thérapeutique décidée chez sa patiente épileptique, des modifications de traitement mais également des difficultés rencontrées afin d'adapter et d'optimiser ses conseils au comptoir. En pratique, il est également possible d'imaginer une transmission informatique au pharmacien correspondant d'un compte rendu de la consultation annuelle chez le spécialiste et peut être même de l'accord de soins complété et signé par les deux parties, permettant **d'anticiper une meilleure délivrance** de l'acide valproïque.

Ainsi, dans le but de consolider sa place capitale dans la prévention des risques d'apparition de nouvelles victimes, **la fonction du pharmacien auprès des femmes traitées par l'acide valproïque peut encore évoluer**, permettant à long terme de maîtriser toujours plus un médicament qui a la capacité d'anéantir, à grande échelle, des familles, et parfois même des vies.

Les données des bases de remboursement et d'hospitalisation de la CNAMTS, utilisés dans les études menées dans le cadre du plan de minimisation des risques comme nous avons pu le voir plus haut, sont des sources d'informations très précieuses qu'il conviendrait d'utiliser en routine, et non sur accord exceptionnel de l'ANSM comme cela a été le cas pour l'acide valproïque. En effet, la base de remboursement couvre en France l'ensemble des assurés, et permettrait ainsi de potentiellement pouvoir créer une cohorte fixe, à grande échelle, associant les mères et leurs enfants issus de grossesses sous médicaments, à des témoins non exposés.

De plus, concernant les risques prénataux, ils doivent faire l'objet d'outils et d'équipe de travail dédiés puisque bien particuliers. En France : 4 registres régionaux de malformations collectent de manière continue, directement auprès des personnels hospitaliers, les informations relatives à chaque nouveau diagnostic d'anomalie congénitale. Cependant, ces registres sont incomplets puisqu'ils ne centralisent pas les malformations mineures, ni celles

liées à des altérations cognitives et neurocomportementales (puisque très souvent diagnostiquées après les un an de l'enfant).

En 2004, le CRPV de Toulouse a créé une base de données permettant l'évaluation des médicaments et leurs risques chez la femme enceinte (EFEMERIS) en croisant les informations de prescription avec les issues des grossesses et les suivis infantiles en Haute-Garonne. Le suivi des enfants exposés *in utero* aux médicaments est ainsi disponible jusqu'à l'âge de 8 ans.

EFEMERIS devrait ainsi permettre de détecter plus rapidement les médicaments à risque pour l'enfant à naître, mais également d'alerter des effets malformatifs tout en apportant des informations sur des médicaments encore mal évalués.

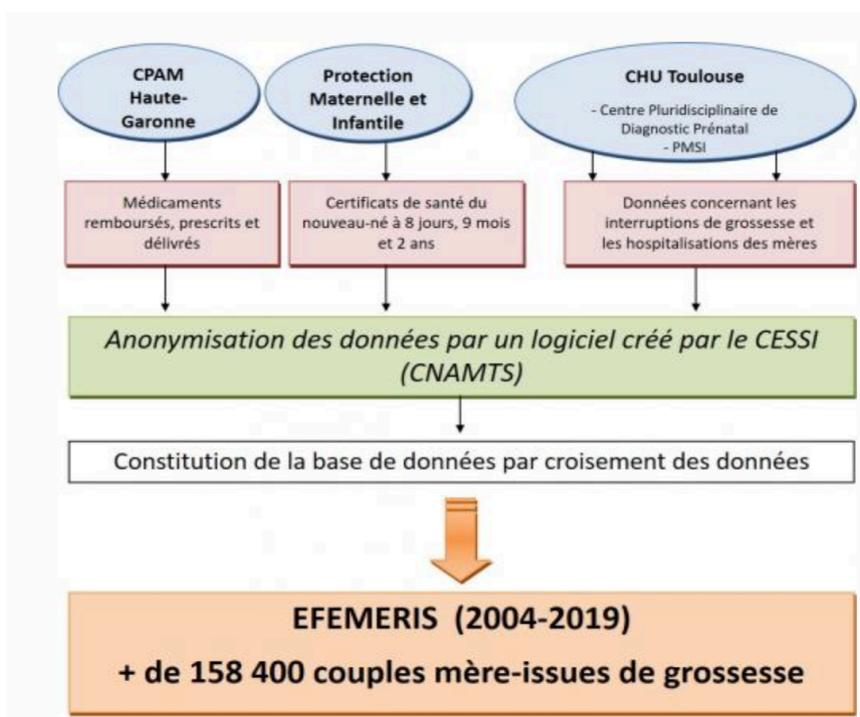


Figure 26 - Constitution de la base de données EFEMERIS (75)

Une mesure de la sorte étendue à l'échelle nationale permettrait de disposer d'un outil unique qui couvre la totalité du territoire national, dédié à la collecte et à l'évaluation continue des risques des médicaments, ainsi que des comportements des professionnels de santé à cet égard permettant ainsi de générer des alertes rapidement si besoin.

Une fois le risque détecté, il est indispensable d'être réactif et d'apporter une solution adaptée le plus rapidement possible. Dans le cas de la Dépakine[®], nous avons pu constater que les PDS ont eu de grandes difficultés pour suivre chaque actualisation faite sur les documents

⁷⁵ Figure 26 : <http://www.efemeris.fr>

officiels. En effet, les délais de mise à jour étant long et fastidieux, le RCP et la notice n'ont pas toujours été harmonisés entre eux. Il est donc important de réduire ces délais entre l'officialisation du document et sa mise à disposition.

Autre point, alors que la prise en charge n'est toujours pas optimale concernant l'accompagnement des victimes, qu'en est-il aujourd'hui de l'accompagnement des nouveaux enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque il y a peu ?

De plus, aujourd'hui, les premières victimes nées dans les années 80 sont adultes, et se questionnent sur l'aspect intergénérationnel du syndrome valproate, les menant parfois à repousser leur projet maternité par crainte des conséquences potentielles sur leur futur enfant. Il est donc urgent que des études soient faites pour évaluer le risque d'une deuxième génération Dépakine[®], il y a un réel enjeu pour les familles qui se questionnent.

Dernier point, et non des moindres : la problématique pour les autorités de santé en ce qui concerne l'aide aux victimes. Ce n'est que fin 2016 qu'a été mis en place un dispositif d'indemnisation par l'état, permettant de reconnaître officiellement le préjudice. En parallèle, en 2016, les familles de victimes ont pu initier une action en justice de groupe, qui constitue d'ailleurs la première démarche de défense collective en matière de santé publique. SANOFI a ainsi été mis en examen pour « tromperie aggravée », « blessures involontaires » et « homicides involontaires ».

Cependant nous ne savons pas encore qui sera jugé coupable et qui aura le devoir d'alimenter le fond d'indemnisation de l'état ? Le laboratoire SANOFI ? Les PDS pour avoir prescrit et délivré une molécule tératogène malgré les alertes ? En effet, ce n'est pas à l'état de payer pour cette faute. Quoi qu'il arrive, le moyen ne sera pas à la hauteur de l'impact qu'a eu ce scandale sur les familles victimes.

Aujourd'hui, le jugement n'est pas terminé et SANOFI, qui souhaitait que l'expertise médicale qui a conduit à sa mise en examen dans le dossier de la Dépakine[®] soit annulée, a vu sa demande rejetée en octobre 2021.

CONCLUSION

La Dépakine[®], nom commercial de l'acide valproïque, est un antiépileptique commercialisé en 1967 qui a changé la vie de nombreux patients. Avec une efficacité indiscutable et une facilité d'utilisation, ce médicament a très rapidement été positionné comme **traitement de première intention dans la prise en charge de l'épilepsie**, pathologie parfois invalidante pour les 500 000 personnes qui en sont atteintes en France.

Des alertes sur des risques (de développement de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* et de son potentiel tératogène élevé) ont été émises dès le début des années 1980, et pourtant, trente ans plus tard, des femmes enceintes ou en âge de procréer se voyaient encore prescrire cet antiépileptique.

Aujourd'hui, il est démontré qu'en cas d'exposition *in utero*, le valproate de sodium a des effets tératogènes (10,7% de malformations) et foetotoxiques (jusqu'à 30 à 40% de troubles neuro-développementaux).

Ainsi, il convient de s'interroger sur le manque de réactivité des autorités publiques et privées sur la communication réalisées auprès des PDS mais également sur la mise en place de mesures de prévention des risques.

Suite à l'action de l'APESAC, aux modifications des mesures de prévention des risques, et à diverses communications, son utilisation dans le traitement des troubles bipolaires a suscité une réelle remise en question puisqu'il est actuellement contre-indiqué chez la femme pendant la grossesse, (sauf situations exceptionnelles), ou en âge de procréer en l'absence de contraception efficace. Cette contre-indication est valable autant pour les femmes enceintes, certains médecins considèrent encore la Dépakine[®] comme indispensable à certaines patientes, mais également pour les patientes en âge de procréer.

Comme nous avons pu le voir, malgré l'adaptation des mesures de réduction des risques qui encadrent le bon usage du médicament au fil des découvertes scientifiques, ces dernières étaient insuffisantes pour assurer un usage sûr et efficace. Ainsi, des **mesures additionnelles de réduction du risque (MARR)** ont également été mises en œuvre. Ces dernières se sont vues être mises en place par des lettres à l'attention des PDS, sous l'égide de l'ANSM, un programme de prévention des grossesses, et de documents d'information éducationnels pour les professionnels de santé mais aussi pour les patients et leurs proches.

Que ce soit de la notice, la boîte du médicament, ou encore les documents éducationnels mis en place dans le cadre des MARR, tous les éléments sont aujourd'hui réunis pour que l'information au patient soit la plus transparente possible.

Cependant, comme nous avons pu le voir, début 2016, encore plus de 51 000 femmes en âge de procréer étaient encore traitées par de l'acide valproïque.

Ce scandale a mis en avant des erreurs d'imprudence, de négligence, le problème n'était donc pas tant que les risques ne soient pas connus, mais plutôt que l'information qui existait dans les documents à destination des médecins et des patients n'a pas été prise en compte à sa juste valeur.

La considération accordée ces dernières années aux risques prénataux de l'acide valproïque a évolué positivement, c'est-à-dire dans l'intérêt des patientes, mais ne doit pas s'arrêter là.

Il existe un réel manque de recul afin de proposer à la patiente une stratégie thérapeutique fiable dans sa prise en charge, il est donc indispensable de poursuivre les études des effets *in utero* des antiépileptiques pour continuer à les caractériser sur le long cours.

Aujourd'hui, chaque partie prenante, publiques et privées, doit prendre ses responsabilités et travailler ensemble sur ses erreurs afin que de tel drame ne se produisent pas à nouveau.

BIBLIOGRAPHIE

→ SOURCES INTERNET

ANSM - Antiépileptiques au cours de la grossesse : Etat actuel des connaissances sur les risques de malformations et de troubles neuro-développementaux [En ligne]. <https://ansm.sante.fr/actualites/antiepileptiques-au-cours-de-la-grossesse-etat-actuel-des-connaissances-sur-les-risques-de-malformations-et-de-troubles-neuro-developpementaux>

ANSM – Dossier thématique : Valproate de sodium, [En ligne]. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/valproate-et-grossesse>

ANSM – L'ANSM lance sa première campagne d'information « Enceinte, les médicaments c'est pas n'importe comment ! » [En ligne]. Juin 2021. <https://ansm.sante.fr/actualites/lansm-lance-sa-premiere-campagne-dinformation-le-2-juin-2021-enceinte-les-medicaments-cest-pas-nimporte-comment>

ANSM – Une campagne pour alerter et réduire les risques, [En ligne]. Juin 2021. <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/medicaments-et-grossesse/une-campagne-pour-alerter-et-reduire-les-risques>

ANSM – MAAR Valproate et dérivés, [En ligne]. Juillet 2021 <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/valproate-et-derives>

ANSM – Mesures additionnelle de réduction du risque, [En ligne]. Aout 2021 <https://ansm.sante.fr/documents/referance/mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque-marr>

APESAC – Page d'accueil, [En ligne]. <https://www.apesac.org>

Institut du cerveau – L'épilepsie : causes, mécanismes biologiques, symptômes, diagnostic et traitements, [En ligne]. <https://institutducerveau-icm.org/fr/epilepsie>

SANOFI – Information sur nos produits, [En ligne]. <https://www.sanofi.fr/fr/Actualites/actualites-produits/informations-sur-nos-produits>

SANOFI – Information sur le valproate de sodium, [En ligne]. <https://www.sanofi.fr/fr/Actualites/actualites-produits/valproate-de-sodium>

Valproate et moi [Site supprimé]. <https://www.valproateetmoi.fr>

HAS - Publication : Filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant une épilepsie : spécialités à base de valproate et alternatives médicamenteuses, [En ligne]. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2882733/fr/filles-adolescentes-femmes-en-age-de-procreer-et-femmes-enceintes-ayant-une-epilepsie-specialites-a-base-de-valproate-et-alternatives-medicamenteuses

HAS - Publication : Femmes en âge de procréer ayant un trouble bipolaire : spécialités à base de valproate et alternatives médicamenteuses, [En ligne]. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2579748/fr/femmes-en-age-de-procreer-ayant-un-trouble-bipolaire-specialites-a-base-de-valproate-et-alternatives-medicamenteuses

