



Matériel d'information exigé
par l'autorité compétente

GUIDE À L'INTENTION DES PROFESSIONNELS DE SANTE

qui prennent en charge des patients de sexe féminin et masculin traités par valproate*

GUIDE
VALPROATE

Guide d'utilisation
du valproate conformément
au programme de prévention
de la grossesse

Informations sur les risques de la prise de valproate*
(Depakine®, Depakine® Chrono, Valproate Chrono Sanofi®, Orfiril®, Orfiril®/-long,
Valproat Chrono Desitin®, Valproat Sandoz®, Convulex®)

**VEUILLEZ LIRE CE GUIDE ATTENTIVEMENT AVANT TOUTE PRESCRIPTION DE
VALPROATE AUX FILLES (DE TOUT ÂGE) ET AUX FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER
ET AUX PATIENTS DE SEXE MASCULIN APTES À PROCRÉER.**

Ce document est diffusé par les entreprises commercialisant des médicaments à base de valproate, en accord avec Swissmedic. Des informations sur l'utilisation du valproate peuvent également être consultées en ligne sur www.swissmedicin.ch.

Les matériels éducationnels sont disponibles sur le site de Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrique DHPC/HCP) ainsi que sur les sites des entreprises.

Il est recommandé que les femmes enceintes prenant du valproate soient inscrites dans un registre recensant l'utilisation des médicaments antiépileptiques pendant la grossesse, ou tout autre système similaire de collecte de données au niveau national.

Ce matériel d'information a été exigé par Swissmedic au titre de mesure de réduction des risques. Il doit garantir que les patientes et patients et/ou les proches et/ou le personnel soignant connaissent et prennent en compte les exigences particulières en matière de sécurité relatives à Depakine, Depakine Chrono, Valproate Chrono Sanofi, Orfiril, Orfiril-long, Valproate Chrono Desitin, Valproate Sandoz, Convulex. La responsabilité juridique du matériel d'information incombe à sanofi-aventis (suisse) sa.

* «Valproate» est un terme générique comprenant l'acide valproïque, le valproate sodique, le valproate semisodique, le valproate de magnésium et le valpromide.

TABLE DES MATIÈRES

Objectif de ce guide destiné aux professionnels de santé

JEUNES FILLES ET FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER

► **1** Que devez-vous savoir/faire au sujet des conditions de prescription du valproate chez les patientes de sexe féminin, jeunes filles et adolescentes comprises ?...4-6

► **2** Quel est votre rôle dans la gestion, le traitement ou la prise en charge de ?..... 7-20

○ Jeunes filles/femmes en âge de procréer atteintes d'épilepsie, si vous êtes :

- Médecin spécialiste 7-9
- Médecin généraliste..... 10-11

○ Femmes en âge de procréer atteintes de troubles bipolaires, si vous êtes :

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

○ Jeunes filles/femmes en âge de procréer, si vous êtes :

- Gynécologue-obstétricien, sage-femme, infirmière .. 16-17
- Pharmacien 18-19

► **3** Quels sont les risques associés au valproate s'il est pris pendant la grossesse ? 20-23

○ Malformations congénitales

○ Troubles neuro-développementaux

○ Poids inférieur à la naissance pour l'âge gestationnel

PATIENTS DE SEXE MASCULIN APTES À PROCRÉER

► **1** Ce que vous devez savoir sur le risque potentiel pour les enfants nés de pères traités par valproate dans les 3 mois avant et/ou au moment de la conception 24

► **2** Quel est votre rôle dans la gestion, le traitement ou la prise en charge des patients de sexe masculin aptes à procréer atteints d'épilepsie ou de trouble bipolaire, si vous êtes :

- Médecin spécialiste 25
- Médecin généraliste..... 25
- Pharmacien 25

TB : troubles bipolaires; PS : professionnel de santé; TND : troubles neuro-développementaux;
FAP : femmes en âge de procréer

Objectif de ce guide destiné aux professionnels de santé

L'utilisation du valproate pendant la grossesse est nocive pour l'enfant à naître. Les enfants exposés *in utero* au valproate présentent un risque plus élevé de :

- Malformations congénitales,
- Troubles neuro-développementaux,
- Poids inférieur à la naissance pour l'âge gestationnel.

Il existe un risque potentiel accru de troubles neuro-développementaux chez les enfants dont les pères ont été traités par valproate dans les 3 mois avant et/ou au moment de la conception.

Du matériel éducatif sur le valproate a été développé spécifiquement à l'intention des médecins ainsi qu'aux patients de sexe féminin et masculin traités par valproate.

