

Information sur les risques associés à l'emploi de valproate chez les fillettes (de tout âge) et les femmes aptes à procréer Mylan-Divalproex (divalproex de sodium)

Lisez le présent livret attentivement avant de prescrire du valproate à une fillette (peu importe son âge) ou à une femme apte à procréer.

Ce guide a été rédigé afin de servir de mesure d'atténuation des risques dans le cadre du Programme de prévention des grossesses chez les patientes traitées par le valproate, qui vise à réduire au minimum l'exposition à ce médicament pendant la grossesse.

Ce guide renferme également de l'information sur le passage à un autre médicament chez les patientes traitées par le valproate en cas de grossesse.

OBJECTIF DE CE GUIDE

Ce Guide du professionnel de la santé est un outil d'information conçu dans le cadre du **Programme de prévention des grossesses chez les patientes traitées par le valproate**.

Il constitue une source d'information à jour sur les risques de **malformations congénitales** et de **troubles neurodéveloppementaux** graves chez les bébés dont la mère a été exposée au valproate pendant la grossesse. Il décrit également les mesures à prendre pour réduire au minimum les risques chez vos patientes et vous assurer que celles-ci comprennent bien ces risques.

Les risques que courent les enfants exposés au valproate pendant la grossesse sont les mêmes quelle que soit la raison pour laquelle le médicament a été prescrit. Par conséquent, les mesures d'atténuation des risques décrits dans ce guide s'appliquent à l'emploi du valproate sans égard aux différentes indications du médicament.

Ce guide s'adresse entre autres aux professionnels de la santé suivants : spécialistes traitant des patients atteints d'épilepsie ou de trouble bipolaire, omnipraticiens, gynécologues/obstétriciens, sages-femmes, infirmières, pharmaciens et urgentologues.

Des outils d'information à l'intention des fillettes (de tout âge) et des femmes aptes à procréer traitées par le valproate ont également été créés, et comprennent les suivants :

- Guide de la patiente;
- Formulaire annuel d'acceptation des risques;
- Carte de la patiente.

Utilisez le présent Guide du professionnel de la santé conjointement avec le Guide de la patiente.

TABLE DES MATIÈRES

Objectifs de ce guide

1. Conditions du Programme de prévention des grossesses page 4
2. Traitement par le valproate chez les fillettes (de tout âge) et les femmes aptes à procréer : mesures à prendre par les professionnels de la santé page 9
 - Mesures à prendre par les omnipraticiens
 - Mesures à prendre par les spécialistes prescrivant le médicament
 - Mesures à prendre par les pharmaciens
 - Mesures à prendre par les gynécologues/obstétriciens, sages-femmes et infirmières
 - Mesures à prendre par les urgentologues
3. Arrêt du traitement par le valproate ou passage à un autre médicament page 12
 - Patientes atteintes d'un trouble bipolaire
 - Patientes atteintes d'épilepsie
4. Information au sujet des malformations congénitales et des troubles du développement page 14
 - Malformations congénitales
 - Troubles du développement

1. Conditions du Programme de prévention des grossesses

Chez les fillettes et les femmes aptes à procréer, le traitement par le valproate doit être instauré et supervisé par un spécialiste ayant de l'expérience dans la prise en charge de l'épilepsie ou du trouble bipolaire.

Un traitement par le valproate ne doit être instauré chez une fillette que s'il n'existe aucun autre traitement approprié.

On entend par *femme apte à procréer* une personne de sexe féminin se situant dans la période de sa vie suivant le début de ses menstruations et précédant sa ménopause, qui est en mesure de concevoir un enfant.

Un traitement par le valproate ne doit être instauré chez les fillettes et les femmes aptes à procréer que si les conditions du **Programme de prévention des grossesses** (telles que décrites dans la monographie du produit) sont respectées.