HAS - Publication : Troubles bipolaires & épilepsie – Les alternatives au valproate [En ligne].
https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974166/fr/trouble-bipolaire-epilepsie-les-alternatives-au-valproate

CRAT - Acide valproïque - Grossesse et allaitement, [En ligne].
https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=932

INSERM – Epilepsie [En ligne]. <https://www.inserm.fr/dossier/epilepsie/>

Fédération Française de Neurologie – Qu’est ce que l’épilepsie, [En ligne].
<https://www.ffn-neurologie.fr/grand-public/maladies/qu%E2%80%99est-ce-que-l%E2%80%99%C3%A9pilepsie>

AFMPS – DHPC, [En ligne].
https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/pharmacovigilance/dhpc_s_-_direct_healthcare_professional_communications

VIDAL – Valproate et grossesse : Malformation congénitales majeures 2 à 3 fois supérieur, [En ligne]. Avril 2017 <https://www.vidal.fr/actualites/21249-valproate-et-grossesse-un-risque-de-malformations-congenitales-majeures-2-a-4-fois-superieur.html>

GOV.UK – Decision : promotion of Epilim (sodium valproate) bu Sanofi, [En ligne]. Aout 2021 <https://www.gov.uk/government/publications/advertising-investigations-may-2021/promotion-of-epilim-sodium-valproate-by-sanofi>

EFEMERIS, [En ligne]. <http://www.efemeris.fr>

SANOFI, 39 BIS – Les chatbots en santé, [En ligne]. https://www.sanofi.fr/fr/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-FR/Newsroom/nos-publications/Livre-blanc-BOT-V03_BD.pdf

Le Journal du Dimanche – Dépakine, l'expertise médicale qui accuse sanofi est validée par les juges. [En ligne]. Octobre 2021
<https://www.lejdd.fr/Societe/Sante/info-jdd-depakine-lexpertise-medicale-qui-accuse-sanofi-est-validee-par-les-juges-4071354>

MAMMOUTH Média – Une deuxième génération depakine, [En ligne]. Juin 2021
<https://mammouth.shorthandstories.com/une-deuxi-me-g-n-ration-d-pakine--/index.html?fbclid=IwAR1pP4mg15hZiv6s4NUeUBqD8zzqiNtr4LNS7AKe85HDqzpt9s8MnsyOmyI>

Collège des enseignants de neurologie – Epilepsies de l'enfant et de l'adulte, [En ligne]. Juin 2021
<https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/epilepsies-lenfant-ladulte>

Pourquoi Docteur : comment l'ANSM a tiré les leçons de cette affaire, [En ligne]. Mai 2017
<https://www.pourquoidocteur.fr/Enquete/10124-Depakine-comment-l-ANSM-a-tire-les-lecons-de-cette-affaire>

IFOP - Le rôle et la place des pharmaciens dans la crise du coronavirus [En ligne]. Avril 2020
https://www.ifop.com/publication/le-role-et-la-place-des-pharmaciens-dans-la-crise-du-coronavirus/?utm_source=rss&utm_medium=rss&utm_campaign=le-role-et-la-place-des-pharmaciens-dans-la-crise-du-coronavirus

CESPHARM - Rôle du pharmacien, [En ligne]. Novembre 2020
<http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien>

Ordre national des pharmaciens – Qu’est ce que le DP ? [En ligne]. Aout 2019

<http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>

Ordre national des pharmaciens - Médicaments contenant du valproate : le niveau d’application des conditions de prescription et de délivrance est insuffisant, [En ligne].

Octobre 2017 <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Medicaments-contenant-du-valproate-le-niveau-d-application-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-est-insuffisant>

Ordre national des pharmaciens - Valproate et dérivés : carte à remettre systématiquement à la patiente, [En ligne]. Février 2017

Conseil national de l’ordre des médecins – La démographie médicale, [En ligne].

<https://www.conseil-national.medecin.fr/lordre-medecins/conseil-national-lordre/demographie-medicale>

→ ETUDES / RAPPORTS

- Rapport ANSM – CPAM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Caisse nationale de l’assurance maladie des travailleurs salariés. « 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 » [En ligne]. Août 2016. <https://www.anism.sante.fr>
- Rapport 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 » - Juillet 2017
- Rapport IGAS : « Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium » - Février 2016, [En ligne] <https://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2015-094R.pdf>
- Rapport ANSM : « Antiépileptiques au cours de la grossesse : Etat actuel des connaissances sur le risque de malformations et de troubles neuro-développementaux » - Avril 2019, [En ligne]. https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/611f86b0229b9825f9515cd65b27afe6.pdf
- Rapport LEEM, panel Ipsos –Observatoire sociétal du médicament – Novembre 2019, [En ligne]. <https://www.leem.org/sites/default/files/2020-03/Ipsos%20pour%20LEEM-Smartbus%20Confiance%20secteur%20et%20médicament-nov%202019.pdf>

- REMERA – Effets tératogènes du valproate de sodium et ses dérivées des années 1980 à 2016, [En ligne]. https://www.remera.fr/wp-content/uploads/2016/08/Tératogénicité_du_valproate_de_sodium.pdf
- Etude ANSM – Enquête visant à s’assurer des bonnes conditions de prescriptions et de délivrance, [En ligne]. <https://www.vidal.fr/actualites/22289-valproate-et-derives-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-insuffisamment-respectees-en-2017.html>

→ LIVRES / REVUES MEDICALES

- MARTIN Marine – « Dépakine, le scandale » — Edition Robert Laffont, 2017
- BEGUIN Antoine et BRISSARD Jean-Christophe – « Effets secondaires, le scandale français » — Edition FIRST, 2016
- SPEEK Margitta – « Revue médicale Suisse - Traitement médicamenteux actuel de l’épilepsie », 2010
- HURIET Claude – « Tout drame sanitaire n’est pas un scandale... et la Dépakine n’est pas le Médiator » - Droit, Santé et Société, février 2017, page 3 à 5

→ PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

- Meador K, Reynolds MW, Crean S - “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
- Cummings C, Stewart M, Stevenson M, et al. “Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine” - Arch Dis Child - 2011 July;96(7):643-7
- Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K - “Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero” - Epilepsy Behav - 2008 Jul;13(1):229-36
- Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ – “Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism” - JAMA - 2013 Apr 24;309(16):1696-1703.
- Cohen MJ, Meador KJ, Browning N – “Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years” - Epilepsy Behav - 2013;29(2):308-15
- Cohen MJ, Meador KJ, Browning N – “Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years” - Epilepsy Behav - 2011 Oct;22(2):240-6

- Meador KJ, Baker GA, Browning N – “Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study” - Lancet Neurol - 2013;12(3):244-52
- Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al. “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
- M J Eadie. “Sir Charles Locock and potassium bromide” – The journal of the Royal College of physicians of Edinburgh – September 2012 - 42(3):274-9
- Meador KJ, Penovich P, Baker GA – “Antiepileptic drug use in women of childbearing age.” - Epilepsy Behav - 2009 15(3):339-43
- Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J - “Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs.” - Neurology - 2008;71(23):1923-4

→ REPORTAGE TELEVISION

- Envoyé spécial – « Dépakine : un silence coupable » – 16 mars 2017 (France 2)
- 36.9° - « Dépakine, un scandale sans fin et sans frontières ! » - 2017

ANNEXES

Annexe 1 - Campagne #sansrépit mis en place par le LEEM, dans le métro parisien	95
Annexe 2 - Lettre aux professionnels de santé (26/05/2015) : nouvelles conditions de prescription et de délivrance chez la femme en âge de procréer	96
Annexe 3 - Formulaire d'accord de soins destiné aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants, traitées par les spécialités à base d'acide valproïque - Version 4, 09/2020.....	98
Annexe 4 - Notice de la Dépakine, 10/1986	100
Annexe 5 - Notice de la Dépakine, 09/1995	100
Annexe 6 - Notice de la Dépakine, 29/06/2000	100
Annexe 7 - Notice de la Dépakine, 02/07/2004	100
Annexe 8 - Notice de la Dépakine, 25/01/2006	101
Annexe 9 - Notice de la Dépakine, 12/10/2009	101
Annexe 10 - Notice de la Dépakine, 08/06/2010	101
Annexe 11 - Notice de la Dépakine, 15/11/2011	102
Annexe 12 - Notice de la Dépakine, 17/04/2015	102
Annexe 13 - Brochure d'information destinée aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants, traitées par les spécialités à base de valproate	104
Annexe 14 - Carte à destination des femmes et des filles en âge d'avoir des enfants et traitées par des spécialités à base de valproate – Face recto	120
Annexe 15 - Carte à destination des femmes et des filles en âge d'avoir des enfants et traitées par des spécialités à base de valproate – Face verso	120
Annexe 16 - Guide valproate à destination des PDS	121
Annexe 17 - Lettre aux professionnels de santé (12/12/2014) – Valproate et dérivés : risques d'issues anormales de grossesse	135
Annexe 18 – Lettre aux professionnels de santé (15/06/2015) - Valproate et dérivés : risques d'issues anormales de grossesse – nouvelles conditions de prescription et de délivrance, et mise à disposition de documents de minimisation du risque.....	131
Annexe 19 – Lettre aux professionnels de santé (08/2018) - Valproate et dérivés : Contre-indication pendant la grossesse (sauf situations exceptionnelles) et programme de prévention des grossesses	133
Annexe 20 - Lettre de la CNAMTS aux professionnels de santé ayant prescrit du valproate ou ses génériques à des femmes en âge de procréer.....	135
Annexe 21 - Lettre de la CNAMTS aux patientes enceintes ayant eu une prescription de valproate ou ses génériques	136
Annexe 22 - Lettre aux professionnels de santé (06/07/2017) – Dépakote® et Depamide® dans les troubles bipolaires désormais contre-indiqués chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace	137
Annexe 23 - Fiche mémo de la HAS et de l'ANSM (11/2015)	138
Annexe 24 - Fiche mémo – Que signifient les informations du RCP en termes de données précliniques et cliniques. Quels sont les risques liés aux médicaments pendant la grossesse ?	141
Annexe 25 - Feuillet d'information à destination des pharmaciens	147
Annexe 26 - Résumé des plans de prévention des grossesses - page du valproate	149
Annexe 27 – Discours d'Olivier BRANDICOURT sur le sujet du valproate de sodium	150
Annexe 28 - liste des spécialités à base de valproate et ses dérivés - Version mai 2015	152

Annexe 1 - Affichage de la campagne #sansrépit mis en place par le LEEM, dans le métro parisien



Annexe 2 - Lettre aux professionnels de santé (26/05/2015) : nouvelles conditions de prescription et de délivrance chez la femme en âge de procréer

Mai 2015

Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés (Dépakine®, Depakote®, Depamide®, Micropakine® et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse

Madame, Monsieur,

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) souhaite vous faire part des nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés :

- Dépakine® (valproate de sodium ou acide valproïque) et ses génériques et Micropakine® indiqués dans le traitement de l'épilepsie ;
- Depakote® (divalproate de sodium) et Depamide® (valpromide) indiqués en deuxième intention dans les épisodes maniaques du trouble bipolaire ;

Le valproate (et dérivés) est un principe actif aux effets tératogènes connus qui expose à un risque élevé de malformations congénitales.

Les nouvelles données disponibles confirment également que les enfants exposés *in utero* présentent un risque accru de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 à 40 % des cas). Ces risques, de même que les recommandations relatives à l'utilisation de ces médicaments, ont été précisés dans une lettre aux professionnels de santé diffusée en décembre 2014¹, qui faisait suite à la réévaluation européenne de leur rapport bénéfice/risque.

Au regard de ces éléments, de nouvelles conditions de prescription et de délivrance pour les spécialités à base de valproate (et dérivés) s'appliquent aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes :

- Ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez ces patientes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses ;
- Chez celles pour qui ces spécialités sont indispensables :
 - la prescription initiale annuelle :
 - est désormais réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie, selon l'indication ;
 - requiert le recueil d'un accord de soins après information de la patiente ;
 - le renouvellement peut être effectué par tout médecin, dans la limite d'un an, au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise ;
 - le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué régulièrement et au moins une fois par an, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse ;
- Pour toute délivrance du médicament par le pharmacien, la prescription initiale annuelle par un spécialiste et la présentation d'un accord de soins signé, sont obligatoires :
 - dès à présent pour toutes les initiations de traitement,
 - dès que possible et au plus tard le 31 décembre 2015 pour les patientes en cours de traitement ;
- Les patientes en âge de procréer ou susceptibles de l'être un jour et actuellement traitées par ces spécialités doivent donc consulter un médecin spécialiste dans les meilleurs délais, afin qu'il réévalue la nécessité du traitement et qu'il leur fasse signer un accord de soins en cas de maintien du traitement.

Trois documents sont disponibles dès à présent sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>) et sur celui de la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) ; ils seront également transmis aux professionnels de santé par voie postale courant juin :

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

¹ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Valproate-et-derives-Depakine-R-Depakote-R-Depamide-R-Micropakine-R-et-generiques-risque-d-issues-anormales-de-grossesse-Lettre-aux-professionnels-de-sante>,

Déclaration des effets indésirables

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

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

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

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, en l'expression de mes salutations distinguées.



