



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 06/2024)

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 en âge de procréer et par des patients de sexe masculin

Ce guide contient  
des informations  
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 OU À DES PATIENTS DE SEXE MASCULIN

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 débuter 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 général, comprenant notamment l'acide valproïque, le valproate de sodium, le valproate semisodique, 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](http://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

## PATIENTS DE SEXE MASCULIN

- 1** Que devez-vous savoir concernant le risque potentiel pour les enfants des pères traités par valproate dans les trois mois précédant la conception ..... 24
- 2** Quel est votre rôle dans l'accompagnement, le traitement ou la prise en charge de patients masculins atteints d'épilepsie ou de trouble bipolaire si vous êtes :
  - Spécialiste ..... 25
  - Médecin généraliste ..... 25
  - Pharmacien ..... 25

**Notification des effets indésirables** ..... 27

**Informations complémentaires** ..... 27

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

Il existe un risque potentiel de troubles du développement neurologique chez les enfants d'hommes traités au valproate dans les trois mois précédant la conception. Le matériel éducatif concernant le valproate, spécifiquement développé pour professionnels de la santé et pour les patients de sexe féminin et masculin.

- Ce guide destiné aux professionnels de la santé
- Un accusé de réception annuel d'information des risques (uniquement pour les patientes)
- Deux feuillets d'information du patient différents (pour les patients de sexe féminin et masculin)
- Une carte du patient

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, femmes en âge de procréer et les patients masculins
- Les risques tératogènes et neurologiques associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse
- Le risque de développer des troubles neurologiques associé à l'utilisation du valproate par des patients de sexe masculin dans les trois mois précédant la conception
- 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

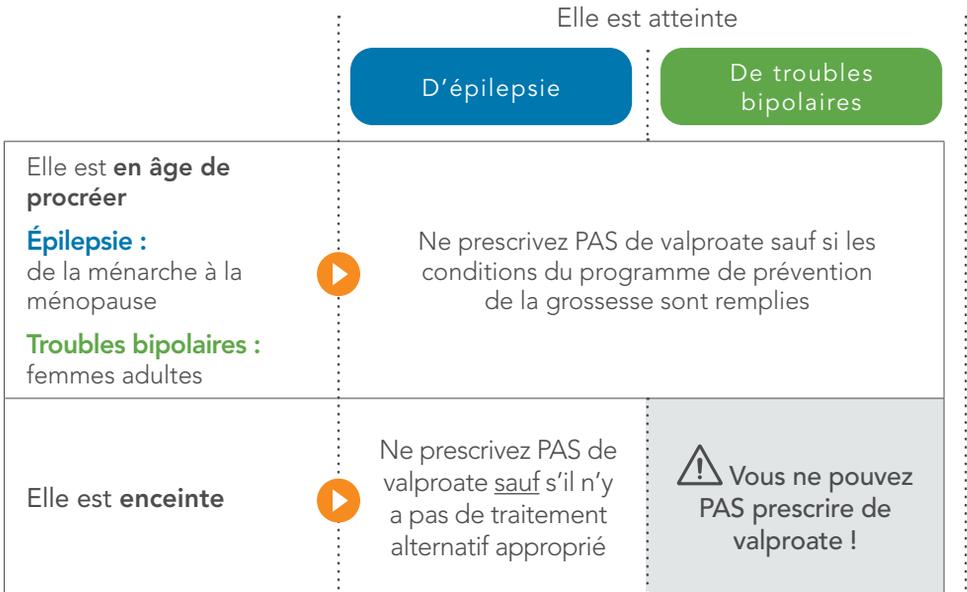
Pour les patientes mineures ou incapables de prendre une décision éclairée, donnez à leurs parents/représentant légal/soignant les informations et les conseils sur les méthodes de contraception efficaces et sur l'utilisation du valproate pendant la grossesse et assurez-vous qu'ils comprennent bien le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

Remplissez l'Accusé de réception annuel d'information des risques et signez-le au début du traitement et à chaque visite annuelle, et remettez au (à la) patient(e) le Guide du Valproate à l'usage des patients.

## 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 :

Remplissez l'**Accusé de réception annuel d'information des risques** (en deux exemplaires) et signez-le au début du traitement et à chaque visite annuelle ; remettez et discutez du **Feuille 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**

- ▶ Remplissez l'Accusé de réception annuel d'information des risques et signez-le au début du traitement et à chaque visite annuelle, et remettez au (à la) patient(e) le Guide du Valproate à l'usage des patients.

**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
  - **réévaluer** le traitement de l'épilepsie avec le **spécialiste** de la patiente **chaque année**.

▶ 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. Dirigez immédiatement la patiente vers son spécialiste** pour passer à un traitement alternatif, le cas échéant.
- III. Dites à votre patiente de continuer à prendre le 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 du trouble bipolaire **avec vous chaque année.**



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 l'**Accusé de réception annuel d'information des risques** (en deux exemplaires) et signez-le au début du traitement et à chaque visite annuelle ; remettez et discutez du **Feuillet 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 précoce<sup>1</sup>

- Arrêter le valproate  
- Passage à un traitement alternatif : une réduction beaucoup plus rapide est recommandée lors du début du traitement alternatif<sup>2</sup>

#### 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 à chaque visite annuelle, et remettez au (à la) patient(e) le Guide du Valproate à l'usage des patients.**

## 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
  - **réévaluer** le traitement du trouble bipolaire **avec le spécialiste de la patiente chaque année.**

▶ 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**

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 Feuillelet d'information du patient pour le valproate

**Dirigez votre patiente et son partenaire vers :**

- 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
  - **réévaluer** le traitement du trouble bipolaire **avec le spécialiste de la patiente chaque année.**

▶ 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 est **EFFECTIVEMENT ENCEINTE DURANT**  
un **TRAITEMENT PAR VALPROATE** et demande des conseils,  
**DIRIGEZ-LA VERS 2 SPÉCIALISTES**



### Spécialiste 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 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 suivi



**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
  - **réévaluer** le traitement du trouble bipolaire **avec le spécialiste de la patiente chaque année.**



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 %<sup>3</sup> 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 :

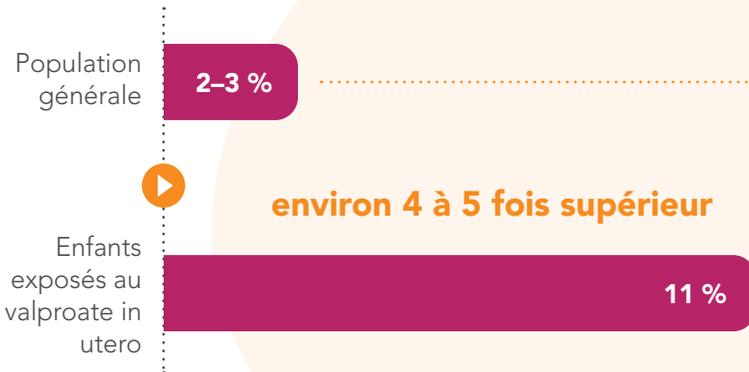
- Anomalies du tube neural
- Dystrophie faciale
- Fente labiale et palatine
- Craniosténose
- Malformations cardiaques, rénales et urogénitales
- Malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius)
- Malformations multiples dans divers systèmes du corps

L'exposition au valproate in utero peut également entraîner :

- Lésions auditives unilatérales ou bilatérales ou une surdité, parfois irréversibles<sup>4</sup>
- 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 valproate<sup>5</sup>.

## 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 tout-petits et enfants d'âge préscolaire exposés in utero présentent un retard du développement précoce, tels que :
  - 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 antiépileptiques<sup>10</sup>. Les données sur les conséquences 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 hyperactivité<sup>11</sup> : environ 1,5 fois plus
  - Trouble du spectre autistique<sup>12</sup> : environ 3 fois plus
  - Autisme infantile<sup>12</sup> : environ 5 fois plus

## Risques élevés chez les enfants exposés au valproate in utero

Retards précoces de  
développement



**Jusqu'à 30-40 %**  
tout-petits et enfants  
d'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

# 1

## Ce que vous devez savoir sur le risque pour les enfants de pères traités par le valproate dans les 3 mois précédant la conception

Une étude observationnelle rétrospective menée dans 3 pays nordiques européens suggère une augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux (NDD) chez les enfants (âgés de 0 à 11 ans) nés d'hommes traités par le valproate en monothérapie dans les 3 mois précédant la conception, par rapport à ceux nés d'hommes traités par la lamotrigine ou le lévétiracétam en monothérapie.

### Comparaison du risque cumulé ajusté de NDD chez les enfants des hommes traités par le valproate dans les 3 mois précédant la conception et chez les enfants des hommes traités par la lamotrigine ou le lévétiracétam

Groupe valproate en monothérapie



4,0 %–5,6 %

Groupe lamotrigine / lévétiracétam en monothérapie



2,3 %–3,2 %

Le rapport de risque ajusté poolé pour les NDD en général à partir de la méta-analyse des données était de 1,50 (intervalle de confiance à 95 % : 1,09 à 2,07).

L'étude n'était pas suffisamment large pour étudier les relations avec les sous-types spécifiques de NDD étudiés (critère d'évaluation composite incluant les troubles du spectre autistique, le handicap mental, les troubles de la communication, altération de l'attention et/ou hyperactivité, des mouvements anormaux). En raison des limites de l'étude, incluant une interférence possible en fonction de l'indication et des différences de temps de suivi entre les groupes d'exposition, le rôle causal du valproate est possible mais n'est pas considéré comme confirmé.

L'étude n'a pas évalué le risque de NDD chez les enfants de sexe masculin qui ont arrêté le valproate pendant plus de 3 mois avant la conception (c'est-à-dire de subir une nouvelle spermatogenèse sans exposition au valproate).

Le risque potentiel observé de NDD après exposition paternelle dans les 3 mois précédant la conception est inférieur au risque connu de NDD après exposition maternelle pendant la grossesse.

# 2

## Quel est votre rôle dans la surveillance, le traitement ou la prise en charge des patients épileptiques ou bipolaires de sexe masculin ?

Il est recommandé d'instaurer le traitement par le valproate et de le surveiller par un spécialiste expérimenté dans le traitement de l'épilepsie ou du trouble bipolaire.

### SPECIALISTE et MEDECIN



Expliquez/rappelez et assurez-vous de l'expérience du patient en ce qui concerne

- I. **Risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants des hommes traités par le valproate dans les 3 mois précédant la conception.**
- II. L'étude n'a pas évalué le risque de NDD chez les enfants des hommes qui avaient arrêté de prendre le valproate pendant plus de 3 mois avant la conception.
- III. **Par mesure de précaution, discutez régulièrement avec le patient de la nécessité de :**
  - Considération d'une contraception **efficace**, y compris pour une partenaire féminine, pendant la prise de valproate et pendant les 3 mois suivant l'arrêt du traitement
  - Consultez un médecin spécialiste **pour discuter des alternatives thérapeutiques**, lorsqu'il a l'intention d'avoir un enfant et avant d'arrêter d'utiliser une contraception.
- IV. Les patients de sexe masculin ne **doivent pas faire de don de sperme** pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après son arrêt.

Les patients de sexe masculin traités par le valproate doivent être régulièrement évalués par leur prescripteur afin de déterminer si le valproate reste le traitement le plus approprié pour le patient.

Pour les hommes qui envisagent de concevoir un enfant, des alternatives thérapeutiques appropriées doivent être envisagées et discutées avec eux. Les circonstances individuelles doivent être évaluées au cas par cas.

Il est recommandé de demander conseil à un spécialiste expérimenté dans le traitement de l'épilepsie ou du trouble bipolaire, le cas échéant.



Fournir le guide du valproate chez le patient de sexe masculin

### PHARMACIEN

- S'assurer que le patient a reçu le guide et la carte patient pour le valproate mâle
- Rappelez que les informations sont également disponibles en ligne en scannant le code QR (dans la notice/carton)

# 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 Psychiatry sur le valproate EMA/679681/2017.
3. 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, 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.

## INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Vous pouvez directement télécharger

le matériel éducatif via [www.afmps.be](http://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](mailto: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](mailto:pharmacovigilance.belgium@sanofi.com)

### **Viatris GX**

Chaussée de la Hulpe 6A  
B-1560 Hoeilaart  
Tel.: + 32 2 658 61 00  
[phv.belgium@viatris.com](mailto:phv.belgium@viatris.com)

### **EG (Eurogenerics) NV/SA**

Heizel Esplanade Heysel b 22  
B-1020 Brussel  
+32 2 479 78 78  
[phvig@eg.be](mailto: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.

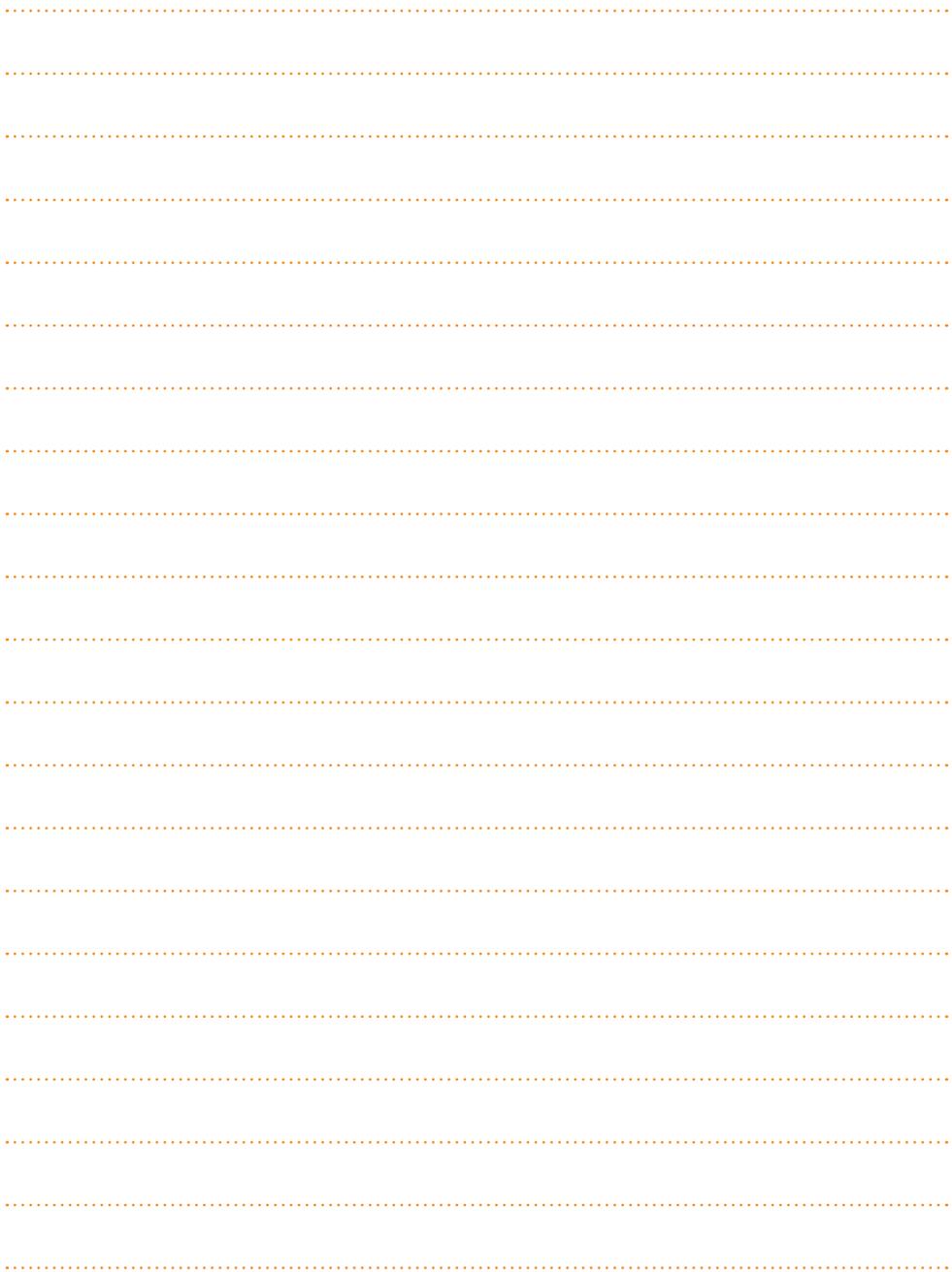
La notification peut se faire de préférence en ligne via [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), sinon à l'aide de la « fiche de notification en version papier » disponible sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site internet de l'AFMPS, [www.afmps.be](http://www.afmps.be). La « fiche de notification en version 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](mailto:adr@afmps.be).

# NOTES

A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.

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

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", and "f" are dark grey. The letter "i" is black and has a small purple dot above it. The logo is positioned below a thick, curved orange line that separates the white area from the dark green background above.

**sanofi**

VV-REG-1565300