



Les autorités belges de santé publique ont assorti la mise sur le marché de médicaments contenant du valproate de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace de médicaments contenant du valproate. (RMA version 12/2023)

VALPROATE

VALPROATE*

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire

GUIDE DESTINÉ AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

Informations sur les risques du valproate* lorsqu'il est pris par des patients de sexe féminin et par des femmes enceintes

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

LISEZ ATTENTIVEMENT CE GUIDE AVANT DE PRESCRIRE DU VALPROATE À DES JEUNES FILLES (DE TOUT ÂGE) ET À DES FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER

En cas d'utilisation du valproate par des femmes enceintes, il est recommandé de les consigner dans les registres destinés à l'utilisation d'antiépileptiques pendant la grossesse ou dans des registres similaires au niveau national.



AVERTISSEMENT POUR LES FEMMES ET LES JEUNES FILLES

Ce médicament peut gravement nuire à un enfant à naître. Utilisez toujours une contraception efficace pendant le traitement avec un médicament contenant du valproate. Si vous souhaitez débiter une grossesse ou si vous êtes enceinte, contactez immédiatement votre médecin. N'arrêtez jamais votre traitement avec un médicament contenant du valproate sans l'avis de votre médecin.

* Le valproate est un terme générique, comprenant notamment l'acide valproïque, le valproate de sodium, le valproate semi-sodique, le valproate magnésium et le valproate.
Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP (en annexe) avant de prescrire et/ou de prendre et/ou de délivrer un médicament contenant du valproate. Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site www.afmps.be, rubrique « Chercher des informations sur un médicament autorisé ».

CONTENU

JEUNES FILLES ET FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER

1	Que devez-vous savoir concernant les conditions de prescription du valproate chez les patientes, les jeunes filles et les adolescentes ?	4-6
2	Quel est votre rôle dans le suivi, le traitement ou les soins de	7-19
	○ jeunes filles/femmes en âge de procréer atteintes d'épilepsie ; si vous êtes	
	- Spécialiste	8-9
	- Médecin généraliste	10-11
	○ jeunes filles/femmes en âge de procréer atteintes de troubles bipolaires ; si vous êtes	
	- Spécialiste	12-13
	- Médecin généraliste	14-15
	○ jeunes filles/femmes en âge de procréer ; si vous êtes	
	- Gynécologue	16-17
	- Pharmacien	18-19
3	Quels sont les risques du valproate lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse ?	20-23
	○ Malformations congénitales	
	○ Troubles du développement neurologique	
	Notification des effets indésirables	25
	Informations complémentaires	25

BD : trouble bipolaire (Bipolar Disorder) ; **HCP** : professionnel de la santé (Health Care Professional) ;
NDD : troubles neurodéveloppementaux (Neurodevelopmental Disorders) ; **WOCBP** : femmes en âge de procréer (Women of Childbearing Potential)

Objectif de ce guide destiné aux professionnels de la santé

Le traitement au valproate pendant la grossesse est nocif pour l'enfant à naître. Les enfants exposés au valproate in utero présentent un risque plus élevé de :

- Malformations congénitales
- Troubles du développement neurologique

Voir la rubrique 3 pour de plus amples informations.

Le matériel éducatif concernant le valproate, spécifiquement développé pour les jeunes filles et les femmes en âge de procréer et traitées par valproate, inclut :

- Ce guide destiné aux professionnels de la santé
- Un accusé de réception annuel d'information des risques (jeunes filles/femmes en âge de procréer)
- Un feuillet d'information du patient (jeunes filles/femmes en âge de procréer)
- Une carte du patient (jeunes filles/femmes en âge de procréer)

L'objectif de ce guide destiné aux professionnels de la santé est de fournir (voir ci-dessous) à tous les professionnels de la santé concernés par le traitement de patientes des informations sur :

- Les conditions de prescription chez les jeunes filles et femmes en âge de procréer
- Les risques tératogènes et neurologiques associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse
- Les étapes nécessaires pour minimiser les risques