Dominique MARTIN
Directeur général de l'ANSM

Inscrivez-vous à la newsletter de l'ANSM : ANSM Actu (www.ansm.sante.fr)

2

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

Annexe 3 - Formulaire d'accord de soins destiné aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants, traitées par les spécialités à base d'acide valproïque - Version 4, septembre 2020

A

À remplir et signer par le médecin spécialiste

Nom et prénom de la patiente :

Nom et prénom de son représentant légal* (si applicable) :

Je confirme que la patiente susmentionnée a besoin de valproate car : OUI

- cette patiente ne répond pas de manière adéquate aux autres traitements,
- cette patiente ne tolère pas les autres traitements

Je confirme que j'ai expliqué les points suivants à la patiente susmentionnée (ou représentant légal*) :

- Les enfants exposés au valproate pendant la grossesse présentent les risques suivants :
 - 10,7 % de malformations congénitales ; et
 - jusqu'à 30 à 40 % de troubles du développement et du comportement tels que troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention, qui peuvent conduire à des troubles importants de l'apprentissage, et un risque augmenté de troubles du spectre autistique et d'autisme.
 - Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse (sauf dans des situations exceptionnelles de patientes épileptiques résistantes ou intolérantes aux autres traitements) ...
 - Le valproate est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies :
 - La nécessité qu'un médecin spécialiste réévalue régulièrement le traitement par valproate (au moins une fois par an) et la nécessité ou non de le poursuivre
 - La nécessité d'obtenir un test de grossesse plasmatique négatif (sensibilité minimale de 25mUI/mL) à l'initiation du traitement puis à intervalles réguliers pendant le traitement (test de grossesse recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité de 25mUI/mL)) (si la patiente est en âge de procréer)
 - La nécessité d'utiliser au moins 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 (si la patiente est en âge de procréer)
 - La nécessité de fixer un rendez-vous avec un médecin spécialiste dès qu'elle envisage une grossesse afin de s'assurer de discuter en temps utile du passage à d'autres traitements, c'est-à-dire : avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.
 - La nécessité de contacter son médecin spécialiste immédiatement pour réévaluer en urgence le traitement en cas de grossesse suspectée ou accidentelle.
- J'ai remis à la patiente ou au représentant légal* un exemplaire de la brochure patiente et je lui ai expliqué la nécessité de conserver la carte patiente.
- Dans l'épilepsie, en cas de grossesse, je confirme que la patiente :
- est résistante ou intolérante à tous les autres traitements
 - reçoit la dose efficace de valproate la plus faible possible
 - est informée de la possibilité d'avoir des conseils et un soutien pendant la grossesse
 - est informée de la nécessité d'une surveillance spécifique de son enfant à naître pendant la grossesse et de son bébé / enfant après la naissance

Nom du spécialiste :
Signature et tampon : Date :

B

À remplir et signer par la patiente ou son représentant*

J'ai discuté des éléments suivants avec mon médecin spécialiste et j'ai compris les points suivants : OUI

- Pourquoi j'ai besoin du valproate plutôt que d'un autre médicament
- Je dois consulter régulièrement un médecin spécialiste (au moins une fois par an) pour vérifier si le traitement par valproate reste la meilleure option pour moi
- Les enfants dont la mère a pris du valproate pendant la grossesse, présentent les risques suivants :
 - 10,7 % de malformations congénitales et
 - jusqu'à 30 à 40 % de troubles du développement et du comportement tels que troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention, qui peuvent conduire à des troubles importants de l'apprentissage, et un risque augmenté de troubles du spectre autistique et d'autisme.
- La raison pour laquelle je dois obtenir un test de grossesse plasmatique négatif (sensibilité minimale du test : 25 mUI/mL), au début du traitement et si nécessaire par la suite (si je suis en âge d'avoir des enfants). Il est recommandé de réaliser un test de grossesse tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité de 25 mUI/mL)
- Je dois utiliser au moins 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 (si je suis en âge d'avoir des enfants). L'utilisation d'au moins une méthode de contraception efficace est primordiale pendant un traitement par valproate
- Les différentes possibilités de contraception efficace (de préférence une méthode dont l'efficacité ne dépend pas de l'utilisateur, telle qu'un dispositif intra-utérin ou un implant contraceptif), ou deux méthodes de contraception complémentaires incluant une méthode barrière, doivent être utilisées. Et/ou nous avons prévu une consultation avec un professionnel spécialisé pour le conseil en matière de contraception efficace.
- La nécessité de consulter mon médecin spécialiste dès que j'envisagerai une grossesse afin de m'assurer de discuter et de passer à d'autres traitements avant la conception et avant l'arrêt de la contraception
- Je dois demander un rendez-vous en urgence avec mon médecin spécialiste si je pense être enceinte
- J'ai reçu un exemplaire de la brochure patiente
- Dans l'épilepsie, en cas de grossesse, je confirme que j'ai discuté avec mon médecin spécialiste et compris les points suivants :
 - j'ai la possibilité d'avoir des conseils et un soutien pendant la grossesse
 - il est nécessaire d'assurer une surveillance spécifique de l'enfant à naître pendant la grossesse et du développement de mon bébé / enfant après la naissance
- Dans le trouble bipolaire, je confirme que j'ai discuté avec mon médecin spécialiste et que j'ai compris que le valproate était contre-indiqué en cas de grossesse
- Je dois présenter cet accord de soins signé accompagné de l'ordonnance à la pharmacie pour chaque délivrance du traitement

L'ensemble des conseils relatifs à une contraception efficace doivent être suivis, même en l'absence de règles avec un test de grossesse négatif. Ces conditions concernent également les femmes qui ne sont pas sexuellement actives, sauf si le prescripteur considère qu'il existe des raisons incontestables indiquant qu'il n'y a aucun risque de grossesse.

Nom et prénom de la patiente :
Nom et prénom de son représentant légal* (si applicable) :
Signature : Date :

*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

Formulaire annuel d'accord de soins

Formulaire annuel d'accord de soins destiné aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants traitées par les spécialités à base de valproate :

Dépakine[®], Dépakine Chrono[®], Micropakine[®],
Dépakote[®] ou Dépamide[®] ou génériques

- Ce formulaire est remis par un médecin spécialiste, aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants (ou à leur représentant légal*) et traitées par valproate pour une **épilepsie** ou un **trouble bipolaire**.
- Ce formulaire vise à s'assurer que tous les risques et les informations relatifs à l'utilisation du valproate pendant la grossesse ont bien été expliqués à la patiente (et/ou son représentant légal*) et ont bien été compris.
- Il doit être complété (parties A et B) et signé par le médecin et la patiente (et/ou son représentant légal*) :
 - à l'initiation du traitement,
 - puis chaque année,
 - et quand une femme envisage une grossesse ou est enceinte.
- Un exemplaire complété et signé :
 - sera conservé et archivé par le médecin spécialiste (il est conseillé de sauvegarder une version électronique dans le dossier de la patiente) ;
 - sera conservé par la patiente (ou son représentant légal*),
 - une copie sera transmise au médecin traitant.
- **Ce formulaire devra impérativement être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament.**

▼ Ces médicaments font 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) sont consultables sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Des documents complémentaires sont disponibles sur le site de l'ANSM à l'adresse URL suivante : www.ansm.sante.fr/Traitement-par-Valproate

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.

*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)

Annexe 4 - Notice de la Dépakine, 10/1986

PRECAUTIONS D'EMPLOI

- Prévenir votre médecin si vous êtes enceinte.

Annexe 5 - Notice de la Dépakine, 09/1995

e) GROSSESSE - ALLAITEMENT

CONSULTER RAPIDEMENT VOTRE MEDECIN en cas de grossesse ou de désir de grossesse.

Votre médecin jugera de l'utilité de poursuivre le traitement.

CONSULTER VOTRE MEDECIN en cas d'allaitement ou de désir d'allaitement.

Annexe 6 - Notice de la Dépakine, 29/06/2000

e) GROSSESSE - ALLAITEMENT

En cas de grossesse ou de désir de grossesse, prévenez votre médecin.

En effet, votre traitement devra éventuellement être adapté et une surveillance particulière devra être mise en route.

Au moment de la naissance, une surveillance attentive du nouveau-né sera nécessaire.

Prévenez votre médecin de la prise de ce médicament si vous désirez allaiter.

Annexe 7 - Notice de la Dépakine, 02/07/2004

e) GROSSESSE - ALLAITEMENT

En cas de désir de grossesse, prévenez votre médecin, une surveillance particulière devra être mise en place.

En cas de grossesse, votre traitement devra éventuellement être adapté. Il est important de ne pas arrêter le traitement car il existe un risque de réapparition de crises pouvant avoir des conséquences pour vous ou votre enfant.

Au moment de la naissance, une surveillance attentive du nouveau-né sera nécessaire.

Prévenez votre médecin de la prise de ce médicament si vous désirez allaiter.

Annexe 8 - Notice de la Dépakine, 25/01/2006

b) MISES EN GARDE SPECIALES

En début de traitement, le médecin s'assurera que vous n'êtes pas enceinte et vous prescrira si besoin une méthode de contraception (cf. rubrique Grossesse et allaitement).

e) GROSSESSE - ALLAITEMENT

Grossesse

L'utilisation de ce médicament est déconseillée, sauf avis contraire de votre médecin, pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez rapidement votre médecin lui seul pourrait adapter le traitement à votre état.

D'une façon générale, il convient, au cours de la grossesse et de l'allaitement, de toujours demander l'avis à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre un médicament.

Allaitement

En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est déconseillé.

D'une façon générale, il convient, au cours de la grossesse et de l'allaitement, de toujours demander l'avis à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre un médicament.

Annexe 9 - Notice de la Dépakine, 12/10/2009

Grossesse

L'utilisation de ce médicament est déconseillée tout au long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace.

Prévenez votre médecin de votre désir de grossesse avant d'interrompre votre contraception, afin qu'il puisse éventuellement adapter votre traitement et programmer une surveillance particulière de votre grossesse.

De même, prévenez immédiatement votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte.

Dans tous les cas, vous ne devez pas interrompre votre traitement antiépileptique de vous même sans l'accord de votre médecin car il existe un risque de réapparition des crises pouvant avoir des conséquences néfastes pour vous et votre enfant.

Annexe 10 - Notice de la Dépakine, 08/06/2010

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse

L'utilisation de ce médicament est déconseillée tout au long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace.

La prise de ce médicament au cours de la grossesse est susceptible d'entraîner des malformations du fœtus, des troubles de la coagulation chez le nouveau-né, des troubles du développement et des troubles autistiques chez l'enfant.

Avant d'interrompre votre contraception, prévenez votre médecin de votre désir de grossesse afin qu'il puisse éventuellement adapter votre traitement et programmer une surveillance particulière de votre grossesse.

De même, prévenez immédiatement votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte.

Dans tous les cas, vous ne devez pas arrêter votre traitement de vous même sans l'accord de votre médecin.

Annexe 11 - Notice de la Dépakine, 15/11/2011

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse

Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous êtes enceinte ou en âge de procréer sauf indication contraire de votre médecin.

Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

La prise de ce médicament au cours de la grossesse est susceptible d'entraîner des malformations du fœtus, des troubles de la coagulation chez le nouveau-né, des troubles du développement et des troubles autistiques chez l'enfant.

Avant d'interrompre votre contraception, prévenez votre médecin de votre désir de grossesse afin qu'il puisse éventuellement adapter votre traitement et programmer une surveillance particulière de votre grossesse.

De même, prévenez immédiatement votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte.

Dans tous les cas, vous ne devez pas arrêter votre traitement de vous même sans l'accord de votre médecin.

Annexe 12 - Notice de la Dépakine, 17/04/2015

MISE EN GARDE

Les enfants exposés *in utero* au valproate présentent un risque élevé de troubles graves du développement (intellectuel et moteur) et du comportement (jusqu'à 30 à 40 % des cas) et/ou de malformations (environ 10 % des cas).

Si vous êtes une fille, une adolescente, une femme en âge de procréer ou une femme enceinte, votre médecin spécialiste ne pourra vous prescrire le valproate qu'en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement. Si vous envisagez une grossesse, vous ne devez pas interrompre votre traitement sans en avoir parlé avec votre médecin et convenu d'un autre traitement si cela est possible.

Votre médecin discutera de cela avec vous mais vous devez suivre les conseils donnés à la rubrique 2 de cette notice.

Contactez immédiatement votre médecin spécialiste si vous êtes enceinte ou pensez que vous pouvez l'être.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse

Conseil important à l'attention des femmes

Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre médecin ne pourra vous prescrire le valproate qu'en cas d'échec des autres traitements. Le valproate est dangereux pour l'enfant à naître s'il est pris pendant la grossesse.