Les conditions du **Programme de prévention des grossesses** doivent continuer d'être respectées pendant toute la durée du traitement par le valproate. Cela comprend la période de transition chez les femmes qui changent de traitement pour passer à un médicament autre que le valproate, les conditions du **Programme de prévention des grossesses** devant être respectées jusqu'à l'arrêt complet de la prise de valproate.

Conditions du Programme de prévention des grossesses

- Les circonstances individuelles doivent être évaluées dans chaque cas et il faut en discuter avec la patiente. Cette condition vise à garantir l'engagement de la patiente et sa compréhension des différentes options de traitement, ainsi que des risques associés et des mesures à prendre pour limiter les risques.
- Le risque de grossesse doit être évalué chez toutes les patientes.
- La patiente doit comprendre et accepter les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux majeurs, ainsi que l'ampleur de ces risques pour les enfants exposés *in utero* au valproate.
- La patiente doit comprendre la nécessité de se soumettre à des tests de grossesse avant et pendant le traitement par le valproate tel que jugé nécessaire par la patiente ou le médecin traitant, au besoin.
- Il est recommandé de se soumettre à un test de grossesse en l'absence de menstruations, après l'échec du mode de contraception choisi ou au besoin.
- La patiente doit recevoir des conseils sur la contraception et être capable de se conformer à la nécessité de l'utilisation d'une contraception efficace et fiable (voir la sous-section contraception de cette mise en garde) sans interruption pour toute la durée du traitement par le valproate.
- La patiente doit comprendre la nécessité de l'évaluation régulière du traitement (au moins une fois par année) par un spécialiste ayant de l'expérience dans la prise en charge de

l'épilepsie ou du trouble bipolaire.

- La patiente doit comprendre la nécessité de consulter son médecin dès qu'elle prévoit tomber enceinte pour en discuter avec celui-ci en temps opportun et passer à un autre traitement avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.
- La patiente doit comprendre la nécessité de consulter immédiatement son médecin si elle tombe enceinte.
- La patiente doit avoir reçu le Guide de la patiente.
- La patiente doit avoir affirmé comprendre les risques associés à l'utilisation du valproate et les précautions nécessaires à prendre en cours de traitement (Formulaire annuel d'acceptation des risques).

Ces conditions s'appliquent aussi aux femmes qui ne sont présentement pas actives sexuellement, sauf si le prescripteur juge que des raisons probantes et convaincantes indiquent sans laisser place au doute qu'il n'existe pas de risque de grossesse.

Comment mettre en œuvre le Programme de prévention des grossesses

Omnipraticiens

- S'assurer de l'utilisation en continu d'un **moyen de contraception hautement efficace** chez toutes les femmes aptes à procréer (évaluer la nécessité de procéder à des tests de grossesse si la méthode de contraception choisie n'est pas hautement efficace).
- Vérifier à chaque renouvellement d'ordonnance que le Formulaire annuel d'acceptation des risques est à jour et signé par la patiente.
- S'assurer que la patiente retourne voir le spécialiste annuellement pour une réévaluation du traitement.
- Adresser la patiente au spécialiste en urgence (délai de l'ordre de quelques jours) en cas de grossesse non planifiée ou lorsque la patiente planifie une grossesse.
- Dans le cas des fillettes, expliquer aux parents/aidants l'importance de communiquer avec le spécialiste lorsque l'enfant traitée par le valproate a ses premières menstruations.

Spécialistes

- Expliquer les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux à la patiente ou aux parents/aidants (ainsi qu'à la fillette, selon son âge).
- Exclure toute grossesse chez les femmes aptes à procréer (au moyen d'un test de dosage sérique) avant la délivrance de la première ordonnance de valproate.
- Prendre les dispositions nécessaires pour établir l'utilisation d'une méthode de contraception hautement efficace chez les femmes aptes à procréer avant la délivrance de la première ordonnance.
- Remplir le Formulaire annuel d'acceptation des risques avec la patiente (ou les parents/aidants/personnes responsables); lui en remettre une copie et en faire parvenir une autre à son omnipraticien.

