

ANNÉE 2019

N° 23

(complété par la scolarité)

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Clémentine FAVOT

Présentée et soutenue publiquement le 5 juillet 2019

Impact des mesures de minimisation des risques de l'acide valproïque sur la prise en charge de l'épilepsie dans les populations à risques

Président : M PINEAU Alain, professeur des universités - praticien hospitalier.

**Membres du jury : Mme VERRON Elise, Maître de Conférences des Universités.
Mme MARTIN-MONTOYA Tania, Pharmacienne industrielle.**

Remerciements

À Monsieur PINEAU Alain, Président du jury.

Je vous remercie pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant aimablement de présider ce jury.

À Madame VERRON Elise, Directrice de thèse et membre du jury.

Vous avez accepté sans hésitation de m'accompagner dans l'élaboration de cette thèse. Je vous remercie de m'avoir guidée et vous adresse ma sincère gratitude pour votre disponibilité et vos conseils.

À Madame MARTIN-MONTOYA Tania, Membre du jury.

Je suis très touchée que tu aies accepté de juger ce travail et je te remercie pour tous les encouragements que tu m'as apporté lors de cette période de rédaction. J'ai un profond respect pour toi et c'est un plaisir de travailler actuellement dans le même service de pharmacovigilance.

A mes parents et mon frère, pour votre soutien inconditionnel et sans faille depuis toujours. Je vous remercie pour votre bienveillance et vos encouragements, qui m'ont permis d'être là où je suis aujourd'hui.

A Arnaud, pour tes conseils et ton appui lors de cette période de rédaction.

A Alexandra, pour ton amitié depuis tant d'années et pour les beaux souvenirs que tu as créés grâce à notre colocation durant une partie de ces études.

A Pauline, pour avoir été la meilleure des binômes, aussi bien pour le travail rendu, que les bons moments que nous avons partagé en TP, que nous aimions ou non la matière.

A tous mes amis qui m'ont permis de passer de très belles années d'études, aussi bien à Nantes qu'à Paris.

Table des matières

Remerciements	2
Table des matières.....	3
Table des figures	8
Table des graphiques	8
Table des tableaux	9
Liste des abréviations	10
Introduction	12
Partie I. L'épilepsie dans les populations à risque de l'acide valproïque	14
I. Généralités sur l'épilepsie.....	14
1. Définition	14
2. Epidémiologie	15
1. En France.....	15
2. Dans le monde	15
3. Physiopathologie.....	15
4. Classification	19
1. Crises généralisées.....	19
2. Crises partielles	20
5. Etiologies.....	21
6. Traitements.....	21
1. Traitements médicamenteux.....	21
2. Traitement chirurgical.....	23
II. Les populations à risques.....	24
1. Définition des populations à risques	24
2. La femme enceinte	25
1. Risques pour la femme enceinte	25

2.	Risques pour l'embryon et le fœtus	26
3.	Les autres populations à risques.....	27
III.	L'acide valproïque	27
1.	Pharmacocinétique	27
1.	Absorption	27
2.	Distribution	27
3.	Métabolisme	28
4.	Excrétion	29
2.	Pharmacodynamie	29
1.	Mécanisme d'action.....	29
2.	Doses thérapeutiques	30
3.	Effets indésirables fréquents	31
3.	Place de l'acide valproïque dans la prise en charge des populations à risques	31
1.	Etudes de la littérature	31
2.	Recommandations des groupes de conseils.....	32
Partie II. Les mécanismes de la toxicologie de la reproduction et du développement de l'acide valproïque		35
I.	Toxicologie <i>in vivo</i>	35
1.	Mécanismes d'action	35
1.	Déficiences en acide folique.....	35
2.	Inhibition de l'histone désacétylase	36
3.	Augmentation du stress oxydatif.....	36
4.	Modification de l'expression génique	37
2.	Conséquences de la toxicité chez la descendance	37
1.	Malformations congénitales	37
2.	Troubles neurodéveloppementaux	39

3.	Impact des doses	41
II.	Toxicologie chez l'Homme	41
1.	Relations effet-dose et effets-associations médicamenteuses	41
2.	Passage de la barrière placentaire de l'acide valproïque	43
3.	Conséquences de la toxicité chez la descendance	46
1.	Malformations congénitales	46
2.	Troubles neurodéveloppementaux	50
Partie III. Actions des autorités compétentes européennes et impacts des mesures sur la prise en charge des populations à risques		53
I.	Actions des agences nationales compétentes et de l'EMA	53
1.	Présentation des différentes agences	53
1.	Agences nationales compétentes	53
2.	Agence Européenne du médicament	53
2.	Outils mis à disposition des agences pour alerter sur un risque	55
3.	Actions des agences	58
1.	Actions de l'ANSM	58
2.	Actions de la MHRA	60
3.	Actions de l'EMA	61
II.	Mesures de minimisation des risques mises en place suite aux actions des autorités compétentes	66
1.	Définitions	66
1.	Risques	66
2.	Gestion des risques	66
3.	Mesures de minimisations	67
2.	Mesures de minimisation des risques destinées aux professionnels de santé	68
1.	Guide	68

2.	DHPC	69
3.	Lettre d'information	72
4.	RCP	73
3.	Mesures de minimisation des risques destinées aux patientes	73
1.	Brochure.....	73
2.	Carte patient	74
3.	Programme de prévention grossesse	75
4.	Notice.....	77
5.	Lettre d'information	78
4.	Mesures de minimisation des risques destinées aux deux parties	78
1.	Formulaire d'accord de soins.....	78
2.	Conditionnement et étiquetage	79
3.	Statut légal du médicament.....	80
III.	Impacts des mesures de minimisation des risques sur la prise en charge des populations à risques	81
1.	Prise en charge des femmes enceintes	81
1.	Traitement par l'acide valproïque	81
2.	Alternatives thérapeutiques	82
2.	Prise en charge des autres populations à risques	83
1.	Traitement par l'acide valproïque	83
2.	Alternatives thérapeutiques	85
3.	Réalité de la prise en charge.....	86
1.	Selon l'EMA	86
2.	Selon l'ANSM.....	89
3.	Selon la littérature scientifique.....	90
	Conclusion.....	94

Annexes.....	96
Annexe 1.....	96
Annexe 2.....	97
Annexe 3.....	99
Annexe 4.....	100
Annexe 5.....	102
Annexe 6.....	104
Bibliographie	106

Table des figures

Figure 1 : Synapse entre deux arborescences axonales

Figure 2 : Voie GABAergique

Figure 3 : Synapse glutamatergique

Figure 4 : Environnement neuronal

Figure 5 : Arbre décisionnel de la prise en charge de l'épilepsie

Figure 6 : Schéma de métabolisation de l'acide valproïque

Figure 7 : Actions de l'acide valproïque

Figure 8 : Inhibition de l'histone désacetylase

Figure 9 : Caractéristiques faciales chez les enfants atteints d'embryofetopathie au valproate

Figure 10 : Entités intervenants lors d'une saisie ou d'une procédure d'urgence

Figure 11 : Exemple de texte à inclure dans notice

Figure 12 : Carte patient

Figure 13 : Pictogramme de grossesse

Table des graphiques

Graphique 1 : Expression de l'ARNm après 2 jours d'incubation

Graphique 2 : Expression de l'ARNm après 5 jours d'incubation

Graphique 3 : Expression protéique après 5 jours d'incubation

Table des tableaux

Tableau 1 : Appellation des interventions en fonction des zones réséquées

Tableau 2 : Types de malformations en fonction des animaux et de la dose administrée

Tableau 3 : Pourcentage et nombre de descendants avec des malformation à différentes doses d'acide valproïque au moment de la conception en mg par jour

Tableau 4 : Fréquence des malformations en fonction de la dose de l'AVP en mg par jour

Tableau 5 : Malformations congénitales dans le groupe contrôle et le groupe exposé à l'acide valproïque

Tableau des annexes

Annexe 1 : DHPC de décembre 2014

Annexe 2 : DHPC de mai 2015

Annexe 3 : DHPC de juin 2015

Annexe 4 : DHPC de novembre 2015

Annexe 5 : DHPC de janvier 2017

Annexe 6 : DHPC de juillet 2018

Liste des abréviations

ABAT	GABA transaminase
ALDH5A1	Succinate semialdéhyde déshydrogénase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANC	Agences nationales compétentes
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AVP	Acide Valproïque
CHMP	Comité des médicaments à usage humain
CMDh	Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées – humain
CRAT	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
DHPC	Direct Healthcare Professional Communications
DUS	Etude d'utilisation du médicament
EAN	Groupe de travail de l'académie européenne de neurologie
EMA	Agence Européenne du médicament
GABA	Acide Gamma-Aminobutyrique
HDAC	Histone Désacetylase
MAE	Médicament Anti-Epileptique
MC	Malformations Congénitales
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MMR	Mesures de Minimisation des Risques
OGDH	α -Ketoglutarate Déshydrogénase
PASS	Etude de sécurité post-autorisation
PGR	Plan de Gestion des Risques
PPP	Programme de Prévention de grossesse
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PS	Professionnels de Santé
QI	Quotient Intellectuel

RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RR	Risque Relatif
SNIRAM	Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie
TTN	Trouble du Tube Neural
UE	Union Européenne
UKEPR	Registre britannique des grossesses et de l'épilepsie

Introduction

Les médicaments sont mis sur le marché pour le bénéfice qu'ils apportent aux patients, cependant aucune molécule ne peut être exempte de risques qui sont plus ou moins graves. Certains risques peuvent être découverts dès la phase clinique (phases I, II et III), alors que d'autres le seront lors de l'utilisation dans la population générale (phase IV). Si de nouveaux risques émergent ou s'avèrent plus importants que défini précédemment, les molécules feront alors l'objet d'une réévaluation afin de déterminer si les risques restent inférieurs aux bénéfices.

Pour certaines molécules, le processus de réévaluation nécessite plusieurs années en raison de nombreux facteurs concordants : de multiples sources à évaluer avant d'apporter une conclusion, un manque de réactivité des instances publiques et privées dans la prise de conscience des risques et dans la mise en place de mesures afin de minimiser les risques, ainsi que d'importantes défaillances dans les systèmes de communication des risques auprès des professionnels de santé et des patients.

Ces dernières années plusieurs molécules dont les risques étaient démontrés scientifiquement n'ont pas fait l'objet de mesures pour protéger les patients ou bien celles-ci ont tardées à être mise en place, ce qui a donné lieu à des scandales sanitaires. C'est le cas de l'acide valproïque qui est largement utilisé dans le traitement de l'épilepsie et des épisodes maniaques du trouble bipolaire, depuis sa commercialisation en 1967 en France.

Bien qu'en France l'acide valproïque soit autorisée pour deux indications, celle pour l'épilepsie a été choisie pour ce manuscrit car les conclusions apportées, suite à la réévaluation, montrent la complexité d'interdire à une population l'utilisation d'une molécule lorsqu'elle s'avère être la seule option thérapeutique.

Dès les années 80-90, plusieurs publications ont mentionné des malformations congénitales suite à une exposition *in utero* à l'acide valproïque. Bien que de nombreuses études

démontraient le caractère tératogène de la molécule, de nombreuses femmes enceintes ont continué à être traitées par celle-ci.

Il aura fallu attendre 2014 pour qu'une autorité nationale compétente de santé alerte l'agence européenne du médicament (EMA) sur la nécessité d'établir des mesures pour minimiser les risques d'une exposition *in utero* à l'acide valproïque.

