

Guide à destination des professionnels de santé

Informations sur les risques de la prise de valproate

(Depakine[®], Depakine Chrono[®], Valproate Chrono Sanofi[®], Orfiril[®],
Valproat Chrono Desitin[®], Valproat Sandoz[®], Convulex[®])
**chez les patientes de sexe féminin
et les femmes enceintes.**

Contraception et prévention de la grossesse

**Veillez lire ce guide attentivement avant de prescrire du valproate
à vos patientes de sexe féminin.**

**Ce guide est une mesure additionnelle de minimisation du risque dans
le cadre du Programme de Prévention de la Grossesse visant à réduire
l'exposition au valproate au cours de la grossesse.**

Ce document est diffusé par les entreprises commercialisant des médicaments à base de valproate, en accord avec Swissmedic.

Pour plus d'informations, consultez la dernière version de l'information destinée aux professionnels de santé sur le site www.swissmedicinfo.ch

Les matériels éducationnels sont disponibles sur le site de Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrique DHCP/HCP) ainsi que sur les sites des entreprises.

Il est recommandé que les femmes enceintes sous valproate soient inscrites dans un registre recensant les femmes traitées par antiépileptiques au cours de leur grossesse.

CONTENU

Objectif de ce Guide	3
Résumé	4
1. Informations sur les malformations congénitales et les troubles du développement	6
1. Malformations congénitales	6
2. Troubles du développement	6
2. Rôle des différents professionnels de santé	7
3. Conditions de prescription du valproate: programme de prévention de la grossesse	8
4. Traitement des patientes de sexe féminin par valproate	10
A. Patiente de sexe féminin – première prescription	10
B. Femmes en âge de procréer qui n'envisagent pas de grossesse	12
C. Femmes en âge de procréer qui envisagent une grossesse	14
D. Femmes présentant une grossesse non planifiée	16
5. Changement pour un autre traitement ou arrêt du valproate	18
• Patientes souffrant de troubles bipolaires	18
• Patientes épileptiques	18

OBJECTIF DE CE GUIDE

Ce Guide destiné aux professionnels de santé est un matériel éducationnel faisant partie du **Programme de Prévention de la Grossesse sous valproate** qui cible à la fois les professionnels de santé et les patientes.

Son objectif est de fournir des informations sur les risques tératogènes associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse, les actions nécessaires à mettre en place pour réduire les risques pour vos patientes et de s'assurer que vos patientes ont atteint un niveau adéquat de compréhension du risque.

Il fournit une information à jour sur les risques de **malformations congénitales** et de **troubles neuro-développementaux** chez les enfants exposés *in utero* au valproate.

La nature des risques pour les enfants exposés *in utero* au valproate est la même quelle que soit l'indication pour laquelle il a été prescrit. Par conséquent, les mesures de minimisation du risque décrites dans ce Guide s'appliquent à l'utilisation du valproate quelle que soit l'indication.

Les professionnels de santé destinataires de ce Guide sont: les spécialistes en psychiatrie, neurologie, pédiatrie, les médecins généralistes, les gynécologues, les gynécologues/obstétriciens, les sages-femmes, les centres de planning familial et les pharmaciens hospitaliers et officinaux.

Les matériels éducationnels sur le valproate développés spécifiquement pour les filles et femmes en âge de procréer traitées par le valproate comprennent:

- Une Brochure destinée aux patientes
- Un Formulaire annuel d'accord de soins, et
- Une Carte patiente.

Veillez utiliser ce guide avec la brochure destinée aux patientes.

Veillez fournir un exemplaire de la **Brochure patiente** à toutes vos patientes traitées par valproate qui sont en âge ou seront en âge de procréer (ou leurs représentants légaux).

Veillez compléter avec la patiente le **Formulaire annuel d'accord de soins** au moment de l'initiation du traitement par valproate, ainsi que lors de chaque réévaluation du traitement par valproate par le médecin spécialiste au minimum 1 fois par an, et en cas de survenue d'une grossesse en cours de traitement.

Veillez donner la **Carte patiente** à vos patientes à chaque fois que le valproate est délivré.