Ces outils comprennent :

- Ce guide à l'intention des professionnels de santé
- 2 formulaires annuels d'accord de soins (patients de sexe féminin et masculin)
- 2 Brochures destinées aux patients (patients de sexe féminin et masculin)
- Une carte patient

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

- Les conditions de prescription chez les jeunes filles, les femmes en âge de procréer et les patients de sexe masculin aptes à procréer,
- Les risques tératogènes, neuro-développementaux et de poids inférieur à la naissance pour l'âge gestationnel associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- Le risque potentiel de troubles neuro-développementaux associés à la prise de valproate dans les 3 mois avant la conception chez les patients de sexe masculin aptes à procréer.
- Les mesures nécessaires pour minimiser les risques.

Les professionnels de santé ciblés par ce guide comprennent :

- Médecins spécialistes,
- Médecins généralistes,
- Gynécologues/obstétriciens, sage-femmes, membres du personnel infirmier,
- Pharmaciens

Pour les patients mineurs ou n'ayant pas la capacité de prendre une décision éclairée, fournissez les informations à leurs parents/représentants légaux/aidants et assurez-vous qu'ils les comprennent clairement.

Veillez lire la version la plus récente de l'information professionnelle avant de prescrire le valproate.

1

Que devez-vous savoir/faire au sujet des conditions de prescription du valproate chez les patientes de sexe féminin, jeunes filles et adolescentes comprises ?

- Le traitement par valproate doit être initié et supervisé par un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie ou des troubles bipolaires.
- Il ne doit pas être utilisé chez les jeunes filles/adolescentes et les femmes en âge de procréer, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres alternatives médicamenteuses.
- Il doit être prescrit et dispensé conformément au programme de prévention de la grossesse du valproate.

	Elle est atteinte de	
	Épilepsie	Troubles bipolaires
Elle est en âge de procréer Épilepsie : des premières règles à la ménopause TB : femmes adultes	<p>Vous ne devez PAS prescrire de valproate <u>sauf</u> si les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies</p>	
Elle est enceinte	<p>Vous ne devez PAS prescrire de valproate <u>sauf</u> si aucune alternative thérapeutique n'est appropriée.</p>	<p>⚠ Vous ne devez PAS prescrire de valproate</p>

Aperçu des conditions du programme de prévention de la grossesse (pour plus de détails, lisez l'information professionnelle)

- Évaluer le risque de survenue d'une grossesse des patientes,
- expliquer les risques de malformations congénitales, de troubles neuro-développementaux et de poids inférieur à la naissance pour l'âge gestationnel,
- effectuer un test de grossesse avant de le début du traitement et pendant le traitement, à la demande,
- conseiller sur la nécessité d'une contraception efficace tout au long du traitement,
- expliquer la nécessité de planifier une grossesse,
- expliquer la nécessité de consulter en urgence son médecin en cas de grossesse,
- comprendre la nécessité que le médecin spécialiste réévalue régulièrement (au moins chaque année) le traitement,
- fournir la brochure d'information patiente,
- compléter le formulaire annuel d'accord de soins avec la patiente, lors de l'instauration du traitement et de l'examen annuel.

Ces mesures concernent également les femmes qui ne sont pas actuellement sexuellement actives, sauf si le prescripteur considère qu'il existe des raisons convaincantes d'indiquer qu'il n'y a pas de risque de grossesse.

Ce que vous devez faire si vous suivez une jeune fille/adolescente traitée par valproate

- Lui expliquer ou expliquer à ses parents/représentants légaux (selon l'âge) les risques de malformations congénitales, de troubles neuro-développementaux et de poids inférieur à la naissance pour l'âge gestationnel.
- Lui expliquer ou expliquer à ses parents/représentants légaux l'importance de contacter un médecin spécialiste, une fois qu'elle a ses premières règles.
- Réévaluer la nécessité d'un traitement par valproate au moins une fois par an et envisager d'autres options thérapeutiques, dès qu'elle a eu ses premières règles.
- Évaluer toutes les options de passage à un traitement alternatif avant qu'elle n'atteigne l'âge adulte.

2

Quel est votre rôle ?