- Le valproate expose à un risque s'il est pris pendant la grossesse. Plus la dose est élevée, plus les risques sont importants ; toutefois, **toutes les doses exposent à ce risque.**
- **Les enfants exposés *in utero* au valproate présentent des risques élevés de malformations graves et de troubles du développement (intellectuel et moteur) et du comportement.** Les malformations rapportées incluent le *spina bifida* (malformation osseuse de la colonne vertébrale), des malformations de la face, de la lèvre supérieure et du palais, du crâne, du cœur, des reins, des voies urinaires et des organes génitaux ainsi que des membres.
- Si vous prenez du valproate pendant la grossesse, vous avez un risque plus élevé que les autres femmes d'avoir un enfant atteint de malformations nécessitant un traitement médical. Le valproate étant utilisé depuis de nombreuses années, **il est établi que près de 10% des enfants nés de mères sous valproate présentent des malformations, contre 2 à 3 % des enfants dans la population générale.**
- **On estime que jusqu'à 30 à 40 % des enfants d'âge préscolaire dont les mères ont pris du valproate pendant la grossesse présentent des problèmes de développement dans leur petite enfance. Les enfants concernés marchent plus tardivement et/ou parlent plus tardivement, et/ou ont des capacités intellectuelles plus faibles que les autres enfants et/ou ont des difficultés de langage et/ou de mémoire.**
- **Les troubles du spectre autistique sont plus souvent diagnostiqués chez les enfants exposés au valproate.**
- Des données limitées à ce jour indiquent que les enfants sont plus susceptibles de développer les symptômes du **trouble de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).**
- Avant de vous prescrire ce médicament, **votre médecin spécialiste devra vous avoir expliqué les risques possibles pour votre enfant en cas de grossesse pendant la prise de valproate.** Si par la suite vous envisagez une grossesse, vous ne devez pas interrompre votre traitement sans en avoir parlé avec votre médecin et convenu d'un autre traitement si cela est possible.
- Si vous essayez d'avoir un enfant, interrogez votre médecin spécialiste sur la prise d'acide folique. Une supplémentation en acide folique avant la grossesse pourrait diminuer le risque d'anomalies de fermeture du tube neural et de fausse couche précoce inhérents à toute grossesse. Cependant, la prévention par l'acide folique des malformations liées au valproate n'est pas prouvée à ce jour.

PREMIERE-PRESCRIPTION

S'il s'agit de votre première prescription de valproate, votre médecin spécialiste devra vous avoir expliqué les risques pour l'enfant à naître en cas de grossesse. **Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement.** Pour obtenir des conseils sur la contraception, adressez-vous à votre médecin généraliste ou gynécologue ou à un centre de planning familial.

Messages clés :

- Assurez-vous d'utiliser une méthode de contraception efficace.
- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, signalez-le immédiatement à votre médecin.

POURSUITE DU TRAITEMENT ET ABSENCE DE DÉSIR DE GROSSESSE

Si vous continuez votre traitement par le valproate et que vous n'envisagez pas une grossesse, assurez-vous d'utiliser une contraception efficace. Pour obtenir des conseils sur la contraception, adressez-vous à votre médecin généraliste ou gynécologue ou à un centre de planning familial.

Messages clés :

- Assurez-vous d'utiliser une méthode de contraception efficace.
- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, signalez-le immédiatement à votre médecin.

POURSUITE DU TRAITEMENT ET GROSSESSE ENVISAGÉE

Si vous continuez votre traitement par le valproate et que vous envisagez une grossesse, vous ne devez pas interrompre votre traitement par le valproate ou votre contraceptif avant d'en avoir parlé avec votre médecin spécialiste. Avant une grossesse, vous devez discuter avec votre médecin de façon à pouvoir mettre en place les mesures nécessaires pour que votre grossesse se déroule au mieux et que les risques pour vous et l'enfant à naître soient réduits au minimum.

Votre médecin peut décider de modifier la dose de valproate ou vous prescrire un autre médicament avant que vous n'essayiez de concevoir.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte, vous serez suivie étroitement, à la fois pour le traitement de votre maladie et pour la surveillance du développement de l'enfant à naître.

Si vous envisagez une grossesse, interrogez votre médecin spécialiste sur la prise d'acide folique. Une supplémentation en acide folique avant la grossesse pourrait diminuer le risque d'anomalies de fermeture du tube neural et de fausse couche précoce inhérents à toute grossesse. Cependant, la prévention par l'acide folique des malformations liées au valproate n'est pas prouvée à ce jour.

Messages clés :

- N'arrêtez pas votre contraception avant d'en avoir discuté avec votre médecin et convenu d'un traitement pour contrôler votre épilepsie et réduire les risques pour votre bébé.
- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, signalez-le immédiatement à votre médecin.

GROSSESSE NON PRÉVUE PENDANT LA POURSUITE DU TRAITEMENT

Les enfants nés de mères traitées par le valproate ont un risque important de présenter des malformations et des troubles du développement intellectuel et moteur qui peuvent se révéler lourdement handicapants. Si vous prenez du valproate et pensez être enceinte, contactez immédiatement votre médecin. N'arrêtez pas votre traitement sans que votre médecin vous l'ait conseillé.

Interrogez votre médecin spécialiste sur la prise d'acide folique. L'acide folique peut diminuer le risque général de *spina bifida* et de fausse couche précoce inhérent à toute grossesse. Néanmoins, il est peu probable qu'il diminue le risque de malformations associées à l'utilisation du valproate.

Messages clés :

- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, consultez en urgence votre médecin.
- N'arrêtez pas votre traitement sans que votre médecin ne vous l'ait demandé.

Assurez-vous d'avoir lu et compris la brochure d'information à l'attention de la patiente et d'avoir signé le formulaire d'accord de soins qui vous sera remis par votre médecin spécialiste. Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter si vous prenez ce médicament sauf avis contraire de votre médecin.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Autres effets indésirables possibles :

- malformations congénitales et troubles du développement intellectuel et moteur (voir Section 2 - Grossesse et allaitement).

Annexe 13 - Brochure d'information destinée aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants, traitées par les spécialités à base de valproate

**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 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

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

5

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 ?

Veuillez 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 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.

• 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 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

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

- 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 devrez 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.

Annexe 14 - Carte à destination des femmes et des filles en âge d'avoir des enfants et traitées par des spécialités à base de valproate – Face recto

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.

Annexe 15 - Carte à destination des femmes et des filles en âge d'avoir des enfants et traitées par des spécialités à base de valproate – Face verso

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.



Annexe 16 - Guide valproate à destination des PDS

Consultable ici : https://www.sanofi.fr/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Europe/Sanofi-FR/nous-connaître/nos-produits/documents-de-mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/VALPROATE_GUIDE-PDS_V5_Mai-2021.pdf?la=fr

**GUIDE À DESTINATION
DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ**

Nouvelles informations

Valproate[▼]

**(Dépakine[®], Dépakine Chrono[®], Micropakine[®], Dépakote[®]
ou Dépamide[®] et leurs génériques)**

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**

Veillez 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
• Femmes présentant une grossesse non planifiée	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 détacher ou à récupérer dans la boîte par le pharmacien afin de la remettre aux patientes (ou leurs représentants légaux*) 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.

Veuillez 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 fœtotoxique (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/ou 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/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 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 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).
4. Rappelez à votre patiente et/ou à son représentant* que le changement pour un autre traitement peut prendre du temps.
5. 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'avérerait 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 brochure qui lui est destinée, et qu'elle (patiente et/ou son représentant*) en comprend le contenu.
2. Assurez-vous d'avoir détaché ou de récupérer la carte patiente dans la boîte afin de la remettre à la patiente et/ou à son représentant* et qu'elle (patiente et/ou son représentant*) en comprend le contenu.
3. Assurez-vous que la patiente vous présente
 - o l'ordonnance d'un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre).
 - o le formulaire d'accord de soins.
4. 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.
5. 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.

**De plus amples informations figurent dans la section 2 de ce Guide.

* 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.

Version 5 - Mai 2021 - Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM

6

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 craniosinostoses, des malformations cardiaques, rénales et uro-génitales (notamment hypospadias), des malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius) et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps. L'exposition *in utero* au valproate peut également entraîner un déficit auditif ou une surdité unilatérale ou bilatérale, qui peut ne pas être réversible^[3].

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^[4] 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 antiepileptiques^[5]. 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 d'une étude basée sur la population 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 non exposées dans cette étude^[6].

Des données disponibles d'une autre étude basée sur la population montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque de développer des symptômes du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)^[7] environ 1,5 fois plus fréquent) par rapport à la population non exposée de l'étude^[8].

* 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.

Version 5 - Mai 2021 - Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM

7

2. RÔLE DES DIFFÉRENTS PROFESSIONNELS DE SANTÉ**

MÉDECIN 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 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.

Nouvelles patientes	Patients déjà traités
<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 aux patientes et/ou à son représentant*. Tous les documents éducationnels sont disponibles sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr/Traitement-par-Valproate• 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	<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.

Version 5 - Mai 2021 - Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM

8

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.
- Rappelez 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 Rappelez la nécessité de consulter un spécialiste avant d'arrêter sa contraception ;
 - o Rappelez 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 et/ou à son représentant* a reçu la brochure qui lui est destinée. Les matériels éducatifs sont disponibles sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr/Traitement-par-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.

Version 5 - Mai 2021 - Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM

9

GYNÉCOLOGUE/OBSTÉTRICIE ; 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 arrêter le 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 d'avoir détaché ou de récupérer la carte patiente dans la boîte afin de la remettre à la patiente, et/ou son représentant*, chaque fois que le valproate est délivré (sauf pour les formes injectables) et qu'elle (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 éducatifs sont disponibles sur le site de l'ANSM à l'adresse URL suivante: www.ansm.santefr.fr/Traitement-par-Valproate
- 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).

**voir également les recommandations dans la section 4 de ce Guide.

* 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.

10

Version 5 - Mai 2021 - Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM

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 exposé 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* comprennent 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* comprennent 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* comprennent 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.

Version 5 - Mai 2021 - Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM

11

- la patiente, et/ou son représentant*, comprennent 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.

12

Version 5 - Mai 2021 - Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM

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.

Version 5 - Mai 2021 - Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM

13

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 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 associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et les recommandations pour éviter la survenue d'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 débuter 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 d'avoir détaché ou récupéré la carte patiente dans la boîte afin de la remettre à la patiente et/ou à son représentant* chaque fois que le valproate est délivré (sauf pour les formes injectables) et que la patiente, et/ou son représentant*, en comprend/nent le contenu.
- Indiquez à la patiente, et/ou à 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 : www.ansm.sante.fr/Traitement-par-Valproate
- 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 son médecin spécialiste si elle envisage une grossesse.
 - o en urgence son 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 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 d'avoir détaché ou récupéré la carte patiente dans la boîte afin de la remettre à la patiente et/ou à son représentant* chaque fois que le valproate est délivré (sauf pour les formes injectables) et que la patiente et/ou son représentant*, en comprend/nent le contenu.
- Indiquez à la patiente, et/ou à 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 à l'adresse URL suivante : www.ansm.sante.fr/Traitement-par-Valproate
- 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.

C. FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER QUI ENVISAGENT UNE GROSSESSE

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 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:
 - l'ordonnance d'un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre).
 - le formulaire d'accord de soins dûment signé.
- Assurez-vous d'avoir détaché ou récupéré la carte patiente dans la boîte afin de la remettre à la patiente et/ou à son représentant* chaque fois que le valproate est délivré (sauf pour les formes injectables) et que la patiente, et/ou 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 à l'adresse URL suivante : www.ansm.sante.fr/Traitement-par-Valproate
- Conseillez à la patiente et/ou à son représentant*, de ne pas arrêter le traitement par valproate d'elle-même et de contacter :
 - immédiatement son médecin spécialiste si elle envisage une grossesse.
 - en urgence son 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

- 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
 - son **médecin prescripteur (spécialiste) pour arrêt du traitement (sauf situations exceptionnelles d'épilepsie résistante aux autres traitements)**.
 - 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

- Organisez une consultation en urgence avec votre patiente et/ou son représentant* pour réévaluer son traitement.**
- 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.
- Organisez l'arrêt du valproate :**
 - Lisez la section 5 de ce Guide sur le changement de traitement ou l'arrêt du valproate.
- 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
- Prévenez le gynécologue-obstétricien afin de mettre en place une surveillance prénatale spécialisée :**
 - Orientez la patiente, et/ou son représentant* vers :
 - un spécialiste en matière de suivi des grossesses.
 - 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 au 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 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 d'avoir détaché ou récupéré la carte patiente dans la boîte afin de la remettre à la patiente et/ou à son représentant* chaque fois que le valproate est délivré (sauf pour les formes injectables) et que la patiente et/ou 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 à l'adresse URL suivante : www.ansm.sante.fr/Traitement-par-Valproate
- Conseillez à la patiente et/ou à son représentant*, de ne pas arrêter le traitement par valproate d'elle-même et de contacter :
 - immédiatement son médecin spécialiste si elle envisage une grossesse.
 - en urgence son 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 :

- pendant la grossesse ;
- 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. »¹²

« 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. »¹³

Patientes épileptiques

Le valproate est contre-indiqué

- pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée ;
- 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 survient 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 orientées 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.

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, Greenhaigh J, Hounsome J, McKay AJ, Tudor 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] Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, et al. In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children A case-control study using the EFEMERIS database. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Oct;113: 192-7.
- [4] 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.
- [5] Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647
- [6] Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360 (16): 1597- 1605
- [7] Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
- [8] 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 Neuro.* 2013 mar;12(3):244-52
- [9] Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703
- [10] Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA New Open.* 2019;2(1): e186606
- [11] Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wiffert 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):903-7.
- [12] 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.
- [13] Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA679681/2017

* 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.

* 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 : 0800 394 000 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 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 DIVALCOTE 250 mg, 500 mg, comprimé gastro-résistant	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 à l'adresse URL suivante : www.ansm.sante.fr/Traitement-par-Valproate

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/>.

