

# GUIDE À DESTINATION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

## Nouvelles informations

# Valproate<sup>▼</sup>

(Dépakine<sup>®</sup>, Dépakine Chrono<sup>®</sup>, Micropakine<sup>®</sup>, Dépakote<sup>®</sup>  
ou Dépamide<sup>®</sup> et leurs génériques)

**CHEZ LES PATIENTES DE SEXE FÉMININ<sup>1</sup> 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<sup>\*\*\*</sup> 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.

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

<sup>\*\*\*</sup>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
<b>1. Informations sur les malformations congénitales et les troubles neuro-développementaux</b> .....	<b>7</b>
• Malformations congénitales .....	7
• Troubles neuro-développementaux .....	7
<b>2. Rôle des différents professionnels de santé</b> .....	<b>8</b>
• Prescripteurs spécialistes .....	8
• Médecins généralistes .....	9
• Gynécologues/obstétriciens, sages-femmes, centres de PMI et planning familial .....	10
• Pharmaciens .....	10
<b>3. Programme de prévention des grossesses</b> .....	<b>11-12</b>
<b>4. Traitement des patientes de sexe féminin par valproate</b> .....	<b>13</b>
• 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 .....	18-19
<b>5. Arrêt du valproate et/ou changement pour un autre traitement</b> .....	<b>20-21</b>
• Patientes présentant un trouble bipolaire .....	20
• Patientes épileptiques .....	20-21

# 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 majeures dans environ 11% des cas
- o Un risque de troubles neuro-développementaux 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)).

\* 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. Expliquez à votre patiente, et/ son représentant\* que l'utilisation d'une contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée du traitement et jusqu'à un mois après l'arrêt du 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 a /ont signé le formulaire annuel d'accord de soins (conserver ce document dans le dossier médical, remettre une copie à la patiente et transmettre une copie au médecin traitant)
7. Dites à votre patiente et/ou à son représentant\* de vous contacter en urgence et de ne surtout pas arrêter le traitement par valproate d'elle-même si elle pense qu'elle pourrait être enceinte ou qu'elle débute une grossesse.

## Femmes en âge de procréer n'envisageant pas une grossesse

1. Le traitement par valproate doit être réévalué régulièrement (au moins 1 fois par an) par un médecin spécialiste, le renouvellement peut être effectué par un médecin généraliste pendant 1 an.
2. Rappelez à la patiente et/ou son représentant\* lors de chaque consultation les risques associés au valproate lorsqu' il est utilisé pendant la grossesse.
3. Rappelez à votre patiente et/ou son représentant\* lors de chaque consultation que l'utilisation d'une contraception efficace sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate est obligatoire et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement.
4. Il est recommandé de réaliser un test de grossesse à intervalles réguliers pendant le traitement (un test de grossesse est recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL)).
5. Assurez-vous que votre patiente et/ou son représentant\* a/ont compris les risques associés au valproate lorsqu'il est pris pendant la grossesse, a/ont reçu la brochure d'information et 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.

## Femmes présentant une grossesse non planifiée

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

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

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

## PHARMACIENS\*\*

1. Assurez-vous que la patiente, et/ou son représentant\*, a/ont reçu la 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.

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

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

# 1. INFORMATIONS SUR LES MALFORMATIONS CONGÉNITALES ET LES TROUBLES NEURO-DÉVELOPPEMENTAUX

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

Une méta-analyse (incluant des registres et des études de cohorte) a montré qu'environ 11%<sup>[1]</sup> des enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse avaient des malformations congénitales majeures. Ceci est supérieur au risque de malformations majeures rencontré dans la population générale (environ 2 à 3 %). Le risque de malformations congénitales majeures chez les enfants exposés *in utero* à une polythérapie d'antiépileptiques incluant le valproate est plus élevé que celui lié à une polythérapie d'antiépileptiques sans le valproate. Ce risque est dose-dépendant lors d'une monothérapie avec le valproate. Les données disponibles suggèrent qu'il est dose-dépendant lors d'une polythérapie avec le valproate. Cependant, aucune dose seuil excluant ce risque n'a pu être déterminée.

