

# Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 : une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM

Synthèse

24 août 2016

## Introduction

L'acide valproïque, commercialisé en France depuis 1967, est un traitement majeur de l'épilepsie. Il a ensuite été proposé, sous forme de valproate de sodium et de valpromide, comme traitement de seconde intention des troubles bipolaires. Les effets tératogènes de l'acide valproïque sont connus depuis le début des années 1980, notamment les anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida). Plus récemment dans les années 2000, un risque augmenté de retards du développement et de troubles du spectre de l'autisme a été mis en évidence parmi les enfants exposés à l'acide valproïque in utero. Ces nouvelles connaissances sur les effets de l'exposition in utero à l'acide valproïque ont conduit l'Agence européenne du médicament (EMA) à un processus de réévaluation du rapport bénéfice-risque, et des mesures de réduction des risques ont été actées par l'EMA fin 2014. L'EMA a néanmoins confirmé la nécessité de maintenir ces médicaments à disposition pour les femmes enceintes ou en âge de procréer, mais uniquement en cas d'intolérance ou d'échec aux autres traitements disponibles. En France, les conditions de prescription et de délivrance de l'acide valproïque dans cette population ont été renforcées à partir de mai 2015, imposant une primoprescription annuelle par un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre ou pédiatre) et conditionnant la délivrance en pharmacie à la présentation d'un formulaire d'accord de soins cosigné par le médecin prescripteur et la patiente. Ce renforcement s'est accompagné d'une information auprès des prescripteurs et des patientes et de l'apposition d'une mise en garde sur le conditionnement extérieur des spécialités à base d'acide valproïque.

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

Le premier volet de ce programme a pour objectif principal d'estimer la fréquence de l'exposition à l'acide valproïque et ses dérivés parmi les femmes enceintes et son évolution durant la période 2007 à 2014, de façon globale et séparément selon le contexte pathologique de prescription (selon l'indication de l'AMM, épilepsie ou troubles bipolaires). Il s'agit également de décrire sur cette période les caractéristiques des femmes exposées pendant la grossesse et de leurs prescripteurs, les issues de ces grossesses exposées ainsi que les modalités de prescription de l'acide valproïque (durée, dose) pendant la grossesse. Enfin, l'exposition à l'acide valproïque chez les femmes en âge de procréer, indépendamment de la grossesse, est décrite jusqu'à la fin du premier trimestre 2016.

# Exposition à l'acide valproïque au cours de la grossesse

## ◆ Objectif principal

- Evaluer la fréquence d'exposition à l'acide valproïque parmi les femmes enceintes en France et son évolution de 2007 à 2014, globalement et selon le contexte pathologique de prescription

## ◆ Objectifs secondaires

- Décrire les caractéristiques des femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse et de leurs prescripteurs
- Décrire les issues des grossesses de femmes exposées à l'acide valproïque
- Evaluer la fréquence d'exposition à l'acide valproïque selon le trimestre de grossesse
- Caractériser les modalités de prescription de l'acide valproïque pendant la grossesse
- Evaluer le nombre de femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque, et son évolution de 2007 au 1<sup>er</sup> trimestre 2016



ANSM

3

Un second volet portera sur les conséquences sanitaires chez les enfants exposés in utero durant la période 2011-2015.

## Méthodes

### *Schéma d'étude*

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective réalisée à partir des données du système national interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), en particulier les données de consommation interrégimes (DCIR) chaînées aux données d'hospitalisations du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).

### *Informations disponibles*

Ce sont les données individuelles sur les remboursements de toutes les dépenses de santé (médicaments et soins effectués en ville et en établissements de santé privés à l'échelle nationale), les séjours hospitaliers (diagnostic d'hospitalisation, actes médicaux...) et les affections de longue durée (ALD).

### *Population*

La population de l'étude est constituée des femmes ayant débuté une grossesse en France entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2014, la grossesse ayant pu se terminer par un accouchement ou toute autre issue (grossesse extra-utérine, fausse couche spontanée, interruption volontaire de grossesse, interruption médicale de grossesse ...).