Pour les patientes mineures ou celles n'ayant pas de capacité de prendre une décision éclairée, veuillez fournir les informations et les conseils sur les méthodes efficaces de contraception et sur l'utilisation du valproate pendant la grossesse à leurs représentants légaux et assurez-vous que ces derniers en comprennent parfaitement le contenu.

Veillez lire la dernière version en vigueur de l'information destinée aux professionnels de santé avant de prescrire un médicament contenant du valproate.

RÉSUMÉ

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

- o Augmentation du risque de malformations congénitales
- o Augmentation du risque de troubles du développement

SPÉCIALISTES ET MÉDECINS GÉNÉRALISTES**:

Le valproate peut être initié chez les filles ou femmes en âge de procréer uniquement si les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.

Dans l'indication du trouble bipolaire, le valproate n'est pas indiqué chez l'enfant ou l'adolescent.

La grossesse doit être exclue avant l'initiation du traitement par valproate. Le traitement par valproate ne doit pas être initié chez les femmes en âge de procréer ne présentant pas un résultat négatif au test de grossesse (test de grossesse plasmatique d'une sensibilité d'au moins 25mUI/mL) confirmé par un professionnel de santé, afin d'éliminer toute possibilité d'utilisation involontaire du médicament pendant la grossesse. Ce test doit être répété à intervalles réguliers.

Assurez-vous que votre patiente et/ou son représentant a/ont reçu la brochure d'information et a /ont signé le formulaire d'accord de soins (conserver ce document dans le dossier médical, remettre une copie à la patiente et transmettre une copie au médecin traitant).

Si vous décidez de traiter des filles, adolescentes ou femmes en âge de procréer par valproate, le traitement doit être réévalué régulièrement, au moins 1 fois par an.

Patientes de sexe féminin– première prescription

1. Initiez le valproate uniquement si aucun autre traitement n'est adapté,
2. Expliquez à votre patiente les risques associés au valproate lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse,
3. Expliquez à votre patiente, et/ son représentant que l'utilisation d'une contraception efficace sans interruption pendant toute la durée du traitement est obligatoire ou si les patientes ne sont pas encore pubères dès l'apparition des premières règles,
4. Dites à votre patiente et/ou à son représentant de vous contacter en urgence et de ne surtout pas arrêter le traitement par valproate si elle pense qu'elle pourrait être enceinte ou qu'elle débute une grossesse.

Femmes en âge de procréer n'envisageant pas une grossesse

1. Réévaluez à chaque visite si le traitement par valproate est toujours approprié pour votre patiente,
2. Rappelez à la patiente et/ou son représentant lors de chaque visite les risques associés au valproate lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse,
3. Rappelez à votre patiente son représentant lors de chaque visite que l'utilisation d'une contraception efficace sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate est obligatoire,
4. Rappelez à votre patiente et/ou son représentant à chaque visite de vous contacter en urgence et de ne pas arrêter le traitement par valproate si elle pense qu'elle pourrait être enceinte ou qu'elle débute une grossesse.

Femmes en âge de procréer envisageant une grossesse

1. Rappelez à votre patiente ou à son représentant les risques associés au valproate lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse,
2. Arrêtez le traitement par valproate et passez à un traitement alternatif si ceci est approprié pour votre patiente (voir section 5 de ce Guide),
3. Rappelez à votre patiente ou à son représentant que le changement pour un autre traitement peut prendre du temps,
4. Expliquez à votre patiente ou à son représentant que la contraception doit uniquement être arrêtée après l'arrêt complet du valproate.

Femmes présentant une grossesse non planifiée

1. Organisez une consultation d'urgence avec votre patiente et/ou son représentant,
2. Expliquez leur pourquoi elle doit poursuivre son traitement jusqu'à la date du rendez-vous,
3. Assurez-vous que votre patiente et son partenaire et/ou leurs représentants ont compris les risques associés au valproate et orientez-les vers un spécialiste pour obtenir des conseils supplémentaires,
4. Arrêtez le traitement par valproate et passez à un traitement alternatif si ceci est approprié pour votre patiente (voir section 5 de ce Guide).

GYNÉCOLOGUES/OBSTÉTRICIENS, SAGES-FEMMES, CENTRES de PLANNING FAMILIAL**

1. Prodiguez des conseils sur les méthodes de contraception et sur la planification des grossesses,
2. Fournissez des informations sur les risques de l'utilisation du valproate pendant la grossesse,
3. Lorsqu'une patiente vous consulte pour une grossesse, orientez cette patiente et son partenaire, ainsi que leurs représentants le cas échéant vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour une évaluation et des conseils concernant la grossesse exposée.

PHARMACIENS**

1. Assurez-vous que la Carte patiente est fournie chaque fois que le valproate est délivré et que la patiente et/ou son représentant légal comprend son contenu,
2. Assurez-vous que la patiente vous présente avec l'ordonnance le formulaire d'accord de soin dûment signé,
3. Rappelez à la patiente les messages de sécurité d'emploi, y compris la nécessité d'une contraception efficace,
4. Conseillez aux patientes et/ou leurs représentants de ne pas arrêter le valproate et de contacter leur médecin en urgence lorsqu'elles planifient une grossesse ou en cas de suspicion de grossesse.

**De plus amples informations figurent dans la section 2 de ce Guide.

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

Le valproate contient de l'acide valproïque, un principe actif aux effets tératogènes connus, qui expose à un risque élevé de malformations congénitales. Les données disponibles confirment également que l'exposition *in utero* au valproate est associée à un risque accru de troubles neuro-développementaux. Ces risques sont décrits ci-dessous.

1. MALFORMATIONS CONGÉNITALES

Les données de deux méta-analyses (incluant des registres et des études de cohorte) montrent que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse, est en moyenne de 10,73 %¹ (intervalle de confiance à 95 % : 8,16 à 13,29 %) à 10,93%² (intervalle de confiance à 95 % : 8,91 à 13,13%). Ce risque de malformations majeures est plus élevé que dans la population générale, qui est de 2 à 3 %¹. Les données disponibles montrent que le risque est dose-dépendant. Le risque est plus élevé à des doses fortes (supérieures à 1 g par jour). Cependant aucune dose excluant ce risque n'a pu être déterminée.

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

2. TROUBLES NEURODEVELOPPEMENTAUX

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

Des études³⁻⁶ menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés *in utero* au valproate montrent que jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux peuvent présenter des retards de développement dans la petite enfance, tels que des retards dans l'acquisition de la parole et de la marche, des capacités intellectuelles diminuées, des capacités verbales (parole et compréhension) diminuées ainsi que des troubles de la mémoire.

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

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

Les données disponibles montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque accru de présenter des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent) par rapport à celui des populations témoins⁸.

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

2. RÔLE DES DIFFÉRENTS PROFESSIONNELS DE SANTÉ**

MEDECIN SPÉCIALISTE:

- Fait le diagnostic
- Initie le traitement après un test de grossesse au résultat négatif (test de grossesse plasmatique d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL).
- Explique les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux lors de l'utilisation du valproate pendant la grossesse et s'assure de la compréhension de la patiente et/ou son représentant.
- Fournit la brochure destinée aux patientes et/ou à son représentant. Les matériels éducationnels sont disponibles sur le site de Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrique DHPC/HPC) ainsi que sur les sites des entreprises.
- Prodigue des conseils sur la contraception efficace et la prévention des grossesses.
- Réévalue le traitement au moins une fois par an et à tout moment si besoin.
- Organise le changement de traitement et l'arrêt du valproate.
- Remplit et signe le Formulaire annuel d'accord de soins avec la patiente et/ou son représentant aux moments suivants:
 - o initiation du traitement,
 - o à chaque visite annuelle,
 - o lorsqu'une patiente consulte en raison d'une grossesse prévue ou imprévue.
- En cas de grossesse au cours du traitement par valproate, oriente la patiente, et/ou son représentants vers un spécialiste en matière de suivi des grossesses ainsi que vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour une évaluation et des conseils concernant la grossesse exposée.