Les résultats obtenus actuellement, en 2019, montrent que l'élaboration de mesures est un processus lent et dont les résultats ne s'avèrent pas être optimaux dès le début.

Cette thèse permet donc d'établir un état des lieux des actions réalisées au niveau européen pour minimiser les risques de l'acide valproïque dans les populations à risque et leur mise en application.

Après avoir exposé des éléments généraux sur l'épilepsie, nous détaillerons quelles populations ont été définies comme ayant un risque à utiliser l'acide valproïque. Puis, nous présenterons une revue des propriétés et de la place thérapeutique de la molécule, ainsi que de sa toxicologie démontrée au niveau *in vivo*, puis chez l'Homme. Nous déroulerons la chronologie des actions menées par les agences nationales compétentes et l'EMA pour minimiser les risques et présenterons les mesures mises en place pour diminuer ces risques. Enfin, l'impact des mesures de minimisation des risques sur les recommandations de prise en charge et leur mise en œuvre seront abordés.

Partie I. L'épilepsie dans les populations à risque de l'acide valproïque

I. Généralités sur l'épilepsie

1. Définition

L'épilepsie fait partie des affections neurologiques les plus fréquentes, avec les accidents vasculaires cérébraux, les démences et les migraines.

L'épilepsie est une affection neurologique touchant toutes les classes d'âges, et pouvant durer toute la vie, ou bien se limiter à la période néonatale ou de l'enfance ou apparaître chez l'adulte. En 2014, un rapport officiel de la ligue internationale contre l'épilepsie établit la définition clinique opérationnelle de l'épilepsie comme étant la suivante :

« L'épilepsie est une maladie cérébrale définie par l'une des manifestations suivantes :

- au moins deux crises non provoquées ou réflexes espacées de plus de 24 heures,
- une crise non provoquée ou réflexe et une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observé après deux crises non provoquées,
- le diagnostic d'un syndrome épileptique. » (1)

L'épilepsie ne se caractérise pas seulement par des convulsions mais également par des troubles cognitifs et psychiatriques, tels que des troubles de la mémoire, de l'humeur ou du comportement.

Dans le monde, un tiers des patients épileptiques ne répondent pas aux traitements mis sur le marché. La maladie peut être guérie lorsque la cause initiale de l'épilepsie est traitée. (2)

2. Epidémiologie

1. En France

Le nombre de personnes atteintes d'épilepsie est estimé entre 430 000 et 600 000, dont la moitié ont moins de 20 ans et dans 75 % des cas la maladie s'est installée avant 18 ans. L'épilepsie a une fréquence plus élevée chez les enfants et les personnes âgées, bien qu'elle puisse toucher tous les âges. (3)

Chaque année, il y a environ 33 000 nouveaux cas, avec dans 60 % des cas des crises partielles et dans 40 % des cas des crises généralisées. Pour 80 % des cas, l'étiologie des crises est déterminée.

2. Dans le monde

Ces troubles toucheraient 60 millions de personnes, ce qui en fait l'une des affections neurologiques les plus fréquentes. Près de 80 % des personnes atteintes d'épilepsie vivent dans des pays à revenus faibles ou intermédiaires. Dans ces zones géographiques, la proportion de la population atteinte peut être jusqu'à deux fois plus élevée que dans les pays à revenus élevés. Cette différence peut s'expliquer par le risque accru de maladies endémiques, telles que le paludisme dû à ses conséquences neurologiques, à l'incidence accrue des blessures liées aux accidents et aux variations des infrastructures médicales, à la disponibilité de programmes sanitaires de prévention et à l'accès aux soins. (4)

3. Physiopathologie

La physiopathologie des crises épileptiques est complexe par la mise en jeu de divers mécanismes et elle est actuellement non élucidée dans sa totalité.

Quel que soit le type et l'étiologie de l'épilepsie, les mécanismes physiopathologiques correspondent aux ruptures d'équilibres suivants :

- dysfonctionnement des canaux ioniques voltage-dépendants membranaires (facteur membranaire),
- déséquilibre au niveau des synapses entre les systèmes inhibiteurs GABAergiques et systèmes excitateurs glutamatergiques, ainsi que la perturbation possible des systèmes neuromodulateurs (facteur synaptique),
- dysfonctionnement au niveau des contacts interneuronaux, du couple glie-neurones et de la barrière hématoencéphalique (facteur environnemental).

Les facteurs neurobiologiques de l'épileptogène primaire peuvent provenir des trois catégories mentionnées précédemment : membranaire, synaptique et/ou environnementale (figure 1). (5)

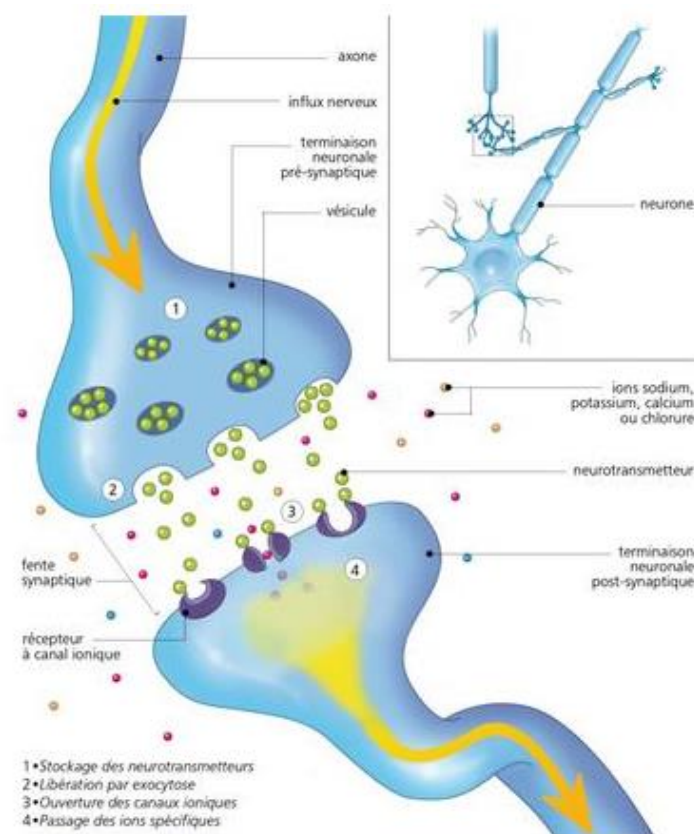


Figure 1 Synapse entre deux arborescences axonales (6)

- Facteurs membranaires

Ce sont essentiellement les canaux ioniques voltage-dépendants qui sont à l'origine des mouvements ioniques transmembranaires et des potentiels électriques. Leur implication dans l'épileptogène a été démontrée par la découverte de mutations de gènes codants pour des sous-unités structurelles de canaux ioniques potassiques et calciques, ainsi que pour des canaux ligand-dépendants, dans plusieurs syndromes d'épilepsie idiopathique. La repolarisation membranaire anormale est également un facteur physiopathologique. Elle est engendrée par une élévation anormale de la concentration extracellulaire de potassium par diminution de sa clairance due à un dysfonctionnement glial, ainsi que par une accumulation du calcium intracellulaire liée à l'insuffisance des systèmes tampons réalisées par la calmoduline et la calbindine. (5)

- Facteurs synaptiques

Il est communément reconnu qu'une activité épileptique peut être déterminée par un déséquilibre entre les systèmes inhibiteurs GABAergiques et les systèmes excitateurs glutamatergiques.

- Système GABAergique

Il y a une réduction du système inhibiteur GABAergique en lien avec la modification de l'un des composant de ce système, ce qui conduit à un état d'hyperexcitabilité. Les modifications peuvent être fonctionnelles lorsque la réduction est liée à la synthèse, la libération ou la recapture du neurotransmetteur, ou bien une modification de l'expression des récepteurs pré-synaptiques ou post-synaptiques acide gamma-aminobutyrique (GABA) (figure 2). Il y a également des raisons structurelles à la réduction de ce système, lorsqu'il y a une perte d'interneurones GABA ou des neurones activant ces derniers. L'hypothèse du rôle du système GABAergique est appuyée par le caractère anticonvulsivant connu des agonistes du récepteur GABA et de l'action convulsivante des antagonistes de ce récepteur. Plusieurs arguments neurobiologiques définissent la résistance progressive aux agents pharmacologiques liée au changement pathologique de la conformation structurelle des récepteurs GABA. (5)

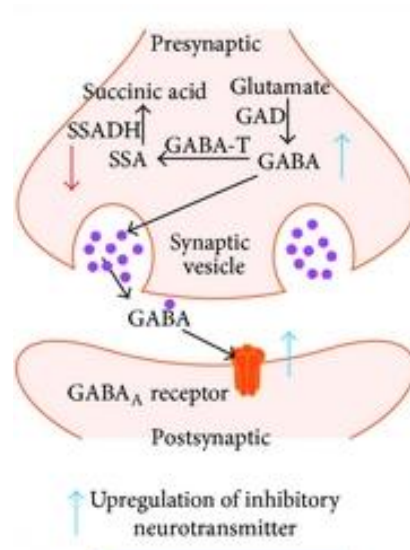


Figure 2 Voie GABAergique (7)

- Système glutamatergique

Il y a une augmentation du neuromédiateur excitateur le glutamate, suite à l'accroissement de sa synthèse, libération et transmission. Il a été démontré que l'amplification de la transmission glutamatergique pouvait provenir de l'augmentation pathologique du nombre de récepteurs ou de la modification structurelle des différents types de récepteurs du glutamate, récepteurs NMDA, AMPA, kainate et métabotropique (mGluR) (figure 3).

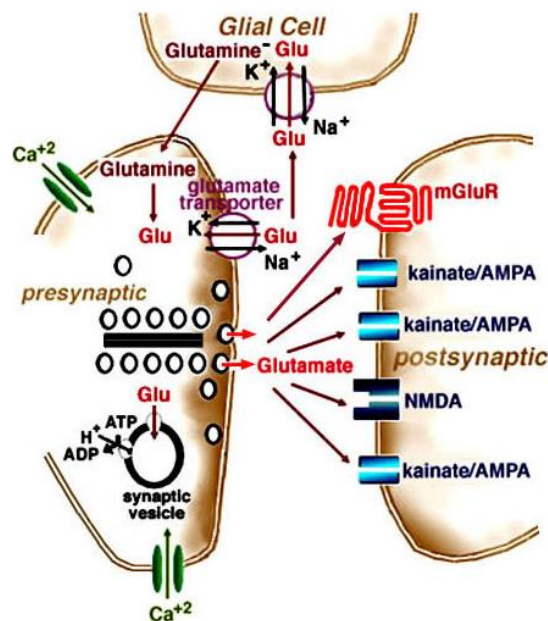


Figure 3 Synapse glutamatergique (8)

Les actions des neurotransmetteurs GABA et glutamate peuvent être modulées par l'intervention de nombreux neuromédiateurs tels que l'acétylcholine ou les monoamines, aux différentes étapes de ces deux systèmes. (5)

- Facteurs environnementaux

L'environnement périneural est dépendant d'un système complexe composé de la barrière hématoencéphalique, des cellules gliales et du liquide cérébro-spinal (figure 4). Les interactions de ces constituants sont les principaux facteurs susceptibles d'intervenir dans le déclenchement, l'entretien et l'arrêt des crises. Ils perturbent notamment le cycle des neurotransmetteurs et des potentiels d'action. (5)