Les professionnels de la santé auxquels ce guide est destiné incluent, sans s'y limiter :

- Spécialistes
- Médecins généralistes
- Gynécologues
- Pharmaciens

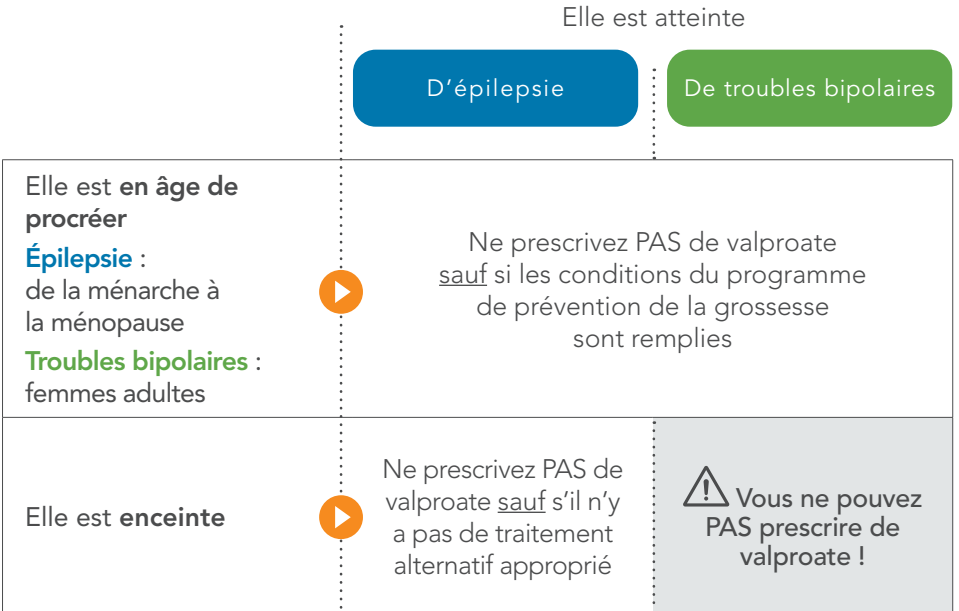
Pour les patientes mineures ou incapables de prendre une décision éclairée, donnez à leurs parents/représentant légal/soignant les informations et les conseils sur les méthodes de contraception efficaces et sur l'utilisation du valproate pendant la grossesse et assurez-vous qu'ils comprennent bien le contenu.

Lisez la version la plus récente du résumé des caractéristiques du produit avant de prescrire du valproate.

1

Que devez-vous savoir concernant les conditions de prescription du valproate chez les patientes, les jeunes filles et les adolescentes ?

- Le valproate doit être instauré et suivi par un spécialiste expérimenté dans le traitement de l'épilepsie ou des troubles bipolaires.
- Chez les jeunes filles/adolescentes et femmes en âge de procréer, il ne peut être instauré que si les autres traitements ne sont pas efficaces ou ne sont pas tolérés.
- Il doit être prescrit et fourni conformément aux conditions du programme de prévention de la grossesse du valproate.



Aperçu des conditions du programme de prévention de la grossesse (pour de plus amples informations, lisez le résumé des caractéristiques du produit)

- Évaluez si vos patientes sont en âge de procréer
- Expliquez les risques de malformations congénitales et de troubles du développement neurologique
- Demandez à votre patiente de faire un test de grossesse avant et pendant le traitement, si nécessaire
- Donnez des conseils sur la nécessité d'une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement
- Donnez des conseils sur la planification d'une grossesse
- Expliquez la nécessité de consulter un médecin de toute urgence en cas de grossesse
- Assurez-vous de la réévaluation régulière (au moins une fois par an) du traitement par un spécialiste
- Donnez le Feuillelet d'information du patient pour le valproate.
- Remplissez l'Accusé de réception annuel d'information des risques avec la patiente lors du début du traitement et des évaluations annuelles

Ces conditions concernent également les femmes provisoirement sans activité sexuelle, sauf si le prescripteur considère qu'il existe des raisons incontestables indiquant qu'il n'y a aucun risque de grossesse.