- Recevoir la patiente en urgence (délai de l'ordre de quelques jours) si elle vous est adressée en raison d'une grossesse non planifiée ou si elle planifie une grossesse.
- Remettre à la patiente (ou aux parents/aidants/personnes responsables) un exemplaire du Guide de la patiente.
- Réévaluer au moins annuellement la nécessité de poursuivre le traitement par le valproate et envisager d'autres options thérapeutiques chez les fillettes qui ont eu leurs premières menstruations.
- S'efforcer de faire passer les fillettes à un autre traitement avant qu'elles n'atteignent l'âge adulte.
- Les circonstances individuelles doivent être évaluées pour chaque cas, en faisant participer la patiente à la discussion afin de garantir son engagement, d'évaluer avec elle les différentes options de traitement et d'assurer sa compréhension des risques et des mesures à prendre pour limiter les risques.
- Le traitement par le valproate doit être instauré par un spécialiste.
- Le Guide de la patiente doit être remis à chaque patiente par le prescripteur.
- Le spécialiste doit remplir le Formulaire annuel d'acceptation des risques au moment d'instaurer le traitement par le valproate puis lors des réévaluations annuelles du traitement.

Au moment de prescrire un traitement par le valproate à une **fillette**, il faut apporter un soin particulier à :

- Expliquer les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux aux parents/aidants (et à la fillette, selon son âge);
- Expliquer aux parents/aidants l'importance de communiquer avec le spécialiste lorsque la fillette traitée par le valproate a ses premières menstruations;
- Réévaluer au moins une fois par année la nécessité de poursuivre le traitement par le valproate et envisager le recours à d'autres options de traitement chez les fillettes qui ont eu leurs premières menstruations;
- S'efforcer de faire passer la fillette à un autre traitement avant qu'elle n'atteigne l'âge adulte.

Pharmaciens

- Remettre une Carte de la patiente à chaque exécution d'ordonnance et s'assurer que la patiente en comprend le contenu.
- Donner aux patientes la consigne de ne pas cesser leur traitement par le valproate et de communiquer immédiatement avec un spécialiste en cas de grossesse planifiée ou soupçonnée.

Éviter de sortir le valproate de son emballage original; si cela ne peut être évité, toujours remettre un exemplaire du feuillet de renseignements normalement contenu dans l'emballage, une Carte de la patiente et l'emballage extérieur, si on en dispose.

Contraception:

La patiente doit utiliser au moins un moyen de contraception efficace et fiable (de préférence une méthode ne dépendant pas de l'utilisateur, comme un dispositif intra-utérin ou un implant contraceptif) ou encore deux méthodes complémentaires (dont une méthode barrière) sans interruption pendant toute la durée du traitement. Des renseignements complets sur la prévention des grossesses doivent lui être donnés et elle doit être adressée aux services appropriés pour recevoir des conseils sur la contraception si elle n'utilise pas déjà un moyen de contraception efficace.

Les circonstances individuelles doivent être évaluées pour chaque cas lors du choix de la méthode de contraception et la patiente doit participer à ce processus pour garantir son engagement et son observance à l'égard des mesures choisies. Même une patiente aménorrhéique doit suivre toutes les consignes sur la contraception efficace et fiable.

Au moins une de ces formes de contraception doit être une méthode primaire, c'est-à-dire, soit une ligature de trompes, un partenaire vasectomisé, un dispositif intra-utérin (stérilet), des contraceptifs oraux ou des produits anticonceptionnels hormonaux topiques/injectables/insérables. Les formes de contraception secondaires ou de barrière comprennent les diaphragmes, les condoms en latex, et les capes cervicales. Les diaphragmes et les capes cervicales doivent tous deux être utilisés avec un spermicide.

Les contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes peuvent entraîner une baisse des taux sériques de valproate et possiblement réduire l'efficacité du valproate. On doit aviser les patientes qui prennent Mylan-Divalproex de ne pas commencer ou abandonner un traitement par de tels produits sans d'abord consulter leur médecin. Les prescripteurs devraient surveiller les taux sériques de valproate et la réponse clinique des patientes lors de l'initiation ou de l'abandon de produits contenant des œstrogènes.