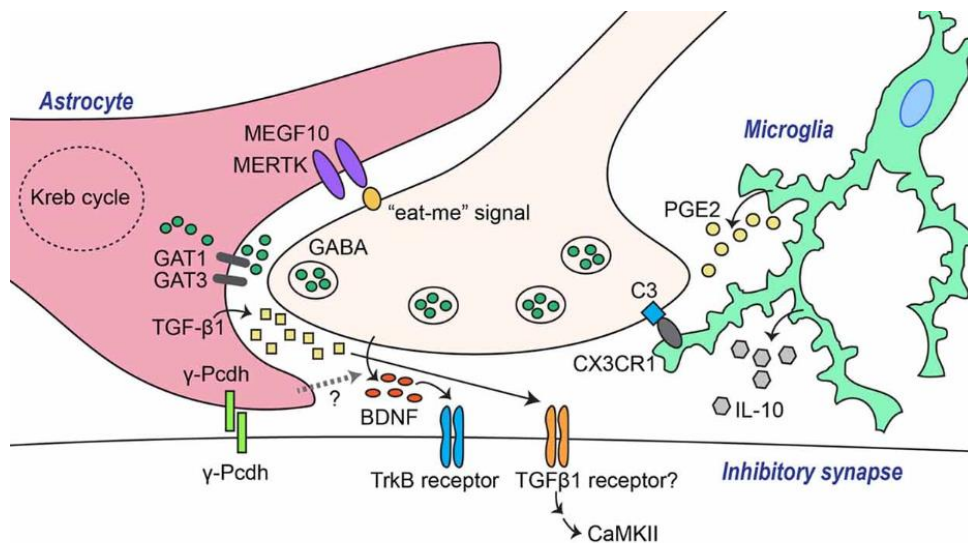


Figure 4 Environnement neuronal (9)

4. Classification

1. Crises généralisées

Elles correspondent à des décharges électriques excessives touchant l'ensemble du cortex des deux hémisphères, ce qui conduit à des signes moteurs bilatéraux et symétriques tels que des contractions musculaires et des troubles de la conscience pouvant durer de quelques

secondes (absences) à quelques minutes. Le terme « absence » signifie une rupture de l'activité en cours avec une fixité voire un plafonnement du regard pendant quelques secondes. (2)

2. Crises partielles

Également appelées crises focales, elles correspondent à une décharge neuronale excessive dans une partie du cortex, visibles par des signes ou des symptômes cliniques corrélés avec les régions corticales successivement impliquées par la décharge épileptique. Parmi les crises partielles il y a les crises durant lesquelles la personne ne subit pas d'altération de la conscience, il s'agit de crises simples. Une crise partielle simple est une décharge épileptique qui prend son origine et reste généralement confinée aux cortex primaires (somatosensitif, somatomoteur, visuel, auditif, vestibulaire, olfactif, gustatif).

Il y a également les crises durant lesquelles la personne a une réduction de sa conscience, il s'agit là de crises complexes. Les crises partielles peuvent devenir des crises généralisées lorsque les décharges s'étendent aux deux hémisphères du cerveau.

Une crise partielle complexe se caractérise par une rupture du contact et/ou une amnésie, une modification du comportement moteur tel qu'un arrêt, avec ou sans automatisme ou le déclenchement d'une activité motrice automatique. Un arrêt moteur est caractérisé par l'immobilisation du patient avec les yeux hagards, indifférent aux sollicitations extérieures. Les automatismes sont le plus souvent de type oro-alimentaire, ils se manifestent donc par des mouvements de mastication ou de déglutition. Les activités motrices automatiques peuvent être des automatismes gestuels (agrippement), verbaux (onomatopées) ou ambulateurs (marche).

Des symptômes appelés auras et ayant une durée de 1 à 2 minutes, peuvent survenir avant les crises chez 20 % des personnes. Ils correspondent à des activités motrices ou sensorielles, végétatives ou psychiques telles que la paresthésie, le ressenti de goûts ou d'odeurs anormaux, des sensations de peur ou des sensations de déjà-vu. (2)

5. Etiologies

L'épilepsie résulte de la conjonction de facteurs génétiques et de facteurs acquis. Environ 40 % des épilepsies sont d'origine génétique, le reste sont des épilepsies acquises qui ont pour étiologie des causes lésionnelles ou non.

Les étiologies lésionnelles peuvent avoir des origines tumorales, vasculaires, traumatiques, infectieuses ou être liées à des anomalies du développement cortical.

Les étiologies non lésionnelles ont des causes toxiques (éthanol, cocaïne, organophosphorés), médicamenteuses (imipraminiques, lithium) ou métaboliques (hypoglycémie, hypocalcémie).
(2)

6. Traitements

1. Traitements médicamenteux

Le traitement peut être symptomatique et/ou curatif. Le traitement symptomatique permet de supprimer la cause des symptômes par éviction des facteurs favorisant les crises tels que les facteurs métaboliques ou toxiques. (2)

En fonction de la classe des médicaments ils ont des mécanismes d'actions suivants :

- les médicaments gabaergiques renforcent l'inhibition synaptique,
- les médicaments glutamatergique diminuent l'excitation synaptique,
- les médicaments bloquants les canaux à Na^+ ou Ca^{2+} voltages-dépendants, stabilisent les membranes cellulaires.

Les traitements médicamenteux sont instaurés en monothérapie, avec une augmentation posologique progressive sur 7 à 15 jours.

Pour traiter l'épilepsie généralisée, l'AVP et la lamotrigine sont indiqués en 1^{ère} intention. Le traitement des crises partielles peut être composé en première intention de la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le valproate de sodium, la lamotrigine, le lévétiracétam ou

le zonisamide. En cas d'échec de la monothérapie, le passage à une autre molécule doit être réalisé avant le passage à la bithérapie. Lorsque la substitution de la monothérapie est un échec un avis spécialisé doit être pris en compte, ainsi que la réalisation d'un l'électroencéphalogramme pour définir la meilleure bithérapie. Pour l'épilepsie généralisée, la bithérapie peut être composée de valproate de sodium et de lamotrigine. Pour traiter l'épilepsie partielle, le topiramate, l'évétiracétam, tiagabine, vigabatrine, zonisamide, prégabaline, lacosamide et eslicarbazépine peuvent être associés aux molécules de 1^{ère} intention (figure 5).

Chez 30 % des patients, les crises persistent malgré un traitement adapté. La pharmacorésistance est définie par l'échec de 2 molécules prescrites de manière séquentielle ou en association. (10)

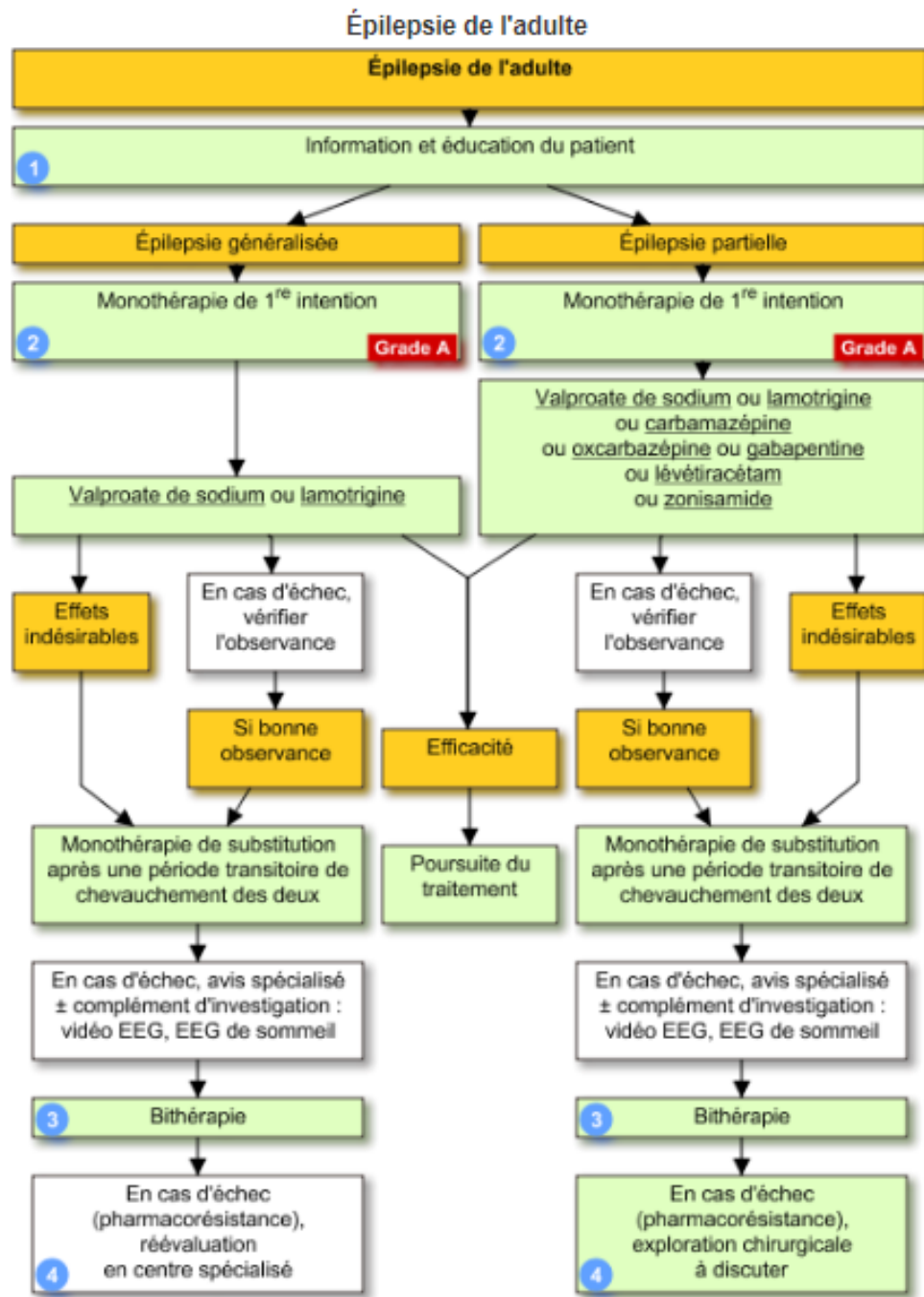


Figure 5 Arbre décisionnel de la prise en charge de l'épilepsie (10)

2. Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical est le seul traitement curatif, il est réservé aux patients pharmaco-résistants. Il a pour but d'éliminer les crises, d'en diminuer le nombre ou bien d'en diminuer l'expression clinique, afin d'améliorer la qualité de vie des patients, grâce à l'ablation d'une

lésion corticale. La chirurgie peut conduire à un contrôle continu des convulsions chez 70-80 % des patients.

Comme pour toute intervention neurochirurgicale importante, ce type de chirurgie s'accompagne d'un risque de complications d'environ 2 %. Les risques les plus fréquents liés à l'intervention sont des troubles de la mémoire postopératoire (tableau 1). (11)

Intervention	Zone réséquée
Lésionectomie	Lésion responsable de l'épilepsie
Cortectomie	Foyer épileptique
Hémisphérectomie	Hémisphère lésé dans sa plus grande partie
Trans-sections sous-piales	Foyer épileptique dans une région corticale inaccessible à une cortectomie
Callosotomies	Structure cérébrale totale se situant entre les deux hémisphères cérébraux

Tableau 1 Appellation des interventions en fonction des zones réséquées

II. Les populations à risques

1. Définition des populations à risques

Le risque se définit comme la probabilité qu'un danger se réaliser, une population à risque est une catégorie de personne dans laquelle un évènement peut survenir selon un certain pourcentage. Pour de nombreux médicaments des recommandations sont faites pour les populations à risques suivantes : les insuffisants rénaux, les personnes âgées ou les femmes enceintes. Toute notice se doit d'avoir une rubrique concernant les femmes enceintes ou allaitant.