Que devez-vous faire si vous suivez une jeune fille/adolescente traitée par valproate ?

- Expliquez le risque de malformations congénitales et de troubles du développement neurologique aux parents/ représentant légal/soignant (et à l'enfant, en fonction de son âge)
- Expliquez aux parents/représentant légal/soignant et à l'enfant, en fonction de son âge, qu'il est important de contacter un spécialiste dès que la jeune fille traitée par valproate atteint la ménarche
- Évaluez la nécessité d'un traitement au valproate au moins une fois par an et envisagez d'autres options de traitement chez les jeunes filles ayant atteint la ménarche
- Évaluez toutes les options permettant aux jeunes filles de passer à un traitement alternatif avant qu'elles n'atteignent l'âge adulte

2

Quel est votre rôle ?

Spécialiste – Épilepsie

Médecin généraliste – Épilepsie

Spécialiste – Troubles bipolaires

Médecin généraliste –
Troubles bipolaires

Gynécologue

Pharmacien

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

PREMIÈRE prescription de valproate



Uniquement si :

- les autres traitements ne sont pas efficaces ou ne sont pas tolérés
- le test de grossesse est négatif (pour les femmes en âge de procréer)

RENOUVELLEMENT DES PRESCRIPTIONS de valproate



Uniquement si la patiente **NE PRÉVOIT PAS** de grossesse

Assurez une réévaluation régulière (au moins une fois par an) du traitement.



Expliquez et assurez-vous que la patiente comprend ce qui suit

- I. Les risques de malformations congénitales et de troubles du développement neurologique chez les enfants exposés in utero
- II. L'utilisation obligatoire d'une **méthode de contraception efficace** (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant, ou deux méthodes de contraception complémentaires incluant une méthode de barrière)
 - même en cas d'aménorrhée
 - sans interruption pendant toute la durée du traitement au valproate
 - quel que soit le statut de l'activité sexuelle
 - si nécessaire, référez-vous aux services de contraception
- III. La nécessité de :
 - faire un test de grossesse pendant le traitement, si nécessaire
 - **planifier** une grossesse
 - une **réévaluation annuelle** du traitement de l'épilepsie **par vous**



Complétez et signez l'Accusé de réception annuel d'information des risques au début du traitement et remettez le Feuillet d'information du patient pour le valproate à chaque visite annuelle



Uniquement pour les jeunes filles

- I. Expliquez le risque de malformations congénitales et de troubles du développement neurologique aux parents/représentant légal/soignant (et à l'enfant, en fonction de son âge)
- II. Expliquez aux parents/soignant et à l'enfant, en fonction de son âge, qu'il est important de contacter un spécialiste dès que la jeune fille traitée par valproate atteint la ménarche
- III. Définissez le moment le plus approprié pour prodiguer des conseils sur la contraception
- IV. Réévaluez la nécessité d'un traitement au valproate au moins une fois par an
- V. Évaluez toutes les options permettant aux jeunes filles de passer à un traitement alternatif avant qu'elles n'atteignent l'âge adulte.



Expliquez que si elle pense être enceinte ou est enceinte, **elle ne doit pas arrêter le valproate et doit immédiatement prendre contact avec vous !**

POUR TOUTES LES PATIENTES :
complétez et signez l'**Accusé de réception annuel d'information des risques** (en 2 exemplaires) au début du traitement et tous les ans ; remettez et discutez du **Feuillelet d'information du patient pour le valproate**.