Annexe 17 - Lettre aux professionnels de santé (12/12/2014) – Valproate et dérivés : risques d'issues anormales de grossesse



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

Lettre aux professionnels de santé

Décembre 2014

Valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) : risque d'issues anormales de grossesse

Information destinée aux médecins généralistes, neurologues, pédiatres, psychiatres, gynécologues-obstétriciens, sages-femmes, infirmières scolaires, PMI, centres de planning familial et pharmaciens

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence européenne du médicament (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités à base de valproate et dérivés (valproate de sodium, acide valproïque, divalproate de sodium et valpromide) souhaitent vous faire part de nouvelles informations importantes et vous alerter sur le renforcement des mises en garde relatives à l'utilisation de ces médicaments, suite à une réévaluation du rapport bénéfice/risque à l'échelle européenne.

Résumé

- Les enfants exposés *in utero* au valproate présentent un risque élevé de troubles graves du développement (jusqu'à 30 à 40 % des cas) et/ou de malformations congénitales (environ 10 % des cas).
- Le valproate ne doit pas être prescrit aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance à toutes les autres alternatives médicamenteuses.
- Le traitement par le valproate doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste de l'épilepsie ou du trouble bipolaire.
- Le rapport bénéfice/risque du traitement par le valproate devra être évalué attentivement avant la première prescription, ainsi qu'à chaque contrôle régulier du traitement, lorsqu'une jeune fille atteint la puberté et lorsqu'une femme envisage une grossesse ou qu'elle est enceinte.
- Vous devez vous assurer que toutes les patientes traitées sont informées et ont bien compris :
 - les risques associés au traitement par le valproate pendant la grossesse ;
 - la nécessité d'utiliser une contraception efficace ;
 - la nécessité d'une réévaluation régulière du traitement ;
 - la nécessité de consulter rapidement si elles envisagent une grossesse ou en cas de grossesse.

Informations complémentaires concernant la sécurité et les recommandations

Risque d'issues anormales de grossesse

L'utilisation du valproate, que ce soit en monothérapie ou en polythérapie, est associée à un risque dose-dépendant d'issues anormales de grossesse. Les données suggèrent que ce risque est supérieur lorsque le valproate est pris en association avec d'autres médicaments pour traiter l'épilepsie, comparé à la prise du valproate en monothérapie.

- Le risque de malformations congénitales est d'environ 10 % ; les études 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 dans les premières phases de leur développement tels que des retards dans l'acquisition de la parole et/ou de la marche, des difficultés d'élocution et de langage, des troubles de la mémoire et des capacités intellectuelles diminuées^{1,2,3,4,5}.
- Le quotient intellectuel (QI) mesuré lors d'une étude menée chez des enfants âgés de 6 ans exposés *in utero* au valproate était en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques⁶.
- Les données disponibles montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate présentent un risque accru de 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 témoin.
- Des données limitées suggèrent que les enfants exposés *in utero* au valproate sont plus à risque de développer des symptômes du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)^{7,8,9}.

¹ Meador K, Reynolds MW, Crean S et al. 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 Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, Liporace JD, Sam M, Kalayjian LA, Thurman DJ, Moore E, Loring DW; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):339-43.

³ Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following *in utero* exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008;71(23):1923-4.

⁴ Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Dec;48(12):2234-40.

⁵ Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed *in utero* to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child.* 2011 July;96(7):643-7.

⁶ 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;12(3):244-52.

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

Au vu de ces données, le valproate ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'épilepsie ou du trouble bipolaire pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, sauf en cas de réelle nécessité, c'est-à-dire en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.

Évaluez attentivement le rapport bénéfice / risque du traitement par le valproate avant la première prescription, puis à chaque contrôle régulier du traitement, lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse ou si elle est enceinte.

Si vous décidez de prescrire du valproate à une femme en âge de procréer, elle devra utiliser une contraception efficace pendant le traitement et avoir été complètement informée des risques pour l'enfant à naître en cas de grossesse pendant le traitement par valproate.

Traitement pendant la grossesse

Si une femme souffrant d'épilepsie ou de trouble bipolaire traitée par valproate envisage une grossesse ou en cas de grossesse, toutes les mesures devront être mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques.

Si le traitement par le valproate devait absolument être maintenu pendant la grossesse (absence d'alternative) :

- utiliser la dose minimale efficace et répartir la dose journalière de valproate en plusieurs prises dans la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée peut être préférable aux autres formulations ;
- instaurer une surveillance prénatale spécialisée afin de surveiller le développement de l'enfant à naître, incluant la survenue possible d'anomalies de fermeture du tube neural et d'autres malformations ;
- une supplémentation en acide folique avant la grossesse peut diminuer le risque d'anomalies du tube neural inhérent à toute grossesse. Cependant, la prévention par l'acide folique des malformations liées au valproate n'est pas étayée à ce jour.

Les documents d'information produit (Résumés des caractéristiques du produit et notices) seront mis à jour afin de refléter ces nouvelles informations de la façon la plus claire possible.

Des matériels éducatifs seront à la disposition des professionnels de santé et des patientes afin de les informer des risques associés au valproate chez les filles, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes.

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. Les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement et dont les coordonnées sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM : <http://www.ansm.sante.fr/>.

Information médicale

Pour toute question ou demande d'information complémentaire concernant l'utilisation de médicaments à base de valproate et dérivés, vous pouvez contacter les laboratoires concernés (voir tableaux ci-dessous).

Liste des spécialités commercialisées en France concernées par cette information

Dénomination	Titulaire / exploitant
DEPAKOTE 250 mg, 500 mg, comprimé gastro-résistant DEPAMIDE 300 mg, comprimé gastro-résistant 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	SANOPI-AVENTIS France Information médicale et pharmacovigilance Tél métropole : 0 800 394 000
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	DROM-COM 0 800 626 626
VALPROATE DE SODIUM BIOGARAN LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	BIOGARAN Tél : 0611 907 917
VALPROATE DE SODIUM AGUETTANT 400mg/4ml, solution injectable	Laboratoire AGUETTANT Tél : 0800 749 974
VALPROATE DE SODIUM TEVA L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM TEVA SANTE L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	TEVA Santé Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0 800 51 34 11
VALPROATE DE SODIUM SANDOZ L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM GNR L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	SANDOZ, Pharmacovigilance & Information médicale Tél : 0800 455 799
VALPROATE DE SODIUM RPG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES Pharmacovigilance & Information médicale Tél : 01 41 44 44 50
VALPROATE DE SODIUM ARROW L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM ARROW 200mg/ml, solution buvable	ARROW, Pharmacovigilance & Information médicale Tél : 04 72 71 63 97
VALPROATE DE SODIUM EG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	EG LABO, Pharmacovigilance et Information médicale Tél : 01 46 94 86 86
VALPROATE DE SODIUM MYLAN L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	MYLAN S.A.S, Pharmacovigilance & Information médicale Tél : 0810 12 35 50

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

⁷ Christensen J, Granborg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA. 2013; 309(16):1696-703.

⁸ Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW. NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. Epilepsy Behav. 2013;29(2):308-15.

⁹ Cohen MJ et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. Epilepsy Behav. 2011; 22(2):240-246

Annexe 18 – Lettre aux professionnels de santé (15/06/2015) - Valproate et dérivés : risques d'issues anormales de grossesse – nouvelles conditions de prescription et de délivrance, et mise à disposition de documents de minimisation du risque

Ci dessous, exemplaire à destination des médecins généralistes, gynécologues et gynécologue-obstétriciens



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

Juin 2015

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Valproate et dérivés : risque d'issues anormales de grossesse - Nouvelles conditions de prescription et de délivrance et mise à disposition de documents de minimisation du risque

Information destinée aux médecins généralistes, gynécologues, gynécologues-obstétriciens.

Madame, Monsieur, Chère consœur, Cher confrère,

En accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA), et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités à base de Valproate et dérivés (Valproate de sodium, acide valproïque, divalproate de sodium, valpromide) souhaitent vous faire part des nouvelles conditions de prescription et de délivrance et de la mise à disposition de documents de minimisation du risque suite à la réévaluation européenne du rapport bénéfice / risque de ces spécialités.

Résumé

- Le valproate (et dérivés) est un principe actif aux effets tératogènes connus qui expose à un risque élevé de malformations congénitales. Les nouvelles données disponibles confirment également que les enfants exposés *in utero* présentent un risque accru de **troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 à 40 % des cas)** ;
- En conséquence, **le valproate ne doit plus être prescrit aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes**, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses ;
- Chez ces patientes :
 - la prescription initiale est désormais réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie selon l'indication ; elle nécessite en outre l'information des patientes et le recueil d'un accord de soins ;
 - le renouvellement n'est pas restreint et peut donc être effectué par tout médecin, dans la limite d'un an, au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise ;
 - le rapport bénéfice/risque du traitement devra être réévalué régulièrement et au moins une fois par an, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse ;
- La prescription par un spécialiste et le recueil de l'accord de soins sont obligatoires pour toute délivrance du médicament **dès à présent pour les nouvelles patientes et au plus tard le 31 décembre 2015 pour les patientes actuellement traitées** ;
- Les patientes en âge de procréer ou susceptibles de l'être un jour et **actuellement traitées par valproate doivent donc consulter un médecin spécialiste au plus tôt**, afin qu'il réévalue la nécessité du traitement et qu'il leur fasse signer un accord de soins en cas de maintien du traitement ;
- Un guide (à destination des médecins prescripteurs) et une brochure (à destination des patientes) sont diffusés afin d'apporter des informations détaillées sur les risques liés au valproate.

Informations complémentaires

Les risques associés à l'utilisation de valproate chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes ont été rappelés dans une lettre aux professionnels de santé diffusée en décembre 2014 qui faisait suite à la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de ces spécialités.

Prise en charge de vos patientes traitées par valproate compte tenu de ces nouvelles conditions de prescription et de délivrance :

- orientez votre patiente vers un médecin spécialiste (en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie selon l'indication) **au plus tôt**, afin qu'il réévalue la nécessité d'un traitement par valproate, et qu'il lui fasse signer un accord de soins en cas de maintien du traitement (spécimen joint à ce courrier) ;
- remettez à votre patiente et/ou à son représentant la brochure d'information si elle n'est pas déjà en sa possession : elle résume les informations sur le risque pour l'enfant à naître et souligne les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique ;
- vérifiez que votre patiente, si elle est en âge de procréer, utilise une contraception efficace ; si ce n'est pas le cas, donnez-lui des conseils sur les méthodes de contraception efficaces ou adressez-la à un autre professionnel de santé si nécessaire.

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

Un **guide d'information (joint à ce courrier)** vous apportera des informations actualisées sur le risque de troubles neurodéveloppementaux constatés chez les enfants nés de femmes ayant pris du valproate pendant la grossesse.

Vous pourrez commander des exemplaires supplémentaires de ces éléments en contactant les laboratoires concernés (voir tableau ci-dessous). Ces documents sont également téléchargeables sur les sites des laboratoires concernés, sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>) et sur celui de la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>).

Dénomination	Titulaire / exploitant
DEPAKOTE 250 mg, 500 mg, comprimé gastro-résistant DEPAMIDE 300 mg, comprimé gastro-résistant 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	SANOI-AVENTIS France Information médicale et pharmacovigilance Tél métropole : 0 800 394 000
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	DROM-COM 0 800 626 626
VALPROATE DE SODIUM BIOGARAN LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	BIOGARAN Tél : 0811 907 917
VALPROATE DE SODIUM AGUETTANT 400mg/4ml, solution injectable	Laboratoire AGUETTANT Tél : 0800 749 974
VALPROATE DE SODIUM TEVA L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM TEVA SANTE L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	TEVA Santé Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0 800 51 34 11
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	ARROW, Pharmacovigilance & Information médicale Tél : 04 72 71 63 97
VALPROATE DE SODIUM EG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	EG LABO, Pharmacovigilance et Information médicale Tél : 01 46 94 86 86
VALPROATE DE SODIUM MYLAN L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	MYLAN S.A.S, Pharmacovigilance & Information médicale Tél : 0810 12 35 50

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.

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Nous vous remercions de prendre en compte cette information.

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

Annexe 19 – Lettre aux professionnels de santé (08/2018) - Valproate et dérivés : Contre-indication pendant la grossesse (sauf situations exceptionnelles) et programme de prévention des grossesses



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Juillet 2018

Valproate et dérivés : contre-indication pendant la grossesse (sauf situations exceptionnelles) et programme de prévention des grossesses

Information destinée aux neurologues, psychiatres, pédiatres, médecins généralistes, gynécologues, gynécologues obstétriciens, sages-femmes, centres de PMI et de planning familial, pharmaciens hospitaliers et officinaux

Madame, Monsieur,

Le 31 mai dernier, la Commission européenne a entériné les recommandations de l'Agence européenne des médicaments (EMA) faisant suite à la réévaluation de l'utilisation du valproate chez les femmes enceintes et en âge de procréer.

Désormais, afin d'éviter toute exposition pendant la grossesse à ce médicament tératogène (10,7% de malformations) et foetotoxique (jusqu'à 30 à 40% de troubles neuro-développementaux) :

► **Dans l'épilepsie, le valproate est contre-indiqué :**

- pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée ;
- chez les 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.

Par ailleurs, pour mémoire, depuis juillet 2017 en France :

► **Dans les épisodes maniaques des troubles bipolaires, le valproate est contre-indiqué :**

- pendant la grossesse ;
- chez les 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.