En 2013, les recommandations du Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) ne concernaient que les femmes enceintes ou désirant le devenir. C'est à partir du 9 octobre 2014, que le PRAC a ajouté les filles et adolescentes dans leurs recommandations. (12)

Les documents publiés par le PRAC correspondent à des résumés de réunions, ils ne contiennent donc pas l'ensemble des discussions ayant eu lieu durant ces séances. Le PRAC n'a pas explicitement justifié sa décision d'ajouter les filles et les adolescentes dans les populations à risques. Cependant, cette décision pourrait avoir été prise compte tenu du risque, bien que minime, que ce type de population soit enceinte ou le devienne à la puberté. (13)

C'est suite aux recommandations du PRAC et à l'approbation du groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées - humain, « Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures », (CMDh) que les résumés des caractéristiques du produit (RCP) et notices des spécialités contenant de l'acide valproïque (AVP) mentionnent des contre-indications et des recommandations pour les petites filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes.

2. La femme enceinte

1. Risques pour la femme enceinte

Par rapport à la population générale, l'épilepsie n'a pas d'influence significative sur le déroulement de la grossesse et l'accouchement, car il n'y a pas de modification de la fréquence et de l'intensité des crises durant cette période. (14)

Entre 0,3 % et 0,7 % des grossesses sont observées chez des femmes épileptiques . La balance bénéfice-risque d'un arrêt est donc à réaliser lors d'un souhait de grossesse ou de la survenue d'une grossesse, au vue de la tératogénicité des médicaments anti-épileptiques (MAE) et du risque de l'arrêt du traitement pour l'enfant et la mère, ce qui conduit de nombreuses femmes à poursuivre leur traitement. (15)

Des travaux publiés dans les années 1980 rapportent que la grossesse n'influence pas l'épilepsie et peut même l'améliorer, ce qui a été confirmé par une étude de l'Académie Américaine de Neurologie qui montre que l'augmentation de la fréquence des crises est rare

pendant la grossesse. Cependant les patientes doivent être étroitement surveillées du fait de l'imprévisibilité de la survenue des crises et des conséquences sur le fœtus et pour elle-même en cas de survenue de celles-ci. (14) (16)

L'hypoalbuminémie observée chez la femme enceinte entraîne une hausse de la fraction libre du principe actif qui est très probablement à l'origine de la diminution des crises

Cependant, certaines femmes développent plus de crises au cours de leurs grossesses suite à:

- des modifications hormonales,
- des troubles du sommeil, stress, anxiété,
- une mauvaise observance par crainte des conséquences de l'exposition du fœtus aux médicaments,
- une modification du taux plasmatique disponible suite aux transformations physiologiques liées à la grossesse. Lors de cette période il y a une diminution de l'absorption, l'augmentation du volume de distribution, l'accélération de la biotransformation hépatique et de l'excrétion rénale. (16)

2. Risques pour l'embryon et le fœtus

Les risques pour l'embryon et le fœtus de mères épileptiques et traitées par de l'AVP sont principalement dus au médicament, car le futur enfant n'a que très peu de risques d'être atteint d'épilepsie par la suite et les crises maternelles isolées n'ont habituellement pas de conséquences sur l'enfant.

La fréquence des malformations congénitales (MC) est en moyenne de 10%, soit de 2 à 3 fois celle de la population générale, pour la descendance de femmes traitées par l'AVP. (17)

Le type d'épilepsie ne modifie pas le risque d'anomalies congénitales chez les femmes traitées avec des antiépileptiques au cours du premier trimestre de la grossesse. Lors d'une étude, le risque relatif (RR) des anomalies congénitales était similaire pour tous les types d'épilepsie :

généralisé (RR= 3,3), partiel (RR= 2,4) et inconnu (RR = 2,2). De plus, l'épilepsie sans utilisation de MAE n'augmenterait pas le risque de MC (RR = 1,2). (18)

3. Les autres populations à risques

Les risques de l'épilepsie chez les petites filles, adolescentes et femmes en âge de procréer correspondent à ceux de la population générale, aussi bien au niveau des crises que des comorbidités. Les troubles d'hyperactivité déficitaire de l'attention et des troubles du spectre autistique sont les comorbidités les plus courantes de l'épilepsie infantile. (19)

Des études ont démontré que chez les femmes épileptiques il peut exister une diminution de la fertilité, une augmentation du syndrome des ovaires polykystiques, un risque accru d'anomalie du cycle menstruel et une augmentation des troubles sexuels. (20)

III. L'acide valproïque

1. Pharmacocinétique

1. Absorption

La biodisponibilité de l'AVP est proche de 1 pour les solutions intraveineuses et orales, et entre 0,8 à 0,9 pour les comprimés à libération prolongée. La concentration plasmatique d'équilibre (Tmax) est atteinte en 3 à 4 jours pour les toutes les formes galéniques. (21)

2. Distribution

Certains paramètres physiologiques tels que le poids, l'âge, la grossesse expliquent l'augmentation du volume de distribution de l'AVP. Par exemple, à dose thérapeutique, environ 95 % de l'AVP sont liés à l'albumine, ce qui engendre une augmentation rapide de la fraction libre dans le sang lors d'un surdosage ou d'une hypoalbuminémie.

La distribution tissulaire se fait rapidement dans les tissus, notamment dans le système nerveux central et le liquide céphalo-rachidien. (21)

3. Métabolisme

L'AVP est principalement métabolisé par le foie, seule une petite partie ne sera pas métabolisée et sera excrétée par voie rénale. L'AVP est fortement soumis à l'induction enzymatique, par le biais de trois voies de métabolisation. Ces voies sont deux voies majeures réalisées dans la mitochondrie représentant la transformation de 40 à 50 % de la dose :

- la glucurono-conjugaison qui donne l'AVP-glucuronide
- la β -oxydation qui crée le 2-ene-AVP, puis 3-OH-AVP, puis 3-OXO-AVP,

et la voie mineure qui est la métabolisation par les cytochromes, qui représente 10 % de la métabolisation de la dose, pour former le 4-OH-AVP, 4-OXO-AVP, 5-OXO-AVP, 2-PG, 2-PSA, 4-ene-AVP et des métabolites oxydatifs (figure 6). (21) (22)

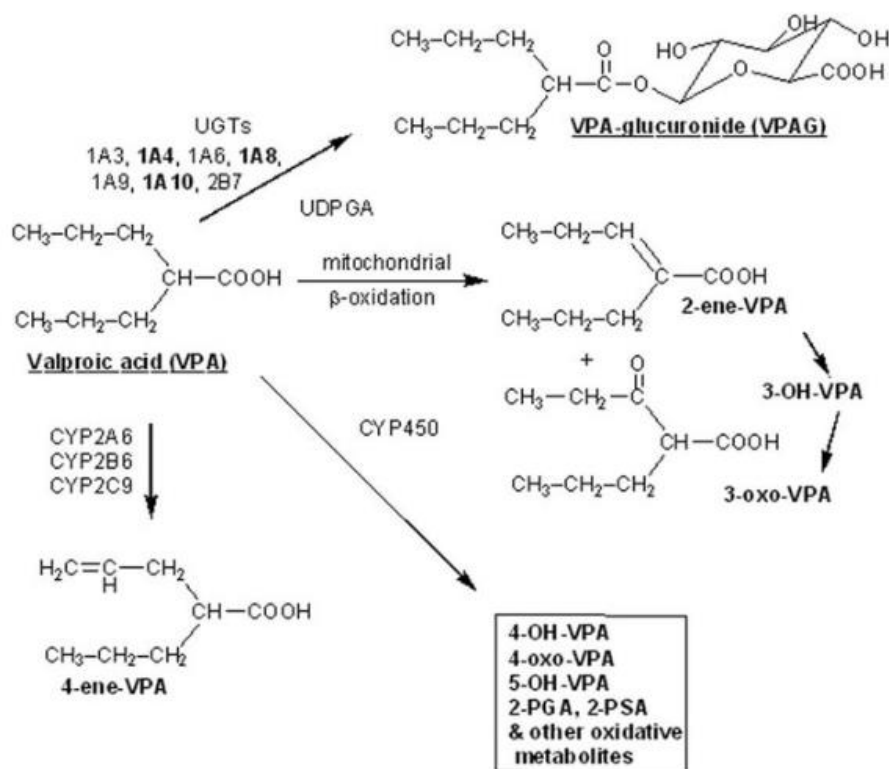


Figure 6 Schéma de métabolisation de l'acide valproïque (23)

4. Excrétion

La demi-vie de l'AVP est de 15 à 17h. Les métabolites étant majoritairement hydrophiles sont excrétés par voie rénale. Des traces de la forme non transformée sont retrouvées dans la bile, les fèces et l'air expiré. (24)

2. Pharmacodynamie

1. Mécanisme d'action

Les acides propyl-4-pentanoïque et le 2-propyl-2-pentanoïque sont les deux métabolites actifs de l'AVP.

L'AVP agit par deux voies, la première étant sur le niveau du GABA et la seconde sur la conductance des canaux responsables du potentiel d'action neuronal.

Le GABA est l'un des neuromédiateurs inhibiteurs du cerveau, qui est dégradé par la GABA transaminase (ABAT) et la succinate semi-aldéhyde déshydrogénase (ALDH5A1). En inhibant l'ABAT et ALDH5A1, l'AVP permet une diminution de la dégradation du GABA.

En plus d'être dégradé, le GABA peut être détourné par la α -ketoglutarate déshydrogénase (OGDH). Une étude *in vitro* a également montré que l'OGDH était inhibée par de fortes concentrations d'AVP.

Ainsi l'AVP permet le maintien d'un taux de GABA nécessaire pour exercer son activité inhibitrice après fixation sur l'un de ses deux récepteurs (récepteurs GABA_A et GABA_B). Pour rappel, la fixation à son récepteur favorise l'entrée d'ions chlore (Cl⁻) renforçant ainsi le potentiel électrique négatif à l'intérieur des neurones (figure 7).