Médecin spécialiste - Épilepsie

Médecin généraliste - Épilepsie

Médecin spécialiste - Troubles bipolaires

Médecin généraliste - Troubles bipolaires

Gynécologue/Obstétricien/Infirmière/
Sage-femme

Pharmacien

MÉDECINS SPÉCIALISTES prescrivants du valproate aux jeunes filles et aux femmes en âge de procréer atteintes d'ÉPILEPSIE

Prescription INITIALE de valproate

Uniquement si :

- les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés
- le test de grossesse est négatif (pour les FAP)

RENOUVELLEMENT du valproate

SANS PLANIFICATION
de grossesse

Réévaluer le traitement
au moins chaque année

Expliquer/rappeler et s'assurer que la patiente comprenne

- I. Les risques de malformations congénitales, de troubles neuro-développementaux et de poids inférieur à la naissance pour l'âge gestationnel chez les enfants exposés *in utero*
- II. L'utilisation obligatoire d'une **contraception efficace** (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant, ou 2 méthodes de contraception complémentaires, incluant une méthode barrière)
 - même en cas d'aménorrhée
 - sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate
 - quel que soit le statut d'activité sexuelle
 - orienter au besoin vers un centre de planning familial pour des conseils de contraception
- III. La **nécessité de :**
 - passer un test de grossesse si nécessaire pendant le traitement
 - **planifier** une grossesse
 - **réévaluer** le traitement de l'épilepsie avec vous **chaque année**

Remplir et signer le formulaire annuel d'accord des soins lors de l'instauration du traitement et à chaque visite annuelle. Fournir la brochure patiente

Spécifique aux jeunes filles

- I. Expliquer les risques de malformations congénitales, de troubles neuro-développementaux et de poids inférieur à la naissance pour l'âge gestationnel aux parents/représentants (et aux enfants selon leur âge)
- II. Expliquer aux parents/représentants (et aux enfants en fonction de leur âge) l'importance de contacter le médecin spécialiste une fois qu'une enfant de sexe féminin sous valproate a ses premières règles
- III. Évaluer le moment le plus approprié pour donner des conseils sur la contraception
- IV. Réévaluer la nécessité d'un traitement par valproate au moins chaque année
- V. S'efforcer de passer à un traitement alternatif, avant que les filles n'atteignent l'âge adulte

Expliquer que si elle pense être enceinte ou tombe enceinte, **elle ne doit pas arrêter le valproate et doit vous contacter immédiatement.**

POUR TOUTES LES PATIENTES : remplir et signer le **formulaire annuel d'accord de soins** (en 2 exemplaires) lors de l'instauration du traitement et chaque année; remettre la **brochure patiente** et en discuter

prescription chez les femmes

PLANIFICATION d'une grossesse

GROSSESSE non planifiée

En cas d'épilepsie, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas de traitement alternatif approprié

Expliquer que la contraception ne doit être arrêtée qu'après l'arrêt complet du valproate

La patiente ne doit pas arrêter de prendre le valproate et doit vous consulter en urgence

- I. Informer la patiente et son partenaire à propos des risques
 - pour l'enfant à naître exposé au valproate *in utero*
 - de crises non traitées pendant la grossesse
- II. Expliquer la nécessité de passer à un traitement alternatif, le cas échéant, et que cela prend du temps :
 - le nouveau médicament est progressivement introduit en addition au valproate - jusqu'à 6 semaines pour atteindre une dose efficace
 - puis arrêter progressivement le valproate sur des semaines et des mois - en général 2-3 mois
- III. Si une crise survient pendant la période de sevrage du valproate, maintenir la dose minimale requise

Remplir et signer le formulaire annuel d'accord de soins lors de l'instauration du traitement et à chaque visite annuelle. Fournir la brochure patiente

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

Le valproate doit être prescrit de préférence :

- en monothérapie
- à la dose minimale efficace la plus faible, avec une dose quotidienne divisée en plusieurs petites doses
- avec des formes à libération prolongée

Diriger votre patiente et son partenaire vers :

- une gynécologue/obstétricienne/sage-femme
- un médecin spécialiste expérimenté en tératologie pour commencer un suivi approprié de la grossesse (y compris un suivi prénatal pour détecter la survenue possible de malformations du tube neural ou d'autres malformations)

MÉDECINS GÉNÉRALISTES suivant des jeunes filles et des femmes en âge de procréer atteintes d'ÉPILEPSIE et prenant du valproate

Si elle...

NE PLANIFIE PAS une grossesse

À chaque visite...