Prescription chez les femmes

qui **PLANIFIENT** 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

Expliquez à la patiente de ne pas arrêter la contraception avant l'arrêt complet du valproate

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

I. Informez la patiente et son partenaire des risques

- pour l'enfant à naître s'il est exposé au valproate in utero
- des crises non traitées pendant la grossesse

II. Expliquez qu'il est requis de passer à un traitement alternatif si nécessaire et que la substitution prend du temps :

- le nouveau médicament est généralement introduit progressivement en plus de l'utilisation du valproate
 - Cela peut prendre jusqu'à 6 semaines avant qu'une dose potentiellement efficace du nouveau traitement soit atteinte
- ensuite on peut essayer d'arrêter progressivement le valproate
 - généralement sur une période de 2 à 3 mois

III. Si une crise d'épilepsie survient pendant le sevrage, conservez la dose minimale requise

Complétez et signez l'**Accusé de réception annuel d'information des risques** au début du traitement et à chaque visite annuelle
Donnez le **Feuillelet d'information du patient pour le valproate**

Si une femme enceinte doit utiliser le valproate contre l'épilepsie dans des circonstances exceptionnelles

Le valproate doit de préférence être prescrit :

- en monothérapie
- à la dose efficace la plus faible, avec la dose quotidienne divisée en plusieurs petites doses
- en formulation à libération prolongée

Référez votre patiente et son partenaire à :

- un gynécologue
- un spécialiste ayant de l'expérience en tératologie, d'abord par une surveillance appropriée de la grossesse (notamment un suivi prénatal pour la détection d'une survenue possible d'anomalies du tube neural ou d'autres malformations)

MÉDECIN GÉNÉRALISTE qui suit des jeunes filles et des femmes en âge de procréer atteintes d'ÉPILEPSIE et prenant du valproate

NE PRÉVOIENT PAS DE GROSSESSE

À chaque visite...

▶ Expliquez et assurez-vous que la patiente comprend ce qui suit

- I. **Les risques de malformations congénitales et de troubles du développement neurologique chez les enfants exposés in utero**
- II. L'utilisation obligatoire d'une **méthode de contraception efficace** (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant, ou deux méthodes de contraception complémentaires incluant une méthode de barrière)
 - même en cas d'aménorrhée
 - sans interruption pendant toute la durée du traitement au valproate
 - quel que soit le statut de l'activité sexuelle
- III. **La nécessité de :**
 - faire un test de grossesse pendant le traitement, si nécessaire
 - **planifier** une grossesse
 - une **réévaluation annuelle** du traitement de l'épilepsie **par son spécialiste**

▶ Donnez le Feuillelet d'information du patient pour le valproate

▶ Uniquement pour les jeunes filles

- I. Expliquez le risque de malformations congénitales et de troubles du développement neurologique aux parents/représentant légal/soignant (et à l'enfant, en fonction de son âge)
- II. Expliquez aux parents/soignant (et à l'enfant, en fonction de son âge) qu'il est important de contacter un spécialiste pour envisager un traitement alternatif dès que la jeune fille traitée par valproate atteint la ménarche
- III. Définissez le moment le plus approprié pour prodiguer des conseils sur la contraception



Expliquez que si elle pense être enceinte ou est enceinte, **elle ne doit pas arrêter le valproate et doit immédiatement prendre contact avec son spécialiste !**

POUR TOUTES LES PATIENTES :
fournissez et discutez du **Feuillelet d'information du patient
pour le valproate**

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

Expliquez à la patiente de ne pas arrêter la contraception avant l'arrêt complet du valproate

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

- ▶
- I. **Informez la patiente et son partenaire des risques**
 - pour l'enfant à naître s'il est exposé au valproate in utero
 - des crises non traitées pendant la grossesse
 - II. **Référez immédiatement la patiente à son spécialiste** pour passer à un traitement alternatif, le cas échéant
 - III. **Dites à votre patiente de continuer à prendre du valproate jusqu'à la date de la consultation avec son spécialiste**

▶ **Donnez le Feuillelet d'information du patient pour le valproate**

Référez votre patiente et son partenaire à :

- un gynécologue
- un spécialiste qui a de l'expérience en tératologie, pour évaluation et conseils

SPÉCIALISTES qui prescrivent du valproate aux jeunes filles et aux femmes en âge de procréer atteintes de **TROUBLES BIPOLAIRES**

PREMIÈRE prescription de valproate



Uniquement si :

- les autres traitements ne sont pas efficaces ou ne sont pas tolérés
- le test de grossesse est négatif

RENOUVELLEMENT DES PRESCRIPTIONS de valproate



Uniquement si la patiente
NE PRÉVOIT PAS de grossesse

Assurez une réévaluation régulière
(au moins **une fois par an**) du traitement.