Le second mode d'action de l'AVP est l'inhibition de l'activité des neurones par diminution de la conductance des canaux sodium, potassium et calcium, par fixation directe sur les canaux (figure 7). (22)

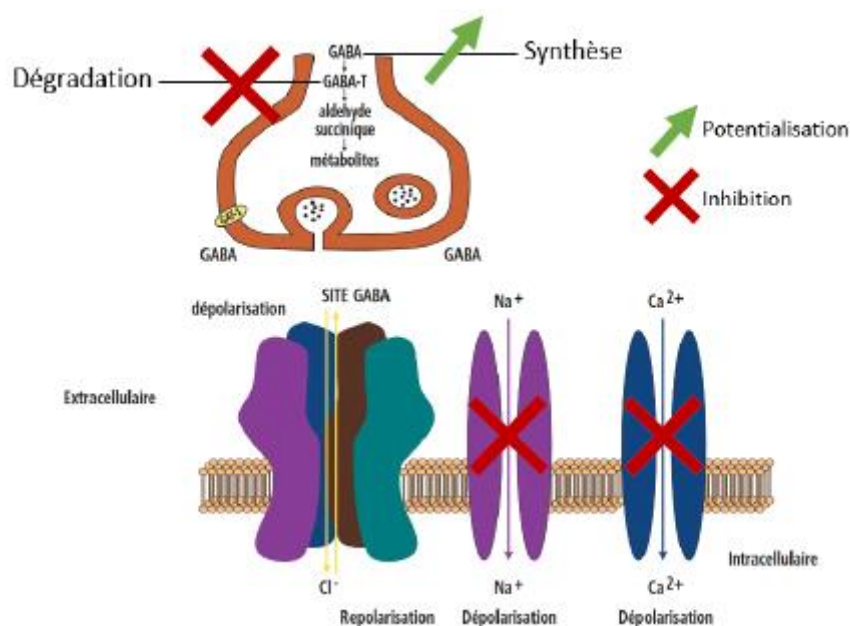


Figure 7 Actions de l'acide valproïque (25)

2. Doses thérapeutiques

Selon le RCP de DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée, daté du 12 juillet 2018, les indications sur les posologies sont les suivantes :

- « la posologie quotidienne initiale est habituellement de 10 à 15 mg/kg, puis les doses sont augmentées jusqu'à la posologie optimale,
- la posologie moyenne est de 20 à 30 mg/kg par jour. Cependant, quand le contrôle des crises n'est pas obtenu à cette posologie, la dose peut être augmentée et les patients doivent être étroitement suivis,
- chez l'enfant, la posologie usuelle est de 30 mg/kg par jour,
- chez l'adulte, la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg par jour,
- chez la personne âgée, la posologie doit être déterminée en fonction du contrôle des crises,
- la posologie quotidienne doit être établie en fonction de l'âge et du poids corporel,
- toutefois, la large sensibilité individuelle au valproate doit être prise en compte.

La fourchette d'efficacité thérapeutique est habituellement comprise entre 40 et 100 mg/l (300 à 700 micromole/l). Néanmoins, il n'a pas été établi une bonne corrélation entre la dose journalière, les concentrations sériques et l'effet thérapeutique : la posologie doit être déterminée essentiellement en fonction de la réponse clinique.

Des dosages plasmatiques de l'AVP associé à un suivi clinique strict sont fortement recommandés lorsque le contrôle des crises est insatisfaisant ou lors du développement d'effets indésirables. » (26)

Selon Turnbull et al., chez les patients atteints de convulsions tonico-cloniques sans symptôme focal, aucune convulsion n'est apparue pour des concentration plasmatique supérieures à 50 $\mu\text{g.ml}^{-1}$. En revanche, il est difficile de déterminer la dose thérapeutique minimale pour les patients ayant des crises partielles. (27)

3. Effets indésirables fréquents

Les événements indésirables les plus fréquents sont des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de l'anorexie, des convulsions. Les convulsions sont dues aux métabolites actifs de l'AVP, que sont les acides 2-propyl-4-pentanoïque et le 2-propyl-2-pentanoïque et peuvent apparaître lors de l'utilisation à des doses plus élevées que celles de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Les effets indésirables se déclarent le plus souvent lorsque la concentration plasmatique d'AVP avoisine 100 $\mu\text{g.ml}^{-1}$. (21,27)

3. Place de l'acide valproïque dans la prise en charge des populations à risques

1. Etudes de la littérature

De nombreuses publications ont alerté sur la nécessité d'utiliser l'AVP que sous certaines conditions chez une femme enceinte car il s'agit du MAE produisant le plus de MC, avec une

moyenne de 10% lorsqu'elle est utilisée en monothérapie et augmentant lors de polythérapie.

Parmi ces publications, celle de Meador et al. (2008) a démontré qu'il était préférable que la patiente soit traitée en monothérapie plutôt qu'en polythérapie, car le risque de malformation est multiplié en moyenne par deux lors de la prise de plusieurs MAE. (17)

Meador et al. (2009) ont réalisé une étude aux États-Unis et au Royaume-Uni chez des femmes enceintes traitées pour leur épilepsie en monothérapie par de la carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne ou l'AVP, entre 1999 et 2004. L'analyse principale consistait à comparer le développement neurologique à l'âge de 3 ans de 309 enfants exposés *in utero*. Les enfants qui avaient été exposés *in utero* à l'AVP avaient un quotient intellectuel (QI) significativement inférieur à ceux qui avaient été exposés à d'autres MAE. En effet, ceux exposés à l'AVP avaient un score de 9 points plus bas que ceux exposés à la lamotrigine, 7 points de moins que ceux exposés à la phénytoïne et 6 points de moins que ceux exposés à la carbamazépine. (28)

Les données précédemment publiées ont amené Harden et al. (2009) à recommander, afin de réduire les risques de MC et de déficit cognitif, d'éviter l'AVP d'autant plus en polythérapie, si possible durant le premier semestre de la grossesse, et de préférer l'utilisation de la lamotrigine, carbamazépine ou phénytoïne. Selon cette publication, les risques de MC ont été estimés à 6,2 % pour l'AVP, contre 3,7 % pour la phénytoïne, 3,2 % pour la lamotrigine et 2,2 % pour la carbamazépine. Cependant ils ont conclu que le remplacement de l'AVP par un autre MAE, lorsque la grossesse a débuté, ne permet pas d'éviter le risque de MC, car les malformations ont lieu au début de la grossesse. (29)

2. Recommandations des groupes de conseils

Vu le risque de malformations, qui est proportionnel à la dose de l'AVP et de l'absence de dose sans effet, des recommandations ont été formulées par des groupes de conseils au niveau français et européen.

En 2015, le CMDh a averti quant au risque de malformations et de problèmes de développement chez les nourrissons exposés à l'AVP dans l'utérus. Face à ce constat alarmant, les groupes de travail conjoints de la Commission des affaires européennes de la Ligue internationale contre l'épilepsie (CEA-ILAE) et de l'Académie européenne de neurologie, « European academy of neurology », (EAN) ont élaboré un document fournissant des conseils sur l'utilisation de l'AVP chez les filles et les femmes en âge de procréer. Ils ont alors examiné les risques tératogènes associés à l'utilisation de valproate et d'autres traitements, l'importance du contrôle des crises et les risques encourus par la patiente et le fœtus, ainsi que l'efficacité du traitement et ceux de substitution dans le traitement des différents types de crises.

Les recommandations du groupe de travail étaient les suivantes :

- « dans la mesure du possible, le valproate doit être évité chez les femmes en âge de procréer,
- le choix du traitement pour les filles et les femmes en âge de procréer doit être fondé sur une décision partagée du clinicien et de la patiente. Les discussions devraient inclure une évaluation minutieuse du rapport bénéfice-risque des options de traitement raisonnable pour le type de crise ou d'épilepsie de la patiente,
- pour les types de crise où le valproate est le traitement le plus efficace, les risques et les avantages du valproate et d'autres alternatives de traitement doivent être discutés,
- le valproate ne doit pas être prescrit comme traitement de première intention de l'épilepsie focale,
- le valproate peut être proposé en tant que traitement de première intention des syndromes d'épilepsie lorsqu'il s'agit du traitement le plus efficace, y compris les syndromes généralisés idiopathiques associés à des crises tonico-cloniques,
- le valproate peut être proposé en traitement de première intention dans les situations où une grossesse est hautement improbable (par exemple : handicap mental ou physique important),
- les femmes et les filles prenant du valproate doivent faire l'objet d'un suivi régulier afin de déterminer en permanence le schéma thérapeutique le plus approprié. » (30)

En septembre de l'année suivante, les recommandations du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) concernant la prise en charge des populations à risques étaient les suivantes :

- « pour une femme enceinte, le traitement par un autre anticonvulsivant doit être envisagé et en l'absence d'alternative possible l'administration de l'AVP doit se faire à la plus faible posologie possible,
- pour la femme en âge de procréer lors de la prescription il doit y avoir la vérification qu'il n'y a pas de grossesse en cours et la patiente doit utiliser une contraception efficace,
- pour les femmes ayant un projet de grossesse, l'arrêt de l'AVP et son remplacement par un autre antiépileptique doit être envisagé avant la conception. Un délai de 5 jours doit être envisagé entre l'arrêt de l'AVP et la conception. Si aucune alternative à l'AVP n'est possible, la posologie du traitement doit être la plus faible possible,
- lorsqu'une femme traitée par l'AVP découvre qu'elle est enceinte, elle ne doit pas arrêter son traitement sans un avis médical. Un changement de molécule doit être envisagé et en cas d'absence d'alternative thérapeutique la dose doit être réduite au maximum,
- l'AVP est contre indiqué durant la grossesse, il doit être utilisé seulement en cas d'absence d'alternative thérapeutique, sous sa forme de libération lente, au dosage minimal et de préférence en monothérapie. S'il doit être pris durant la grossesse, la femme enceinte doit prendre une forte dose d'acide folique (4-5 mg/jour) tout au long du 1^{er} trimestre de grossesse. » (31)

Partie II. Les mécanismes de la toxicologie de la reproduction et du développement de l'acide valproïque

I. Toxicologie *in vivo*

1. Mécanismes d'action

1. Déficience en acide folique

Des résultats contradictoires obtenus à partir d'études humaines et animales indiquent que la carence en acide folique n'est pas le principal mécanisme pathogénique de la tératogénicité induite par l'AVP, car plusieurs études et cas n'ont pas pu démontrer une réduction significative de ces anomalies par l'acide folique. Malgré l'incertitude quant à l'efficacité, il est recommandé de prendre 4 à 5 mg / jour d'acide folique avant toute grossesse planifiée.

Cette controverse est également retrouvée dans les études *in vivo*. Il semble que l'effet protecteur de l'acide folique sur les troubles du tube neural (TTN) induits par l'AVP dépende de la souche, car différents résultats ont été obtenus dans différentes souches de souris. Par exemple, l'administration de fortes doses d'acide folique à des souris gestantes traitées à l'AVP n'a pas altéré la formation d'exencéphalie. En revanche, le prétraitement de souris gravides avec de fortes doses d'acide folique et/ou d'acide pantothénique avant l'administration d'AVP a diminué le taux de TTN et a presque normalisé les niveaux de protéines impliquées dans la neurulation.