▶ Expliquer/rappeler et s'assurer que la patiente comprenne

- I. Les risques de malformations congénitales, de troubles neuro-développementaux et de poids inférieur à la naissance pour l'âge gestationnel chez les enfants exposés *in utero*
- II. L'utilisation obligatoire d'une **contraception efficace** (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant, ou 2 méthodes de contraception complémentaires, incluant une méthode barrière)
 - même en cas d'aménorrhée
 - sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate
 - quel que soit le statut d'activité sexuelle
- III. La **nécessité de** :
 - passer un test de grossesse si nécessaire pendant le traitement
 - **planifier** une grossesse
 - **réévaluer** le traitement de l'épilepsie avec son **médecin spécialiste chaque année**

▶ Fournir la brochure patiente

▶ Spécifique aux jeunes filles

- I. Expliquer les risques de malformations congénitales, de troubles neuro-développementaux et de poids inférieur à la naissance pour l'âge gestationnel aux parents/représentants légaux (et aux enfants selon leur âge)
- II. Expliquer aux parents/représentants légaux (et aux enfants en fonction de leur âge) l'importance de contacter le médecin spécialiste une fois qu'une fille prenant du valproate a ses premières règles, pour envisager un autre traitement
- III. Évaluer le moment le plus approprié pour donner des conseils sur la contraception

⚠ Expliquer que si elle pense être enceinte ou tombe enceinte, **elle ne doit pas arrêter le valproate et doit contacter immédiatement son médecin spécialiste.**

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

Si elle...

PLANIFIE une grossesse

Si elle a...

une **GROSSESSE** non planifiée

En cas d'épilepsie, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas de traitement alternatif approprié

Expliquer que la contraception ne doit être arrêtée qu'après l'arrêt complet du valproate

La patiente ne doit pas arrêter le valproate et doit consulter son spécialiste en urgence

- ▶ I. **Informez la patiente et son partenaire à propos des risques**
 - pour l'enfant à naître exposé au valproate *in utero*
 - de crises non traitées pendant la grossesse
- II. **Dirigez rapidement la patiente vers son médecin spécialiste** pour passer à un autre traitement si cela est approprié
- III. **Dites à votre patiente de continuer à prendre le valproate jusqu'à la date du rendez-vous avec son spécialiste**

▶ Fournir la brochure patiente

Dirigez votre patiente et son partenaire vers :

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

MÉDECINS SPÉCIALISTES prescrivants du valproate aux femmes en âge de procréer atteintes de TROUBLES BIPOLAIRES

Prescription INITIALE de valproate

- Uniquement si :
- les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés
 - le test de grossesse est négatif

RENOUVELLEMENT du valproate

SANS PLANIFICATION de grossesse

Réévaluer le traitement
au moins chaque année

Expliquer/rappeler et s'assurer que la patiente comprenne

- I. Les risques de malformations congénitales, de troubles neuro-développementaux et de poids inférieur à la naissance pour l'âge gestationnel chez les enfants exposés *in utero*
- II. L'utilisation obligatoire d'une **contraception efficace** (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant, ou 2 méthodes de contraception complémentaires, incluant une méthode barrière)
 - même en cas d'aménorrhée
 - sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate
 - quel que soit le statut d'activité sexuelle
 - orienter au besoin vers un centre de planning familial pour des conseils de contraception
- III. La nécessité de :
 - passer un test de grossesse si nécessaire pendant le traitement
 - **planifier** une grossesse
 - **réévaluer** le traitement des troubles bipolaires avec vous **chaque année**

Remplir et signer le formulaire annuel d'accord des soins lors de l'instauration du traitement et à chaque visite annuelle. Fournir la brochure patiente

Expliquer que si elle pense être enceinte ou tombe enceinte, elle ne doit pas arrêter le valproate et doit vous contacter immédiatement.

POUR TOUTES LES PATIENTES : remplir et signer le **formulaire annuel d'accord des soins** (en 2 exemplaires) lors de l'instauration du traitement et chaque année; remettre la **brochure patiente** et en discuter

prescription chez les femmes

PLANIFICATION d'une grossesse

Passer à un autre traitement avant la conception

GROSSESSE non planifiée

La patiente ne doit pas arrêter de prendre le valproate et doit vous consulter en urgence

En cas de troubles bipolaires, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse

Informez la patiente et son partenaire à propos des risques

- pour l'enfant à naître exposé au valproate *in utero*
- des troubles bipolaires non traités pendant la grossesse

- Expliquer que la contraception ne doit être arrêtée qu'après l'arrêt complet du valproate
- Le valproate doit être arrêté progressivement sur quelques semaines afin de prévenir des rechutes précoces¹

- Arrêter le valproate
 - Passer à un traitement alternatif : **une diminution progressive rapide de la dose lors de l'instauration du traitement alternatif est recommandée²**

Diriger votre patiente et son partenaire vers :

- une gynécologue/obstétricien/sage-femme
- un médecin spécialiste expérimenté en tétatologie pour commencer un suivi approprié de la grossesse (y compris un suivi prénatal pour détecter la survenue possible de malformations du tube neural ou d'autres malformations)

Remplir et signer le formulaire annuel d'accord des soins lors de l'instauration du traitement et à chaque visite annuelle. Fournir la brochure patiente

MÉDECINS GÉNÉRALISTES suivant des femmes en âge de procréer atteintes de TROUBLES BIPOLAIRES et prenant du valproate

Si elle ...