Les tests de grossesse ne permettent pas toujours de détecter une grossesse au stade précoce, notamment si la patiente a eu une relation sexuelle non protégée au cours des trois semaines précédentes. Par conséquent, un nouveau test de grossesse doit être effectué trois semaines après le début de l'utilisation d'un nouveau moyen de contraception s'il y avait un risque de grossesse au moment où la patiente a commencé à utiliser ce moyen de contraception, même si le résultat du premier test était négatif.

Chez les fillettes et les patientes qui ne sont pas en mesure de prendre une décision éclairée, il faut fournir les renseignements et les conseils au sujet des méthodes de contraception hautement efficaces à utiliser pendant le traitement par le valproate aux parents/aidants/personnes responsables et s'assurer que ces personnes en comprennent clairement la teneur.

Le Programme de prévention des grossesses s'applique-t-il à ma patiente?

Les femmes aptes à procréer (du début des menstruations à la ménopause) qui prennent tout médicament contenant du valproate, peu importe la raison pour laquelle ce médicament leur a été prescrit, doivent remplir toutes les conditions du **Programme de prévention des grossesses**. Le fait que le spécialiste juge que des raisons probantes et convaincantes indiquent qu'il n'existe pas de risque de grossesse constitue la seule exception.

- L'absence de risque de grossesse peut être permanent (p. ex., si la patiente est ménopausée ou si elle a subi une hystérectomie).
- L'absence de risque peut changer (p. ex., chez une fillette qui n'a pas encore eu ses premières menstruations).

Les raisons pour lesquelles une patiente n'est pas tenue de participer au **Programme de prévention des grossesses** doivent être indiquées dans le Formulaire annuel d'acceptation des risques. La patiente ou la personne responsable doit signer le formulaire afin de confirmer que cette exception s'applique à son cas et que les risques lui ont été expliqués.

S'il est possible que l'absence de risque change, la date de la prochaine réévaluation du traitement doit être consignée et la patiente ou ses parents/aidants doivent être avisés de la nécessité de communiquer rapidement avec le spécialiste si la situation devait changer avant cette date.

Les fillettes qui n'ont pas encore eu leurs premières menstruations N'ONT PAS BESOIN de participer au **Programme de prévention des grossesses**, mais leurs parents/aidants/personnes responsables et elles doivent être informés des risques pour l'avenir.

Un exemplaire du Guide de la patiente doit être remis, et il faut rappeler à la personne responsable de communiquer avec le spécialiste ou l'omnipraticien afin de prendre rendez-vous pour une réévaluation du traitement dès que les premières menstruations se produisent.

MISE EN GARDE :

- La prescription d'un traitement par le valproate à une femme apte à procréer qui ne remplit pas les conditions du Programme de prévention des grossesses est contre-indiquée et constitue un usage non approuvé du médicament.
- L'emploi de valproate pendant la grossesse pour traiter l'épilepsie (sauf si aucun autre traitement approprié n'est possible) ou un trouble bipolaire est contre-indiqué, et ce, même si le traitement découle d'une décision éclairée prise par la patiente.
- La raison pour laquelle le médicament est utilisé à des fins non approuvées et le fait que la patiente a été informée du fait qu'il s'agit d'un emploi non approuvé et des risques que cela comporte doivent être consignés au dossier médical de la patiente.

Veuillez lire la plus récente version de la monographie du produit au <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp> avant de prescrire un traitement par le valproate.

2. Traitement par le valproate chez les fillettes (de tout âge) et les femmes aptes à procréer : mesures à prendre par les professionnels de la santé

Mesures à prendre par les omnipraticiens

Le valproate est contre-indiqué chez les femmes aptes à procréer, sauf si les conditions du Programme de prévention des grossesses sont respectées.