Une forte dose semble nécessaire pour produire une anomalie du tube neural chez les souris, mais il semblerait que l'humain soit plus sensible à ces anomalies. Cette différence de sensibilité peut être expliquée par une différence de quantité des protéines plasmatiques entre les souris et l'Homme. (32)

2. Inhibition de l'histone désacétylase

Dans une étude sur des embryons de xénope et de poisson zèbre, l'AVP a induit un retard de croissance et un ensemble de MC, telles que des malformations cérébrales et au niveau des somites. Ces effets résulteraient de l'inhibition de l'histone désacétylase (HDAC). En effet, l'inhibition de la HDAC altère la voie de la Wnt qui est une famille de glycoprotéines intervenant dans l'embryogenèse. Les glycoprotéines se lient à la β -caténine, qui est un coactivateur transcriptionnel de cette voie. Cette liaison régule l'angiogenèse au niveau du système nerveux central et participe à la formation de la barrière hémato-encéphalique. L'accumulation de β -caténine induit une prolifération cellulaire continue qui interfère avec un développement cérébral normal et conduit ainsi à des anomalies du développement (figure 8). (33)

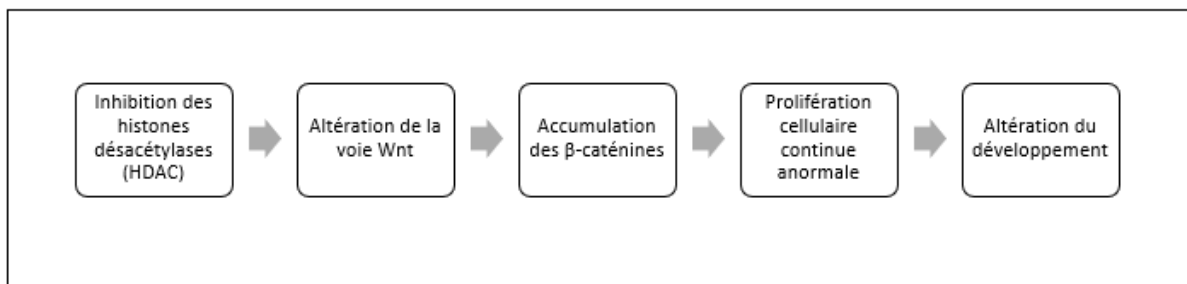


Figure 8 Inhibition de l'histone désacétylase

3. Augmentation du stress oxydatif

Phiel et al. (2001) ont démontré que le cerveau chez les fœtus de rats est plus sensible à l'augmentation du stress oxydatif par rapport aux autres organes, ceci s'explique par un système d'oxydo-réduction différent entre chaque organe. D'autres études ont démontré que la vitamine E a également diminué le taux d'anomalies congénitales induites par l'AVP et des lésions embryonnaires chez les souris, soulignant la possibilité que le stress oxydatif soit impliqué dans les dommages embryonnaires induits par l'AVP. (34)

Ornoy (2009) a également défendu cette hypothèse, même s'il ne semble pas y avoir de preuve directe que l'AVP induit un stress oxydatif embryonnaire ou fœtal. Il a écrit qu'il y a une augmentation du stress oxydatif chez les jeunes enfants traités par l'AVP, ce qui peut être dû à l'immaturité du système anti-oxydant. Dans sa publication il a mentionné les études de

Ornoy, 2007 et Danielsson, 2007, qui ont suggéré que les métabolites intermédiaires des médicaments traitant l'épilepsie sont responsables d'un stress oxydatif pour le fœtus, ce qui aboutirait aux effets tératogènes. (32)

4. Modification de l'expression génique

En 2018, Win-Shweet et al.(2018) ont démontré chez des rats, que l'exposition *in utero* à l'AVP affecte le comportement social en modulant les niveaux d'expression des gènes responsables de ces comportements et des médiateurs inflammatoires. Ces altérations géniques s'accompagnent d'une augmentation du taux de GABA dans l'hippocampe. Ils ont administré par voie intrapéritonéale 600 mg/kg d'AVP à des rates étant à 12,5 jours de gestation. Les rats exposés *in-utéro*, à l'âge de 11 et 13 semaines ont développé des troubles comportementaux de type autisme. Les chercheurs ont démontré que ces rats présentaient une réduction significative de l'expression des gènes impliqués dans le comportement social, comme les récepteurs à la sérotonine, ainsi qu'une diminution des facteurs neurotrophiques cérébraux et une expression accrue des cytokines pro-inflammatoires dans les hippocampes de rats tant mâles que femelles. L'étude des hippocampes a mis en évidence une réduction de l'expression hippocampique du GABA, dans les mêmes proportions chez les mâles et les femelles, par rapport aux animaux de contrôle. (35)

2. Conséquences de la toxicité chez la descendance

1. Malformations congénitales

Les MC sont des malformations physiques présentes avant la naissance et qui sont généralement apparentes dès la première année de vie. Elles sont catégorisées en malformations congénitales dites « mineures » qui n'ont pas de conséquences significatives sur la personne et celles dites « majeures » qui sont incompatibles avec la vie ou qui handicapent plus ou moins lourdement l'individu.

Les MC liées à l'AVP chez plusieurs espèces animales sont depuis de nombreuses années décrites dans la littérature. Les anomalies de fermeture du tube neural, qui sont des

malformations secondaires à des anomalies de l'induction ou de la fermeture de la plaque neurale, ont fait l'objet de nombreuses publications (tableau 2). Ces anomalies regroupent un vaste spectre de malformations, pouvant toucher le pôle céphalique (exencéphalie, anencéphalie, meningo-encéphalocèle, meningocèle) et le rachis (spina bifida). (tableau 2).

Animal	Jour de gestation lors de l'administration	Dose administrée - Voie	Résultats	Publication
Singe	Non mentionné	170 mg, en trois doses consécutives – non mentionnée	Lésion de type spina bifida	Michejda et al., 1987 (36)
Souris	9	De 300 à 500mg/kg, 3 fois à 6 heures d'intervalle – non mentionnée	Faible taux de spina bifida aperta dans la région lombo-sacrée avec les dosages les plus importantes (450 et 500 mg/kg). Forte incidence de spina bifida occulta (forme moins grave de spina bifida), à des doses inférieures à 450 mg/kg.	Ehlers K et al., 1992 (37)
Souris	8 à 11	500 ou 600 mg/kg – injection intra péritonéale	Présence de spina bifida, exencéphalie et exophtalmie, contrairement au groupe témoin.	Emmanouil-Nikoloussi et al., 2004 (38)
Singe	Indéterminé	20 à 600 mg/kg - Orale	Mortalité embryonnaire/foétale, retard de croissance intra-utérine, et défauts cranio-faciaux et squelettiques, effets dose-dépendants.	Hendrickx AG et al., 1988 (39)

Rats	8 à 17	200 à 800mg/kg - Orale	Anomalies du squelette, de dysmorphie cranio-faciale, anomalies cardiaques et urogénitales. Anomalies du squelette et dysmorphies faciales, de façon doses-dépendants. Anomalies cardiaques à des doses les plus fortes. Anomalies urogénitales à 600mg/kg.	Binkerd PE et al., 1988 (40)
Lapin	6 à 18	50, 150, ou 350 mg/kg – orale	Augmentation de la fréquence des anomalies osseuses, après l'administration de doses de 350 mg/kg/jour.	Petrete et al., 1986 (41)

Tableau 2 Types de malformations en fonction des animaux et de la dose administrée

2. Troubles neurodéveloppementaux

Rodier et al.(1996) ont évalué que l'injection de 350 mg kg^{-1} aux rates pendant les 11^{ème} et 12^{ème} jours de la grossesse, correspondants à la fermeture du tube neural, réduit le nombre de neurones du nerf moteur crânien sans aucune modification morphologique du cerveau. Ces observations semblent similaires à celles réalisées en *post-mortem* sur le cerveau d'un enfant autiste. Ils ont également rapporté la présence d'anomalies anatomiques et fonctionnelles des noyaux moteurs nerveux crâniens chez certaines personnes atteintes d'autisme et ces anomalies ont été modélisées chez le rat par exposition à l'AVP lors de la fermeture du tube neural. La réduction du nombre de cellules de Purkinje et du volume cérébelleux, en particulier du lobe postérieur, a également été décrite chez des personnes atteintes d'autisme. Ainsi, un examen de la morphologie cérébelleuse a été réalisé chez des rats exposés au valproate. Comparativement aux témoins, les rats exposés à une dose unique de 600 mg / kg d'AVP au 12^{ème} jour embryonnaire présentaient nettement moins de cellules de Purkinje dans le vermis cérébelleux et dans les hémisphères cérébraux. Le nombre réduit de cellules reflète la réduction du volume des tissus dans le cervelet. Dans le vermis, la réduction de volume était significativement plus importante dans le lobe postérieur que dans

le lobe antérieur. Les résultats sont similaires à ceux rapportés dans les cas d'autisme humain. (42)

Favre et al. (2013) ont créé un modèle d'autisme chez les rongeurs par le biais de fœtus de rats exposés à de l'AVP le 12^{ème} jour de la gestation (rats AVP). Le modèle présente de grandes similitudes anatomiques, pathologiques et étiologiques avec les données décrites chez l'humain, cependant il n'y a pas eu d'évaluation du comportement.

Afin de déterminer si les rats exposés *in utero* à l'AVP présentaient les aberrations comportementales observées dans l'autisme, leur comportement a été évalué de manière approfondie par une batterie de tests. Les résultats des expériences démontrent que les rats présentaient :

- une sensibilité plus faible à la douleur et une sensibilité plus élevée aux stimuli non douloureux,
- une diminution de l'inhibition du sursaut acoustique, qui est une réponse défensive aux stimuli sonores brusques ou menaçants,
- une hyperactivité locomotrice et répétitive / stéréotypique combinée à une activité exploratoire inférieure,
- une diminution du nombre de comportements sociaux et une augmentation de la latence des comportements sociaux.

De plus, les rats AVP présentaient un retard de maturation, un développement moteur retardé et l'intégration atténuée d'une série coordonnée de réflexes, un système olfactif et une géotaxie déficients. A travers ce modèle, les auteurs suggèrent qu'il existe des similitudes entre les modifications observées dans le comportement des rats et les caractéristiques de comportement chez les patients autistes. (43)

Les publications permettent de montrer que les modèles animaux expérimentaux reflètent les effets de l'AVP chez l'Homme, bien que les animaux semblent être plus résistants à l'AVP par rapport à l'Homme. Le risque de développer de l'autisme chez les rats a été défini comme

intervenant tôt durant la grossesse, au moment de la fermeture du tube neural, cependant cette donnée reste encore inconnue chez l'Homme.

3. Impact des doses

Dès 1996, Rodier et al. (1996) ont constaté que chez les rats une seule injection intrapéritonéale d'AVP de 500mg/kg durant le 12^{ème} jour de grossesse produit chez la descendance des lésions cérébrales, une modification du comportement social manifestée par une diminution des interactions, une augmentation des comportements de répétition, une augmentation du seuil nociceptif et sensorielle et une augmentation de l'anxiété, qui sont des symptômes de l'autisme observés chez l'Homme. (42)

Les modifications cérébrales rapportées par Rodier et al., ont été confirmées en 2000 par Ingram et al. (2000), lorsque des souris ont été exposées à 600mg/kg d'AVP lors du 12ème jour de gestation. Chez la descendance de rats exposés à l'AVP, il semble qu'il existe moins de cellules de Purkinje par rapport aux rats contrôles. Ces résultats sont retrouvés chez les Hommes atteints d'autisme. (44)

II. Toxicologie chez l'Homme

1. Relations effet-dose et effets-associations médicamenteuses

Meador et al. (2008) ont réalisé une revue de la littérature sur MEDLINE et EMBASE pour évaluer l'incidence des MC sous les MAE. L'analyse a conclu que l'AVP est le MAE ayant le taux le plus élevé de MC. Il représente 10,73 % des naissances en monothérapie et jusqu'à 25% en association avec d'autres MAEs tels que la carbamazépine, lamotrigine, phénobarbital ou phénytoïne. (17)

Tomson et al. (2011) ont analysé les données collectées prospectivement durant 11 ans qui sont issues du registre international des grossesses et des MAEs (EURAP) afin d'évaluer les risques de malformations en fonction des gammes de doses d'AVP. Ce document contient

l'enregistrement des grossesses sous MAE à travers 42 pays d'Europe, d'Océanie, d'Asie et d'Amérique Latine. Ils ont évalué les effets en fonction de la dose d'AVP administrée avant la grossesse sans prendre en compte le changement de dose effectué au cours de la grossesse. Pour mener cette étude, ils ont exclu les grossesses ayant abouti à des avortements spontanés, des anomalies chromosomiques ou génétiques, celles durant lesquelles les femmes ont changé de traitement au cours du 1^{er} trimestre de grossesse ou ayant des maladies ou des traitements pouvant avoir un impact sur le fœtus. Ils ont ainsi évalué 1010 grossesses exposées à l'AVP en monothérapie.