NE PLANIFIE PAS une grossesse

À chaque visite...

▶ Expliquer/rappeler et s'assurer que la patiente comprenne

- I. Les risques de malformations congénitales, de troubles neuro-développementaux et de poids inférieur à la naissance pour l'âge gestationnel chez les enfants exposés *in utero*
- II. L'utilisation obligatoire d'une **contraception efficace** (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant, ou 2 méthodes de contraception complémentaires, incluant une méthode barrière)
 - même en cas d'aménorrhée
 - sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate
 - quel que soit le statut d'activité sexuelle
- III. La **nécessité de** :
 - passer un test de grossesse si nécessaire pendant le traitement
 - **planifier** une grossesse
 - **réévaluer** le traitement des troubles bipolaires avec son **médecin spécialiste chaque année**

▶ Fournir la brochure patiente

⚠ Expliquer que si elle pense être enceinte ou tombe enceinte, **elle ne doit pas arrêter le valproate et doit contacter immédiatement son médecin spécialiste.**

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

Si elle...

PLANIFIE une grossesse

Si elle a...

une GROSSESSE non planifiée

En cas de troubles bipolaires, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse

Expliquer que la contraception ne doit être arrêtée qu'après l'arrêt complet du valproate

La patiente ne doit pas arrêter le valproate et doit consulter son spécialiste en urgence

▶ I. Informer la patiente et son partenaire à propos des risques

- pour l'enfant à naître exposé au valproate *in utero*
- de troubles bipolaires non traités pendant la grossesse

▶ II. Diriger la patiente vers son médecin spécialiste pour passer à un autre traitement

▶ Fournir la brochure patiente

Diriger votre patiente et son partenaire vers :

- une gynécologue/obstétricienne/sage-femme
- un médecin spécialiste en tératologie pour une évaluation et des conseils supplémentaires

GYNÉCOLOGUES, OBSTÉTRICIENS, SAGE-FEMMES, MEMBRES DU PERSONNEL INFIRMIER suivant des jeunes filles et des femmes en âge de procréer prenant du **valproate**

JEUNES FILLES et FEMMES NON ENCEINTES
prenant du valproate

▶ Expliquer/rappeler et s'assurer que la patiente comprenne

- I. Les risques de malformations congénitales, de troubles neuro-développementaux et de poids inférieur à la naissance pour l'âge gestationnel chez les enfants exposés *in utero*
- II. L'utilisation obligatoire d'une **contraception efficace** (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant, ou 2 méthodes de contraception complémentaires, incluant une méthode barrière)
 - même en cas d'aménorrhée
 - sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate
 - quel que soit le statut d'activité sexuelle
- III. La nécessité de :
 - passer un test de grossesse si nécessaire pendant le traitement
 - **planifier** une grossesse
 - réévaluer le traitement avec son **médecin spécialiste chaque année**

▶ Fournir la brochure patiente

⚠ Expliquer que si elle pense être enceinte ou tombe enceinte, **elle ne doit pas arrêter le valproate et doit contacter immédiatement son médecin spécialiste.**

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

En cas d'épilepsie, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas de traitement alternatif approprié.

En cas de troubles bipolaires, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse.

Lorsqu'une femme consulte pour une **GROSSESSE EXPOSÉE** :
LA DIRIGER VERS 2 MÉDECINS SPÉCIALISTES

▶ **Spécialiste n° 1**

Un médecin spécialiste de la maladie pour laquelle le valproate est prescrit pour une évaluation et des conseils sur le changement de traitement et l'arrêt du traitement si cela est approprié dans son cas

▶ **Spécialiste n° 2**

Un médecin spécialiste en tératologie pour commencer un suivi approprié de la grossesse (y compris un suivi prénatal pour détecter la survenue possible de malformations du tube neural ou d'autres malformations) pour évaluation et conseils

▶ Fournir la brochure patiente

PHARMACIEN conseillant des jeunes filles et des femmes en âge de procréer prenant du **valproate**



Expliquer/rappeler et s'assurer que la patiente comprenne

- I. **Les risques de malformations congénitales, de troubles neuro-développementaux et de poids inférieur à la naissance pour l'âge gestationnel chez les enfants exposés *in utero***
- II. L'utilisation obligatoire d'une **contraception efficace** (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant, ou 2 méthodes de contraception complémentaires, incluant une méthode barrière)
 - même en cas d'aménorrhée
 - sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate
 - quel que soit le statut d'activité sexuelle
- III. **La nécessité de :**
 - passer un test de grossesse si nécessaire pendant le traitement
 - **planifier** une grossesse
 - réévaluer le traitement avec son **médecin spécialiste chaque année**

POUR TOUTES LES PATIENTES : **remettre la carte patient**

En cas d'épilepsie, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas de traitement alternatif approprié.

