



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 07/2022).

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



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.

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 ».

GUIDE DESTINÉ AUX PROFESSIONNELLS DE LA SANTÉ

Contraception et prévention de la grossesse

**Lisez attentivement ce guide avant de prescrire du valproate
à des patients de sexe féminin.**

**Ce guide est une mesure de minimisation des risques faisant partie
du programme de prévention de la grossesse du valproate, dans le but
de minimiser l'exposition pendant la grossesse en cas de traitement
par valproate**

CONTENU

| | |
|---|-----------|
| Objectif de ce guide | 4 |
| Résumé | 5 |
| 1. Informations sur les malformations congénitales et les troubles du développement neurologique | 7 |
| • Malformations congénitales | 7 |
| • Troubles du développement neurologique | 7 |
| 2. Le rôle des différents professionnels de la santé (HCP) | 8 |
| 3. Conditions de prescription du valproate : programme de prévention de la grossesse..... | 10 |
| 4. Traitement des patients de sexe féminin par valproate..... | 11 |
| • Patients de sexe féminin – première prescription | 11 |
| • Femmes en âge de procréer et ne prévoyant pas de grossesse | 13 |
| • Femmes en âge de procréer et prévoyant une grossesse | 15 |
| • Femmes avec une grossesse non planifiée..... | 17 |
| 5. Substitution ou arrêt du valproate | 19 |
| • Patientes épileptiques..... | 19 |
| • Patientes atteintes d'un trouble bipolaire..... | 20 |
| Notification des effets indésirables | 21 |
| Informations complémentaires..... | 22 |

OBJECTIF DE CE GUIDE

Ce guide destiné aux professionnels de la santé (*Healthcare Professionals*, HCP) est une partie éducationnelle du **programme de prévention de la grossesse** du valproate qui cible à la fois les professionnels de la santé et les patientes.

L'objectif est de fournir des informations sur les risques tératogènes associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et sur les étapes nécessaires pour minimiser les risques pour vos patientes, et de s'assurer que votre patiente comprend correctement le risque.

Il fournit des informations actualisées sur les risques de **malformations congénitales et de troubles du développement neurologique** chez les enfants exposés au valproate pendant la grossesse.

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. Les mesures de minimisation des risques décrites dans ce guide s'appliquent donc à l'utilisation du valproate, quelle que soit l'indication.

Les professionnels de la santé auxquels ce guide est destiné incluent, sans s'y limiter : les spécialistes impliqués dans le traitement de l'épilepsie ou du trouble bipolaire, les médecins généralistes, les gynécologues et les pharmaciens.

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

- **Le Feuillet d'information du patient**
- **L' « Accusé de réception annuel d'information de risques »**
- **La Carte du patient**

Utilisez ce **guide destiné aux professionnels de la santé** en combinaison avec le **Feuillet d'information du Patient**.

Donnez une copie du **Feuillet d'information du patient** à toutes vos patientes traitées avec du valproate - les jeunes filles et les femmes en âge de procréer (ou leurs parents/représentant légal, ou le soignant pour les patientes mineures ou celles qui sont incapables de prendre une décision éclairée).

Utilisez l' « **Accusé de réception annuel d'information de risques** » et documentez-le correctement, au début du traitement par valproate, lors de chaque réévaluation annuelle du traitement par valproate par le spécialiste, et en cas de grossesse éventuelle pendant le traitement.

Donnez la **Carte du patient** à vos patients de sexe féminin chaque fois que du valproate est délivré.

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.

RÉSUMÉ

Le valproate contient de l'acide valproïque qui, lorsqu'il est administré pendant la grossesse, est associé à :

- o Un risque accru de malformations congénitales
- o Un risque accru de troubles du développement neurologique.

SPÉCIALISTES ET GÉNÉRALISTES* :

Chez les jeunes filles, le valproate ne peut être instauré que si les autres traitements ne sont pas efficaces ou ne sont pas tolérés.

Toute grossesse doit être exclue avant l'instauration du traitement par valproate. Le traitement par valproate ne doit pas être instauré chez les femmes en âge de procréer sans l'obtention d'un test de grossesse négatif (test de grossesse plasmatique), confirmé par un professionnel de la santé, afin d'exclure toute utilisation du produit pendant la grossesse.