Les malformations le plus souvent rencontrées incluent les anomalies du tube neural, des dysmorphies faciales, des fentes labiales et palatines, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales et 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<sup>[2]</sup>.
- des malformations oculaires (notamment des colobomes et une microphthalmie) qui ont été rapportées conjointement à d'autres malformations congénitales. Ces malformations oculaires peuvent affecter la capacité visuelle.

## 2. TROUBLES NEURODEVELOPPEMENTAUX

Les données ont montré que l'exposition *in utero* au valproate entraîne un risque accru de présenter des troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés. Le risque de troubles neuro-développementaux (y compris l'autisme) semble dose-dépendant lorsque le valproate est utilisé en monothérapie mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose excluant ce risque.

Lorsque le valproate est administré en polythérapie avec d'autres médicaments antiépileptiques pendant la grossesse, les risques de troubles neuro-développementaux chez l'enfant ont également été significativement augmentés par rapport à ceux de la population générale ou ceux nés de mères épileptiques non traitées.

La période à risque de ces effets est incertaine et la possibilité d'un risque pendant toute la grossesse ne peut être exclue.

Lorsque le valproate est administré en monothérapie, des études<sup>[3-6]</sup> 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.

\* 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 quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (âgés de 6 ans) exposés *in utero* au valproate était en moyenne 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres médicaments antiépileptiques<sup>[7]</sup>. 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<sup>[8]</sup>.

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)<sup>[8]</sup> (environ 1,5 fois plus fréquent) par rapport à la population non exposée de l'étude<sup>[9]</sup>.

## 2. RÔLE DES DIFFÉRENTS PROFESSIONNELS DE SANTÉ\*\*

### MEDECIN PRESCRIPTEUR SPÉCIALISTE (neurologue, psychiatre ou pédiatre) :

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

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

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

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

Nouvelles patientes	Patientes déjà traitées
<ul style="list-style-type: none"><li>• Etablit le diagnostic</li><li>• 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).</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Réévalue la nécessité du traitement au moins une fois par an.</li><li>• 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).</li></ul>

\* 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.

- 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 :
  - 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](http://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 :
  - 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.

#### En cas de grossesse au cours du traitement par valproate

- 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.

## MÉDECIN GÉNÉRALISTE :

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

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

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

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

#### Diagnostic et prise en charge :

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

\* 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 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\*.
- Prodiges des conseils sur la contraception efficace et la prévention des grossesses :
  - o S'assure de l'utilisation d'une contraception efficace et de sa poursuite pendant tout le traitement (et jusqu'à 1 mois après la fin du traitement).
  - o Rappelle la nécessité de consulter un spécialiste avant d'arrêter sa contraception ;
  - o Rappelle la nécessité de réaliser un test de grossesse dès qu'elle a le moindre doute. Il est recommandé de faire un test de grossesse à intervalles réguliers pendant le traitement (test de grossesse recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL)).
- Fournit ou s'assure que la patiente 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](http://www.ansm.sante.fr/Traitement-par-Valproate)

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

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

## **PHARMACIEN**

- S'assure que la patiente, et/ou son représentant\*, présente :
  - o l'ordonnance d'un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre).
  - o le Formulaire d'accord de soins.
- S'assure 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.sante.fr/Traitement-par-Valproate](http://www.ansm.sante.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).

\* 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.

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

### 3. PROGRAMME DE PRÉVENTION DES GROSSESSES

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

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

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

#### Conditions du programme de prévention des grossesses

Le prescripteur doit s'assurer que :

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

\* 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.

en cas de grossesse;

- la patiente, et/ou son représentant\*, a/ont reçu la brochure d'information patiente;
- la patiente, et/ou son représentant\*, a/ont reconnu avoir compris les risques et précautions nécessaires associés à l'utilisation du valproate (Formulaire annuel d'accord de soins).

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

**\*\* Contraception :**

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

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

## 4. TRAITEMENT DES PATIENTES DE SEXE FÉMININ PAR VALPROATE

### A. PATIENTE DE SEXE FÉMININ - PREMIÈRE PRESCRIPTION

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

#### Pour le médecin spécialiste :

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

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

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

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

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

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

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

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

- Donnez un exemplaire de la brochure 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 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/ 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 : [www.ansm.sante.fr/Traitement-par-Valproate](http://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/son représentant\*, en comprend/hent 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](http://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.