Afin d'éviter toute grossesse sous valproate, le **Programme de Prévention des Grossesses** recommande au prescripteur d'évaluer le risque de grossesse au cas par cas, en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir sa compréhension des risques pour l'enfant à naître liés à l'exposition au valproate en cas de grossesse.

La patiente doit être informée :

- des **risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux**
- des **options thérapeutiques**
- qu'elle doit réaliser un **test de grossesse** avant le début du traitement et si besoin pendant le traitement
- qu'**une contraception efficace** doit être mise en place, sans interruption pour toute la durée du traitement
- de la nécessité d'une **réévaluation annuelle du traitement par un spécialiste** (neurologue, psychiatre ou pédiatre)
- de la nécessité de **consulter un médecin si elle envisage une grossesse**
- de **consulter en urgence un médecin en cas de grossesse**

Le prescripteur doit s'assurer que la patiente a reçu la **brochure d'information patiente** et qu'elle a 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, sauf si le prescripteur considère qu'il existe des raisons incontestables indiquant qu'il n'y a aucun risque de grossesse.

Matériel éducationnel : guides pour les professionnels de santé et les patientes, carte patiente, formulaire annuel d'accord de soins

Une mise à jour du matériel éducationnel actuellement en vigueur (guide pour les professionnels de santé, brochure à l'attention de la patiente, carte patiente et formulaire annuel d'accord de soins) sera adressée prochainement aux professionnels de santé concernés. Ces documents seront également téléchargeables sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>), de la base de données publique des médicaments (<http://basedonnees-publique.medicaments.gouv.fr>) et sur les sites des laboratoires. Dans l'intervalle, les documents actuels doivent être utilisés.

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, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.

Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire concernant l'utilisation des spécialités à base de valproate, vous pouvez vous adresser aux laboratoires concernés (voir le tableau ci-dessous) :

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 : 0 800 394 000 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 suivant : <http://ansm.sante.fr>

Annexe 20 - Lettre de la CNAMTS aux professionnels de santé ayant prescrit du valproate ou ses génériques à des femmes en âge de procréer



Votre numéro professionnel : [RPPS] ou [N°ADELI]

[DOCTEUR] [PRÉNOM] [NOM]
[ADRESSE]
[CODE POSTAL] [VILLE] [PAYS]

Le [JJ] [MM] [AAAA]

PRESCRIPTION DE VALPROATE (Dépakine® et ses génériques, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine®) CHEZ UNE FEMME EN AGE DE PROCREER

[CHÈRE CONSOEUR], [CHER CONFRÈRE],

Les services de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés ont procédé à une analyse de leurs données de remboursement à la demande de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Cette analyse, portant sur l'année 2016, fait apparaître que **vous avez prescrit du valproate (Dépakine® et ses génériques, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine®) à [xxx] femmes en âge de procréer (15-49 ans), dont [xxx] [ont/a] déclaré une grossesse au cours de l'année 2016.**

Vous trouverez ci-joint le nom des patientes concernées par ces prescriptions.

Comme vous le savez, en cas d'utilisation au cours de la grossesse, le valproate entraîne un risque élevé de malformations congénitales (fréquence d'environ 10 %), et de troubles neuro-développementaux (jusqu'à 30% à 40% des enfants exposés *in utero*).

Nous vous rappelons que depuis mai 2015, l'ANSM a renforcé les conditions de prescription et de délivrance de ces produits pour en restreindre l'usage chez certaines patientes. Il est ainsi rappelé aux médecins qu'**ils ne doivent plus recourir à ces spécialités pour les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et les femmes enceintes** sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Les adolescentes et les femmes en âge de procréer qui sont traitées par le valproate doivent en outre bénéficier d'une contraception efficace.

Ces produits nécessitent une prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie, pédiatrie ou psychiatrie, qui doit s'accompagner d'une information de la patiente sur les risques de ces médicaments en cas de grossesse et d'un accord de soins signé entre elle et le médecin. Le renouvellement peut être fait par tout médecin dans la limite d'un an.

Si vous n'avez pas déjà veillé au respect de ces conditions ni à la bonne information des/de la patiente(s) citée(s) plus haut, nous vous invitons à la/les contacter très rapidement afin d'évoquer avec elle(s) les conséquences et les suites de ce traitement.

Parallèlement au présent courrier, nous avons adressé un courrier d'information sur les risques liés au valproate et la conduite à tenir, à l'ensemble des femmes en âge de procréer chez qui au moins une prescription de ces spécialités a été faite en 2016.

Confraternellement,

Professeur Luc Barret
Médecin Conseil National de l'Assurance Maladie

Docteur Dominique Martin
Directeur Général de l'ANSM

Des brochures d'information sont accessibles sur www.ansm.sante.fr puis « Valproate_Guide-Medecins-Prescripteurs » et « Valproate_Brochure-Patiente » dans le moteur de recherche.

Annexe 21 - Lettre de la CNAMTS aux patientes enceintes ayant eu une prescription de valproate ou ses génériques



Madame,

Votre médecin vous a prescrit un médicament à base de valproate (Dépakine® et ses génériques, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine®). Il s'agit d'un médicament efficace pour traiter votre maladie mais qui présente des risques importants pour l'enfant à naître s'il est pris pendant la grossesse.

C'est pourquoi ce traitement doit être initié par un médecin spécialiste neurologue ou psychiatre et réévalué au moins une fois par an. Si ce traitement reste indispensable pour votre maladie, ce médecin doit vous informer des risques en cas de grossesse, vous remettre une brochure d'information, signer avec vous un accord de soins et vous proposer une contraception efficace. En cas de projet de grossesse, il doit vous le remplacer, si possible, par un autre médicament.

En conséquence, si vous prenez toujours ce traitement et que vous êtes enceinte ou envisagez de l'être, vous devez consulter au plus vite votre médecin spécialiste ou, dans l'attente, votre médecin traitant afin qu'il le remplace, si possible, par un autre médicament.

Dans tous les cas, il ne faut pas arrêter ni modifier votre traitement sans l'avis d'un médecin, car cela peut être dangereux pour vous et pour votre enfant à naître si vous êtes enceinte.

Nous avons également informé le médecin qui vous a prescrit ce médicament, afin qu'il vous recontacte, si besoin, pour une nouvelle consultation.

Veuillez agréer, Madame, l'expression de notre considération distinguée.

Professeur Luc Barret
Médecin conseil national de l'Assurance Maladie

Docteur Dominique Martin
Directeur général de l'ANSM

Pour en savoir plus : www.ansm.sante.fr puis « Valproate_Brochure-Patiente » dans le moteur de recherche.

Annexe 22 - Lettre aux professionnels de santé (06/07/2017) – Dépakote® et Depamide® dans les troubles bipolaires désormais contre-indiqués chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

alerte

Juillet 2017

Information transmise sous l'autorité de l'ANSM



DEPAKOTE® et DEPAMIDE® dans les troubles bipolaires

DESORMAIS CONTRE-INDIQUÉS :

- chez les femmes enceintes
- et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace

Si une grossesse est envisagée ou en cas de découverte d'une grossesse : interrompre le traitement

- ◆ Chez les femmes en âge de procréer, **prescription de DEPAKOTE ou DEPAMIDE uniquement si inefficacité ou intolérance aux alternatives médicamenteuses, et si** :
 - test de grossesse plasmatique négatif à l'instauration du traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement ;
 - utilisation d'une contraception efficace
- ◆ **Prescription initiale annuelle réservée aux psychiatres**
- ◆ **Accord de soins obligatoire** (signé par la patiente ou son représentant légal et par le psychiatre)
- ◆ **Délivrance uniquement si ordonnance du psychiatre + accord de soins (+ ordonnance du généraliste si renouvellement)**

RAPPELS IMPORTANTES :

- **Troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 à 40 %) et/ou malformations (environ 10.7%) chez les enfants exposés in utero**
- Parmi les spécialités à base de valproate, **DEPAKOTE et DEPAMIDE sont les 2 seules spécialités indiquées dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire** chez l'adulte et uniquement en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium.
- Les autres spécialités à base de valproate (DEPAKINE, DEPAMINE CHRONO, MICROPAKINE et spécialités génériques à base de valproate de sodium) ne sont indiquées que dans le traitement de l'épilepsie.

NOUVEAUX DOCUMENTS DE REDUCTION DU RISQUE SPECIFIQUES A DEPAKOTE et DEPAMIDE DISPONIBLES (guide prescripteur, brochure patiente et formulaire d'accord de soin) :

- auprès du service d'information médicale et pharmacovigilance de Sanofi : 0 800 394 000 (Métropole) ou au 0 800 626 626 (DOM-TOM) ;
- ou sur le site de Sanofi (www.sanofi.fr) ou sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>).

Information destinée aux psychiatres, neurologues, pédiatres, médecins généralistes, pharmaciens hospitaliers et officinaux, gynécologues, gynécologues obstétriciens, sages-femmes, centres de PMI et de planning familial



Fiche mémo

Femmes en âge de procréer ayant un trouble bipolaire : spécialités à base de valproate et alternatives médicamenteuses

Novembre 2015

Mise à jour septembre 2018

Valproate (ou acide valproïque) et alternatives

- L'acide valproïque ou valproate (Dépakine®, Dépakine Chrono®, Micropakine®, Dépakote®, Dépamide® et génériques) est le plus tératogène des anticonvulsivants et des thymorégulateurs. Il entraîne également un risque accru de troubles neuro-développementaux (cognitifs, autistiques, comportementaux) chez les enfants exposés *in utero*.
- Seules les spécialités suivantes à base de valproate ont l'indication dans le traitement des **épisodes maniaques du trouble bipolaire** en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium chez l'adulte : Dépakote® (divalproate de sodium) et Dépamide® (valpromide).
- Compte-tenu de ces risques et de l'existence d'alternatives thérapeutiques à la prise en charge (médicamenteuses et/ou non médicamenteuses), **il ne doit pas y avoir de grossesse sous Dépakote® et Dépamide®**.
- Par conséquent, ces spécialités sont contre-indiquées :
 - pendant la grossesse ;
 - chez les femmes en âge de procréer sauf :
 - en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses existantes et, si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont respectées.
- Les alternatives médicamenteuses existantes sont :
 - les antipsychotiques atypiques (l'olanzapine, la rispéridone, l'aripiprazole, et la quétiapine) en première intention ;
 - les neuroleptiques conventionnels (certains hors AMM) et l'oxcarbazépine (hors AMM) peuvent être envisagés en deuxième intention. L'oxcarbazépine est un inducteur enzymatique pouvant induire une efficacité moins importante des contraceptifs oraux.
- Chez les femmes en âge de procréer, si une spécialité à base de valproate est cependant prescrite chez une femme en âge de procréer (inefficacité ou intolérance aux alternatives médicamenteuses existantes), toutes les conditions du programme de prévention des grossesses doivent être respectées :
 - la patiente doit être informée des risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux, et des options thérapeutiques ;
 - la patiente doit réaliser un test de grossesse avant le début du traitement et pendant le traitement en tant que de besoin ;
 - les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement sans interruption ;
 - un formulaire d'accord de soins doit être co-signé annuellement par le médecin spécialiste et la patiente ;

Valproate (ou acide valproïque) et alternatives

- le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué régulièrement et au moins une fois par an par le spécialiste, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse ;
- le risque de grossesse doit être évalué au cas par cas en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir sa compréhension des risques pour l'enfant à naître en cas d'exposition au valproate pendant la grossesse ;
- la patiente comprend la nécessité de consulter son médecin dès qu'elle envisage une grossesse et en urgence son médecin en cas de grossesse ;
- la patiente a reçu la brochure d'information patiente et a reconnu avoir compris les risques et précautions nécessaires associés à l'utilisation du valproate.

La prescription initiale annuelle est réservée aux psychiatres et requiert le recueil d'un accord de soins après information de la patiente sur les risques liés à l'exposition au valproate au cours de la grossesse ; le renouvellement peut être effectué par tout médecin dans la limite d'un an au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise.

→ Chez les femmes enceintes : le valproate ne doit JAMAIS être prescrit (cf. encadrés suivants).

Chez une patiente traitée par valproate envisageant une grossesse

- Compte-tenu des risques et de l'existence de prises en charge thérapeutiques alternatives, il ne doit pas y avoir de grossesse sous Dépakote® et Dépamide® ;
- Tout traitement par Dépakote® ou Dépamide® ou lithium doit être interrompu ;
- Le traitement doit être réévalué par le spécialiste et une thérapeutique alternative appropriée (médicamenteuse et/ou non médicamenteuse) doit être mise en place avant la conception (avant l'arrêt de la contraception) ;
- Une supplémentation en acide folique avant la grossesse et en début de grossesse pourrait diminuer le risque d'apparition d'anomalies du tube neural inhérent à toute grossesse. À noter que les données disponibles ne mettent pas en évidence d'action préventive de l'acide folique sur les malformations liées au valproate.

En cas de grossesse accidentelle chez une patiente traitée par valproate

- Le traitement par Dépakote® ou Dépamide® doit être interrompu. Une thérapeutique alternative (médicamenteuse ou non médicamenteuse) peut être instaurée après avis spécialisé.
- La prise en charge de la grossesse doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire.
- Mettre en place un suivi gynéco-obstétrical dès le début de la grossesse afin de dépister au mieux les malformations fœtales (échographie supplémentaire à 18 SA) :
 - 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.
- Prévoir un suivi spécifique à long terme de l'enfant après la naissance.