Si vous décidez de traiter avec du valproate des jeunes filles, adolescentes ou femmes en âge de procréer, assurez-vous d'effectuer une évaluation régulière du traitement, au moins une fois par an.

Patients de sexe féminin – première prescription

1. N'optez pour le valproate que s'il n'y a pas de traitement alternatif approprié.
2. Expliquez à votre patiente quels sont les risques lorsque le valproate est pris pendant la grossesse.
3. Expliquez à votre patiente que l'utilisation d'une méthode de contraception efficace est obligatoire pendant toute la durée du traitement par valproate, sans interruption.
4. Dites à votre patiente de vous contacter immédiatement si elle devient enceinte ou pense être enceinte.

Femmes en âge de procréer - ne prévoyant pas de grossesse

1. Évaluez à chaque visite si le traitement par valproate convient toujours à votre patiente.
2. Rappelez à chaque visite à votre patiente les risques liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
3. Rappelez à votre patiente que l'utilisation d'une méthode de contraception efficace est obligatoire pendant toute la durée du traitement par valproate, sans interruption.
4. Rappelez à votre patiente de vous contacter immédiatement si elle devient enceinte ou si elle pense être enceinte.

Femmes en âge de procréer - prévoyant une grossesse

1. Rappelez à votre patiente les risques liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
2. Interrompez le traitement par valproate et passez à un autre traitement s'il convient à votre patiente (voir la section 5 de ce guide).
3. Rappelez à votre patiente que la substitution prend du temps.
4. Expliquez à la patiente de ne pas arrêter la contraception avant l'arrêt complet du valproate.

Femmes avec une grossesse non planifiée

1. Planifiez une consultation urgente avec votre patiente.
2. Expliquez pourquoi elle devrait continuer le traitement jusqu'à la date de la consultation.
3. Assurez-vous que votre patiente et son partenaire sont conscients des risques associés au valproate et orientez-les vers un spécialiste pour plus de conseils.
4. Interrompez le traitement par valproate et passez à un autre traitement s'il convient à votre patiente (voir la section 5 de ce guide).

GYNÉCOLOGUES :

1. Donnez des conseils sur les méthodes de contraception et la planification d'une grossesse.
2. Donnez des informations sur les risques liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
3. Si une patiente vient en consultation pour une grossesse, orientez la patiente et son partenaire vers un spécialiste qui a de l'expérience en tératologie, pour évaluation et conseils concernant la grossesse exposée.

PHARMACIENS* :

1. Assurez-vous que la Carte du patient est délivrée à chaque délivrance de valproate et assurez-vous que la patiente comprend son contenu.
2. Rappelez à la patiente les informations de sécurité, y compris la nécessité d'une méthode de contraception efficace.
3. Conseillez à la patiente de ne pas interrompre le traitement par valproate et de contacter immédiatement son médecin si elle prévoit une grossesse ou si elle pense être enceinte.

*Plus d'informations dans la section 2 de ce guide.

1. INFORMATIONS SUR LES MALFORMATIONS CONGÉNITALES ET LES TROUBLES DU DÉVELOPPEMENT NEUROLOGIQUE

Le valproate contient de l'acide valproïque, un ingrédient actif aux effets tératogènes connus, pouvant entraîner des malformations congénitales. Les données disponibles indiquent également que l'exposition in utero au valproate peut être associée à un risque plus élevé de troubles du développement neurologique. Ces risques sont brièvement décrits ci-dessous.

1. MALFORMATIONS CONGÉNITALES

Des données issues d'une méta-analyse (entre autres de registres et d'études de cohorte) ont démontré que 11 % 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 de malformations majeures plus élevé que dans la population générale (environ 2-3 %). Le risque de malformations congénitales majeures chez les enfants exposés *in utero* à une polythérapie avec des agents antiépileptiques incluant le valproate est plus élevé que celui d'une polythérapie avec des agents antiépileptiques sans valproate. Ce risque dépend de la dose administrée en monothérapie par valproate, et les données disponibles suggèrent qu'il dépend également de la dose administrée en polythérapie à base de valproate. Il n'est toutefois pas possible de déterminer une dose seuil en dessous de laquelle le risque est nul.

