



Lettre d'information : Valproate de sodium

Information destinée aux médecins généralistes, neurologues, pédiatres, psychiatres, gynécologues-obstétriciens

**Objet : DEPAKINE, Sirop, flacon de 150 ml,
DEPAKINE 200 mg/ml, Solution buvable, flacon de 40 ml,
DEPAKINE 200mg, Comprimés gastro-résistants, boîte de 40,
DEPAKINE 500mg, Comprimés gastro-résistants, boîte de 40
DEPAKINE CHRONO 500mg, Comprimés pelliculés sécables à libération prolongée,
Boîte de 30,
Micropakine LP 1000mg, Granulés à libération prolongée en sachet dose, boîte de 30,
Micropakine LP 750 mg, Granulés à libération prolongée en sachet dose, boîte de 30,
Micropakine LP 500 mg, Granulés à libération prolongée en sachet dose, boîte de 30,
Micropakine LP 250 mg, Granulés à libération prolongée en sachet dose, boîte de 30,
Micropakine LP 100 mg, Granulés à libération prolongée en sachet dose, boîte de 30,
Valproate et dérivés : Risque d'issues anormale de grossesse**

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère

En accord avec l'Agence européenne du médicament (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités à base de valproate et dérivés (valproate de sodium, acide valproïque, divalproate de sodium et valpromide) souhaitent vous faire part de nouvelles informations importantes et vous alerter sur le renforcement des mises en garde relatives à l'utilisation de ces médicaments, suite à une réévaluation du rapport bénéfice/risque à l'échelle européenne.

Résumé

- Les enfants exposés *in utero* au valproate présentent un risque élevé de troubles graves du développement (jusqu'à 30 à 40 % des cas) et/ou de malformations congénitales (environ 10 % des cas).
- Le valproate ne doit pas être prescrit aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance à toutes les autres alternatives médicamenteuses.
- Le traitement par le valproate doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste de l'épilepsie ou du trouble bipolaire.
- Le rapport bénéfice/risque du traitement par le valproate devra être évalué attentivement avant la première prescription, ainsi qu'à chaque contrôle régulier du traitement, lorsqu'une jeune fille atteint la puberté et lorsqu'une femme envisage une grossesse ou qu'elle est enceinte.
- Vous devez vous assurer que toutes les patientes traitées sont informées et ont bien compris :
 - les risques associés au traitement par le valproate pendant la grossesse ;
 - la nécessité d'utiliser une contraception efficace ;

- la nécessité d'une réévaluation régulière du traitement ;
- la nécessité de consulter rapidement si elles envisagent une grossesse ou en cas de grossesse.

Informations complémentaires concernant la sécurité et les recommandations

Risque d'issues anormales de grossesse

L'utilisation du valproate, que ce soit en monothérapie ou en polythérapie, est associée à un risque dose-dépendant d'issues anormales de grossesse. Les données suggèrent que ce risque est supérieur lorsque le valproate est pris en association avec d'autres médicaments pour traiter l'épilepsie, comparé à la prise du valproate en monothérapie.

- Le risque de malformations congénitales est d'environ 10 % ; les études menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés *in utero* au valproate montrent que jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux présentent des retards dans les premières phases de leur développement tels que des retards dans l'acquisition de la parole et/ou de la marche, des difficultés d'élocution et de langage, des troubles de la mémoire et des capacités intellectuelles diminuées^{1,2,3,4,5}.
- Le quotient intellectuel (QI) mesuré lors d'une étude menée chez des enfants âgés de 6 ans exposés *in utero* au valproate était en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques⁶.
- Les données disponibles montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate présentent un risque accru de 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 témoin.
- Des données limitées suggèrent que les enfants exposés *in utero* au valproate sont plus à risque de développer des symptômes du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)^{7,8,9}.

Au vu de ces données, le valproate ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'épilepsie ou du trouble bipolaire pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, sauf en cas de réelle nécessité, c'est-à-dire en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.

Évaluez attentivement le rapport bénéfice / risque du traitement par le valproate avant la première prescription, puis à chaque contrôle régulier du traitement, lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse ou si elle est enceinte.

Si vous décidez de prescrire du valproate à une femme en âge de procréer, elle devra utiliser une contraception efficace pendant le traitement et avoir été complètement informée des risques pour l'enfant à naître en cas de grossesse pendant le traitement par valproate.

Traitement pendant la grossesse

Si une femme souffrant d'épilepsie ou de trouble bipolaire traitée par valproate envisage une grossesse ou en cas de grossesse, toutes les mesures devront être mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques.

Si le traitement par le valproate devait absolument être maintenu pendant la grossesse (absence d'alternative) :

¹ Meador K, Reynolds MW, Crean S et al. 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 Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, Liporace JD, Sam M, Kalayjian LA, Thurman DJ, Moore E, Loring DW; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):339-43.

³ Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008;71(23):1923-4.

⁴ Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Dec;48(12):2234-40.

⁵ Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July;96(7):643-7.

⁶ 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;12(3):244-52.

⁷ Christensen J, Grenborg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013; 309(16):1696-703.

⁸ Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav.* 2013;29(2):308-15.

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

- utiliser la dose minimale efficace et répartir la dose journalière de valproate en plusieurs prises dans la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée peut être préférable aux autres formulations ;
- instaurer une surveillance prénatale spécialisée afin de surveiller le développement de l'enfant à naître, incluant la survenue possible d'anomalies de fermeture du tube neural et d'autres malformations ;
- une supplémentation en acide folique avant la grossesse peut diminuer le risque d'anomalies du tube neural inhérent à toute grossesse. Cependant, la prévention par l'acide folique des malformations liées au valproate n'est pas étayée à ce jour.

Les documents d'information produit (Résumés des caractéristiques du produit et notices) seront mis à jour afin de refléter ces nouvelles informations de la façon la plus claire possible.

Des matériels éducatifs seront à la disposition des professionnels de santé et des patientes afin de les informer des risques associés au valproate chez les filles, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes.

Information médicale et déclaration des effets indésirables

Pour toute question ou demande d'information complémentaire concernant l'utilisation de ces médicaments à base de valproate et dérivés, vous pouvez contacter le laboratoire sanofi pharmacovigilance.maroc@sanofi.com.

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance par le biais du système national de déclaration.

Centre antipoison et de pharmacovigilance

Fax : 0537777179

Adresse : Centre antipoison et de pharmacovigilance, rue lemfedel cherkaoui, madinate Al irfance
Rabat

Nous vous prions d'agréer, chère consœur et cher confrère, l'expression de nos salutations les meilleures.



Lahcen BOUCHAOUI
Pharmacien Responsable
sanofi-aventis Maroc

L. BOUCHAOUI
Pharmacien Responsable
Sanofi-aventis Maroc