En cas de troubles bipolaires, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse.



À propos du matériel éducationnel

CARTE PATIENT

- S'assurer qu'elle est remise aux patientes
- Discutez-en chaque fois que le valproate est délivré
- Conseiller au patient de la garder à portée de main

BROCHURE PATIENTE

- Assurez-vous que la patiente l'a bien reçue

INFORMATIONS EN LIGNE

- Les matériels éducationnels sont disponibles sur le site de Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrique DHPC/HPC) ainsi que sur les sites des entreprises



Expliquer que si elle pense être enceinte ou tombe enceinte, **elle ne doit pas arrêter le valproate et doit contacter immédiatement son médecin spécialiste.**

3

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

L'utilisation du valproate pendant la grossesse est nocive pour l'enfant à naître. Les enfants exposés *in utero* au valproate présentent un risque élevé de :

- Malformations congénitales,
- Troubles neuro-développementaux,
- Poids inférieur à la naissance pour l'âge gestationnel.

Les risques sont dose-dépendants. Il n'y a pas de dose-seuil en dessous de laquelle il n'existe aucun risque. Toute dose de valproate pendant la grossesse peut être nocive pour l'enfant à naître. La nature des risques pour les enfants exposés au valproate pendant la grossesse est la même, quelle que soit l'indication pour laquelle le valproate a été prescrit.

La prise de valproate en monothérapie et en polythérapie, y compris en association à d'autres antiépileptiques, est fréquemment associée à des issues de grossesses anormales.

1. Malformations congénitales

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

Ce risque est plus élevé que dans la population générale (environ 2 à 3 %).

Les données disponibles montrent une incidence accrue de malformations mineures ou majeures. Les types de malformations les plus fréquents comprenaient :

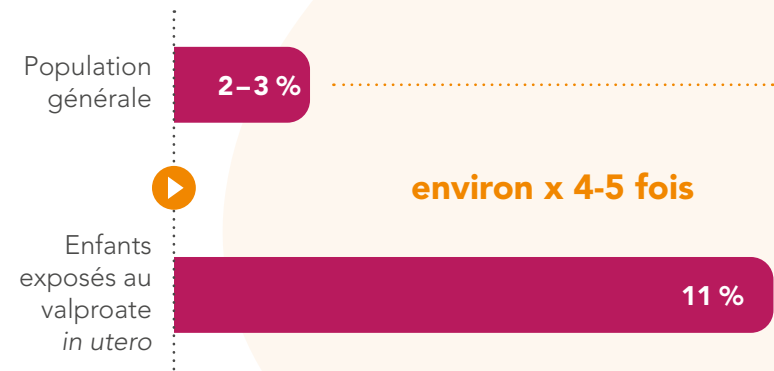
- Anomalies du tube neural
- Déformations faciales
- Fente labiale et palatine
- Sténose crânienne
- Malformations cardiaques, rénales et urogénitales
- Malformations des membres (incluant aplasie bilatérale du radius)
- Anomalies multiples impliquant différents systèmes de l'organisme.

L'exposition *in utero* au valproate peut également entraîner :

- Déficience auditive unilatérale ou bilatérale ou surdité, qui peut ne pas être réversible⁴,
- Malformations oculaires (notamment colobomes, microphthalmie) qui ont été rapportées conjointement avec d'autres malformations congénitales. Ces malformations oculaires peuvent affecter la capacité visuelle.

Les preuves disponibles ne montrent pas que la supplémentation en acide folique empêche les malformations congénitales dues à l'exposition au valproate⁵.