Les types les plus communs de malformations sont les anomalies du tube neural, la dysmorphie faciale, la fente labiale et palatine, la craniosténose, les malformations cardiaques, rénales et urogénitales, les malformations des membres (notamment l'aplasie bilatérale du radius) et des malformations multiples dans divers systèmes du corps. L'exposition au valproate in utero peut entraîner :

- des lésions auditives unilatérales ou bilatérales ou une surdité, parfois irréversibles²,
- des 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.

2. TROUBLES DU DÉVELOPPEMENT NEUROLOGIQUE

Des données ont montré que l'exposition au valproate in utero peut avoir des effets néfastes sur le développement mental et physique des enfants exposés. Le risque de troubles du développement neurologique (dont l'autisme) semble dépendre de la dose lorsque le valproate est administré en monothérapie, mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose seuil en dessous de laquelle ce risque serait nul. Lorsque le valproate est administré en association à d'autres agents antiépileptiques en polythérapie pendant la grossesse, les risques de troubles du développement neurologique chez les enfants se sont avérés significativement plus élevés par rapport à ceux nés dans la population générale ou de mères épileptiques non traitées.

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.

Lorsque le valproate est administré en monothérapie, des études³⁻⁶ menées chez des enfants d'âge préscolaire ayant des antécédents d'exposition au valproate in utero, montrent que jusqu'à 30-40 % d'entre eux présentent un retard du développement précoce, notamment un retard dans l'apprentissage de la marche et de la parole, des capacités intellectuelles diminuées, des compétences linguistiques limitées (parole et compréhension) et des troubles de la mémoire.

Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) ayant des antécédents d'exposition au valproate in utero était en moyenne inférieur de 7-10 points à celui d'enfants exposés à d'autres médicaments anti-épileptiques⁷. Bien que le rôle de facteurs perturbateurs ne puisse être exclu, il existe des preuves chez les enfants ayant été exposés au valproate que le risque de déficience intellectuelle peut être indépendant du QI de la mère.

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

Les données disponibles issues d'une étude de population montrent que les enfants ayant des antécédents d'exposition au valproate in utero sont plus à risque de troubles du spectre autistique (environ 3 fois plus) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus) que la population non exposée de l'étude⁸.

Les données disponibles issues d'une autre étude de population montrent que les enfants ayant des antécédents d'exposition au valproate in utero sont probablement plus susceptibles de développer un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) (environ 1,5 fois plus) que la population non exposée de l'étude⁹.

2. LE RÔLE DES DIFFÉRENTS PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ*

SPÉCIALISTE :

- Diagnostic
- Début du traitement après un test de grossesse négatif (c.-à-d. test de grossesse plasmatique)
- Expliquez les risques de malformations congénitales et de troubles du développement neurologique lors de l'utilisation de valproate pendant la grossesse, et assurez-vous que la patiente les comprend
- Donnez le Feuilleton d'information du patient
- Donnez des conseils sur une méthode de contraception efficace et la prévention de la grossesse
- Évaluation annuelle du traitement et réévaluation ponctuelle du traitement si nécessaire
- Substitution et arrêt
- Complétez l' « Accusé de réception annuel d'information de risques » avec la patiente et signez-le :
 - o au début du traitement
 - o à chaque visite annuelle
 - o lorsque la patiente vient en consultation pour une grossesse planifiée ou non
- Dans le cas d'une grossesse exposée, renvoyez-la vers un spécialiste de la surveillance de la grossesse et vers un spécialiste expérimenté en tératologie, pour évaluation et conseil concernant la grossesse exposée.