#### *Critères d'inclusion*

Pour s'assurer que l'exposition médicamenteuse est mesurable, il est nécessaire que la femme ait eu au moins un remboursement pour une dépense de santé dans les 12 mois qui précédaient le début de la grossesse.

Pour des raisons de disponibilité de certaines données les analyses ont été restreintes aux femmes affiliées au régime général de la sécurité sociale (en incluant les sections locales mutualistes : fonctionnaires et étudiantes). Une analyse complémentaire incluant tous les régimes pour l'année 2014 a également été effectuée afin d'évaluer l'impact sur les estimations de l'exclusion des femmes affiliées à la MSA (Mutualité Sociale Agricole) et au RSI (Régime Social des Indépendants).

#### *Identification et datation des grossesses*

Les grossesses ont été identifiées en fonction de leur issue, principalement à partir du PMSI (sauf les IVG médicamenteuses ambulatoires identifiées à partir du DCIR).

Le début de la grossesse a été daté en se basant sur la date de fin de grossesse et l'âge gestationnel ou le délai depuis les dernières règles, tel que renseignés dans le PMSI. Lorsque le terme de la grossesse n'était pas renseigné, les termes médians calculés en 2014 pour chaque issue de grossesse ont été imputés aux termes manquants en fonction de l'issue de la grossesse.

#### *Définition et mesure de l'exposition*

L'exposition à l'acide valproïque ou ses dérivés ainsi qu'aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires a été mesurée à partir des délivrances en officine de ville. Une délivrance est supposée couvrir une période de 30 jours de traitement. Ainsi, une femme a été considérée exposée à un traitement donné pendant sa grossesse si ce traitement lui a été délivré pendant sa grossesse ou au cours des 30 jours précédant le début de celle-ci. Une analyse de sensibilité a été réalisée en considérant comme exposées uniquement les femmes ayant eu au moins une délivrance postérieure à la date de début de la grossesse.

A chaque délivrance de spécialité a été attribuée une quantité de principe actif. Cette quantité correspondait à la dose totale de principe actif délivrée, calculée sur la base du dosage, du nombre de boîtes délivrées, du conditionnement, de la voie d'administration et de la forme galénique de la spécialité. Une analyse de sensibilité a été réalisée en considérant une durée de couverture théorique de 40 jours au lieu de 30 jours.

#### *Définition du contexte pathologique de prescription*

Dans l'analyse principale, le contexte pathologique de prescription a été défini par l'indication des spécialités pharmaceutiques délivrées selon l'AMM : épilepsie pour la Dépakine®, la Micropakine® et leurs génériques ; troubles bipolaires pour la Dépakote® et la Dépamide®.

Des analyses de sensibilité ont également été effectuées en basant la définition du contexte pathologique de prescription sur des algorithmes tenant compte des motifs d'ALD et d'hospitalisation, des co-prescriptions médicamenteuses, d'actes médicaux plus ou moins spécifiques et de la spécialité des prescripteurs.

### *Analyse statistique*

La fréquence de l'exposition à l'acide valproïque ou ses dérivés ainsi qu'aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires parmi les femmes ayant débuté une grossesse chaque année entre 2007 et 2014, a été calculée en prenant comme dénominateur l'ensemble des femmes enceintes sur la même période, avec les mêmes critères d'inclusion et de non-inclusion. Pour les grossesses exposées, les caractéristiques sociodémographiques des femmes, les issues de grossesse et les caractéristiques de l'exposition au cours de la grossesse ont été décrites.

L'évolution de l'exposition à l'acide valproïque ou ses dérivés parmi les femmes en âge de procréer (15-49 ans) a par ailleurs été décrite en incluant la période la plus récente : évolution annuelle de 2007 à 2015 ; évolution trimestrielle du 1<sup>er</sup> trimestre 2013 au 1<sup>er</sup> trimestre 2016.