Risque de malformations congénitales



3

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

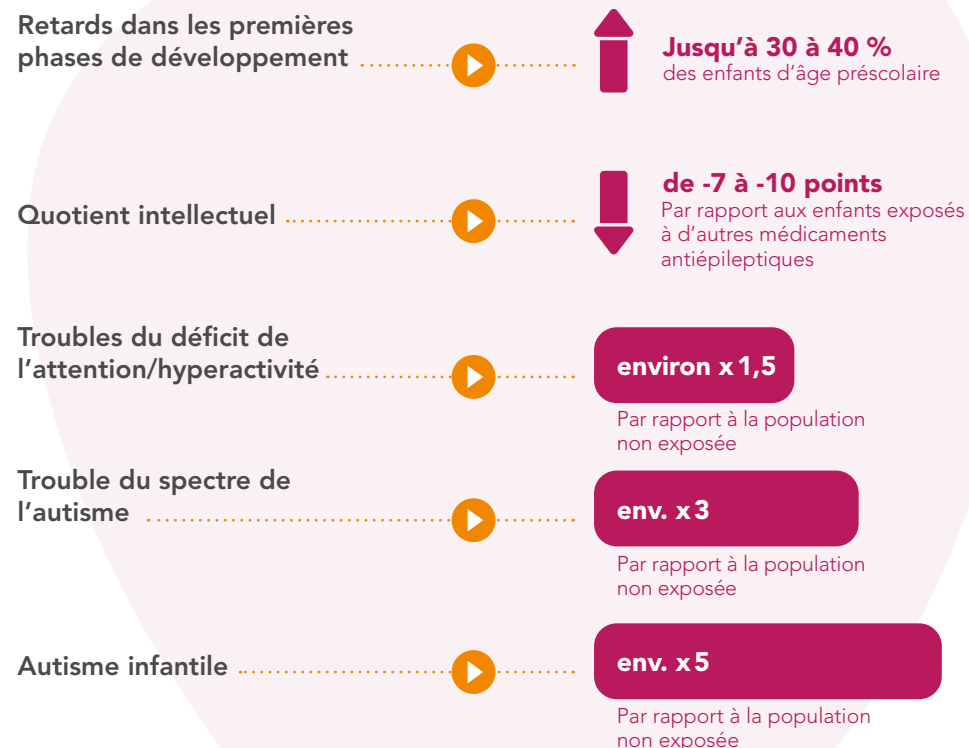
2. Troubles neuro-développementaux

- ▶ L'exposition au valproate *in utero* peut avoir des effets indésirables sur le développement mental et physique des enfants exposés.
- ▶ La période exacte du risque gestationnel est incertaine **et la possibilité d'un risque tout au long de la grossesse ne peut être exclue.**
- ▶ Jusqu'à 30 ou 40 % des enfants d'âge préscolaire exposés *in utero* peuvent présenter des retards dans les premières phases de développement, tels que :⁶⁻⁹
 - Retards dans l'acquisition de la parole et de la marche
 - Capacités intellectuelles limitées
 - Capacités verbales limitées (parler et comprendre)
 - Problèmes de mémoire
- ▶ Chez les enfants d'âge scolaire (6 ans) ayant des antécédents d'exposition au valproate *in utero*, le quotient intellectuel (QI) mesuré était en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés *in utero* à d'autres antiépileptiques¹⁰.

Les données concernant les effets à long terme sont limitées.

- ▶ Les enfants ayant des antécédents d'exposition au valproate *in utero* présentent un risque augmenté par rapport à la population non exposée de :
 - Troubles du déficit de l'attention/hyperactivité¹¹ : environ 1,5 fois,
 - Trouble du spectre de l'autisme¹² : environ 3 fois,
 - Autisme infantile¹² : environ 5 fois.

Risques accrus chez les enfants exposés au valproate *in utero*



3. Poids inférieur à la naissance pour l'âge gestationnel

- ▶ Des études épidémiologiques¹³⁻¹⁶ ont rapporté une réduction du poids moyen des nouveau-nés à la naissance et un risque accru de petit poids à la naissance (<2500 grammes) ou de poids réduit de l'âge gestationnel (défini comme poids de naissance en dessous du 10ème percentile corrigé en fonction de l'âge gestationnel, stratifié selon genre) chez les nouveau-nés exposés *in utero* au valproate comparé à ceux non exposés ou traités par lamotrigine.

1

Ce que vous devez savoir sur le risque pour les enfants nés de pères traités par valproate dans les 3 mois avant et/ou au moment de la conception

Une étude observationnelle rétrospective sur dossiers médicaux électroniques (registres) menée dans trois pays d'Europe du Nord indique un risque accru de troubles neuro-développementaux (TND) chez les enfants (de 0 à 11 ans) nés de pères traités par valproate dans les 3 mois avant et/ou au moment de la conception en comparaison avec les enfants nés de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam.

Le risque cumulé de TND, ajusté sur les principaux facteurs de confusion et de risque paternels et maternels, était, selon les pays, compris entre **4,0 % et 5,6 %** dans le groupe des pères exposés au valproate, et entre **2,3 % et 3,2 %** dans le groupe composite des pères exposés à la lamotrigine ou au lévétiracétam en monothérapie.

