

Mars 2024

Information importante relative à la sécurité

DHPC – Valproate (Depakine[®], Depakine[®] Chrono, Valproate Chrono Sanofi[®], Valproat Chrono Desitin[®], Orfiril[®]/-long, Orfiril[®], Valproat Sandoz[®], Convulex[®])

Valproate: Risque potentiel pour les enfants nés de pères traités par valproate - Nouvelles mesures concernant le risque potentiel de troubles neuro-développementaux (TND) chez les enfants nés de pères traités par valproate par rapport aux enfants nés de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam

Cher professionnel de santé,

Cette lettre vous est envoyée, en accord avec Swissmedic, afin de vous informer de nouvelles mesures visant à alerter sur le risque potentiel accru de troubles neuro-développementaux chez les enfants nés de pères traités par valproate dans les trois mois avant et/ou au moment de la conception par rapport aux enfants nés de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam.

Résumé

- **Les résultats d'une étude observationnelle rétrospective (EUPAS34201) menée à partir de registres (bases de données) dans 3 pays d'Europe du Nord (Danemark, Suède et Norvège) indiquent un risque accru de troubles neuro-développementaux (TND) chez les enfants (de 0 à 11 ans) nés de pères traités par valproate dans les trois mois avant et/ou au moment de la conception par rapport aux enfants nés de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam.**

Les résultats sont les suivants :

- **Le risque cumulé de TND ajusté était compris entre 4,0% et 5,6% dans le groupe d'enfants nés de pères traités par valproate, et entre 2,3% et 3,2% dans le groupe composite d'enfants nés de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam en monothérapie.**
- **Le hazard ratio (HR) ajusté poolé pour l'ensemble des TND, obtenu à partir de la méta-analyse de l'ensemble des données, était de 1,50 (IC à 95%: 1,09-2,07).**
- **En raison des limites de l'étude, il n'est pas possible de déterminer lequel des sous-types de TND étudiés (trouble du spectre autistique, déficit intellectuel, troubles de la communication, trouble du déficit de l'attention/hyperactivité, troubles du mouvement) contribue au risque global accru de TND.**
- **Il n'existe pas de données sur le risque potentiel chez les enfants conçus par des pères ayant arrêté le valproate plus de trois mois avant la conception (délai permettant une nouvelle spermatogenèse complète sans exposition au valproate).**

- **Malgré les limites de l'étude, à titre de précaution, le médecin prescripteur doit, à l'initiation du traitement et à chaque réévaluation (au minimum une fois par année):**
 - **informer les patients de sexe masculin (et/ou leurs représentants légaux)**
 - **du risque potentiel de TND chez leur enfant,**
 - **de la nécessité, pour eux et leurs partenaires de sexe féminin, d'utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement de valproate et pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement,**
 - **de la contraindication au don de sperme pendant toute la durée du traitement de valproate et pendant les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement,**
 - **de la nécessité de consulter un médecin dès qu'ils envisagent de concevoir un enfant, avant d'arrêter la contraception, afin de discuter des options thérapeutiques alternatives avant la conception,**
 - **de consulter rapidement leurs médecins respectifs, eux ainsi que leur partenaire, en cas de grossesse conçue sous traitement paternel de valproate ou pendant les 3 mois qui ont suivi son arrêt, pour évaluation et conseil,**
 - **de la nécessité d'une réévaluation régulière (au moins une fois par an) de leur traitement par un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie ou des troubles bipolaires, afin de discuter de la possibilité d'options thérapeutiques alternatives.**
 - **fournir aux patients de sexe masculin (et/ou leurs représentants légaux) la nouvelle « Brochure patient destinée aux patients de sexe masculin aptes à procréer »,**
 - **compléter et faire signer au patient (et/ou son représentant légal) un nouveau « Formulaire annuel d'accord de soins pour les patients de sexe masculin aptes à procréer ».**
- **Par ailleurs, les pharmaciens (ou les médecins s'ils dispensent le médicament) doivent s'assurer que :**
 - **la carte patient est fournie chaque fois que le valproate est dispensé et que le patient (et/ou son représentant légal) en comprend le contenu**
 - **les messages de sécurité d'emploi, y compris la nécessité d'une contraception efficace sont renforcés**
 - **le patient (et/ou son représentant légal) est informé de ne pas arrêter le valproate et de contacter son médecin spécialiste immédiatement en cas de planification d'une grossesse.**
- **L'information professionnelle, la notice destinée aux patients ainsi que le matériel éducationnel des médicaments comprenant du valproate sont modifiés en conséquence afin de prendre connaissance des risques et comprendre les mesures de précaution.**

Informations contextuelles

Le valproate et les substances apparentées sont enregistrées pour le traitement de l'épilepsie et/ou du

trouble bipolaire.

En 2018, l'EMA a demandé aux laboratoires pharmaceutiques commercialisant des médicaments contenant du valproate ou des substances apparentées de mener une étude dont l'objectif primaire était d'évaluer les risques neuro-développementaux chez les enfants dont le père avait été traité par valproate ou un de ses dérivés, avant la conception ou dans les trois mois avant la conception.

L'étude observationnelle rétrospective a été menée à partir de registres (bases de données) dans 3 pays d'Europe du Nord (Danemark, Suède et Norvège). Une cohorte d'enfants exposés par l'intermédiaire du père au valproate a été comparée à une cohorte d'enfants exposés par l'intermédiaire du père à la lamotrigine ou au lévétiracétam. Le critère d'évaluation primaire était les TND (critère d'évaluation composite comprenant le trouble du spectre autistique, le déficit intellectuel, les troubles de la communication, le trouble du déficit de l'attention/hyperactivité, les troubles du mouvement) chez les enfants jusqu'à l'âge de 12 ans.

- Le risque cumulé de TND ajusté était compris entre 4,0% et 5,6% dans le groupe d'enfants nés de pères traités par valproate, et entre 2,3% et 3,2% dans le groupe composite d'enfants nés de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam en monothérapie. Le hazard ratio (HR) ajusté poolé pour l'ensemble des TND, obtenu à partir de la méta-analyse de l'ensemble des données, était de 1,50 (IC à 95%: 1,09-2,07).
- En raison des limites de l'étude, il n'est pas possible de déterminer lequel des sous-types de TND étudiés (trouble du spectre autistique, déficit intellectuel, troubles de la communication, trouble du déficit de l'attention/hyperactivité, troubles du mouvement) contribue au risque global accru de TND.
- Il n'existe pas de données sur ce risque potentiel chez les enfants conçus par des pères ayant arrêté le valproate plus de trois mois avant la conception (notamment pour permettre une nouvelle spermatogenèse complète sans exposition au valproate).

Mesures et instructions / recommandations à l'attention des professionnels de santé

Malgré les limites de l'étude, à titre de précaution, le médecin prescripteur doit informer les patients de sexe masculin (et/ou leurs représentants légaux) à l'initiation du traitement et lors de chaque réévaluation annuelle :

- de ce risque potentiel,
- de la nécessité d'une contraception efficace, y compris pour la partenaire, pendant toute la durée du traitement de valproate et les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement,
- de la contreindication au don de sperme pendant toute la durée du traitement de valproate et les 3 mois qui suivent l'arrêt du traitement,
- de la nécessité de consulter leur médecin dès qu'ils envisagent de concevoir un enfant avant l'arrêt de la contraception pour discuter des alternatives thérapeutiques,
- de contacter rapidement leurs médecins respectifs, lui ainsi que sa partenaire, en cas de grossesse conçue, s'il était traité par valproate au cours des 3 mois avant ou pendant la conception, afin d'obtenir des conseils.

Le prescripteur doit également, à l'initiation du traitement et lors de chaque réévaluation annuelle :

- fournir aux patients de sexe masculin (et/ou leurs représentants légaux) la nouvelle « Brochure patient destinée aux patients de sexe masculin aptes à procréer »,
- compléter et faire signer aux patients de sexe masculin (et/ou leurs représentants légaux) un

nouveau « Formulaire annuel d'accord de soins pour les patients de sexe masculin aptes à procréer ».

Par ailleurs, les pharmaciens (ou les médecins s'ils dispensent le médicament) doivent s'assurer que :

- la carte patient est fournie chaque fois que le valproate est dispensé et que le patient (et/ou son représentant légal) en comprend le contenu,
 - les messages de sécurité d'emploi, y compris la nécessité d'une contraception efficace sont renforcés,
 - le patient (et/ou son représentant légal) est informé de ne pas arrêter le valproate et de contacter son médecin spécialiste immédiatement en cas de planification d'une grossesse.
- Il est recommandé d'utiliser le matériel éducationnel, afin d'informer les patients de sexe masculin sur ce risque potentiel et de fournir des recommandations sur l'utilisation du valproate chez les patients de sexe masculin aptes à procréer. Ce matériel éducationnel pour les patients de sexe masculin contient les documents suivants :
 - Brochure d'information sur le valproate destinée aux patients de sexe masculin aptes à procréer
 - Guide à l'intention des professionnels de santé étendu afin d'intégrer les informations relatives aux patients de sexe masculin
 - Formulaire annuel d'accord de soins destiné aux patients de sexe masculin aptes à procréer
 - Carte patient étendue afin d'intégrer les informations relatives aux patients de sexe masculin

Annnonce des effets indésirables

Pour le signalement de tout effet indésirable d'un médicament (EI), Swissmedic recommande aux personnes concernées d'utiliser le système électronique EIViS, qui est l'outil de déclaration d'effets indésirables. Toutes les informations nécessaires sont disponibles sur www.swissmedic.ch.

Interlocuteurs

<i>Médicament</i>	<i>Tit. de l'AMM</i>	<i>No Tél.</i>	<i>E-Mail</i>
Depakine® Depakine® Chrono Valproate Chrono Sanofi®	sanofi-aventis (suisse) sa, Vernier	+41 (0)58 440 21 00	medinfo.de@sanofi.com
Valproat Chrono Desitin® Orfiril® Orfiril®/-long	Desitin Pharma GmbH, Liestal	+41 (0)61 926 60 10	info@desitin.ch
Valproat Sandoz®	Sandoz Pharmaceuticals AG, Risch	+41 (0)41 763 74 11	info.switzerland@sandoz.com
Convulex®	axapharm ag, Baar	+41 (0)41 766 83 88	zulassung@axapharm.ch

Pièces jointes

Les nouveaux matériels éducationnels sont disponibles auprès des titulaires de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant du valproate et sur le site de Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrique DHPC/HCP).

Les Informations professionnelles et Informations destinées aux patients sont disponibles sur swissmedicinfor.ch.