Les résultats ont indiqué une augmentation du taux de malformations avec la dose au moment de la conception. Le plus faible taux de malformations a été observés à des doses inférieures à 700 mg par jour tandis qu'un taux bien plus élevé a été enregistré pour des doses journalières supérieures à 1500 mg (tableau 3). (15)

Dose (mg/jour)	< 700	≥700 to <1500	≥1500
% de grossesse observée sous traitement (Nombre)	42,7% (431)	47,5% (480)	9,8% (99)
% de MC de la naissance à 2 mois	4,2% (18)	9,0% (43)	23,2% (23)
% de MC à 1 an	5,6% (24)	10,4% (50)	24,2 (24)

Tableau 3 Pourcentage et nombre de descendants avec des malformation à différentes doses d'acide valproïque au moment de la conception en mg par jour

Tomson et al. (2015) ont évalué le risque de MC associées à l'utilisation d'AVP chez les femmes enceintes, soit en monothérapie ou en polythérapie, ainsi que la corrélation avec les gammes de doses. Le risque de MC associé à l'exposition l'AVP augmente avec la dose d'AVP, que le médicament soit pris en mono ou polythérapie (tableau 4). (45)

Dose (mg/jour)	< 700	≥700 to <1500	≥1500
AVP seul	5,9 %	10,0 %*	24,0 %*
AVP + Lamotrigine	7,0 %	11,3 %*	31,0 %*
AVP + Autre MAE	5,4 %	11,7 %*	19,2 %*

Tableau 4 Fréquence des malformations congénitales en fonction de la dose de l'AVP en mg par jour

* valeurs significativement différentes pour une même gamme de dose.

En mai 2017 la HAS a confirmé dans le Protocole National de Diagnostic et de Soins de l'AVP les données extraites des études sur les gammes de doses. L'autorité a affirmé que taux de MC est estimé à 5,6 %, pour des doses journalières inférieures à 700 mg, passant à 10,4 % pour des doses comprises entre 700 et 1500 mg/j et à 24,2 % pour des doses supérieures à 1500 mg/j, lors des monothérapies. (46)

2. Passage de la barrière placentaire de l'acide valproïque

L'AVP et ses métabolites traversent la barrière placentaire. Leur taux est souvent plus élevé dans le cordon ombilical que dans le sang de la femme enceinte. Par exemple, le taux d'AVP peut être jusqu'à 5 fois supérieur au terme de la grossesse. (32)

Les embryons et les foetus exposés à l'AVP pendant le 1^{er} trimestre de grossesse (surtout pour des doses excédant 800 mg/jour) ont un risque plus élevé de développer une embryofœtopathie au valproate, car il s'agit de la période principale du développement de leur structure.

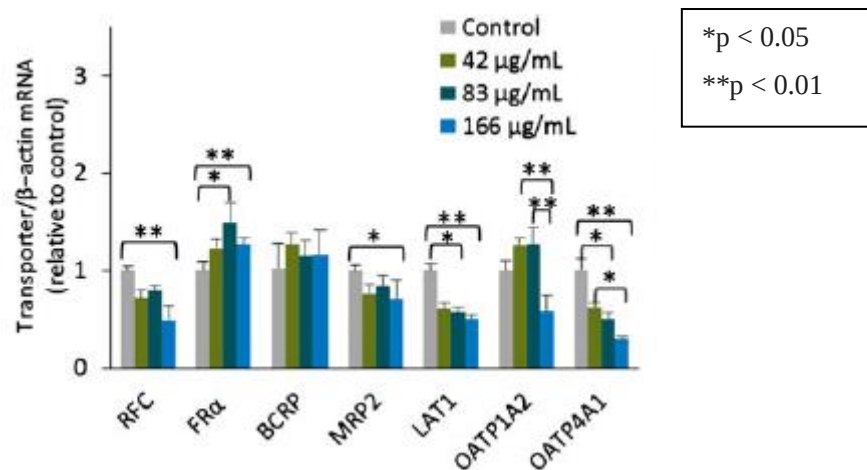
La forte concentration en AVP retrouvée au niveau placentaire peut s'expliquer selon des critères pharmaco-cinétiques, tels que la forte liaison aux protéines plasmatique et la longue demi-vie de l'AVP observée chez le fœtus vis à vis de l'adulte. (47)

En 1984, puis en 1986, Nau et al. (1984, 1986) avaient déjà avancé cette hypothèse en étudiant la liaison aux protéines de l'AVP chez 65 couples fœtus-mères entre la 13^{ème} et la 41^{ème} semaine de grossesse. Les fractions libres fœtales d'AVP étaient extrêmement élevées durant la 13^{ème} et 16^{ème} semaine de grossesse (supérieure à 50 %), puis elles ont diminué à 20 % à la 20^{ème} semaine pour finir progressivement à 10 % lors du terme ; alors que les

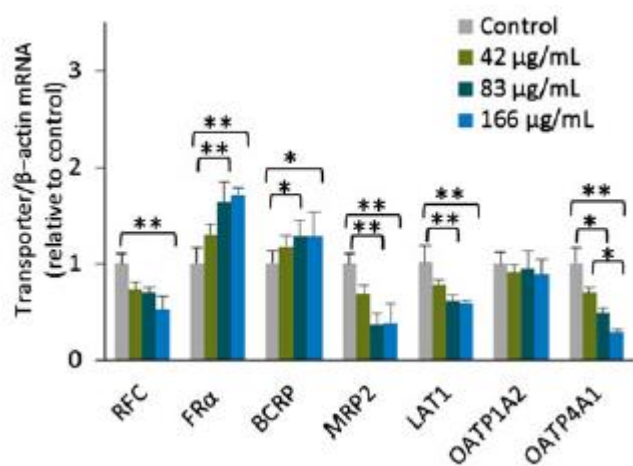
fractions libres maternelles ont suivi une progression inverse, en augmentant durant la grossesse, passant de 10 % en début de grossesse à 20 % lors du terme. Le déplacement partiel de l'AVP des sites de liaisons maternelles au moment de la naissance résulte de l'augmentation des concentrations d'acides gras libres dans le sang maternel à cette période. L'augmentation des fractions libres entraîne une accumulation fœtale, puis néonatale de la molécule., mais les fractions libres du médicament et de ses métabolites chez les nouveau-nés étaient presque deux fois plus élevées que celles du fœtus à la naissance. (48,49)

Rubinchik-Stern et al. (2015) ont démontré l'impact de l'AVP sur l'expression des transporteurs d'hormones, de nutriments et de médicaments au niveau placentaire. Pour cela, ils se sont intéressés aux transporteurs placentaires d'absorption du folate, nommés « porteur du folate réduit » (Reduced Folate Carrier – RFC), aux « récepteur du folate α » (FR α) aux transporteurs d'efflux appelés « protéine de résistance au cancer du sein » (Breast Cancer Resistance Protein - BCRP) aux « protéine de résistance à plusieurs médicaments 2 » (Multidrug Resistance-Associated Protein 2 (MRP2)) et aux transporteurs des hormones thyroïdiennes que sont les transporteurs d'acides aminés de type I-LAT1 et les polypeptides de transport d'anions organiques (organic-anion-transporting polypeptide - OATP).

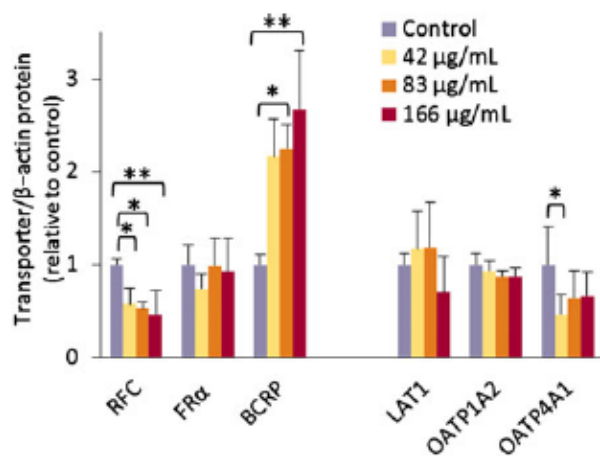
Leurs travaux ont été réalisés sur des cellules du placenta humain qui ont été incubées pendant 5 jours avec de l'AVP à des concentrations représentatives du domaine thérapeutique, 42 μ g/ml représentant une dose moyenne de traitement et 83 μ g/ml correspondant à l'une des doses thérapeutiques les plus élevées. Les analyses de l'expression génique par RT-PCR et protéique par Western blot ont permis d'étudier les effets de l'AVP sur l'expression des ARNm des RFC et des protéines des transporteurs. L'activité du BCRP a été évaluée par des études d'accumulation.



Graphique 1 Expression de l'ARNm après 2 jours d'incubation



Graphique 2 Expression de l'ARNm après 5 jours d'incubation



Graphique 3 Expression protéique après 5 jours d'incubation

L'expression de la protéine RFC dans les cellules traitées pendant 5 jours avec 42, 83 et 166 µg / ml d'AVP a été réduite à 57 % ($p < 0,05$), 53 % ($p < 0,05$) et 46 % ($p < 0,01$) respectivement, par rapport à la cellule contrôle, (graphique 3). En accord avec l'augmentation des niveaux d'ARNm, l'expression de la protéine BCRP a été augmentée de 51 % en présence d'AVP (graphiques 1, 2 et 3). Les niveaux d'ARNm de OATP4A1 ont été significativement réduits pour chaque dosage d'AVP alors que l'expression protéique l'est significativement que pour le plus petit dosage. Les taux de transcription de LAT1 et FRa ont été modifiés de manière significative après incubation avec de l'AVP, mais pas leurs taux de protéines. Les concentrations des ARNm transcrits de MRP2 ont été réduites par l'AVP, mais cela n'a pas pu être confirmé au niveau protéique car le niveau était indétectable au niveau des cellules contrôles. Selon les auteurs, l'ensemble de ces résultats confirment l'action de l'AVP au niveau placentaire, qui engendre une diminution de l'accumulation cellulaire et le transfert du folate, dû à son activité sur l'expression protéique de RFC et BCFR. (50)

3. Conséquences de la toxicité chez la descendance

1. Malformations congénitales

Comme rappelé précédemment, les MC sont des malformations physiques présentes avant la naissance et qui sont généralement apparentes dès la première année de vie. Elles sont catégorisées en malformations congénitales dites « mineures » qui n'ont pas de conséquences significatives sur la personne et celles dites « majeures » qui handicapent plus ou moins lourdement l'individu ou qui sont incompatibles avec la vie.

Les MC pour lesquelles une association avec l'exposition *in utero* au traitement de l'épilepsie par de l'AVP ont été rapportées dans la littérature sont les suivantes :

- anomalies du système nerveux central : spina bifida, microcéphalie,
- anomalies cardiovasculaires : communication inter-ventriculaire, communication inter-auriculaire, tétralogie de Fallot, atrésie de l'artère pulmonaire, hypoplasie du ventricule gauche,
- anomalies oro-faciales : fentes palatines, fentes labiales/labio-palatines,

- anomalies du système digestif : atrésie anorectale,
- anomalies des organes génitaux externes : hypospadias, polydactylie pré-axiale,
- anomalies du squelette : craniosténose. (51)

Dans sa brochure sur le risque d'exposition *in utero* à l'AVP, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) s'est appuyée sur l'étude réalisée en 2008 par Meador et al. (2008), selon laquelle le risque de MC chez les enfants exposés in-utéro est en moyenne de 10,93 %, contre 2 à 3 % dans la population générale. (17)

De nombreuses autres publications scientifiques ont validé ces données publiées par l'équipe de Meador, grâce à des valeurs semblables retrouvées lors de la réalisation de ces autres études, comme cité ci-dessous.