En savoir plus sur le valproate

- Prise en charge des femmes en âge de procréer susceptibles d'être traitées par Dépakote® et Dépamide® : Guide à destination des médecins prescripteurs (ANSM).
- Formulaire d'accord de soins – Episode maniaque du trouble bipolaire (ANSM).
- Traitement par Dépakote® et Dépamide® – Brochure d'information à l'attention de la patiente et/ou de son représentant (ANSM).
- Carte patiente à remettre systématiquement à votre patiente ou à son représentant (ANSM).



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

Annexe 24 - Fiche mémo – Que signifient les informations du RCP en termes de données précliniques et cliniques. Quels sont les risques liés aux médicaments pendant la grossesse ?





D'une manière générale, l'utilisation des médicaments doit être évitée au cours de la grossesse.

Cependant, une affection aiguë ou chronique peut nécessiter la prise en charge médicamenteuse de la patiente.

Aussi, quand un traitement s'avère nécessaire, c'est au prescripteur d'en évaluer le rapport bénéfice/risque pour la mère et l'enfant à naître.

MÉDICAMENTS AU COURS DE LA GROSSESSE : LES EFFETS POSSIBLES À PRENDRE EN COMPTE

Selon la période d'exposition au cours de la grossesse, certains médicaments sont susceptibles de provoquer des effets sur le développement embryo-fœtal ou sur l'enfant à naître. On distingue ainsi :

◆ Les effets malformatifs

Survenue de malformations lors du développement intra-utérin :

- La période où le risque est maximal correspond au premier trimestre de la grossesse (en particulier pendant l'organogénèse, soit jusqu'à 10 semaines d'aménorrhées [SA]). A noter que l'organogénèse cérébrale et génitale se poursuit durant toute la grossesse.
- Dans la population générale et indépendamment d'une exposition médicamenteuse, la fréquence globale de malformations congénitales majeures est de l'ordre de 2-3 %.

◆ Les effets fœtotoxiques

Effets sur la croissance fœtale, la maturation histologique ou la fonction des organes en place. La période pendant laquelle le risque est maximal va du début du deuxième trimestre à la fin de la grossesse.

◆ Les effets néonataux

Effets chez le nouveau-né liés, le plus souvent, à des expositions survenues en fin de grossesse ou pendant l'accouchement.

◆ Les effets à distance

Effets délétères diagnostiqués chez l'enfant, à distance de la naissance (ex : troubles cognitifs, troubles du comportement, troubles survenant à la 2nde génération, etc.). Le plus souvent, aucune période à risque pendant la grossesse n'a été identifiée, le risque concerne donc toutes les périodes d'exposition au cours de la grossesse.

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT (RCP) : LE DOCUMENT DE RÉFÉRENCE

La rubrique grossesse du RCP (rubrique 4.6) est généralement constituée des éléments suivants :

◆ Les données animales

◆ Les données cliniques

Avec le cas échéant la description des effets observés ou attendus (effets malformatif, fœtotoxique, néonatal, à distance).

◆ Les 6 niveaux de conduite à tenir

Qui résultent de l'appréciation et de la combinaison de ces données animales et cliniques (voir le détail ci-contre).



À RETENIR

- ◆ **Garder à l'esprit que toute femme en âge de procréer est potentiellement enceinte ou pourra l'être.**
En effet, la période où le risque de malformation est maximal correspond souvent à une période où la femme et le médecin ignorent encore la grossesse.
- ◆ **En prévision d'une grossesse / en cas de grossesse :**
 - > **(ré)évaluer attentivement l'intérêt d'un traitement médicamenteux** tout en maintenant l'équilibre clinique de la patiente, en pluridisciplinarité si nécessaire ;
 - > **informer la patiente sur les risques potentiels** et la nécessité de prendre conseil auprès d'un professionnel de santé avant de prendre tout médicament (penser à évoquer l'automédication et les médicaments sans ordonnance).
- ◆ **Ne pas hésiter à se renseigner auprès des autres professionnels de santé concernés** (spécialistes de la pathologie, de la grossesse, des risques en cas d'exposition au cours de la grossesse, etc.) ou auprès de sites ou d'ouvrages dédiés (voir au dos "Où vous renseigner ?").

LES 6 NIVEAUX DE CONDUITE À TENIR : COMMENT LES COMPRENDRE ?

Derrière chaque phrase du RCP, une signification précise....

NIVEAUX DE CONDUITE À TENIR

SIGNIFICATION EN TERMES DE RISQUE

Ne doit jamais être utilisé au cours de la grossesse (contre-indiqué). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.

Effet tératogène et fœtotoxique démontré dans les données cliniques, quelles que soient les données obtenues chez l'animal.

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.

Effet tératogène ou fœtotoxique supposé ou suspecté selon les données cliniques, quelles que soient les données obtenues chez l'animal.

Déconseillé ou non recommandé au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.

Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au 1^{er} trimestre sans augmentation du risque de malformation selon les données cliniques + effet malformatif ou données insuffisantes issues des études réalisées chez l'animal.

À éviter au cours de la grossesse par mesure de précaution.

- Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation selon les données cliniques + absence d'effet malformatif dans les études réalisées chez l'animal.
- Entre 300 et 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation selon les données cliniques + effet malformatif ou données insuffisantes dans les études réalisées chez l'animal.

Utilisation envisageable au cours de la grossesse, si nécessaire.

Entre 300 et 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation selon les données cliniques + absence d'effet malformatif dans les études réalisées chez l'animal.

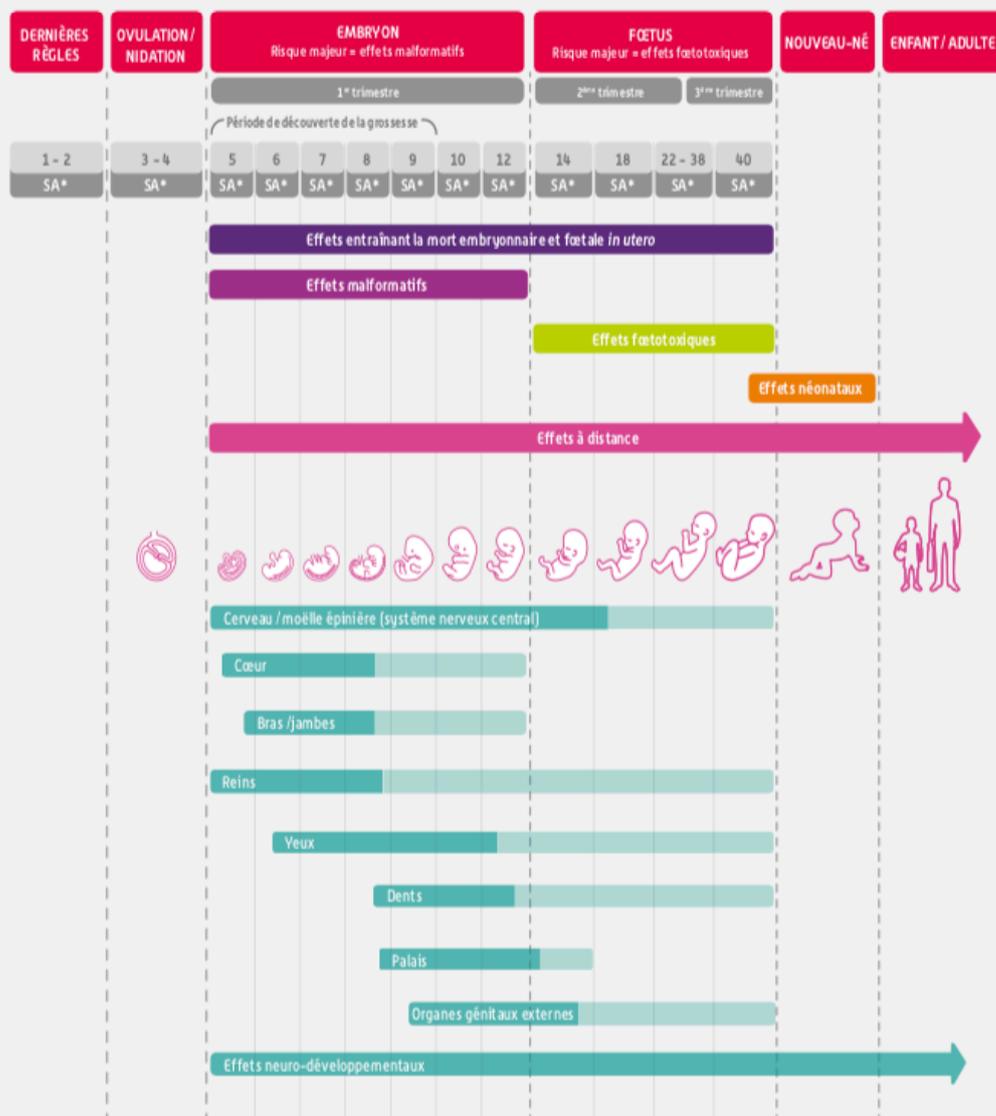
Utilisation possible au cours de la grossesse, si nécessaire.

Plus de 1000 grossesses exposées au 1^{er} trimestre sans augmentation du risque de malformation, quelles que soient les données chez l'animal.

Adapté de "Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling", European Medicines Agency (EMA/CHMP/203927/2005)

La démarche générale résumée dans le tableau ci-dessus peut faire l'objet d'exceptions, tenant compte d'autres paramètres (ex : pharmacocinétique, passage placentaire, existence d'alternatives, efficacité, etc.).

LES ÉTAPES SENSIBLES DU DÉVELOPPEMENT D'UN ENFANT



Effets malformatifs :
Survenue de malformations lors du développement intra-utérin (anomalie du cœur, bec de lièvre, défaut de formation des membres,...).

Principaux médicaments tératogènes :
rétinoides, valproate et ses dérivés, mycophénolate et thalidomide

Effets fœtotoxiques :
Effets sur la croissance et la maturation des organes (faible poids à la naissance, atteintes rénales,...).

Principaux médicaments fœtotoxiques : AINS, IEC et sartans

Effets néonataux :
Effets liés :
• au médicament lui-même,
• à la privation du médicament (syndrome de sevrage).
En cas de prise en fin de grossesse ou pendant l'accouchement.

Effets à distance :
Effets non visibles à la naissance mais détectés plus tard : troubles cognitifs, autisme, hyperactivité.

Pour certains médicaments, des effets sont possiblement observés à la seconde génération.

* Semaines d'aménorrhées

Des malformations majeures et mineures peuvent survenir

Des anomalies fonctionnelles majeures et des malformations mineures peuvent survenir

OÙ VOUS RENSEIGNER ?

- ◆ Sur la page dédiée : www.medicamentsetgrossesse.fr
- ◆ Auprès du Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez. Consultez le site Internet du Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (RFCRPV) : <https://www.rfcrpv.fr/contacter-votre-crpv/>
- ◆ Auprès du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) ou sur son site internet : www.lecrat.fr

Les CRPV et le CRAT pourront vous apporter des avis d'experts, personnalisés, sur les risques médicamenteux encourus par une femme enceinte et son bébé. N'hésitez pas à les contacter.
- ◆ Dans des ouvrages dédiés, par exemple :
 - > JONVILLE-BERA A.P. et VIAL T. Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque, Editions Elsevier Masson, 2012.
 - > SCHAEFER C., PETERS P.W.J., MILLER R.K. Drugs during pregnancy and lactation - Treatment Options and Risk Assessment, 3rd edition, Academic Press, 2014.
 - > BRIGGS G.G., FREEMAN R.K. Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk, 11th edition, Wolters Kluwer Health, 2017.
 - > FERREIRA E., MARTIN B., MORIN C. Grossesse et allaitement, Guide thérapeutique. 2^e édition, CHU Sainte Justine, Université de Montréal, 2013.

DÉCLARER LES EFFETS INDÉSIRABLES, C'EST CONTRIBUER À UNE MEILLEURE CONNAISSANCE DES MÉDICAMENTS UTILISÉS CHEZ LA FEMME ENCEINTE.

La remontée d'information relative à l'exposition des patientes enceintes aux médicaments permet d'améliorer l'évaluation du risque des médicaments au cours de la grossesse. Déclarez immédiatement tout effet indésirable (dans le cas de la grossesse : toute malformation, tout effet fœtotoxique, effet néonatal ou effet à long terme) suspecté d'être dû à un médicament au CRPV dont vous dépendez ou rendez-vous sur www.signalement-sante.gouv.fr

Ce document a été élaboré avec le Collège de la Médecine Générale.



Annexe 25 - Feuillet d'information à destination des pharmaciens

VALPROATE ET DÉRIVÉS : dispensation chez les filles et les femmes en âge de procréer et/ou leur représentant*

Les étapes clés

1 Documents obligatoires devant être présentés par la patiente

Ordonnance du spécialiste datant de moins d'un an



Formulaire annuel d'accord de soins dûment complété et signé



Le cas échéant : ordonnance de renouvellement



2 Documents à remettre à la patiente lors de la dispensation

Remettre la carte patiente



- A détacher ou à récupérer à l'intérieur de la boîte.
- Mentionner le nom de la patiente ainsi que la date de dispensation du médicament.
- S'assurer que le contenu est compris par la patiente et/ou son représentant*.
- Demander à la patiente de conserver cette carte.