Des analyses de sensibilité ont été effectuées pour tester la robustesse des résultats en faisant varier les définitions de la date de début de grossesse, de la période d'exposition, de la durée de couverture d'une délivrance d'acide valproïque, du contexte pathologique de prescription.

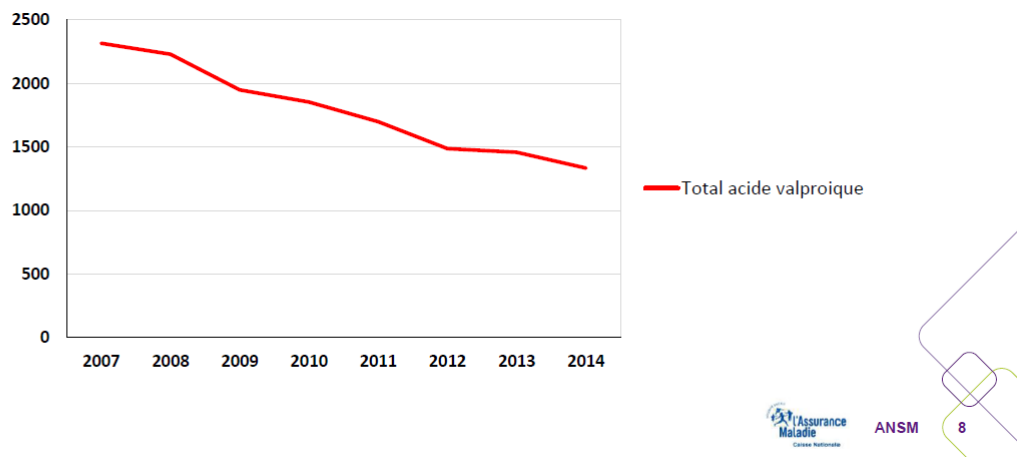
## **Résultats principaux**

### *Exposition pendant la grossesse*

Durant la période de 2007 à 2014, 14 322 grossesses exposées à l'acide valproïque ont été dénombrées, soit 1,9 grossesse exposée pour 1000 grossesses débutées en France. Ces grossesses ont eu pour issue la naissance d'un (ou plusieurs) enfant(s) né(s) vivant(s) (8 701 ; 61% des grossesses), une interruption volontaire ou médicale de grossesse (4 300 ; 30%), une fausse couche spontanée ou une grossesse extra-utérine (1 206 ; 8%), ou la naissance d'un enfant mort-né (115 ; 1%). De 2007 à 2014 le nombre annuel de grossesses exposées à l'acide valproïque a régulièrement décro, passant de 2 316 à 1 333 (-42%).

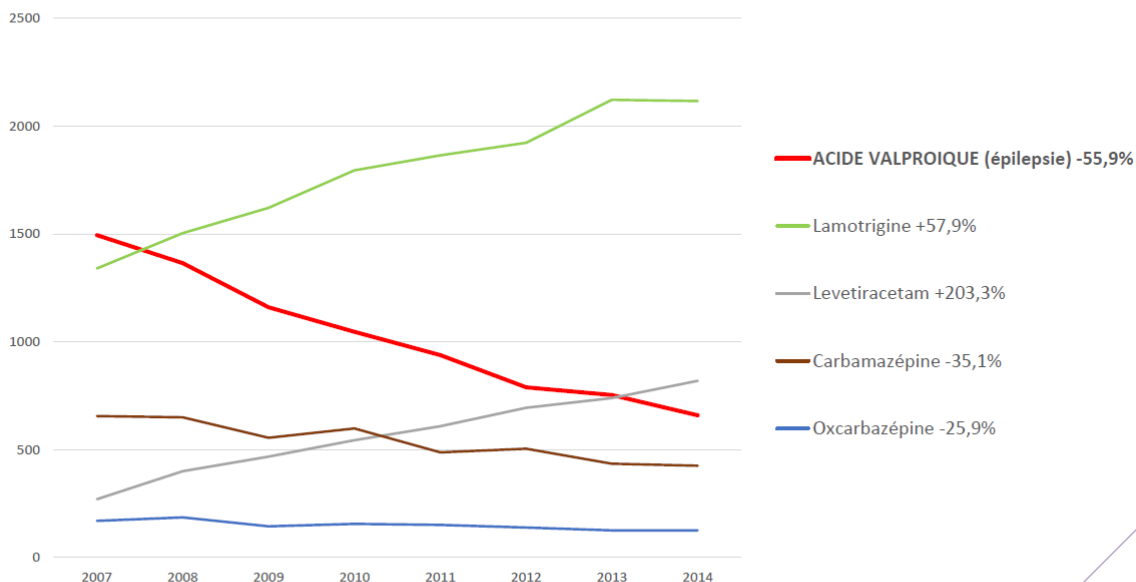
## Nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque - Total