Le rapport de risque (HR-hazard ratio) instantané ajusté, poolé pour les TND dans les trois pays, tous sous-types confondus, obtenu à partir de la méta-analyse 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 quels sous-types de TND étudiés (trouble du spectre autistique, déficit intellectuel, trouble de la communication, troubles du déficit de l'attention/hyperactivité, troubles moteurs) contribuent au risque global accru de TND.

Le risque pour les enfants nés de pères arrêtant le valproate plus de trois mois avant la conception (c.-à-d. le délai permettant une nouvelle spermatogenèse sans exposition au valproate) n'est pas connu.

2

Quel est votre rôle dans la gestion, le traitement ou la prise en charge des patients de sexe masculin aptes à procréer atteints d'épilepsie ou de trouble bipolaire?

MÉDECIN GÉNÉRALISTE et MÉDECIN SPÉCIALISTE

Expliquer/rappeler et s'assurer que le patient comprenne

À l'initiation du traitement et à chaque réévaluation annuelle

- I. **Le risque potentiel de troubles neuro-développementaux chez les enfants nés de pères traités par valproate dans les 3 mois avant et/ou au moment de la conception.**
- II. L'absence de données sur ce risque potentiel pour les enfants conçus plus de trois mois après l'arrêt du traitement de valproate (c.-à-d., un délai permettant une nouvelle spermatogenèse sans exposition au valproate).
- III. La **nécessité d'une contraception efficace**, y compris pour la partenaire féminine, pendant l'utilisation du valproate et pendant les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement.
- IV. **L'obligation de ne pas faire de don de sperme** pendant le traitement de valproate et les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement.
- V. La nécessité pour le patient de consulter son médecin, dès qu'il envisage de concevoir un enfant et avant d'arrêter la contraception, afin de **discuter des alternatives thérapeutiques** avant la conception.
- VI. La nécessité pour le patient et sa partenaire féminine de consulter rapidement leur médecin respectif, **en cas de grossesse** conçue sous traitement paternel de valproate ou pendant les trois mois qui ont suivi son arrêt, pour évaluation et conseil.
- VII. La nécessité d'une réévaluation régulière (au moins une fois par an) du traitement et la prise en compte d'options thérapeutiques alternatives.
- VIII. En cas de dispensation du médicament, le médecin doit fournir la carte patient.

Fournir la version actualisée de la Brochure d'information destinée aux patients de sexe masculin aptes à procréer

Pour les médecins spécialistes uniquement : remplir et signer le Formulaire annuel d'accord de soins à l'initiation du traitement et à chaque visite annuelle

2

Quel est votre rôle dans la gestion, le traitement ou la prise en charge des patients de sexe masculin aptes à procréer atteints d'épilepsie ou de trouble bipolaire?

PHARMACIEN

- Discuter de la nécessité d'une contraception efficace.
- S'assurer que le patient a reçu la Brochure d'information destinée aux patients de sexe masculin aptes à procréer.
- Fournir au patient la carte patient chaque fois que le valproate est dispensé et s'assurer que le patient (et/ou représentant légal) en comprend le contenu.
- Informer le patient (et/ou représentant légal) de ne pas arrêter le valproate et de contacter son médecin spécialiste immédiatement en cas de planification d'une grossesse.

RÉFÉRENCES

1. 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.
2. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA/679681/2017.
3. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounsborne 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, numéro 11. Réf. article : CD010224.
4. 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.
5. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after *in utero* exposure to valproic acid? *Pharmacoépidémiol Drug Saf.* 2010 Aug;19(8) :803-7.
6. 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* Octobre 2010 ; 51(10) :2058-65.
7. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed *in utero* to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 ; 96 :643-647.
8. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009 ; 360 (16) :1597-1605.
9. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs *in utero*. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13) :229-236.
10. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW ; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study) : a prospective observational study. *Lancet Neurol.* Mar. 2013 ; 12(3) :244-52.
11. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalgaard 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.
12. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013 ; 309(16) :1696-1703.
13. Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard MI, Parner ET, Vestergaard M, Sørensen MJ et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs--a population-based study. *Epilepsia.* 2014 Nov;55(11):1714-21.
14. Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB; North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. *Ann Neurol.* 2017 Sep;82(3):457-65.
15. Margulis AV, Hernandez-Diaz S, McElrath T, Rothman KJ, Plana E, Almqvist C et al. Relation of in-utero exposure to antiepileptic drugs to pregnancy duration and size at birth. *PLoS One.* 2019 Aug 5;14(8):1-21.
16. Diav-Citrin O, Shechtman S, Bar-Oz B, Cantrell D, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after in utero exposure to valproate : evidence of dose relationship in teratogenic effect. *CNS Drugs.* 2008;22(4):325-34.