- Adresser toute nouvelle patiente au spécialiste approprié pour l'établissement du diagnostic et l'instauration du traitement, le cas échéant.
- Prendre les dispositions nécessaires pour revoir toute patiente apte à procréer après l'évaluation par le spécialiste; si un traitement par le valproate a été instauré, s'assurer que les conditions du **Programme de prévention des grossesses** sont respectées, c'est-à-dire que :
 - la patiente a reçu un exemplaire du Guide de la patiente ainsi qu'une copie du Formulaire annuel d'acceptation des risques signé par le spécialiste; verser une copie du formulaire à son dossier médical;
 - la patiente utilise un moyen de contraception; elle comprend qu'elle doit continuer de le faire pendant toute la durée du traitement et qu'elle doit se soumettre à des tests de grossesse lorsque cela s'avère nécessaire (p. ex. s'il y a des raisons de croire à l'inobservance ou à la mauvaise efficacité de la méthode de contraception);
 - la patiente a été avisée de communiquer immédiatement avec vous si elle éprouve des problèmes de contraception ou s'il est possible qu'elle soit enceinte.
- Rappeler à toutes les patientes qu'elles doivent voir le spécialiste au moins une fois par année lorsqu'elles prennent des médicaments contenant du valproate.

Femmes aptes à procréer qui planifient une grossesse

- Informer la patiente du fait qu'elle ne doit pas cesser la contraception ni le traitement par le valproate avant que le spécialiste ne lui ait dit de le faire.
- Adresser la patiente au spécialiste traitant.

Patientes chez qui une grossesse non planifiée est découverte

- Donner à la patiente la consigne de ne pas arrêter son traitement par le valproate.
- Adresser la patiente à un spécialiste en demandant une consultation urgente (délai de l'ordre de quelques jours).

Mesures à prendre par les spécialistes prescripteurs

Le valproate est contre-indiqué chez les femmes aptes à procréer, sauf si les conditions du Programme de prévention des grossesses sont respectées.

- Chez les nouvelles patientes, n'instaurer un traitement par le valproate que si les autres traitements sont inefficaces ou ne sont pas tolérés et si toute grossesse a été exclue par un résultat négatif à un test de grossesse. Évaluer la possibilité d'une grossesse chez la patiente et expliquer à cette dernière la nécessité de sa participation au **Programme de prévention des grossesses** si elle reçoit un traitement par le valproate.
- S'assurer de donner rendez-vous annuellement à toutes les patientes inscrites au **Programme de prévention des grossesses** pour une réévaluation du traitement. Ne poursuivre le traitement par le valproate que si les autres traitements sont inefficaces ou ne sont pas tolérés et si toute grossesse a été exclue par un résultat négatif à un test de grossesse.
- Expliquer à la patiente la nécessité de sa participation au **Programme de prévention des grossesses** si elle continue à prendre du valproate.
- S'assurer que la patiente comprend les risques pour un enfant à naître associés à la prise de valproate pendant la grossesse et lui remettre le Guide de la patiente.
- S'assurer que la patiente comprend la nécessité d'utiliser un moyen de contraception pendant toute la durée du traitement et de se soumettre à des tests de grossesse au besoin (p. ex. s'il y a des raisons de croire à l'inobservance ou à la mauvaise efficacité de la méthode de contraception).
- Remplir et signer le Formulaire annuel d'acceptation des risques (à l'instauration du traitement, puis de nouveau à chaque visite annuelle); en remettre une copie à la patiente et en faire parvenir une autre à son omnipraticien.
- Adresser la patiente pour des services de contraception, selon les besoins.

Femmes aptes à procréer qui planifient une grossesse

- S'assurer que la patiente comprend les risques associés à l'emploi de valproate pendant la grossesse.
- Faire passer la patiente du valproate à une autre option thérapeutique. Les conditions du **Programme de prévention des grossesses** continuent de s'appliquer jusqu'à ce que le traitement par le valproate soit complètement arrêté.
- Donner à la patiente la consigne de ne pas cesser la contraception jusqu'à ce que le passage à l'autre option de traitement soit achevé et que la patiente ait complètement cessé de prendre du valproate.
- Si le passage à un autre médicament est impossible, la patiente doit recevoir des conseils supplémentaires sur les risques.

Patientes chez qui une grossesse non planifiée est découverte

- Chez les patientes qui tombent enceintes de façon imprévue, le traitement par le valproate doit être remplacé par une autre option thérapeutique.
- Les femmes atteintes d'épilepsie qui doivent poursuivre le traitement pendant la grossesse (c.-à-d. lorsque le passage à un autre médicament n'est pas possible) doivent être adressées aux ressources adéquates pour une surveillance appropriée.

Mesures à prendre par les pharmaciens

- S'assurer que la Carte de la patiente est remise lors de chaque exécution d'ordonnance de valproate.
- Rappeler à la patiente les risques du traitement pendant la grossesse et la nécessité d'avoir recours à un moyen de contraception hautement efficace.
- Rappeler à la patiente la nécessité de voir le spécialiste annuellement pour une réévaluation du traitement.
- S'assurer que la patiente a reçu un exemplaire du Guide de la patiente.
- Remettre le valproate dans son emballage original. Si cela n'est pas possible, toujours remettre à la patiente un exemplaire du feuillet de renseignements à l'intention des patients et apposer un autocollant de mise en garde sur le contenant extérieur médicament.
- Si une patiente apte à procréer n'est pas au courant du besoin d'avoir recours à un moyen de contraception et n'a pas été vue par son omnipraticien/spécialiste au cours de la dernière année, lui remettre le médicament et l'adresser à son omnipraticien (et communiquer avec ce dernier si nécessaire).

Mesures à prendre par les gynécologues/obstétriciens, sages-femmes et infirmières

- Prodiguer à la patiente des conseils relatifs aux méthodes de contraception et à la planification des grossesses.
- Donner de l'information sur les risques de l'emploi de valproate pendant la grossesse.
- Lorsqu'une patiente consulte en raison d'une grossesse, l'adresser, ainsi que son partenaire, au médecin qui lui a prescrit le médicament et à un spécialiste possédant de l'expérience en médecine périnatale pour une évaluation et des conseils relatifs à l'exposition au médicament pendant la grossesse.

Mesures à prendre par les urgentologues

- S'assurer que toute femme apte à procréer traitée par le valproate est adressée à son spécialiste pour une évaluation.
- Si la patiente est enceinte, s'assurer de l'adresser au spécialiste pour une évaluation urgente (délai de l'ordre de quelques jours).

3. Arrêt du traitement par le valproate ou passage à un autre médicament

Patientes atteintes d'un trouble bipolaire

Le valproate est contre-indiqué chez les femmes enceintes.

Il est également contre-indiqué chez les femmes aptes à procréer, sauf si les conditions du Programme de prévention des grossesses sont respectées (voir la section 1 du présent Guide).

Si une femme planifie une grossesse, le prescripteur doit la faire passer à un autre traitement. La transition vers le nouveau traitement doit être complètement achevée avant l'arrêt de la contraception.

Les conditions du **Programme de prévention des grossesses** continuent de s'appliquer jusqu'à ce que le traitement par le valproate soit complètement arrêté.

Si une patiente traitée par le valproate devient enceinte, le traitement doit être arrêté et remplacé par un autre.

Considérations générales relatives au traitement des patientes atteintes d'un trouble bipolaire :

Il est recommandé, pour arrêter un traitement par un stabilisateur de l'humeur, de réduire la dose progressivement, afin de réduire le risque de rechute².

Par conséquent, le traitement par le valproate doit être arrêté graduellement, sur une période de quelques semaines, afin de réduire le risque de rechute précoce. En cas d'épisode maniaque aigu chez une femme enceinte traitée par le valproate, une diminution beaucoup plus rapide de la dose, pendant l'augmentation de la dose du médicament de rechange, est recommandée³.

Patientes atteintes d'épilepsie

Le valproate est contre-indiqué chez les femmes enceintes, sauf si aucun autre traitement approprié n'est possible.

Il est également contre-indiqué chez les femmes aptes à procréer, sauf si les conditions du Programme de prévention des grossesses sont respectées (voir la section 1 du présent Guide).

Si une femme prévoit tomber enceinte, un spécialiste ayant de l'expérience dans la prise en charge de l'épilepsie doit réévaluer le traitement par le valproate et envisager d'autres options de traitement. Le maximum doit être fait pour que la patiente passe à un autre traitement plus approprié avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.

Les conditions du **Programme de prévention des grossesses** continuent de s'appliquer jusqu'à ce que le traitement par le valproate soit complètement arrêté.

Si une femme recevant un traitement par le valproate tombe enceinte, elle doit immédiatement être adressée à un spécialiste qui réévaluera le traitement par le valproate et envisagera d'autres options de traitement.

Considérations générales relatives au traitement des patientes atteintes d'épilepsie :

D'après le groupe de travail de la CEA-ILAE (Commission of European Affairs of International League Against Epilepsy) et de l'EAN (European Academy of Neurology) :

- « L'arrêt du traitement se fait habituellement de façon progressive sur une période de quelques semaines ou mois, ce qui permet de déterminer la dose minimale susceptible de suffire en cas d'épisode de convulsions au cours de l'arrêt du traitement. »

Si, exceptionnellement, malgré les risques connus que présente le valproate pour la grossesse et après avoir examiné minutieusement les autres options de traitement, une femme enceinte doit prendre du valproate pour le traitement de son épilepsie :

- Il n'existe aucune dose seuil en dessous de laquelle le risque serait considéré comme nul. Toutefois, le risque de malformations congénitales et de troubles du développement est plus élevé à des doses plus fortes.
- Utiliser la plus faible dose efficace possible de valproate et diviser la dose quotidienne en plusieurs petites doses à prendre tout au long de la journée.
- Envisager l'utilisation d'une formulation à libération prolongée, qui peut être préférable aux formulations à libération immédiate afin d'éviter des concentrations plasmatiques maximales élevées.
- Toutes les patientes enceintes exposées au valproate et leur partenaire doivent être orientés vers un spécialiste ayant de l'expérience dans la médecine périnatale.

Planification d'une grossesse :

Pour l'indication dans le traitement de l'épilepsie, si une femme prévoit tomber enceinte, un spécialiste ayant de l'expérience dans la prise en charge de l'épilepsie doit réévaluer le traitement par le valproate et envisager d'autres options de traitement. Le maximum doit être fait pour que la patiente passe à un autre traitement plus approprié avant la conception et avant l'arrêt de la contraception. Si aucun autre traitement n'est possible, la patiente doit recevoir des conseils supplémentaires sur les risques que présente le valproate pour l'enfant à naître afin d'éclairer son choix par rapport à la planification familiale.

Pour l'indication dans le traitement du trouble bipolaire, si une femme prévoit tomber enceinte, un spécialiste ayant de l'expérience dans la prise en charge du trouble bipolaire doit être consulté. Il faut considérer d'autres options de traitement si nécessaire. Il faut cesser le traitement par le valproate avant la grossesse et avant l'arrêt de la contraception.

4. Information au sujet des malformations congénitales et des troubles du développement

Le valproate contient de l'acide valproïque, un ingrédient actif connu pour ses effets tératogènes pouvant entraîner des malformations congénitales.

Malformations congénitales

Des données tirées d'une méta-analyse (comprenant des données de registres et d'études de cohortes) ont montré que 10,73 % des enfants de femmes épileptiques exposés au valproate administré en monothérapie pendant la grossesse présentent des malformations congénitales (intervalle de confiance à 95 % : 8,16-13,29 %). Ce chiffre reflète un risque plus élevé de malformations majeures que dans la population générale, dans laquelle il se situe plutôt autour de 2 à 3 %⁴. Les données disponibles montrent que le risque varie en fonction de la dose administrée, étant plus élevé à des doses plus fortes (plus de 1 g par jour). Les données dont nous disposons ne nous permettent pas d'établir de dose seuil en dessous de laquelle le risque serait nul.

