



## Lettre aux professionnels de santé

Décembre 2014

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

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

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère,

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

#### Résumé

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

#### Informations complémentaires concernant la sécurité et les recommandations

##### Risque d'issues anormales de grossesse

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

- Le risque de malformations congénitales est d'environ 10 % ; les études menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés *in utero* au valproate montrent que jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux présentent des retards dans les premières phases de leur développement tels que des retards dans l'acquisition de la parole et/ou de la marche, des difficultés d'élocution et de langage, des troubles de la mémoire et des capacités intellectuelles diminuées<sup>1,2,3,4,5</sup>.
- Le quotient intellectuel (QI) mesuré lors d'une étude menée chez des enfants âgés de 6 ans exposés *in utero* au valproate était en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques<sup>6</sup>.
- Les données disponibles montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate présentent un risque accru de troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à celui des populations témoin.
- Des données limitées suggèrent que les enfants exposés *in utero* au valproate sont plus à risque de développer des symptômes du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)<sup>7,8,9</sup>.

<sup>1</sup> Meador K, Reynolds MW, Crean S et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.

<sup>2</sup> Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, Liporace JD, Sam M, Kalayjian LA, Thurman DJ, Moore E, Loring DW; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):339-43.

<sup>3</sup> Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008;71(23):1923-4.

<sup>4</sup> Thomas SV, Sukumar S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Dec;48(12):2234-40.

<sup>5</sup> Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child.* 2011 July;96(7):643-7.

<sup>6</sup> Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013;12(3):244-52.

Au vu de ces données, le valproate ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'épilepsie ou du trouble bipolaire pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, sauf en cas de réelle nécessité, c'est-à-dire en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.

Évaluez attentivement le rapport bénéfice / risque du traitement par le valproate avant la première prescription, puis à chaque contrôle régulier du traitement, lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse ou si elle est enceinte.

Si vous décidez de prescrire du valproate à une femme en âge de procréer, elle devra utiliser une contraception efficace pendant le traitement et avoir été complètement informée des risques pour l'enfant à naître en cas de grossesse pendant le traitement par valproate.

#### Traitement pendant la grossesse

Si une femme souffrant d'épilepsie ou de trouble bipolaire traitée par valproate envisage une grossesse ou en cas de grossesse, toutes les mesures devront être mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques.

Si le traitement par le valproate devait absolument être maintenu pendant la grossesse (absence d'alternative) :

- utiliser la dose minimale efficace et répartir la dose journalière de valproate en plusieurs prises dans la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée peut être préférable aux autres formulations ;
- instaurer une surveillance prénatale spécialisée afin de surveiller le développement de l'enfant à naître, incluant la survenue possible d'anomalies de fermeture du tube neural et d'autres malformations ;
- une supplémentation en acide folique avant la grossesse peut diminuer le risque d'anomalies du tube neural inhérent à toute grossesse. Cependant, la prévention par l'acide folique des malformations liées au valproate n'est pas étayée à ce jour.

Les documents d'information produit (Résumés des caractéristiques du produit et notices) seront mis à jour afin de refléter ces nouvelles informations de la façon la plus claire possible.

Des matériels éducatifs seront à la disposition des professionnels de santé et des patientes afin de les informer des risques associés au valproate chez les filles, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes.

#### Déclaration des effets indésirables

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement et dont les coordonnées sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM : <http://www.ansm.sante.fr/>.

#### Information médicale

Pour toute question ou demande d'information complémentaire concernant l'utilisation de médicaments à base de valproate et dérivés, vous pouvez contacter les laboratoires concernés (voir tableaux ci-dessous).

#### Liste des spécialités commercialisées en France concernées par cette information

Dénomination	Titulaire / exploitant
DEPAKOTE 250 mg, 500 mg, comprimé gastro-résistant DEPAMIDE 300 mg, comprimé gastro-résistant DEPAKINE 200 mg, 500 mg, comprimé gastro-résistant DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable pour voie IV DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable LP MICROPAKINE LP 100 mg, LP 250 mg, LP 500 mg, LP 750 mg, LP 1000 mg, granulés LP en sachet-dose VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg/ml, solution buvable VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg, 500 mg, comprimé gastro-résistant VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	SANOFI-AVENTIS France Information médicale et pharmacovigilance  Tél métropole : 0 800 394 000  DROM-COM 0 800 626 626
VALPROATE DE SODIUM BIOGARAN LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	BIOGARAN Tél : 0811 907 917
VALPROATE DE SODIUM AGUETTANT 400mg/4ml, solution injectable	Laboratoire AGUETTANT Tél : 0800 749 974
VALPROATE DE SODIUM TEVA L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM TEVA SANTE L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	TEVA Santé Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0 800 51 34 11
VALPROATE DE SODIUM SANDOZ L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM GNR L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	SANDOZ, Pharmacovigilance & Information médicale Tél : 0800 455 799
VALPROATE DE SODIUM RPG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES <i>Pharmacovigilance &amp; Information médicale</i> Tél : 01 41 44 44 50
VALPROATE DE SODIUM ARROW L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM ARROW 200mg/ml, solution buvable	ARROW, <i>Pharmacovigilance &amp; Information médicale</i> Tél : 04 72 71 63 97
VALPROATE DE SODIUM EG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	EG LABO, Pharmacovigilance et Information médicale Tél : 01 46 94 86 86
VALPROATE DE SODIUM MYLAN L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	MYLAN S.A.S, <i>Pharmacovigilance &amp; Information médicale</i> Tél : 0810 12 35 50

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

<sup>7</sup> Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA. 2013; 309(16):1696-703.

<sup>8</sup> Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. Epilepsy Behav. 2013;29(2):308-15.

<sup>9</sup> Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. Epilepsy Behav. 2011; 22(2):240-246