MÉDECIN GÉNÉRALISTE:

- Oriente la patiente et/ou son représentant, vers le médecin spécialiste pour confirmer le diagnostic de l'épilepsie ou du trouble bipolaire, et pour initier le traitement.
- S'assure de la poursuite du traitement approprié.
- Rappelle à la patiente et/ou à son représentant, la nécessité du rendez-vous annuel avec le spécialiste.
- Fournit des informations exhaustives sur les risques associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et s'assure de la compréhension de la patiente et/ou de son représentant.
- Prodigue des conseils sur la contraception efficace et la prévention des grossesses.
- Adresse la patiente, et/ou son représentant, vers son médecin spécialiste quand elle le consulte pour une grossesse.
- Adresse la patiente, ou son représentant, vers son médecin spécialiste pour le passage à un autre traitement et l'arrêt, ou si son état s'aggrave.
- Fournit la brochure destinée à la patiente et/ou à son représentant. Les matériels éducationnels sont disponibles sur le site de Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrique DHPC/HPC) ainsi que sur les sites des entreprises.

**voir également les recommandations dans la section 4 de ce Guide.

GYNÉCOLOGUE/OBSTÉTRICIEN; SAGE-FEMME; CENTRES de PLANNING FAMILIAL

- Prodigue des conseils sur la contraception efficace et la prévention des grossesses.
- Fournit des informations exhaustives sur les risques associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et s'assure de la compréhension de la patiente et/ou de son représentant.
- Oriente la patiente, et/ou son représentant, vers son spécialiste quand elle le consulte pour une grossesse.
- Lorsqu'une patiente le consulte pour une grossesse, oriente cette patiente et son partenaire vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour une évaluation et des conseils concernant la grossesse exposée.

PHARMACIEN

- S'assure que la patiente, et/ou son représentant, présente avec l'ordonnance le formulaire d'accord de soins.
- S'assure que la Carte patiente est fournie chaque fois que le valproate est délivré (sauf pour les formes injectables) et que la patiente, et/ou son représentant, en comprend le contenu.
- Rappelle à la patiente, et/ou à son représentant les messages de sécurité d'emploi, y compris la nécessité d'une contraception efficace.
- S'assure que la patiente, et/ou son représentant a (ont) reçu la brochure qui lui est destinée. Les matériels éducationnels sont disponibles sur le site de Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrique DHPC/HPC) ainsi que sur les sites des entreprises.
- Conseille à la patiente, et/ou à son représentant, de ne pas arrêter le valproate et de contacter son médecin en urgence lorsqu'elle planifie une grossesse ou en cas de suspicion de grossesse.
- Dispense le valproate dans l'emballage d'origine avec un avertissement externe (pictogramme).

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

Le valproate est un traitement efficace pour l'épilepsie et les troubles bipolaires.

Chez les filles et femmes en âge de procréer, le valproate doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie ou du trouble bipolaire.

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

Le valproate peut être instauré chez les filles et femmes en âge de procréer uniquement si les conditions du Programme de Prévention de la Grossesse du valproate (mentionnées 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 et/ou son représentant, dans la discussion afin de garantir son engagement, de discuter des options thérapeutiques et de s'assurer qu'elle/ qu'ils a/ont compris les risques et les mesures nécessaires pour réduire ces risques;
- le risque de survenue de grossesse est évalué chez toutes les patientes de sexe féminin;
- la patiente et/ou son représentant, a (ont) bien compris et pris conscience des risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux, y compris l'ampleur de ces risques pour les enfants exposés in utero au valproate;
- la patiente, et/ou son représentant comprend (nent) la nécessité d'effectuer un test de grossesse avant le début du traitement et pendant le traitement, en tant que de besoin;
- la patiente, et/ou son représentant a (ont) 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, et/ou son représentant comprend (nent) la nécessité qu'un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie, ou des troubles bipolaires réévalue régulièrement (au moins 1 fois par an) le traitement;
- la patiente, et/ou son représentant comprend (nent) 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, et/ou son représentant, comprend (nent) la nécessité de consulter en urgence son médecin en cas de grossesse;
- la patiente, et/ou son représentant, a (ont) reçu la brochure d'information patiente;
- la patiente, et/ou son représentant, a (ont) reconnu avoir compris les risques et précautions nécessaires associés à l'utilisation du valproate (formulaire annuel d'accord de soins).

Ces conditions concernent également les femmes qui ne sont pas sexuellement actives, à moins que le prescripteur ne 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 indépendante de l'utilisatrice telle qu'un dispositif intra-utérin ou un implant) ou deux formes de contraception complémentaires y compris une méthode par 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 l'observance des mesures choisies. L'ensemble des conseils relatifs à une contraception efficace doivent être poursuivis, même en cas d'aménorrhée.

4. TRAITEMENT DES PATIENTES DE SEXE FÉMININ PAR VALPROATE

A. PATIENTE DE SEXE FÉMININ – PREMIÈRE PRESCRIPTION

Voici ce que vous devez faire si, après une évaluation médicale, vous envisagez de prescrire du valproate à votre patiente pour la première fois. Vous devez:

Premièrement

- 1. Confirmer que le traitement par valproate est approprié pour votre patiente**
 - Avoir confirmé que les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.
- 2. Expliquer et vous assurer que votre patiente ou ses représentants a/ont parfaitement compris les éléments suivants:**
 - Avant la première prescription, la grossesse doit être exclue grâce à un test de grossesse négatif (un test de grossesse plasmatique d'une sensibilité d'au moins 25MU/mL). Ce test doit être répété à intervalles réguliers.
 - Les risques pour la grossesse associés à la pathologie sous-jacente.
 - Les risques spécifiques associés au valproate lorsqu'il est utilisé pendant une grossesse.
 - La nécessité de suivre une contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée du traitement par valproate pour éviter une grossesse non planifiée.
 - Le besoin de réévaluation du traitement régulièrement (au minimum 1 fois par an) par un médecin spécialiste.
 - La nécessité de consulter de toute urgence le médecin en cas de grossesse.
- 3. Recommandations lorsque le valproate est prescrit à des enfants de sexe féminin (ne concerne que le traitement de l'épilepsie car le valproate est contre-indiqué dans le traitement du trouble bipolaire chez l'enfant ou adolescent):**
 - Évaluez le moment le plus approprié pour donner des conseils sur la contraception et la prévention de la grossesse (orientez votre patiente et/ou son représentant, vers un médecin spécialiste pour des conseils si nécessaire).
 - Expliquez le risque de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux à la patiente et/ou à son représentant,
 - Expliquez à la patiente, à son représentant l'importance de contacter un médecin spécialiste dès l'apparition des premières règles.
 - Réévaluez la nécessité du traitement par valproate au moins 1 fois par an et envisagez d'autres options thérapeutiques chez les filles qui présentent leurs premières règles.
 - Évaluez toutes les options de passage à un traitement alternatif pour les filles avant qu'elles atteignent l'âge adulte.

Deuxièmement, vous devez donner à votre patiente des informations supplémentaires:

4. Prescripteurs: donnez un exemplaire de la brochure patiente à votre patiente ou à son représentant

5. Pharmaciens:

- Assurez-vous que la patiente, et/ ou son représentant, présente avec l'ordonnance le formulaire d'accord de soins dûment signé.
- Assurez-vous que la Carte patiente est fournie chaque fois que le valproate est délivré et que la patiente, et/ son représentant, en comprend (nent) le contenu.
- Indiquez à la patiente, et/ ou son représentant, que cette Carte patiente doit être conservée.
- Renforcez les messages de sécurité d'emploi, y compris la nécessité d'une contraception efficace.
- Assurez-vous que la patiente, et/ou son représentant a (ont) reçu la brochure destinée aux patientes. Les matériels éducationnels sont disponibles sur le site de Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrique DHPC/HPC) ainsi que sur les sites des entreprises.
- Conseillez aux patientes, et/ou à son représentant, de ne pas arrêter le traitement par valproate et de contacter immédiatement leur médecin spécialiste si elles envisagent ou suspectent une grossesse.
- Délivrez le valproate dans l'emballage d'origine avec un avertissement externe (pictogramme).

Enfin

6. Pour le spécialiste:

- Remplissez et signez le Formulaire annuel d'accord de soins avec votre patiente et/ ou son représentant. Ce formulaire a pour but de garantir que votre patiente et/ou son représentant, a (ont) bien compris les risques et les recommandations associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- Conservez un exemplaire signé du Formulaire annuel d'accord de soins dans les dossiers médicaux des patientes (si possible un exemplaire électronique) et remettez une copie à la patiente ou à son représentant et adressez une copie au médecin traitant.

7. Prévoyez de réévaluer la nécessité du traitement lorsque votre patiente envisagera de débuter une grossesse ou lorsqu'elle sera en âge de procréer.

B. FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER QUI N'ENVISAGENT PAS DE GROSSESSE

Voici ce que vous devez faire si, après une évaluation médicale, vous envisagez de renouveler une prescription de valproate pour votre patiente. Vous devez:

Premièrement

1. Confirmer que le traitement par valproate est le plus approprié pour votre patiente

- Avoir confirmé que les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.
- Réévaluer régulièrement le traitement (au moins une fois par an).

2. Expliquer et vous assurer que votre patiente, et/ou son représentant comprend (nent):

- Les risques pour la grossesse associés à la pathologie sous-jacente.
- Les risques associés au valproate lorsqu'il est utilisé pendant une grossesse.
- La nécessité de suivre une méthode de contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée du traitement par valproate pour éviter une grossesse non planifiée. Ce test doit être répété à intervalles réguliers.
- La nécessité de consulter de toute urgence le médecin spécialiste en cas de grossesse.
- La nécessité de réévaluer le traitement régulièrement (au moins une fois par an).

3. Discuter des méthodes de contraception et orienter au besoin vers des conseils avant la conception.

Deuxièmement, vous devez donner à votre patiente, et/ou à son représentant des informations supplémentaires:

4. Prescripteurs: donnez un exemplaire de la brochure patiente à votre patiente et/ou à son représentant.

5. Pharmaciens:

- Assurez-vous que la patiente, et/ou son représentant, présente avec l'ordonnance le formulaire d'accord de soins dûment signé.
- Assurez-vous que la Carte patiente est fournie chaque fois que le valproate est délivré et que la patiente, et/ou son représentant, en comprend (nent) le contenu.
- Indiquez à la patiente, et/ou son représentant, que la Carte patiente doit être conservée.
- Renforcez les messages de sécurité d'emploi, y compris la nécessité d'une contraception efficace.
- Assurez-vous que la patiente, et/ou son représentant a reçu la brochure destinée aux patientes. Les matériels éducationnels sont disponibles sur le site de Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrique DHPC/HPC) ainsi que sur les sites des entreprises.
- Conseillez à la patiente et/ou son représentant, de ne pas arrêter le valproate et de contacter son médecin spécialiste en urgence en cas de suspicion de grossesse.
- Délivrez le valproate dans l'emballage d'origine avec un avertissement externe (pictogramme).

Finalement

6. Pour le médecin spécialiste:

- Remplissez et signez le Formulaire annuel d'accord de soins avec votre patiente et/ou son représentant:
 - o Ce formulaire a pour but de garantir que votre patiente a bien compris les risques et les conseils associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
 - o Conservez un exemplaire signé du Formulaire annuel d'accord de soins dans les dossiers médicaux des patientes (si possible un exemplaire électronique) et remettez une copie à la patiente et/ou à son représentant et adressez une copie au médecin traitant.

7. Prévoyez de réévaluer la nécessité du traitement par valproate lorsque votre patiente planifiera une grossesse.

Premièrement

1. Rappelez et assurez-vous que votre patiente, et/ou son représentant, comprend (nent) les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux

- Indiquez à votre patiente et/ou à son représentant, que ces risques peuvent être gravement handicapants chez l'enfant à naître en cas de prise de valproate pendant la grossesse.
- Une supplémentation en acide folique est préconisée pour diminuer le risque de troubles de la fermeture du tube neural qui peut survenir pour toutes les grossesses. Cependant la prévention par l'acide folique des malformations liées au valproate n'est pas prouvée à ce jour¹⁰.
- Informez également votre patiente, et/ou son représentant, des risques en cas d'épilepsie ou de trouble bipolaire non traités.

2. Changez de traitement et arrêtez le valproate si cela est approprié:

- Lisez la section 5 de ce Guide sur le changement de traitement ou l'arrêt du traitement par valproate.
- Dites à votre patiente et/ou à son représentant, de ne pas arrêter la contraception jusqu'à ce que le changement de traitement soit terminé et le valproate arrêté.
- Les médecins généralistes doivent orienter leurs patientes et/ou son représentant, vers le spécialiste pour le changement de traitement et l'arrêt du valproate.

3. Orientez votre patiente vers un médecin spécialiste pour des conseils avant la conception.

4. Demandez à votre patiente et/ou à son représentant, de consulter en urgence son médecin spécialiste dès qu'elle est enceinte ou pense l'être.