- ◆ Au total: **14 322 grossesses** exposées à l'acide valproïque entre 2007 et 2014
  - soit 1,9 grossesse exposée pour 1000 grossesses en France
- ◆ Diminution de **42,4%** du nombre annuel de grossesses exposées entre 2007 et 2014
  - de 2 316 en 2007 à 1 333 en 2014



La baisse de la fréquence d'exposition des femmes enceintes à l'acide valproïque entre 2007 et 2014 a été associée à une hausse de la fréquence d'exposition à des produits alternatifs, notamment la lamotrigine (1 340 à 2 116 grossesses annuelles), le lévétiracétam (270 à 819), l'aripiprazole (323 à 823) et la quétiapine (0 à 481).

## Nombre de grossesses exposées aux médicaments de l'épilepsie



### « Report » des prescriptions vers lamotrigine et lévétiracetam



ANSM

10

Les femmes enceintes exposées à l'acide valproïque avaient en moyenne 31,1 ans ; 16% avaient entre 15 et 24 ans, 51% entre 25 et 34 ans et 33% plus de 35 ans. Presque un tiers d'entre elles (29%) étaient couvertes par la CMU complémentaire (CMUc, marqueur d'une situation sociale défavorisée). A titre indicatif, parmi l'ensemble des femmes enceintes 19% étaient couvertes par la CMUc. Entre 2010 et 2014, 66 grossesses exposées à l'acide valproïque avaient été précédées d'actes de procréation médicalement assistée.

Le contexte pathologique de la prescription était selon l'indication de l'AMM du médicament utilisé l'épilepsie dans 57% des cas et les troubles bipolaires dans 43%. La diminution du nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque sur la période 2007-2014 était plus marquée pour épilepsie (-56%) que pour les troubles bipolaires (-18%). Ainsi, en 2014 la part respective de l'indication troubles bipolaires était légèrement supérieure à celle de l'épilepsie (alors qu'en 2007 elle était de l'ordre de 2/3 pour l'épilepsie et 1/3 pour les troubles bipolaires).

Parmi les 8 701 naissances vivantes exposées à l'acide valproïque *in utero* entre 2007 et 2014, 85% ont été exposées au cours des deux premiers mois de grossesse (période à risque tératogène) et 88% au cours du premier trimestre. S'il s'agissait d'une exposition à l'acide valproïque en lien avec l'épilepsie l'exposition était majoritairement maintenue durant la grossesse : 85% des naissances exposées au cours du premier trimestre, 68% au cours du deuxième et 66% au cours du troisième. En revanche dans le cas d'une exposition dans l'indication troubles bipolaires l'exposition baissait

fortement durant la grossesse : 94% des naissances exposées au cours du premier trimestre, 15% au cours du deuxième et 14% au cours du troisième. Ainsi la durée moyenne d'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse était de 117 jours dans l'indication épilepsie et de 44 jours dans l'indication troubles bipolaires. Les doses journalières moyennes en cas d'épilepsie ou de troubles bipolaires étaient respectivement de 1140 mg (indication épilepsie) et 968 mg (indication troubles bipolaires). Entre 2007 et 2014 pour les deux indications on observe une diminution des durées moyennes d'exposition (épilepsie : -26% ; troubles bipolaires : -7%) et des doses moyennes journalières (-13% dans les deux indications).