GÉNÉRALISTE :

- Adressez la patiente au spécialiste approprié pour confirmer le diagnostic d'épilepsie ou de trouble bipolaire et pour initier le traitement
- Assurez la poursuite du traitement approprié
- Rappelez à la patiente sa visite annuelle chez le spécialiste
- Donnez des informations complètes sur les risques liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et assurez-vous que la patiente comprend
- Donnez des conseils sur une méthode de contraception efficace et la prévention de la grossesse
- Adressez la patiente à son spécialiste si la patiente souhaite une consultation pour grossesse
- Adressez la patiente à son spécialiste pour une substitution et un arrêt ou si son état s'aggrave
- Donnez le Feuilleton d'information du patient

GYNÉCOLOGUE :

- Donnez des conseils sur une méthode de contraception efficace et la prévention de la grossesse
- Donnez des informations complètes sur les risques liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et assurez-vous que la patiente comprend
- Adressez la patiente à son spécialiste si la patiente souhaite une consultation pour grossesse
- Si une patiente vient en consultation pour une grossesse, orientez la patiente et son partenaire vers un spécialiste qui a de l'expérience en tératologie, pour évaluation et conseils concernant la grossesse exposée.

PHARMACIEN :

- Assurez-vous que la Carte du patient est remise avec chaque délivrance de valproate et que la patiente en comprend le contenu
- Rappelez à la patiente les informations de sécurité, y compris la nécessité d'une méthode de contraception efficace
- Assurez-vous que la patiente a reçu le Feuillelet d'information du patient
- Conseillez à la patiente de ne pas interrompre son traitement par valproate et de contacter immédiatement son médecin si elle prévoit une grossesse ou si elle pense être enceinte
- Délivrez le valproate dans l'emballage d'origine avec un avertissement sur l'emballage extérieur.

*voir aussi les recommandations dans la section 4 de ce guide.



3. CONDITIONS DE PRESCRIPTION DU VALPROATE : PROGRAMME DE PRÉVENTION DE LA GROSSESSE

Le valproate est un traitement efficace contre l'épilepsie et le trouble bipolaire.

Chez les jeunes filles et les femmes en âge de procréer, le valproate doit être instauré et suivi par un spécialiste expérimenté dans le traitement de l'épilepsie ou du trouble bipolaire.

Le valproate ne doit pas être utilisé chez les jeunes filles et les femmes en âge de procréer sauf si les autres traitements ne sont pas efficaces ou ne sont pas tolérés.

Le valproate ne peut être instauré chez **les jeunes filles et les femmes en âge de procréer** que si les conditions du programme de prévention de la grossesse sous valproate (voir ci-dessous) sont remplies.

Conditions du programme de prévention de la grossesse

Le prescripteur doit s'assurer que :

- Les situations individuelles sont évaluées au cas par cas, en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir son engagement, de discuter des options thérapeutiques et de s'assurer qu'elle a compris les risques et les mesures nécessaires pour réduire ces risques.
- Le risque de survenue de grossesse est évalué chez tous les patients de sexe féminin.
- La patiente a bien compris et pris conscience des risques de malformations congénitales et de troubles du développement neurologique, y compris l'ampleur de ces risques pour les enfants exposés in utero au valproate.
- La patiente comprend la nécessité d'effectuer un test de grossesse avant le début du traitement et, si nécessaire, pendant le traitement.
- La patiente a été conseillée en matière de contraception et est capable de se conformer à la nécessité d'utiliser une contraception efficace*, sans interruption, pendant toute la durée du traitement par valproate.
- La patiente comprend la nécessité qu'un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie ou des troubles bipolaires réévalue régulièrement (au moins une fois par an) le traitement.
- La patiente comprend la nécessité de consulter son médecin dès qu'elle envisage une grossesse afin d'en discuter en temps voulu et de recourir à des options thérapeutiques alternatives avant la conception, et ceci avant d'arrêter la contraception.
- La patiente comprend la nécessité de consulter en urgence son médecin en cas de grossesse.
- La patiente a reçu le Feuilleton d'information du patient.
- La patiente a reconnu avoir compris les dangers associés à l'utilisation du valproate et les mesures de précaution nécessaires qui y sont associées (« Accusé de réception annuel d'information de risques »).

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.

* Au moins une méthode de contraception efficace (de préférence une méthode ne nécessitant pas d'action de la part de l'utilisateur, telle qu'un dispositif intra-utérin ou un implant), ou deux méthodes de contraception complémentaires incluant une méthode barrière, doivent être utilisées. Lors du choix de la méthode de contraception, les situations individuelles doivent être examinées au cas par cas, en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir son engagement et son observance des mesures choisies. L'ensemble des conseils relatifs à une contraception efficace doivent être suivis, même en cas d'aménorrhée.