Expliquez et assurez-vous que la patiente comprend ce qui suit

- I. **Les risques de malformations congénitales et de troubles du développement neurologique chez les enfants exposés in utero**
- II. L'utilisation obligatoire d'une **méthode de contraception efficace** (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant, ou deux méthodes de contraception complémentaires incluant une méthode de barrière)
 - même en cas d'aménorrhée
 - sans interruption pendant toute la durée du traitement au valproate
 - quel que soit le statut de l'activité sexuelle
 - si nécessaire, référez-vous aux services de contraception
- III. **La nécessité de :**
 - faire un test de grossesse pendant le traitement, si nécessaire
 - **planifier** une grossesse
 - **réévaluer** le traitement bipolaire **annuellement**



Complétez et signez l'Accusé de réception annuel d'information des risques au début du traitement et à chaque visite annuelle
Donnez le Feuillet d'information du patient pour le valproate



Expliquez que si elle pense être enceinte ou est enceinte, **elle ne doit pas arrêter le valproate et doit immédiatement prendre contact avec vous !**

POUR TOUTES LES PATIENTES :
complétez et signez l'**Accusé de réception annuel d'information des risque** (en 2 exemplaires) au début du traitement et tous les ans ;
remettez et discutez du **Feuillelet d'information du patient pour le valproate**

Prescription chez les femmes

qui **PLANIFIENT** une grossesse

Grossesse **NON PLANIFIÉE**

Dans les troubles bipolaires, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse

Passez à un traitement alternatif avant la conception

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

Informez la patiente et son partenaire des risques

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

- Expliquez à la patiente de ne pas arrêter la contraception avant l'arrêt complet du valproate
- Le valproate doit être réduit pendant un certain nombre de semaines jusqu'à l'arrêt, pour réduire le risque d'une rechute précoce¹

- Arrêter le valproate
- Passage à un traitement alternatif : une réduction beaucoup plus rapide est recommandée lors du début du traitement alternatif²

Référez votre patiente et son partenaire à :

- un gynécologue
- un spécialiste ayant de l'expérience en tératologie, d'abord par une surveillance appropriée de la grossesse (notamment un suivi prénatal pour la détection d'une survenue possible d'anomalies du tube neural ou d'autres malformations)

Complétez et signez l'**Accusé de réception annuel d'information des risques** au début du traitement et remettez le **Feuillelet d'information du patient pour le valproate** à chaque visite annuelle

MÉDECINS GÉNÉRALISTES

qui traitent des femmes en âge de procréer atteintes de **TROUBLES BIPOLAIRES** et prenant du **valproate**

NE PRÉVOIENT PAS DE GROSSESSE

À chaque visite...

▶ Expliquez et assurez-vous que la patiente comprend ce qui suit

- I. **Les risques de malformations congénitales et de troubles du développement neurologique chez les enfants exposés in utero**
- II. L'utilisation obligatoire d'une méthode de contraception efficace (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant, ou deux méthodes de contraception complémentaires incluant une méthode de barrière)
 - même en cas d'aménorrhée
 - sans interruption pendant toute la durée du traitement au valproate
 - quel que soit le statut de l'activité sexuelle
- III. **La nécessité de :**
 - faire un test de grossesse pendant le traitement, si nécessaire
 - **planifier** une grossesse
 - une **réévaluation annuelle** du traitement des troubles bipolaires **par son spécialiste**

▶ Donnez le Feuillelet d'information du patient pour le valproate



Expliquez que si elle pense être enceinte ou est enceinte, **elle ne doit pas arrêter le valproate et doit immédiatement prendre contact avec son spécialiste !**

POUR TOUTES LES PATIENTES :
fournissez et discutez du **Feuille d'information du patient pour le valproate**

PLANIFICATION d'une grossesse

Grossesse NON PLANIFIÉE

Dans les troubles bipolaires, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse

Expliquez à la patiente de ne pas arrêter la contraception avant l'arrêt complet du valproate

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

I. Informez la patiente et son partenaire des risques

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

II. Référez la patiente à son spécialiste pour passer à un traitement alternatif

Donnez le Feuille d'information du patient pour le valproate

Référez votre patiente et son partenaire à :

- un gynécologue
- un spécialiste qui a de l'expérience en tératologie, pour évaluation et conseils

GYNÉCOLOGUES QUI traitent des jeunes filles et des femmes en âge de procréer et qui utilisent du **valproate**

JEUNES FILLES et FEMMES QUI NE SONT PAS ENCEINTES
prenant du valproate

▶ Expliquez et assurez-vous que la patiente comprend ce qui suit

- I. **Les risques de malformations congénitales et de troubles du développement neurologique chez les enfants exposés in utero**
- II. L'utilisation obligatoire d'une **méthode de contraception efficace** (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant, ou deux méthodes de contraception complémentaires incluant une méthode de barrière)
 - même en cas d'aménorrhée
 - sans interruption pendant toute la durée du traitement au valproate
 - quel que soit le statut de l'activité sexuelle
- III. **La nécessité de :**
 - faire un test de grossesse pendant le traitement, si nécessaire
 - **planifier** une grossesse
 - une **réévaluation annuelle** du traitement des troubles bipolaires **par son spécialiste**

▶ Donnez le Feuillelet d'information du patient pour le valproate



Expliquez que si elle pense être enceinte ou est enceinte, **elle ne doit pas arrêter le valproate et doit immédiatement prendre contact avec son spécialiste !**

POUR TOUTES LES PATIENTES :
fournissez et discutez du **Feuillelet d'information du patient pour le valproate**

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

Dans les troubles bipolaires, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse.

Lorsqu'une femme demande des conseils sur une **GROSSESSE EXPOSÉE : ORIENTEZ-LA VERS 2 SPÉCIALISTES**



Spécialiste N° 1

Un spécialiste de la maladie pour laquelle du valproate est prescrit, pour l'évaluation et le suivi du passage à un traitement alternatif et de l'arrêt du valproate, si cela lui convient



Spécialiste N° 2

un spécialiste ayant de l'expérience en tératologie, d'abord par une surveillance appropriée de la grossesse (notamment un suivi prénatal pour la détection d'une survenue possible d'anomalies du tube neural ou d'autres malformations), pour l'évaluation et les conseils



Donnez le Feuillelet d'information du patient pour le valproate

PHARMACIENS qui accompagnent des jeunes filles et des femmes en âge de procréer et prenant du **valproate**



Expliquez et assurez-vous que la patiente comprend ce qui suit

- I. **Les risques de malformations congénitales et de troubles du développement neurologique chez les enfants exposés in utero**
- II. L'utilisation obligatoire d'une **méthode de contraception efficace** (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant, ou deux méthodes de contraception complémentaires incluant une méthode de barrière)
 - même en cas d'aménorrhée
 - sans interruption pendant toute la durée du traitement au valproate
 - quel que soit le statut de l'activité sexuelle
- III. La nécessité de :
 - faire un test de grossesse pendant le traitement, si nécessaire
 - **planifier** une grossesse
 - une **réévaluation annuelle** du traitement du trouble bipolaire **par son spécialiste**



Expliquez que si elle pense être enceinte ou est enceinte, **elle ne doit pas arrêter le valproate et doit immédiatement prendre contact avec son spécialiste !**

POUR TOUTES LES PATIENTES :
délivrez la Carte du patient

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

Dans les troubles bipolaires, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse.



À propos du matériel éducatif

CARTE DU PATIENT

- Veillez à ce qu'elle soit fournie aux patientes
- Discutez de la carte à chaque fois que du valproate est délivré
- Conseillez à la patiente de toujours la conserver

FEUILLET D'INFORMATION DU PATIENT POUR LE VALPROATE

- Veillez à ce que la patiente l'ait reçu

INFORMATIONS EN LIGNE

- Avertissez que les informations peuvent également être trouvées en ligne en scannant le **code QR** figurant sur la boîte ou la notice

3

Quels sont les risques du valproate lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse ?

Le traitement au valproate pendant la grossesse est nocif pour l'enfant à naître. Les enfants exposés au valproate in utero présentent un risque élevé de :

- Malformations congénitales
- Troubles du développement neurologique

Les risques dépendent de la dose. Il n'existe pas de dose seuil en dessous de laquelle ce risque serait nul. 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 est prescrit.

Tant la monothérapie par valproate que la polythérapie par valproate et d'autres antiépileptiques sont associées à des conséquences anormales sur la grossesse.

1. Malformations congénitales



Environ 11 %³ des enfants de femmes épileptiques qui ont été exposées à du valproate en monothérapie pendant la grossesse présentent des malformations congénitales graves.

Il s'agit d'un risque plus élevé que dans la population générale (environ 2-3 %).

Les données disponibles suggèrent une incidence plus élevée de malformations mineures ou majeures. Les types de malformations les plus fréquents étaient :

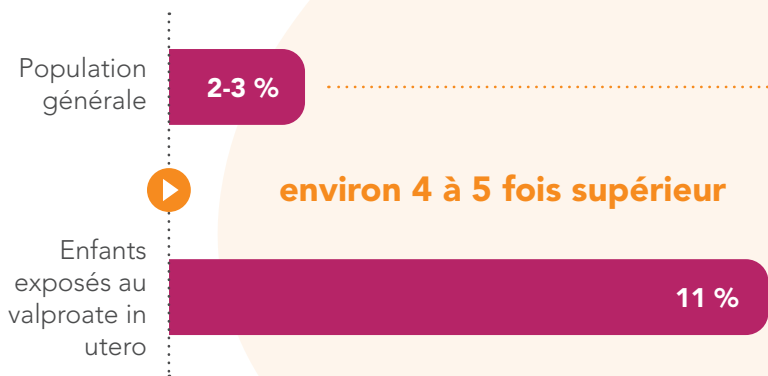
- Anomalies du tube neural
- Dystrophie faciale
- Fente labiale et palatine
- Craniosténose
- Malformations cardiaques, rénales et urogénitales
- Malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius)
- Malformations multiples dans divers systèmes du corps

L'exposition au valproate in utero peut également entraîner :

- Lésions auditives unilatérales ou bilatérales ou une surdité, parfois irréversibles⁴
- Malformations oculaires (y compris colobome, microphthalmie) qui ont été signalées en même temps que d'autres malformations congénitales. Ces malformations oculaires peuvent affecter la vision.

Les preuves disponibles ne démontrent pas que des suppléments d'acide folique peuvent prévenir des malformations congénitales consécutives à l'exposition au valproate⁵.

Risque de malformations congénitales



3

Quels sont les risques du valproate lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse ?