Les analyses de sensibilité basées sur des définitions alternatives de la date de début de grossesse, de la durée de couverture d'une délivrance d'acide valproïque et du contexte pathologique de prescription conduisent à des résultats de fréquence d'exposition et de tendances similaires à ceux présentés. A noter cependant que l'analyse considérant comme exposées uniquement les femmes ayant eu au moins une délivrance postérieure à la date de début de la grossesse conduit à une diminution de l'estimation du nombre de grossesses exposées, particulièrement en cas de troubles bipolaires (-32%, contre -11% en cas d'épilepsie). Par ailleurs, l'analyse élargie aux femmes affiliées à la MSA et au RSI pour l'année 2014 conduit à une augmentation de seulement 3% de l'estimation du nombre de grossesses exposées par rapport à l'analyse restreinte aux femmes du régime général.

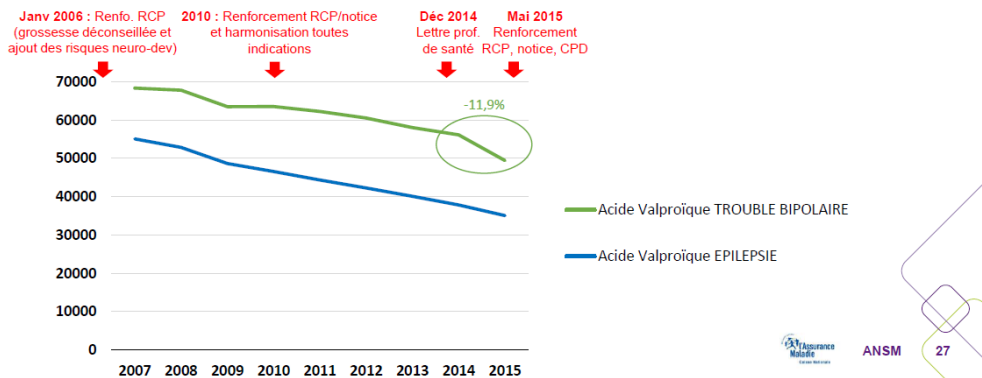
#### *Exposition parmi les femmes en âge de procréer*

Le nombre annuel de femmes en âge de procréer (15-49 ans) utilisatrices d'acide valproïque a diminué de manière parallèle avec un effectif passant de 122 382 en 2007 à 83 712 en 2015 (données tous régimes d'assurance maladie). Au total la baisse en huit années du nombre de femmes de 15-49 ans utilisatrices d'acide valproïque a été de 32%. Cette diminution a davantage concerné les utilisatrices de spécialités ayant l'AMM pour l'épilepsie (55 077 à 35 056, soit -36%) que celles ayant l'indication troubles bipolaires (68 335 à 49 429, soit -28%). Alors que la baisse est régulière sur l'ensemble de la période 2007-2015 pour l'indication épilepsie, on note une accélération de la décroissance sur la dernière année pour l'indication troubles bipolaires (-12% entre 2014 et 2015). L'analyse trimestrielle montre une accélération de la baisse de l'exposition à l'acide valproïque parmi les femmes en âge de procréer au cours de la période la plus récente pour les deux indications : entre le dernier trimestre 2015 et le premier trimestre 2016, -9% dans l'indication épilepsie et -14% dans l'indication troubles bipolaires.