- Ceci a pour but d'initier une surveillance appropriée de la grossesse.
- Ceci comprend une surveillance prénatale visant à détecter l'apparition éventuelle d'anomalies du tube neural ou d'autres malformations.
- Lorsqu'une patiente vous consulte pour une grossesse, orientez cette patiente et son partenaire, et/ ou leurs représentants, vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour une évaluation et des conseils concernant la grossesse exposée.

Deuxièmement, vous devez donner à votre patiente et/ou à son représentant des informations supplémentaires:

5. Prescripteurs: donnez un exemplaire de la brochure destinée aux patientes à votre patiente et/ou son représentant.

6. Pharmaciens:

- Assurez-vous que la patiente présente avec l'ordonnance le formulaire d'accord de soins dûment signé.
- Assurez-vous que la Carte patiente est fournie chaque fois que le valproate est délivré et que la patiente et/ou son représentant, en comprend (nent) le contenu.
- Indiquez à la patiente et/ou à son représentant, que la Carte patiente doit être conservée.
- Renforcez les messages de sécurité d'emploi, y compris la nécessité d'une contraception efficace.
- Assurez-vous que la patiente et/ou représentant a (ont) reçu la brochure destinée aux patientes. Les matériels éducationnels sont disponibles sur le site de Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrique DHPC/HPC) ainsi que sur les sites des entreprises.
- Conseillez à la patiente et/ou à son représentant, de ne pas arrêter le valproate et de contacter son spécialiste immédiatement en cas de planification ou de suspicion de grossesse.
- Délivrez le valproate dans l'emballage d'origine avec un avertissement externe (pictogramme).

Finalement

7. Pour le médecin spécialiste:

- Remplissez et signez le Formulaire annuel d'accord de soins avec votre patiente et/ou son représentant:
 - o Ce formulaire a pour but de garantir que votre patiente et/ou son représentant, a (ont) bien compris les risques et les conseils associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
 - o Conservez un exemplaire signé du Formulaire annuel d'accord de soins dans les dossiers médicaux des patientes (si possible un exemplaire électronique) et remettez une copie à la patiente et/ou à son représentant et adressez une copie au médecin traitant.

D. FEMMES PRÉSENTANT UNE GROSSESSE NON PLANIFIÉE

Premièrement

- 1. Organisez une consultation d'urgence avec votre patiente et/ou son représentant pour réévaluer son traitement dès que possible**
- 2. Expliquez pourquoi elle doit continuer son traitement jusqu'à sa consultation**
 - À moins que vous ne soyez en mesure de lui donner d'autres conseils sur la base de votre évaluation de la situation.
- 3. Arrêtez et changez de traitement si cela est approprié:**
 - Lisez la section 5 de ce Guide sur le changement de traitement ou l'arrêt du valproate.
- 4. Assurez-vous que votre patiente et/ou son représentant:**
 - A (ont) pleinement compris les risques associés au valproate et,
 - Envisagez des conseils supplémentaires.
- 5. Commencez une surveillance prénatale spécialisée**
 - Ceci a pour but d'initier une surveillance appropriée de la grossesse.
 - Ceci comprend une surveillance prénatale visant à détecter l'apparition éventuelle d'anomalies du tube neural ou d'autres malformations.
 - La patiente et son partenaire, et/ ou leurs représentants, doivent être orientés vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour une évaluation et des conseils concernant la grossesse exposée.
- 6. Les médecins généralistes doivent orienter leurs patientes et/ou son représentant, vers le médecin spécialiste pour le changement de traitement et pour l'arrêt de valproate**

Deuxièmement, vous devez donner à votre patiente et/ou à son représentant, des informations supplémentaires:

- 7. Prescripteurs:** donnez un exemplaire de la brochure destinée aux patientes à votre patiente et/ou ou son représentant
- 8. Pharmaciens:**
 - Assurez-vous que la patiente et/ou son représentant, présente avec l'ordonnance le formulaire d'accord de soins dûment signé.
 - Assurez-vous que la Carte patiente est fournie chaque fois que le valproate est délivré et que la patiente et/ou son représentant, en comprend (nent) le contenu.
 - Indiquez à la patiente et/ou à son représentant, que la Carte patiente doit être conservée.
 - Renforcez les messages de sécurité d'emploi.
 - Assurez-vous que la patiente et/ou son représentant a reçu la brochure destinée aux patientes. Les matériels éducationnels sont disponibles sur le site de Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrique DHPC/HPC) ainsi que sur les sites des entreprises.
 - Conseillez à la patiente et/ou à son représentant, de ne pas arrêter le valproate et de contacter son médecin spécialiste immédiatement.
 - Délivrez le valproate dans l'emballage d'origine avec un avertissement externe (pictogramme).