2. Troubles du développement neurologique



- ▶ Une exposition au valproate in utero peut entraîner des conséquences néfastes pour le développement mental et physique des enfants exposés.
- ▶ La période exacte de la grossesse où ces effets constituent un risque est incertaine, **et la possibilité d'un risque indépendant du moment de l'exposition pendant la grossesse ne peut pas être exclue.**
- ▶ Jusqu'à 30 ou 40 % des enfants en âge préscolaire exposés in utero présentent un retard du développement précoce, tels que :⁶⁻⁹
 - Retard dans l'apprentissage de la marche et de la parole
 - Capacités intellectuelles diminuées
 - Compétences linguistiques limitées (parole et compréhension)
 - Troubles de la mémoire
- ▶ Le quotient intellectuel mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) ayant des antécédents d'exposition au valproate in utero était en moyenne inférieur de 7 à 10 points à celui d'enfants exposés à d'autres médicaments anti-épileptiques¹⁰. Les données sur l'évolution de ces troubles à long terme sont limitées.
- ▶ Un risque accru chez les enfants ayant des antécédents d'exposition au valproate in utero par rapport à la population non exposée :
 - Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité¹¹ : environ 1,5 fois plus
 - Trouble du spectre autistique¹² : environ 3 fois plus
 - Autisme infantile¹² : environ 5 fois plus

Risques élevés chez les enfants exposés au valproate in utero

Retards précoces de développement



Jusqu'à 30-40 %
des enfants en âge
préscolaire

Quotient intellectuel



-7 à -10 points
Par rapport aux enfants
exposés à d'autres
antiépileptiques

Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité



environ x 1,5

en comparaison avec la population non exposée

Trouble du spectre autistique



environ x 3

par rapport à la population non exposée

Autisme infantile



environ x 5

par rapport à la population non exposée

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. Procès-verbal et réponses de la réunion SAG Psychiatrie sur le valproate EMA/679681/2017.
3. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome 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, uitgave 11. Art.nr.: 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? Pharmacoepidemiol 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 2010 October; 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 onderzoeksgroep. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol. 2013 Mar; 12(3):244-52.
11. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard 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.

BD : trouble bipolaire (Bipolar Disorder) ; **HCP** : professionnel de la santé (Health Care Professional) ;
ND : troubles neurodéveloppementaux (Neurodevelopmental Disorders) ; **WOCBP** : femmes en âge de procréer
(Women of Childbearing Potential)

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Vous pouvez directement télécharger le matériel éducatif via www.afmps.be > Chercher des informations sur un médicament autorisé > Depakine (Valproate Viatris, Valproate Retard EG).

Le valproate est la substance active présente dans : Depakine®, Valproate Viatris®, Valproate Retard EG®

Si vous avez des questions ou souhaitez des copies supplémentaires de ce Guide destiné aux professionnels de la santé, du Feuillet d'information du patient, de l'Accusé de réception annuel d'information des risques ou de la Carte du patient, ou si vous souhaitez communiquer directement des effets secondaires à l'entreprise, veuillez contacter :

Sanofi Belgium

Service Informations Médicales
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
+ 32 2 710 54 00

Medical_Info.Belgium@sanofi.com

Sanofi Belgium

Service Pharmacovigilance
Leonardo Da Vincilaan 19
B-1831 Diegem
+32 2 710 54 00 (24/7)

pharmacovigilance.belgium@sanofi.com

Viatris GX

Chaussée de la Hulpe 6A
B-1560 Hoeilaart
Tel.: + 32 2 658 61 00

phv.belgium@viatris.com

EG (Eurogenerics) NV/SA

Heizel Esplanade Heysel b 22
B-1020 Brussel
+32 2 479 78 78
PhVig@eg.be

NOTIFICATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Les professionnels de santé sont invités à notifier les effets indésirables et toutes éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de valproate à la division Vigilance de l'AFMPS.

La notification peut se faire de préférence en ligne via www.notifieruneffetindesirable.be, sinon à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS, www.afmps.be. La « fiche jaune papier » remplie peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – Division Vigilance – Avenue Galilée 5/03 – 1210 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01, ou encore par email à adr@afmps.be.

NOTES

A series of horizontal dotted lines for writing notes.

A series of 20 horizontal dotted lines for handwriting practice, spaced evenly down the page.

The Sanofi logo is centered on a white background. It features the word "sanofi" in a lowercase, sans-serif font. The letter "s" is black, while the letters "a", "n", "o", "f", and "i" are dark grey. A small purple dot is positioned above the letter "i".

sanofi

VV-REG-1481263