4. TRAITEMENT DES PATIENTS DE SEXE FÉMININ PAR VALPROATE

A. PATIENT DE SEXE FÉMININ – PREMIÈRE PRESCRIPTION

Faites ce qui suit si vous envisagez - après évaluation médicale - de prescrire du valproate à votre patiente pour la première fois. Vous devez :

Tout d'abord

1. Confirmer que le traitement par valproate est la bonne approche pour votre patiente

- Vous devez confirmer que les autres traitements ne sont pas efficaces ou ne sont pas tolérés.

2. Expliquer, et assurez-vous que votre patiente ou ses parents/représentant légal/soignant comprennent parfaitement, ce qui suit :

- Avant la première prescription, toute grossesse doit être exclue par le résultat négatif d'un test de grossesse (c.-à-d. test de grossesse plasmatique), et par la suite si nécessaire
- Les risques pour la grossesse associés à l'affection sous-jacente
- Les risques liés à la prise d'un traitement par valproate en cas de grossesse
- La nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée du traitement par valproate, pour prévenir une grossesse non planifiée
- La nécessité d'une réévaluation régulière (au moins une fois par an) du traitement par un spécialiste
- La nécessité de consulter son médecin de toute urgence en cas de grossesse.

3. Recommandations en cas de prescription de valproate à des jeunes filles :

- Définissez le moment le plus approprié pour donner des conseils sur la contraception et la prévention de la grossesse (adressez votre patiente à un spécialiste pour des conseils, si nécessaire)
- 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 par 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.

Ensuite, vous devez fournir à votre patiente les informations supplémentaires suivantes :

4. Spécialistes : donnez une copie du Feuillelet d'information du patient à votre patiente ou à ses parents/représentant légal/soignant

5. Pharmaciens

- Assurez-vous que la Carte du patient est remise avec chaque délivrance de valproate et que la patiente en comprend le contenu
- Dites à la patiente de conserver la Carte du patient
- Rappelez à la patiente les informations de sécurité, y compris la nécessité d'une méthode de contraception efficace
- Assurez-vous que la patiente a reçu le Feuillelet d'information du patient
- Conseillez à la patiente de ne pas interrompre son traitement par valproate et de contacter immédiatement son médecin si elle prévoit une grossesse ou si elle pense être enceinte
- Délivrez le valproate dans l'emballage d'origine avec un avertissement sur l'emballage extérieur.

Enfin

6. Pour le spécialiste :

- Complétez l' « Accusé de réception annuel d'information de risques » et signez-le avec votre patiente ou ses parents/représentant légal/soignant :
 - o Ce formulaire doit garantir que votre patiente comprend parfaitement les risques et les recommandations concernant l'utilisation du valproate pendant la grossesse
 - o Conservez une copie signée de l' « Accusé de réception annuel d'information de risques » dans le dossier médical de la patiente (si possible une copie électronique) et remettez-en une copie à la patiente ou à ses parents/représentant légal/soignant.

7. Parlez de la nécessité de réévaluer le traitement si votre patiente envisage une grossesse ou si elle peut devenir enceinte.

B. FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER ET NE PRÉVOYANT PAS DE GROSSESSE

Faites ce qui suit si vous envisagez - après évaluation médicale - de renouveler la prescription de valproate à votre patiente. Vous devez :

Tout d'abord

1. Confirmer que le traitement par valproate est la bonne approche pour votre patiente

- Vous devez avoir confirmation que les autres traitements ne sont pas efficaces ou ne sont pas tolérés
- Assurer une réévaluation régulière (au moins une fois par an) du traitement.

2. Expliquer et assurez-vous que la patiente comprend ce qui suit

- Les risques pour la grossesse liés à l'affection sous-jacente
- Les risques associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse
- La nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée du traitement par valproate, pour prévenir une grossesse non planifiée, et d'envisager un test de grossesse (test de grossesse sur plasma), si nécessaire
- La nécessité de consulter son médecin de toute urgence en cas de grossesse
- La nécessité d'une réévaluation régulière (au moins une fois par an) du traitement.

3. Parler des méthodes contraceptives et renvoyez, si nécessaire, votre patiente vers un spécialiste pour des conseils sur la préconception.

Ensuite, vous devez fournir à votre patiente les informations supplémentaires suivantes :

4. Prescripteurs : donnez une copie du Feuillelet d'information du patient à votre patiente ou à ses parents/représentant légal/soignant

5. Pharmaciens

- Assurez-vous que la Carte du patient est remise avec chaque délivrance de valproate et que la patiente en comprend le contenu
- Dites à la patiente de conserver la Carte du patient
- Rappelez à la patiente les informations de sécurité, y compris la nécessité d'une méthode de contraception efficace
- Assurez-vous que la patiente a reçu le Feuillelet d'information du patient
- Conseillez à la patiente de ne pas interrompre son traitement par valproate et de contacter immédiatement son spécialiste en cas de suspicion de grossesse.
- Délivrez le valproate dans l'emballage d'origine avec un avertissement sur l'emballage extérieur.

Enfin

6. Pour le spécialiste :

- Complétez l' « Accusé de réception annuel d'information de risques » et signez-le avec votre patiente ou ses parents/représentant légal/soignant :
 - o Ce formulaire doit informer et garantir que votre patiente comprend parfaitement les risques et les recommandations concernant l'utilisation du valproate pendant la grossesse
 - o Conservez une copie signée de l' « Accusé de réception annuel d'information de risques » dans le dossier médical de la patiente (si possible une copie électronique) et remettez-en une copie à la patiente ou à ses parents/représentant légal/soignant.

7. Parlez de la nécessité de réévaluer le traitement par valproate si votre patiente envisage une grossesse.

C. FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER ET PRÉVOYANT UNE GROSSESSE

Tout d'abord

1. Rappelez à la patiente les risques de malformations congénitales et de troubles du développement neurologique et assurez-vous que la patiente les comprend

- Informez la patiente que cela peut prendre des formes très graves si le valproate est utilisé pendant la grossesse
- Des compléments d'acide folique avant la grossesse peuvent réduire le risque de lésions du tube neural, qui peuvent se produire au cours de toutes les grossesses. Cependant, les données disponibles ne suggèrent pas que cela permettrait d'éviter les malformations congénitales ou les malformations consécutives à l'exposition au valproate¹⁰
- Toutefois, informez aussi la patiente des risques d'une épilepsie ou d'un trouble bipolaire non traités.

2. Interrompez le traitement par valproate et passez à d'autres alternatives thérapeutiques, le cas échéant :

- Lisez la section 5 de ce guide sur la substitution ou l'arrêt du valproate
- Dites à votre patiente de ne pas arrêter la contraception avant la fin de la substitution
- Les généralistes doivent adresser leurs patientes à un spécialiste pour la substitution et l'arrêt.

3. Adressez votre patiente à un spécialiste pour des conseils sur la préconception.

4. Demandez à la patiente de consulter immédiatement son généraliste et son spécialiste dès qu'une grossesse est suspectée ou confirmée.

- C'est nécessaire pour commencer un suivi approprié de la grossesse
- Cela comprend également un suivi prénatal spécialisé, pour la détection d'une survenue possible d'anomalies du tube neural ou d'autres malformations
- Si une patiente vient en consultation pour une grossesse, adressez la patiente et son partenaire à un spécialiste qui a de l'expérience en tératologie, pour évaluation et conseil concernant la grossesse exposée.

Ensuite, vous devez fournir à votre patiente les informations supplémentaires suivantes :

5. Prescripteurs : donnez une copie du Feuillelet d'information du patient à votre patiente ou à ses parents/représentant légal/soignant.

6. Pharmaciens

- Assurez-vous que la Carte du patient est remise avec chaque délivrance de valproate et que la patiente en comprend le contenu
- Dites à la patiente de conserver la Carte du patient
- Rappelez à la patiente les informations de sécurité, y compris la nécessité d'une méthode de contraception efficace
- Assurez-vous que la patiente a reçu le Feuillet d'information du patient
- Conseillez à la patiente de ne pas interrompre son traitement par valproate et de contacter immédiatement son spécialiste en cas de grossesse planifiée ou suspectée
- Délivrez le valproate dans l'emballage d'origine avec un avertissement sur l'emballage extérieur.

Enfin

7. Pour le spécialiste :

- Complétez l' « Accusé de réception annuel d'information de risques » et signez-le avec votre patiente ou ses parents/représentant légal/soignant :
 - o Ce formulaire doit informer et garantir que votre patiente comprend parfaitement les risques et les recommandations concernant l'utilisation du valproate pendant la grossesse
 - o Conservez une copie signée de l' « Accusé de réception annuel d'information de risques » dans le dossier médical de la patiente (si possible une copie électronique) et remettez-en une copie à la patiente ou à ses parents/représentant légal/soignant.

D. FEMMES AVEC UNE GROSSESSE NON PLANIFIÉE

Tout d'abord

1. Planifiez une consultation urgente avec votre patiente pour réévaluer son traitement

2. Expliquez pourquoi elle doit continuer le traitement jusqu'à la consultation

- Sauf si vous pouvez donner d'autres conseils en fonction de votre évaluation de la situation.

3. Interrompez le traitement par valproate et passez à d'autres alternatives thérapeutiques, le cas échéant

- Lisez la section 5 de ce guide sur la substitution ou l'arrêt du valproate.

4. Assurez-vous que votre patiente :

- Comprend pleinement les risques associés au valproate, et
- Envisagez des conseils supplémentaires.

5. Commencez un suivi prénatal spécialisé

- C'est nécessaire pour commencer un suivi approprié de la grossesse
- C'est nécessaire pour la détection d'une survenue possible d'anomalies du tube neural ou d'autres malformations
- La patiente et son partenaire doivent être renvoyés vers un spécialiste ayant une expérience en tératologie, pour évaluation et conseils concernant la grossesse exposée.

6. Les généralistes doivent adresser leur patiente au spécialiste pour la substitution et l'arrêt

Ensuite, vous devez fournir à votre patiente les informations supplémentaires suivantes :

7. Prescripteurs : donnez une copie du Feuillelet d'information du patient à votre patiente ou à ses parents/représentant légal/soignant

8. Pharmaciens

- Assurez-vous que la Carte du patient est remise avec chaque délivrance de valproate et que la patiente en comprend le contenu
- Dites à la patiente de conserver la Carte du patient
- Attirez à nouveau l'attention sur les informations de sécurité
- Assurez-vous que la patiente a reçu le Feuillelet d'information du patient
- Conseillez à la patiente de ne pas interrompre son traitement par valproate et de contacter immédiatement son spécialiste
- Délivrez le valproate dans l'emballage d'origine avec un avertissement sur l'emballage extérieur.

Enfin

9. Pour le spécialiste

- Complétez l' « Accusé de réception annuel d'information de risques » et signez-le avec votre patiente ou ses parents/représentant légal/soignant :
 - o Ce formulaire doit informer et garantir que votre patiente comprend parfaitement les risques et les recommandations concernant l'utilisation du valproate pendant la grossesse
 - o Conservez une copie signée de l' « Accusé de réception annuel d'information de risques » dans le dossier médical de la patiente (si possible une copie électronique) et remettez-en une copie à la patiente ou à ses parents/représentant légal/soignant.

5. SUBSTITUTION OU ARRÊT DU VALPROATE

Patientes épileptiques

Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse à moins qu'il n'y ait aucun traitement alternatif approprié.

Le valproate est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer, à moins que les conditions du programme de prévention de la grossesse ne soient remplies (voir section 3 dans ce guide).

Si une femme envisage une grossesse, un spécialiste expérimenté dans le traitement de l'épilepsie doit réévaluer le traitement par valproate et envisager d'autres options de traitement. Tout doit être mis en œuvre pour passer à un traitement alternatif approprié avant la conception, et avant l'arrêt de la contraception.

En cas de grossesse chez une femme prenant du valproate, celle-ci doit être immédiatement orientée vers un spécialiste afin d'envisager des options thérapeutiques alternatives.