Remettre la brochure d'information patiente

- S'assurer que la patiente et/ou son représentant* a reçu la brochure d'information également disponible sur le site : <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Valproate-et-derives>

3 Informations/conseils à rappeler

Rappeler la nécessité d'avoir une méthode de contraception efficace

- Rappeler la prise sans interruption pendant toute la durée du traitement et jusqu'à un mois après l'arrêt.
- Rappeler qu'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)).

En cas de suspicion ou désir de grossesse

- Conseiller à la patiente et/ou à son représentant* de **ne pas arrêter le traitement** par valproate et de contacter :
 - **Si suspicion d'une grossesse** : en urgence son médecin spécialiste.
 - **Si désir de grossesse** : immédiatement son médecin spécialiste

Rappeler la nécessité du RDV annuel avec le spécialiste

*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.

MESURES DE RÉDUCTION DES RISQUES LIÉS AU VALPROATE ET DÉRIVÉS

Pour rappel, toutes les filles et les femmes en âge de procréer traitées par valproate doivent avoir en leur possession **ces 3 documents** :



Un formulaire annuel d'accord de soins dûment complété et signé



Une brochure d'information destinée aux patientes



Une carte patiente



En outre, un **Guide pour les professionnels de santé** vous est destiné

Ces documents sont disponibles sur :

le site Internet de l'ANSM

<https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Valproate-et-derives>



QR code pour consulter et imprimer les documents

▼ 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

7000027748-01/2020

Annexe 26 - Résumé des plans de prévention des grossesses par molécule - page du valproate

PROGRAMME DE PRÉVENTION DES GROSSESSES

Principe Actif	Principe/ Nom commercial	Indication	Prescription initiale	Renouvellement	Contraception			Test de grossesse			Carnet patient	Délivrance		
					Nombre de contraception	Femme Avant de débuter le traitement	Pendant le traitement	Après l'arrêt du traitement	avant de débuter le traitement	pendant le traitement		après l'arrêt du traitement	Délais max entre prescription et délivrance	Vérification test de grossesse négatif
Valproate	Thalidomide [®]	Myélome multiple	• Hospitalière • Hématologique • Oncologue • Cancérologue	Restreint	1	1 mois	oui	1 mois	oui	7 jours	oui	7 jours	oui	• Carnet patient • Accord de soin
	• Depakine [®] • Depakine chrono [®] • Micropakine [®] • Depakzine [®]	• Epilepsie	• Neurologie • Pédiatre	Non restreint pendant 1 an	1 ou 2	-	oui	1 mois	-	-	oui	-	oui	• Accord de soin • Ordonnance du spécialiste et ordonnance de renouvellement • Remettre la carte patient • S'assurer que la patiente a la brochure patiente
	Valpromide et Divalproate de sodium	• Bipolarité	• Psychiatrie • Pédiatre											
Vismodégib	Erivedge [®]	Carcinome basocellulaire	• Hospitalière • Oncologue	Restreint	2	-	oui	2 ans	oui	2 mois	7 jours	7 jours	oui	• Carnet patient



➔ Pour vous informer sur les médicaments :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>



➔ Pour déclarer tout effet indésirable :
www.signalement-sante.gouv.fr

Annexe 27 – Discours d’Olivier BRANDICOURT sur le sujet du valproate de sodium le 10 mai 2017



Discours d’Olivier Brandicourt sur le sujet Valproate de Sodium lors de l’Assemblée Générale des actionnaires de Sanofi le 10 mai 2017

Je souhaite vous parler du sujet difficile de la Dépakine, dont vous avez largement entendu parler dans les médias.

En tant que médecin, en tant que personne tout simplement, je partage évidemment la légitime émotion que ce sujet provoque. Je comprends les questions qu’il soulève.

De toutes les épreuves de la vie, donner naissance et élever un enfant atteint d’un handicap est certainement l’une des plus dures.

Comme vous, je suis profondément touché par la détresse de ces familles. On ne peut que saluer le courage dont elles font preuve pour aider leurs enfants, et les élever au quotidien.

C’est un sujet douloureux, et je voudrais prendre le temps d’y revenir ici avec transparence et sincérité.

Je veux, je peux (et malgré tout ce qu’on peut entendre ici ou là) vous assurer que Sanofi a toujours respecté ses obligations, dans l’intérêt des patients. Le patient est au cœur de nos activités et notre métier, au quotidien, consiste à trouver des solutions pour optimiser sa prise en charge, et améliorer sa qualité de vie.

Je ne vais pas ici vous présenter en détail tous les faits, toutes les dates, tous les rapports d’expertise qui étayaient cette affirmation. Mais j’insiste ; nous avons averti :

- dès le début des années 80 sur le risque de malformations du fœtus pendant la grossesse
- et dès 2003 sur les risques neuro-développementaux.

Je rappelle que ces changements n’ont commencé à être entérinés par les autorités qu’en 2006, de manière partielle, puis en 2010, de manière plus complète.

De fait, cette affaire soulève deux problématiques particulièrement complexes.

La première, c’est celle des choix thérapeutiques auxquels il faut parfois procéder à la lumière de l’analyse, difficile, des bénéfices et des risques. En l’occurrence, comment, face à cette maladie grave, et parfois mortelle qu’est l’épilepsie, anticiper et prendre en charge une grossesse chez une femme dont les crises n’ont pu jusqu’alors être contrôlées que par le valproate de sodium, principe actif de la Dépakine.

Ce médicament a été une avancée thérapeutique majeure,

- dont l’efficacité n’a jamais été contestée,
- qui permet à des millions de personnes de vivre le plus normalement possible,
- et qui parfois reste le seul traitement agissant sur certaines des formes les plus sévères de l’épilepsie.

Le traitement d’une femme épileptique qui souhaite une grossesse (et c’est ça la grande complexité de ce dossier) peut donc devenir un dilemme entre une prise en charge effective de la maladie de la mère, et les risques pour le fœtus liés à l’épilepsie et à son traitement.

La deuxième problématique que pose le cas de la Dépakine, c'est la gestion de l'information sur le médicament. Tout médicament comporte des risques. Nos efforts quotidiens, comme ceux des médecins et des autorités de santé, consistent à définir le rapport bénéfice/risque, à la lumière des connaissances scientifiques les plus récentes.

Et le temps de la science est long, comme l'est celui des vérifications et des procédures. Elles demandent la mobilisation de toute la chaîne de santé : les autorités sanitaires indépendantes, les scientifiques, les fabricants de médicaments, les médecins, les pharmaciens, les associations de patients.

Les médicaments sont les produits les plus réglementés au monde. Et je voudrais ici insister sur un point majeur. On nous demande souvent, « Pourquoi n'avez-vous pas changé les documents d'information immédiatement puisque dès 2003, vous l'avez sollicité » ? La vérité est qu'aucun laboratoire ne peut décider seul des informations données sur ses médicaments. Avant toute modification des documents d'information pour les médecins, ou de la notice pour les patients, le laboratoire doit non seulement réunir des données scientifiques, mais les transmettre aux autorités de santé, et se conformer aux processus de contrôle de ces mêmes autorités.

Pour la Dépakine comme pour tout médicament, c'est exactement ce que nous avons fait et ce que nous continuons à faire.

Enfin, on nous interroge régulièrement sur l'indemnisation des victimes.

Et là je veux être très clair :

Sanofi a toujours assumé ses responsabilités, et fera de même en ce qui concerne Dépakine si, parmi les différents acteurs concernés, notre responsabilité venait à être retenue.

Mais encore une fois, je le redis, nous avons toujours rempli notre devoir d'information. Il s'agit là d'un problème impliquant de nombreux acteurs. La sensibilité du sujet et l'émotion légitime qui l'entourent ne doivent pas empêcher d'examiner les faits avec impartialité.

C'est à la justice d'établir la vérité.

Et je voudrais terminer en soulignant que le cas du valproate de sodium doit être l'occasion d'une forte mobilisation collective des acteurs de la santé, pour améliorer encore davantage l'information autour des médicaments.

Nous voulons continuer à tout faire pour que les patients et les patientes soient informés et protégés.

Annexe 28 - liste des spécialités à base de valproate et ses dérivés - Version mai 2015



Liste des spécialités à base de valproate et ses dérivés

Dénomination	Titulaire / exploitant
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEPAKINE 200 mg, comprimé gastro-résistant ▪ DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable ▪ DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable pour voie I.V. ▪ DEPAKINE 500 mg, comprimé gastro-résistant ▪ DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop ▪ DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée ▪ DEPAKOTE 250 mg, comprimé gastro-résistant ▪ DEPAKOTE 500 mg, comprimé gastro-résistant ▪ DEPAMIDE 300 mg, comprimé pelliculé gastro-résistant ▪ MICROPAKINE L.P. 100 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose ▪ MICROPAKINE L.P. 1000 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose ▪ MICROPAKINE L.P. 250 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose ▪ MICROPAKINE L.P. 500 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose ▪ MICROPAKINE L.P. 750 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose ▪ VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg, comprimé gastro-résistant ▪ VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg/ml, solution buvable ▪ VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 500 mg, comprimé gastro-résistant ▪ VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire SANOFI-AVENTIS France
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VALPROATE DE SODIUM BIOGARAN LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire BIOGARAN
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VALPROATE DE SODIUM AGUETTANT 400mg/4ml, solution injectable 	Laboratoire AGUETTANT
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VALPROATE DE SODIUM TEVA L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée ▪ VALPROATE DE SODIUM TEVA SANTE L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire TEVA
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VALPROATE DE SODIUM SANDOZ L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée ▪ VALPROATE DE SODIUM GNR L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire SANDOZ
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VALPROATE DE SODIUM ARROW L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée ▪ VALPROATE DE SODIUM ARROW 200mg/ml, solution buvable 	Laboratoire ARROW
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VALPROATE DE SODIUM EG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire EG LABO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VALPROATE DE SODIUM MYLAN L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire MYLAN S.A.S
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VALPROATE DE SODIUM RPG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire Ranbaxy



VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

ADAPTATION DES MESURES DE REDUCTION DES RISQUES ET DE LA COMMUNICATION PAR LES DIFFERENTES PARTIES PRENANTES DANS LE CADRE D'UN SCANDALE SANITAIRE : EXEMPLE DE LA DEPAKINE®

Résumé

La Dépakine® , nom commercial de l'acide valproïque, est un antiépileptique commercialisé en 1967 par le laboratoire SANOFI. Il s'agit d'un traitement de première intention dans la prise en charge de l'épilepsie, pathologie qui peut se révéler invalidante pour les 500 000 personnes qui en sont atteintes en France.

Bien que très efficace, il est hautement tératogène, puisqu'il a été prouvé que cette molécule expose à un risque de malformations congénitales chez les enfants exposés *in utero* de plus de 10%, ainsi que des troubles neurodéveloppementaux importants allant jusqu'à 30 à 40% des cas.

Les risques de ce médicament sont démontrés dans la littérature scientifique depuis les années 1980 et de nombreuses alertes ont été faites. Cependant, en France, il a fallu attendre 2015 pour que sa prescription et sa délivrance soient encadrées. Aujourd'hui, de nombreuses mesures de réduction des risques ont été mises en place, et la considération accordée aux risques prénataux de l'acide valproïque a évolué positivement ces dernières années, dans l'intérêt des patientes, mais ne doit pas s'arrêter là. En effet, de nombreuses femmes se voient encore exposées à l'acide valproïque et il existe un réel manque de recul afin de proposer à la patiente épileptique une stratégie thérapeutique fiable dans sa prise en charge.

L'objet de ce travail est de comprendre les adaptations des mesures de réduction du risque et de la communication qui ont pu être réalisées par les différentes parties prenantes, publiques ou privées, et leur impact grâce à une enquête terrain réalisée auprès de professionnels de santé.

TITLE

**ADAPTATION OF RISK REDUCTION MEASURES AND
COMMUNICATION BY ALL STAKEHOLDERS IN A HEALTH
SCANDAL: EXAMPLE OF DEPAKINE®**

Summary

Depakine[®], trade name for valproic acid, is an antiepileptic drug marketed in 1967 by the laboratory SANOFI. It is a first-line treatment in the management of epilepsy, a pathology that can be disabling for the 500,000 people who have it in France.

Although highly effective, it is highly teratogenic, since it has been proven that this molecule exposes a risk of congenital malformations in children exposed in utero of more than 10%, as well as significant neurodevelopmental disorders of up to 30 to 40% of cases.

The risks of this drug have been demonstrated in scientific literature since the 1980s and many alerts have been issued. However, in France, it was not until 2015 that its prescription and delivery were regulated. Today, many risk reduction measures have been put in place, and the consideration given to the prenatal risks of valproic acid has evolved positively in recent years, in the interest of patients, but must not stop here. Indeed, many women are still exposed to valproic acid and there is a real lack of perspective in order to offer the epileptic patient a reliable therapeutic strategy in her management.

The object of this work is to understand the adaptations of risk reduction measures and communication that have been carried out by the various stakeholders, public or private, and their impact thanks to a field survey carried out with health professionals.

Mots-clés

Antiépileptique, Acide valproïque, Dépakine, Tératogénicité, femme enceinte, grossesse, malformations, scandale sanitaire