### 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<sup>[10]</sup>.
- 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:
  - 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/ 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](http://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).

## D. EN CAS DE DÉCOUVERTE D'UNE GROSSESSE

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

#### 1. Demandez à votre patiente et/ou à son représentant\*, de consulter en urgence le médecin spécialiste de sa maladie dès qu'elle est enceinte ou pense l'être.

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

### Pour le médecin spécialiste

#### 1. Organisez une consultation en urgence avec votre patiente et/ou son représentant\* pour réévaluer son traitement.

#### 2. Expliquez pourquoi elle doit continuer son traitement jusqu'à la consultation.

- À moins que vous ne soyez en mesure de lui donner d'autres conseils sur la base de votre évaluation de la situation.

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

### 3. Organisez l'arrêt du valproate :

- Lisez la section 5 de ce Guide sur le changement de traitement ou l'arrêt du valproate.

### 4. Assurez-vous que votre patiente et/ou son représentant\* a/ont pleinement compris les risques associés au valproate :

- Ré-expliquez les risques et donnez des conseils supplémentaires afin d'aider la patiente à prendre une décision éclairée concernant son projet familial,
- Orientez la patiente, et/ou son représentant\* vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour une évaluation et des conseils concernant la grossesse exposée.

### 5. Prévenez le gynécologue-obstétricien afin de mettre en place une surveillance prénatale spécialisée :

- Orientez la patiente, et/ou son représentant\* vers :
  - o un spécialiste en matière de suivi des grossesses.
  - o un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour une évaluation et des conseils concernant la grossesse exposée.
- Ceci a pour but de mettre en place un suivi gynéco-obstétrical spécialisé dès le début de la grossesse afin de dépister au mieux les malformations fœtales (échographie supplémentaire à 18 semaines d'aménorrhée).
  - o Au premier trimestre de la grossesse, la surveillance prénatale sera orientée sur le tube neural, le cœur, la face, le crâne, les reins, les organes génitaux et le squelette.
  - o Après le premier trimestre, la surveillance prénatale sera orientée sur le crâne.
- Prévoyez un suivi spécifique à long terme de l'enfant après la naissance

### 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 :
  - 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/ 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.

\* 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.

- 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](http://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).

## 5. CHANGEMENT POUR UN AUTRE TRAITEMENT OU ARRÊT DU VALPROATE

### Patientes atteintes d'un trouble bipolaire

#### Le valproate est contre-indiqué :

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

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

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

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

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

« 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. »<sup>[12]</sup>

### Patientes épileptiques

#### Le valproate est contre-indiqué

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

\* 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.

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) :

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

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

- Il n'existe aucun seuil posologique jugé sans risque. Cependant, le risque de malformations congénitales et de troubles du développement est plus élevé à des doses élevées.
- Utilisez la dose efficace la plus faible et fractionnez la dose quotidienne de valproate en plusieurs petites doses à prendre tout au long de la journée.
- L'utilisation d'une formulation à libération prolongée peut être préférable aux autres formulations de traitement afin d'éviter les pics de concentrations plasmatiques du valproate.
- Toutes les patientes exposées au valproate pendant leur grossesse doivent être 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.

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

# RÉFÉRENCES

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

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

## INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

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

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

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

\* 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.

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 <a href="https://www.laboratoire-arrow.com/">https://www.laboratoire-arrow.com/</a> (Rubrique Information sécurité produits)
VALPROATE DE SODIUM EG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	EG LABO Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 01 46 94 86 86 <a href="http://www.eglabo.fr">www.eglabo.fr</a> (Rubrique : Nos produits de santé)
VALPROATE DE SODIUM VIATRIS L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée DIVALCOTE Gé 250 mg, 500 mg, comprimé gastro-résistant	Viatrix santé Information médicale Tél : 0800 12 35 50 <a href="https://www.viatrix.fr/">https://www.viatrix.fr/</a> (Rubrique Information de sécurité)

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](http://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 <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

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