



Valproate: nouvelles mesures visant à limiter les cas d'exposition pendant la grossesse et à informer les professionnels de santé et les patientes.

Comparé à d'autres antiépileptiques, le valproate est associé à un risque plus élevé pour l'enfant à naître lors d'une utilisation pendant la grossesse. Lors d'exposition au premier trimestre, le risque malformatif est en effet de l'ordre de 10 %, soit 3 à 4 fois supérieur au risque spontané. De plus, des troubles neuro-développementaux pourraient être observés chez 30-40 % des enfants exposés in utero et les quotients intellectuel et de développement sont significativement plus bas que chez les enfants non exposés [1]. Une augmentation du risque d'autisme et de troubles apparentés est également rapportée [2].

Ces risques pour l'enfant à naître ont été progressivement mis en évidence après la mise sur le marché de l'acide valproïque, mais sont maintenant connus depuis de nombreuses années. « L'affaire Depakine » qui secoue la France met essentiellement en cause les délais entre la découverte de ces risques et leur prise en compte par les firmes commercialisant ce médicament ainsi que les agences du médicament. Il faut se représenter que jusqu'aux années 1990, il existait bien peu d'anti-épileptiques disponibles qui soient aussi efficaces que le valproate, en particulier contre les épilepsies de type « Grand mal ». Les crises épileptiques étant elles-mêmes dangereuses pour le fœtus, le risque propre lié au médicament était jugé acceptable si celui-ci permettait la stabilisation de l'épilepsie. Depuis lors, de nouvelles molécules sont apparues, dotées d'une bonne efficacité thérapeutique associée à une meilleure sécurité reproductive. En même temps, les risques liés au valproate ont été mieux précisés. Cette évolution a fait conclure que chez les épileptiques susceptibles de devenir enceintes, l'utilisation du valproate devait être limitée à une petite minorité de cas dont la maladie restait mal équilibrée avec les autres anti-épileptiques, dont l'utilisation est préférable en première intention. Cette position a cependant mis du temps à être adoptée par les fabricants, les autorités, les pharmaciens et les prescripteurs. Signalons aussi qu'un risque de malformations et d'effets indésirables pour le fœtus est rapporté avec la majorité des anti-épileptiques toutes classes confondues – même si leur degré de dangerosité reste inférieur à celui du valproate.

L'EMA a récemment réévalué les risques liés à l'exposition au valproate durant la grossesse.

A l'instar des pays européens, Swissmedic a également renforcé les mises en garde [3]. Cette démarche vise les professionnels de la santé mais aussi les patientes par une brochure d'information leur étant spécifiquement destinée. Elle a pour objectif de réduire au maximum le

nombre d'expositions évitables au valproate pendant la grossesse et de mettre à jour les modalités d'informations des patientes concernées. Ces informations sont accompagnées d'un « formulaire d'accord de soins » qui devrait être signé à la fois par le prescripteur et la patiente, afin de documenter la transmission d'informations à la patiente.

En pratique, la prescription de valproate chez les femmes en âge de procréer nécessite une contraception efficace et ne devrait être envisagée qu'en l'absence d'alternative thérapeutique. Une réévaluation régulière du traitement, en particulier en cas de désir de grossesse, est indispensable. Si le valproate ne peut pas être remplacé, il faut en tout cas l'associer à une prévention des anomalies du neuraxe par l'acide folique.

Références :

1. Bromley R, Weston J, Adab N, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy : Neurodevelopmental outcomes in the child. Cochrane Database Syst Rev 2014; 10:CD010236.
2. www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Valproate_and_related_substances/human_referral_prac_00032.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f (consulté en novembre 2015).
3. www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/02689/index.html?lang=fr(consulté en novembre 2015).

Ursula Winterfeld, Françoise Livio, Thierry Buclin, le 03.05.2016