Considérations générales pour les patientes souffrant d'épilepsie :

Présentées par le groupe de travail de la Commission des affaires européennes de la Ligue internationale contre l'épilepsie (*Task Force of Commission of European Affairs of International League Against Epilepsy*, CEA-ILAE) et l'Académie européenne de neurologie (*European Academy of Neurology*, EAN) :

- « L'arrêt des médicaments est généralement effectué progressivement sur plusieurs semaines à plusieurs mois, ce qui permet de déterminer la dose minimale la plus probable nécessaire dans l'éventualité d'une crise d'épilepsie au cours du sevrage ».
- « Le passage du valproate à un traitement alternatif aura généralement lieu sur une période de 2-3 mois. 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 ».

Si une femme enceinte (ou une femme qui envisage une grossesse), malgré les risques connus du valproate pendant la grossesse et après examen attentif des traitements alternatifs, doit utiliser le valproate contre l'épilepsie dans des circonstances exceptionnelles :

- Il n'y a pas de dose seuil considérée comme « sans risque ». Cependant, le risque de malformations congénitales et de troubles du développement est plus important en cas de doses plus élevées
- Prenez la dose efficace la plus faible et divisez la dose quotidienne de valproate en plusieurs petites doses à prendre pendant la journée
- L'utilisation d'une formule à libération prolongée peut être préférable à d'autres formules pour le traitement, afin d'éviter des pics élevés des concentrations plasmatiques
- Toute patiente enceinte qui est exposée au valproate et son partenaire doivent être adressés à un spécialiste ayant de l'expérience en tératologie.

Patientes atteintes d'un trouble bipolaire

Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse.

Le valproate est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer, à moins que les conditions du programme de prévention de la grossesse ne soient remplies (voir section 3 dans ce guide).

Si une femme envisage une grossesse, le prescripteur doit faire passer la patiente à un autre traitement. La substitution doit être terminée avant la conception et avant la fin de la contraception.

Si une femme devient enceinte, interrompez le traitement par valproate et passez à un autre traitement.

Considérations générales pour les patientes atteintes de trouble bipolaire :

« Si vous devez arrêter les stabilisateurs de l'humeur, il est recommandé de réduire progressivement la dose pour réduire le risque de rechute. »¹¹

« Par conséquent, le valproate doit être réduit pendant un certain nombre de semaines jusqu'à l'arrêt, pour réduire le risque d'une rechute précoce. Dans le cas d'un épisode maniaque aigu chez une femme enceinte utilisant du valproate, une réduction beaucoup plus rapide du valproate et une escalade concomitante du traitement alternatif sont recommandées. »¹²

RÉFÉRENCES

1. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounsome 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, Issue 11. Art. No.: CD010224
2. 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.
3. 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.
4. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. Arch Dis Child 2011;96: 643-647
5. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. NEJM 2009; 360 (16): 1597- 1605
6. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. Epilepsy and Behaviour 2008 (13):229-236
7. 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 Mar; 12(3):244-52
8. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. JAMA 2013; 309(16):1696-1703
9. 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
10. 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.
11. 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.
12. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA/679681/2017

NOTIFICATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Les professionnels de la 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. L'adresse de la boîte postale de l'AFMPS (Boîte postale 97, 1000 Bruxelles Madou) peut également être utilisée.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

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

Le valproate est la substance active présente dans :

Depakine[®], Valproate Sandoz[®], Valproate Mylan[®], 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 de 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

e-mail: info.belgium@sanofi.com

Sanofi Belgium

Service Pharmacovigilance

Leonardo Da Vincilaan 19

B-1831 Diegem

 + 32 2 710 54 00 (24/7)

e-mail: pharmacovigilance.belgium@sanofi.com

N.V. Sandoz S.A.

Telecom Gardens

Medialaan 40

B-1800 Vilvoorde

 + 32 800 94 368

e-mail: drug.safety_belgium@novartis.com

EG (Eurogenerics) NV/SA

Heizel Esplanade Heysel b 22

B-1020 Bruxelles

 +32 2 479 78 78

e-mail: PhVig@eg.be

Mylan bv

Chaussée de la Hulpe 6A

B-1560 Hoeilaart

 + 32 2 658 61 00

e-mail: phv.belgium@viatris.com