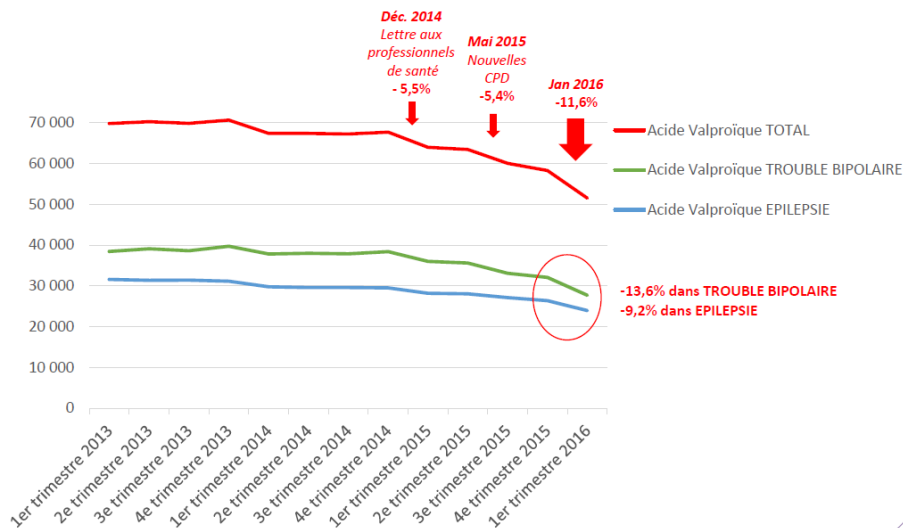


## Nombre annuel de femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque (2007-2015)

- ◆ Globalement, diminution de 32% du nombre annuel de femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque entre 2007 et 2015
  - de 122 382 en 2007 à 83 712 en 2015
- ◆ Selon l'indication
  - 41% épilepsie / 59% troubles bipolaires
  - Epilepsie : -36%, diminution régulière
  - Troubles bipolaires : -28%, accentuation de la baisse en 2015



## Nombre trimestriel de femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque (2013-2016)



➤ **1<sup>er</sup> trimestre 2016:** Accentuation de la diminution du nombre de femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque (épilepsie et troubles bipolaires)

### Conclusion

Les résultats de cette étude mettent en évidence la persistance d'un niveau élevé d'exposition à l'acide valproïque parmi les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer en France. Ainsi, 1 333 grossesses débutées en 2014 ont été exposées à l'acide valproïque, et 51 512 femmes en âge de procréer ont été exposées à l'acide valproïque au premier trimestre 2016. Ces niveaux restent préoccupants malgré une diminution notable de la fréquence d'exposition parmi les femmes enceintes (-42%) et les femmes en âge de procréer (-32%) depuis 2007, diminution qui s'explique probablement par un report des prescriptions vers d'autres alternatives thérapeutiques (notamment la lamotrigine) et qui semble s'être accentuée en 2015 et au début 2016. Par ailleurs, les résultats mettent en évidence des situations contrastées selon le contexte pathologique de prescription de l'acide valproïque et les caractéristiques socio-démographiques des femmes.

Ces résultats suggèrent que l'application des mesures de réduction du risque doit être renforcée, notamment en tenant compte des spécificités du contexte pathologique de prescription. Le suivi du niveau d'exposition à l'acide valproïque doit se poursuivre afin de mesurer les effets de ces mesures. En outre, il est indispensable d'étendre le suivi de l'exposition aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires.

## Conclusion

- ◆ **Persistance d'un niveau élevé d'exposition à l'acide valproïque, malgré une diminution de 42% du nombre de grossesses exposées depuis 2007**
  - 1 333 grossesses débutées en 2014 exposées à l'acide valproïque
  - 51 512 femmes en âge de procréer exposées au 1<sup>er</sup> trimestre 2016
  
- ◆ **Nécessité**
  - De renforcer l'application des mesures de réduction du risque en tenant compte des spécificités du contexte pathologique de prescription
  - De poursuivre le suivi du niveau d'exposition à l'acide valproïque afin de mesurer les effets de ces mesures
  - D'étendre le suivi aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires