

Prise en charge des femmes en âge de procréer susceptibles d'être traitées par DEPAKOTE® (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE® (valpromide)

GUIDE A DESTINATION DES MEDECINS PRESCRIPTEURS

Ce guide est fourni dans le cadre des mesures de réduction du risque
mises en place pour le divalproate de sodium et le valpromide.

Ce guide vous fournit notamment des informations sur :

- les risques associés à une exposition in utero au valproate
- les conditions de prescription et de délivrance des spécialités
DEPAKOTE (divalproate de sodium) et DEPAMIDE (valpromide)
- la prise en charge des femmes en âge de procréer susceptibles
d'être traitées par ces spécialités

*Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques
du Produit de DEPAKOTE® ou DEPAMIDE®,
sur la base de données publique des médicaments
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>*

MESSAGES CLÉS

RAPPEL IMPORTANT

Parmi les spécialités à base de valproate, SEULES les spécialités DEPAKOTE et DEPAMIDE sont indiquées dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium chez l'adulte.

Les autres spécialités à base de valproate (DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO, MICROPAKINE et spécialités génériques à base de valproate de sodium), ne sont indiquées que dans le traitement de l'épilepsie.

En raison de leur potentiel tératogène élevé et du risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero au valproate (y compris les dérivés suivants : divalproate de sodium et valpromide), et compte tenu de l'existence de prises en charges thérapeutiques alternatives, il ne doit pas y avoir de grossesses sous DEPAKOTE et DEPAMIDE.

1/ Rappel sur le risque d'issues anormales de grossesse

Le valproate (y compris les dérivés suivants : divalproate de sodium et valpromide) est un principe actif aux effets tératogènes connus qui expose à un risque élevé de malformations congénitales. Les nouvelles données disponibles confirment également que l'exposition in utero est associée à un risque accru de troubles neurodéveloppementaux.

Le risque de malformations congénitales est en moyenne de 10,7 % (IC à 95 % : 8,16-13,29). Ce risque de malformations majeures est plus élevé que celui de la population générale, qui est de 2 à 3 %.

Troubles neurodéveloppementaux :

- Des 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 de développement dans la petite enfance. Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) exposés in utero au valproate est en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques.**
- Les données disponibles 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 témoins.
- Des données limitées à ce jour suggèrent que les enfants exposés in utero au valproate sont plus susceptibles de développer des symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).

2/ Nouvelles contre-indications :

Les spécialités DEPAKOTE (divalproate de sodium) et DEPAMIDE (valpromide) sont désormais contre-indiquées :
- chez la femme enceinte
- et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace.

Le traitement par ces spécialités doit être interrompu dès qu'une femme envisage une grossesse et en cas de découverte d'une grossesse.

En cas d'exposition accidentelle pendant la grossesse, il conviendra d'informer pleinement la patiente sur les risques encourus pour le fœtus et d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.

Le traitement thymorégulateur pourra être rétabli au plus tôt après l'accouchement du fait du risque de décompensation dans le post-partum.

3/ Conditions de prescription et de délivrance de DEPAKOTE (divalproate de sodium) et DEPAMIDE (valpromide) :

Chez les femmes en âge de procréer avec contraception efficace : la prescription initiale annuelle des spécialités DEPAKOTE (divalproate de sodium) et DEPAMIDE (valpromide) est réservée aux psychiatres.

Le renouvellement est non restreint et peut donc être effectué par un médecin généraliste.

Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement : la prescription initiale annuelle nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins de la patiente.

La délivrance par le pharmacien ne peut se faire que sur présentation :

- de cet accord de soins
- de l'ordonnance du psychiatre
- et le cas échéant, de l'ordonnance de renouvellement du médecin généraliste.

4/ Modalités de prise en charge thérapeutique :

A l'attention des psychiatres :

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par valproate de sodium (spécialités DEPAKOTE et DEPAMIDE) est contre-indiqué chez les patientes présentant un épisode maniaque du trouble bipolaire sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses, et ne peut être instauré qu'à condition :

- qu'elles ne soient pas enceintes (test de grossesse plasmatique négatif) ;
- et qu'elles utilisent une contraception efficace.

Chez ces femmes, le rapport bénéfice-risque doit être réévalué attentivement et à intervalles réguliers au cours du traitement, au moins une fois par an.

Le traitement doit impérativement être interrompu dès qu'une grossesse est envisagée (ou en cas de découverte d'une grossesse).

Il est fortement recommandé de réaliser un test de grossesse mensuellement.

Assurez-vous que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte (test plasmatique d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml) :

- à l'instauration du traitement ;
- et à intervalles réguliers pendant le traitement.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et être complètement informées des risques associés à l'utilisation des spécialités DEPAKOTE (divalproate de sodium) et DEPAMIDE (valpromide) pendant la grossesse.