Finalemment

9. Pour le médecin spécialiste

- Remplissez et signez le Formulaire annuel d'accord de soins avec votre patiente et/ou son représentant:
 - o Ce formulaire a pour but de garantir que votre patiente et/ou son représentant, a/ont bien compris les risques et les conseils associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
 - o Conservez un exemplaire signé du Formulaire annuel d'accord de soins dans les dossiers médicaux des patientes (si possible un exemplaire électronique) et remettez une copie à la patiente et/ou à son représentant et adressez une copie au médecin traitant.

5. CHANGEMENT POUR UN AUTRE TRAITEMENT OU ARRÊT DU VALPROATE

Patientes atteintes de troubles bipolaires

Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse.

Le valproate est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer sauf si les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir la section 3 de ce Guide).

Si une femme envisage une grossesse, le psychiatre doit modifier le traitement. Le changement pour un autre traitement doit être terminé avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.

Si une femme débute une grossesse, le traitement par valproate doit être arrêté et un autre traitement doit être initié.

Considérations générales relatives aux patientes atteintes de troubles bipolaires:

« Si les psychorégulateurs doivent être arrêtés, il est recommandé de réduire la dose progressivement car ceci réduit le risque de rechute. »¹¹

« Le valproate doit donc être interrompu progressivement sur quelques semaines pour réduire la récurrence précoce. Dans le cas d'un épisode maniaque aigu chez une femme enceinte sous valproate, une diminution progressive croisée beaucoup plus rapide pendant l'initiation du traitement alternatif est recommandée. »¹²

Patientes épileptiques

Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse à moins qu'il n'existe aucune autre alternative thérapeutique appropriée.

Le valproate est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir la section 3 de ce Guide).

Si une femme envisage une grossesse, un médecin spécialiste expérimenté dans le domaine de la prise en charge de l'épilepsie doit réévaluer le traitement par valproate et envisager d'autres options thérapeutiques. Tous les efforts doivent être réunis pour trouver un traitement alternatif approprié avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.

Si une femme débute une grossesse sous valproate, elle doit être orientée immédiatement vers un spécialiste pour envisager d'autres options thérapeutiques.

Considérations générales pour les patientes épileptiques:

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 d'un médicament est généralement effectué progressivement au fil des semaines et même des mois, ce qui offre une opportunité d'identifier la dose minimale requise si une crise convulsive survenait pendant l'arrêt du médicament ».
- « Le changement du valproate pour un traitement alternatif prend généralement au moins 2 à 3 mois. Le nouveau médicament est débuté progressivement en combinaison au valproate. La durée pour atteindre une dose potentiellement efficace du nouveau traitement peut prendre jusqu'à 6 semaines ; par la suite valproate peut être arrêté progressivement ».

Si, malgré les risques connus du valproate pendant la grossesse et après avoir attentivement évalué les alternatives thérapeutiques, dans des circonstances exceptionnelles, une femme enceinte (ou une femme envisageant une grossesse) doit recevoir du valproate pour le traitement de son épilepsie:

- Il n'existe aucun seuil posologique jugé sans risque. Cependant, le risque de malformations congénitales et de troubles du développement est plus élevé à des doses élevées.
- Utilisez la dose efficace la plus faible et fractionnez la dose quotidienne de valproate en plusieurs petites doses à prendre tout au long de la journée.
- L'utilisation d'une formulation à libération prolongée peut être préférable aux autres formulations de traitement afin d'éviter les pics de concentrations plasmatiques du valproate.
- Toutes les patientes présentant une grossesse exposée au valproate et leur partenaire, et/ou leurs représentants doivent être orientés vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie.

Références

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.
2. 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, Issue 11. Art. No.: CD010224
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. Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246
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