Les types de malformations les plus courants comprennent les anomalies du tube neural, la dysmorphie faciale, la fente labio-palatine, la craniosténose, des malformations cardiaques, rénales et urogénitales, des malformations des membres (y compris l'aplasie bilatérale du radius) et de multiples anomalies touchant différents systèmes et appareils de l'organisme. L'exposition au valproate *in utero* peut également provoquer une altération ou une perte d'audition unilatérale ou bilatérale qui pourrait être irréversible⁵.

La prise de suppléments d'acide folique peut réduire le risque général d'anomalies du tube neural, mais certaines données montrent qu'elle ne réduit pas le risque de malformations congénitales associé à l'exposition au valproate *in utero*.

Troubles du développement

L'exposition au valproate *in utero* peut avoir des effets indésirables sur le développement mental et physique des enfants exposés. Le risque semble être dépendant de la dose, mais on ne peut établir de dose seuil en dessous de laquelle le risque serait nul d'après les données dont on dispose. La période exacte de la grossesse associée à ces risques n'est pas connue avec certitude, et on ne peut exclure que ces risques soient présents peu importe le moment de la grossesse auquel l'exposition a eu lieu.

Des études⁶⁻⁹ menées chez des enfants d'âge préscolaire montrent que de 30 à 40 % des enfants ayant été exposés au valproate *in utero* connaissent des retards de développement de la petite enfance, par exemple un retard dans l'acquisition du langage ou de la marche, des capacités intellectuelles plus faibles, de faibles aptitudes langagières (parole et compréhension) et des troubles de la mémoire.

Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) ayant des antécédents d'exposition *in utero* au valproate était en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques¹⁰. Même si le rôle de facteurs de

confusion ne peut être écarté, des données montrent que le risque de déficience intellectuelle chez les enfants exposés au valproate peut être indépendant du QI de la mère.

Il existe des données limitées sur les effets à long terme.

Des données obtenues dans le cadre d'une étude menée dans la population à l'aide de registres nationaux montre que les enfants exposés *in utero* au valproate courent un risque accru de trouble du spectre de l'autisme (risque environ 3 fois plus élevé) et d'autisme infantile (risque environ 5 fois plus élevé), comparativement aux sujets de la même étude non exposés au médicament¹¹.

Les données d'une autre étude menée dans la population montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate courent un risque accru de présenter des symptômes de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) (risque environ 1,5 fois plus élevé) comparativement aux sujets de la même étude non exposés au médicament¹².

RÉFÉRENCES

1. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), "Medicines with teratogenic potential: What is effective contraception and how often is pregnancy testing needed?", Drug Safety Update, 21 mars 2019.
2. Malhi GS, Bassett D, Boyce P *et al.* Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry* 2015;49(12):1087-206.
3. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on valproate – EMA/679681/2017.
4. Weston J, Bromley R, Jackson CF *et al.* Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;11(11):CD010224.
5. Foch C, Araujo M, Weckel A *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;113:192-7.
6. Bromley RL, Mawer G, Love J *et al.* Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010;51(10):2058-65.
7. Cummings C, Stewart M, Stevenson M *et al.* Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-7.
8. Meador KJ, Baker GA, Browning N *et al.* Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360(16):1597-605.
9. Thomas SV *et al.* Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008;(13):229-36.
10. Meador KJ, Baker GA, Browning N *et al.* 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.
11. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ *et al.* Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-703.
12. Christensen J, Pedersen L, Sun Y *et al.* 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.
13. Monographie Mylan-Divalproex.

VIATRIS et VIATRIS & Design sont des marques de commerce de Mylan Inc.,
utilisées avec permission par Mylan Pharmaceuticals ULC, une société de Viatris.

©2022 Viatris Inc. Tous droits réservés.

DIV-2021-0016F - AU2022