Chez les femmes envisageant une grossesse, **le traitement doit être interrompu avant le début de la grossesse, et toutes les mesures doivent être mises en œuvre avant la conception pour recourir à d'autres thérapeutiques appropriées** (non médicamenteuses et/ou médicamenteuses).

Une information complète doit être délivrée à la patiente et/ou son représentant légal*, en s'assurant qu'ils ont bien compris les risques associés à l'utilisation de DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) pendant la grossesse.

Des documents sont à votre disposition pour vous y aider :

- Une brochure d'information à remettre à la patiente : elle résume les informations de sécurité sur le risque pour l'enfant à naître en cas d'exposition pendant la grossesse, et souligne les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique
- Une carte patiente : qui rappelle les éléments essentiels à retenir concernant valproate et grossesse
- Un formulaire d'accord de soins :
 - Il doit être complété et signé par vous et par la patiente et/ou son représentant légal* lors de chaque prescription initiale annuelle
 - Un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente
 - Un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal* en l'informant que celui-ci devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne toute délivrance du médicament
 - Un exemplaire signé doit être transmis au médecin traitant.

A l'attention des médecins généralistes :

Vous n'avez pas le droit d'initier un traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide). Seul le psychiatre en a la possibilité.

Si votre patiente envisage une grossesse, elle devra consulter rapidement son psychiatre qui devra interrompre son traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) avant le début de la grossesse et mettre en œuvre toutes les mesures pour recourir à d'autres thérapeutiques (non médicamenteuses et/ou médicamenteuses) appropriées avant la conception.

Une consultation pré-conceptionnelle est fortement recommandée.

*Pour les patientes mineures, le/les titulaire(s) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi, représentant légal.

CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR AU SUJET DES RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DE VALPROATE CHEZ LA FEMME

Le valproate (y compris les dérivés suivants : divalproate de sodium et valpromide), est un principe actif aux effets tératogènes connus, qui expose à un risque élevé de malformations congénitales. L'exposition in utero au valproate est également associée à un risque accru de troubles neurodéveloppementaux. Ces risques sont décrits ci-dessous.

1 MALFORMATIONS CONGÉNITALES

Les données d'une méta-analyse (incluant des registres et des études de cohortes) montrent que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse est en moyenne de 10,7 % (IC à 95 % : 8,16-13,29). Ce risque de malformations majeures est plus élevé que celui de la population générale, qui est de 2 % à 3 %¹. Les données disponibles montrent que ce risque est dose-dépendant et qu'il est plus élevé pour des doses fortes. Cependant aucune dose excluant ce risque n'a pu être déterminée.

Les malformations le plus souvent rencontrées incluent des anomalies de fermeture du tube neural, des dysmorphies faciales, des fentes labiales et palatines, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales et urogénitales (notamment hypospadias), des malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius) et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps.

2 TROUBLES NEURODEVELOPPEMENTAUX

Les enfants exposés in utero au valproate ont un risque accru de présenter des troubles du développement. Le risque semble dose-dépendant, mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose excluant ce risque. La période à risque pourrait concerner toute la grossesse.

Des études²⁻⁶ 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.

Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) exposés in utero au valproate est en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques⁷. Bien que le rôle de facteurs confondants ne puisse être exclu, il est prouvé que cette diminution de QI observée chez les enfants exposés in utero est indépendante du QI maternel.

Les données sur l'évolution de ces troubles à long terme sont limitées.

Les données disponibles 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 témoins⁸.

Des données limitées à ce jour suggèrent que les enfants exposés in utero au valproate sont plus susceptibles de développer des symptômes du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)⁹.

QUELLE PRISE EN CHARGE POUR VOS PATIENTES ?

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) **est contre-indiqué chez les patientes présentant un épisode maniaque du trouble bipolaire sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses, et ne peut être instauré qu'à condition :**

- **qu'elles ne soient pas enceintes (test de grossesse plasmatique négatif) ;**
- **et qu'elles utilisent une contraception efficace.**

Chez ces femmes, le rapport bénéfice-risque doit être réévalué attentivement et à intervalles réguliers au cours du traitement.

Le traitement doit impérativement être interrompu dès qu'une grossesse est envisagée (ou en cas de découverte d'une grossesse).

Il est fortement recommandé de réaliser un test de grossesse mensuellement.

A

PRESCRIPTION INITIALE ANNUELLE CHEZ UNE FEMME EN ÂGE DE PROCREER QUI N'ENVISAGE PAS DE GROSSESSE

Si vous envisagez de prescrire DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) à votre patiente :

- 1- **Confirmez que ce traitement est la seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente**
- 2- **Assurez-vous que la patiente n'est pas enceinte (test plasmatique d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml)**
- 3- **Délivrez une information complète à votre patiente et aux membres de sa famille/ses représentants* en discutant des points suivants :**
 - Risques associés à la prise de DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) au cours de la grossesse
 - Nécessité d'utiliser impérativement une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement pour éviter toute grossesse non désirée
 - Nécessité de consulter en urgence si la patiente pense être enceinte
 - Nécessité d'une réévaluation du traitement au moins une fois par an et si la patiente change d'avis et envisage une grossesse

Pour vous y aider, une brochure d'information à remettre à la patiente ainsi qu'une carte patiente résumant les informations de sécurité sur le risque pour l'enfant à naître et soulignent les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique.

■ Assurez-vous que votre patiente et/ou ses représentants* :

- A/ont bien compris la nature et l'importance des risques d'une exposition pendant la grossesse, en particulier des risques tératogènes et des risques de troubles neuro-développementaux
- A/ont bien compris la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement
- A/ont compris la nécessité de consulter en urgence en cas de grossesse
- A/ont reçu la brochure d'information patiente et la carte patiente
- A/ont reçu, complété et signé le formulaire d'accord de soins (également complété et signé par vos soins) :
 - un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente.
 - un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal* en l'informant que celui-ci devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne la délivrance du médicament.
 - un exemplaire signé doit être transmis au médecin traitant.

Demandez à votre patiente de vous consulter en amont si elle change d'avis et souhaite envisager une grossesse.

B

REEVALUATION DU TRAITEMENT CHEZ UNE FEMME EN AGE DE PROCREER QUI ENVISAGE UNE GROSSESSE

- Si une grossesse est envisagée, le traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) doit être interrompu avant le début de la grossesse.

Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour avoir recours à d'autres thérapeutiques (non médicamenteuses et/ou médicamenteuses) avant cette grossesse.



GROSSESSES NON PRÉVUES

■ **Le traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) doit être interrompu.**

Programmez une consultation en urgence avec votre patiente afin d'envisager les solutions relatives à la poursuite ou non de sa grossesse.

Dans le cas où la patiente souhaite poursuivre cette grossesse, il conviendra d'informer pleinement la patiente sur les risques associés à l'exposition à ce médicament et d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.

Assurez-vous qu'une surveillance adéquate sera mise en place :

- surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter de possibles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.
- suivi spécifique de l'enfant après sa naissance.

Le cas échéant, une prise en charge médicamenteuse pourra être rétablie au plus tôt après l'accouchement du fait du risque de décompensation dans le post-partum.

La patiente ne doit pas allaiter si elle prend DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide).

RÉSUMÉ

PRESCRIPTION ANNUELLE CHEZ UNE FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER QUI N'ENVISAGE PAS DE GROSSESSE

1. Ne prescrivez DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) qu'en cas d'inefficacité ou d'intolérance à toutes les autres alternatives
2. Assurez-vous que la patiente n'est pas enceinte (test plasmatique d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml négatif)
3. Informez votre patiente de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement
4. Expliquez les risques pour l'enfant à naître associés à l'utilisation de DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) pendant la grossesse
5. Assurez-vous que votre patiente a reçu la brochure d'information et la carte patiente, et qu'elle a signé le formulaire d'accord de soins (conserver ce document dans le dossier médical de la patiente, remettre une copie à la patiente et transmettre une copie au médecin traitant)
6. Demandez à votre patiente de vous consulter en amont si elle change d'avis et souhaite envisager une grossesse
7. Demandez à votre patiente de vous consulter **en urgence** en cas de grossesse ou si elle pense être enceinte

REEVALUATION DU TRAITEMENT CHEZ UNE FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER QUI ENVISAGE UNE GROSSESSE

1. Le traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) doit être interrompu
2. Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour avoir recours à d'autres thérapeutiques (médicamenteuses et/ou non médicamenteuses) avant cette grossesse

GROSSESSES NON PRÉVUES

1. Le traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) doit être interrompu
2. Programmez une consultation en urgence afin d'envisager les solutions relatives à la poursuite ou non de cette grossesse

Si la patiente souhaite poursuivre sa grossesse :

3. Assurez-vous qu'elle a bien compris les risques associés à l'exposition et la nécessité d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations
4. Si aucun traitement thymorégulateur alternatif n'est prescrit pendant la grossesse, le traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) pourra être rétabli au plus tôt après l'accouchement ou dès la fin de l'allaitement maternel du fait du risque de décompensation dans le post-partum
5. Assurez-vous qu'un suivi spécifique de l'enfant sera mis en place, après sa naissance

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relative à la sécurité de l'emploi. Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr).

Références

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. 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.
2. 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.
3. Cummings *et al.* Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch. Dis. Child* 2011;96:643-647.
4. Meador K *et al.* Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360(16):1597-1605.
5. Thomas S.V *et al.* Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008(13):229-236.
6. 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. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. *Neurology.* 2012;78(16):1207-1214.
7. Meador K *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 March;12(3):244-252.
8. Christensen J *et al.* Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703
9. 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.