En 1984, DiLiberti et al. (1984), ont été les premiers à décrire des cas de dysmorphies faciales liées à l'AVP. Ils ont publié sur les cas de 7 enfants qui ont été exposés à de l'AVP *in utero*. Un phénotype facial constant a été observé dans les sept cas, en plus d'autres anomalies congénitales présentes chez 4 enfants. Les changements faciaux consistaient en des plis épicanthaux qui continuaient inférieurement et latéralement à former un pli ou une rainure juste sous l'orbite, un pont nasal plat, un petit nez renversé, une longue lèvre supérieure avec un philtrum relativement peu profond, une fine bordure supérieure du Vermillion, et des angles dérapés de la bouche (figure 9). (52)

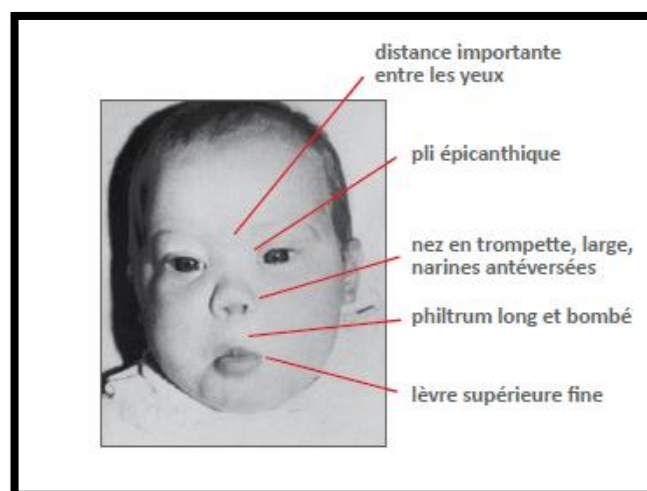


Figure 9 Caractéristiques faciales chez les enfants atteints d'embryofetopathie au valproate (52)

Dans une étude rétrospective en Finlande, Artama et al. (2005) ont trouvé que des MC étaient présentes chez 2,8 % d'enfants nés de femmes non traitées, contre 4,6 % chez les enfants de mères traitées par de l'AVP. (53)

Veiby et al. (2009) ont comparé le taux de MC dans la première année de vie d'un groupe exposé à de l'AVP durant la grossesse à un groupe non exposé à l'AVP. Cette étude confirme l'augmentation du risque de fente palatine, de malformation du système nerveux, du système cardiovasculaire, du tube digestif et du système musculosquelettique, lors de l'exposition à l'AVP, cependant seule l'augmentation des malformations du système cardiovasculaire était significativement supérieure (tableau 5). (54)

	Groupe contrôle (%)	Groupe exposé à l'AVP (%)
Fente palatine	0,03	0,5
Système nerveux	0,1	0,5
Visage/cou/yeux/oreilles	0,4	0
Système cardiovasculaire	1,1	3,7
Système respiratoire	0,1	0
Tube digestif	0,2	0,9
Organes génitaux	0,6	0,5
Système urinaire	0,2	0
Système musculosquelettique	1,6	1,9
Défaut chromosomique	0,2	0
Autre	0,2	0

Tableau 5 Malformations congénitales dans le groupe contrôle et le groupe exposé à l'acide valproïque

Jentink et al. (2010) ont réalisé une comparaison du taux de malformations de la descendance chez un groupe non traité par un MAE (groupe contrôle) et un groupe utilisant en monothérapie de l'AVP. Le taux moyen de malformations mentionnées dans ces publications était de 7,5% et ils ont identifié 14 types de malformations qui étaient plus fréquentes chez la descendance des femmes ayant reçu de l'AVP, dont 6 avaient une augmentation significative. Par exemple, le risque de développement une malformation de type septum atrial, fente palatine, hypospadias, polydactylie et craniosynostose est 2 à 7 fois supérieur par rapport au groupe témoin et ce risque est de 12 à 16 fois supérieur pour la malformation spina bifida. Ainsi, comparativement à l'absence d'utilisation d'un antiépileptique au cours du premier trimestre (groupe témoin 1), le recours à la monothérapie à l'AVP a été associé à une

augmentation significative des risques pour 6 des 14 malformations considérées ; les rapports de cotes ajustés étaient les suivants : spina bifida : 12,7, craniosynostose : 6,8, fente palatine : 5,2, hypospadias : 4,8, défaut septal auriculaire : 2,5 et polydactylie : 2,2. (55)

En 2016, Jackson A. et al. (2016) ont réalisé une revue des études observationnelles décrivant des cas de fente labio-palatine (FLP), à partir de cas de la littérature et du registre britannique des grossesses et de l'épilepsie (UKEPR). A partir de la littérature, ils ont trouvé dans 9 études distinctes 50 cas de FLP, sur 4459 cas d'exposition. Huit patients identifiés présentaient une fente palatine isolée (FPI), pour les autres cas le type de FP n'était pas caractérisé. Dans l'UKEPR, 13 cas de FLP ont été décrits sur 1 812 grossesses exposées à une monothérapie d'AVP, dont 9 avaient une FPI et 4 une FLP, représentant respectivement un risque multiplié par 11,3 et 3,5 fois supérieur à celui de la population générale. Les doses variaient de 200 à 2 500 mg d'AVP par jour, avec 73 % des cas de FPI survenues avec une monothérapie d'AVP à des doses supérieures à 1 000 mg, dans l'UKEPR. (56)

L'année suivante Blotiere et al. (2017) ont étudié une cohorte de 1 897 359 grossesses, dont 892 ont été exposées à l'AVP. Conformément aux résultats provenant de la revue de Jackson A. et al. (2016), l'exposition prénatale à l'AVP a été associée à des risques accrus de spina bifida, d'anomalies ventriculaires, d'hypospadias, de FLP et de polydactylie préaxiale. L'exposition à l'AVP a également été associée à une augmentation du risque d'hypoplasie, de syndrome cardiaque gauche, d'atrésie valvulaire pulmonaire et d'atrésie anorectale. Ils ont observé une relation dose-réponse cumulative pour le risque global de MC. (57)

La même année, Stadelmaier et al (2017) ont comparé 47 enfants exposés à l'AVP au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse à un groupe témoin non exposé de 126 enfants. Plusieurs caractéristiques crâniofaciales dysmorphiques telles que le télécanthus, le philtrum large et l'augmentation de la longueur de la lèvre supérieure ont été identifiées subjectivement. Des mesures anthropométriques ont confirmé l'augmentation de la distance intercanthale, une augmentation de l'indice céphalique et une diminution de l'indice de circonférence de la tête par rapport à la hauteur, pour les enfants exposés à l'AVP par rapport au groupe témoin. Les auteurs ont conclu à l'absence de différences entre les caractéristiques cranio-faciales des enfants exposés à l'AVP avec et sans trouble du spectre autistique, cependant il y avait une

augmentation de la fréquence des manifestations craniofaciales dysmorphiques chez les enfants exposés à l'AVP au cours du premier 1^{er} trimestre de la grossesse, par rapport à ceux non exposés. (58)

2. Troubles neurodéveloppementaux

Les enfants ayant été exposés à l'AVP *in utero* ont un risque fortement augmenté par rapport à la population générale de présenter des troubles du développement.

Ces troubles se caractérisent principalement par des retards de développement affectant principalement les fonctions intellectuelles, motrices et comportementales. Ces retards peuvent affecter le développement du langage, de la marche, les capacités d'apprentissage, de compréhension et de mémorisation. Ces enfants ont également un risque accru de présenter des troubles envahissants du développement et de l'autisme infantile. Les troubles envahissants du développement et de l'autisme infantile correspondent à des anomalies envahissent le fonctionnement de l'enfant et altérant son développement. Selon la classification internationale des maladies (CIM 10), l'autisme apparaît dans la caton": "(5des « troubles envahissants du développement ». Il s'agit d'un groupe hétérogène d'affections ayant pour caractéristique commune les éléments suivants : une diminution des capacités développement ». Il s'agit d'un groupe hétérogène d'affections ayant pour caractéristique(58)", "noteIndexiction des centres d'intérêts, avec des activités stéréotypées, répétitives, et souvent une utilisation inhabituelle des objets.

Jusqu'à 30 % à 40 % des enfants d'âge préscolaire dont les mères ont pris de l'AVP pendant la grossesse présentent des troubles du développement dans leur petite enfance. Les enfants concernés marchent et/ou parlent plus tardivement et/ou ont des capacités intellectuelles plus faibles que les autres enfants et/ou ont des difficultés de langage et de mémoire. (59)

Une association possible entre l'exposition *in utero* à l'AVP et les troubles du spectre de l'autisme a apparemment été observée pour la première fois par Christianson et al. (1991) qui ont décrit un retard de neurodéveloppement chez 4 enfants exposés *in utero* à l'AVP dont 1 de ces enfants était atteint des troubles du spectre de l'autisme. (60)

En 1997, Williams et Hersh (1997) ont décrit le cas d'un enfant ayant développé un syndrome foetal du valproate et de l'autisme. En 2002, ils ont publié sur le cas de 5 enfants ayant des déficits cognitifs, de l'autisme et un phénotype typique de l'embryofoetopathie au valproate. (61)

En 2004, Gaily et al. (2004) ont étudié le QI de 182 enfants de mères ayant été traitées par de l'AVP ou de la carbamazépine durant leur grossesse, par rapport à 141 enfants témoins. Les résultats ont montré une diminution significative du QI chez les enfants ayant été exposés à l'AVP. (62)

Ce résultat a été confirmé la même année par la publication d'Adab et al. (2004), qui ont étudié le QI de 41 enfants exposés à de l'AVP et 80 non exposés à des médicaments durant la grossesse, âgés de 6 mois à 16 ans. Le QI moyen était significativement plus bas dans le groupe exposé par rapport au non exposé. (63)

En 2016, Deshmukh U. et al. (2016) ont analysé le comportement adaptatif de 252 enfants exposés *in utero* à des antiépileptiques, dont 51 étaient exposés à l'AVP. Le comportement d'adaptation, les scores dans les domaines de la socialisation et de la motricité, ont été mis en corrélation avec la dose d'AVP reçue au 1^{er} trimestre. Les enfants exposés à l'AVP ont obtenu les résultats les plus bas par rapport à ceux exposés aux autres MAE. Les auteurs ont conclu que contrairement à la carbamazépine et à la lamotrigine, l'exposition prénatale à l'AVP était associée à des troubles du comportement adaptatif avec des déficits spécifiques de la socialisation, de la fonction motrice et de la communication. L'augmentation de la dose de l'AVP a été corrélée à une baisse du comportement adaptatif. Ils ont mis en avant un effet tératogène dépendant de la dose mais sans effet de seuil, ce qui suggère que l'AVP devrait être évité à toutes les doses pendant la grossesse. (64)

L'année suivante, Soward M. (2017) a procédé à une revue de la littérature afin d'évaluer les types de déficits cognitifs développés suite à l'exposition *in utero* à l'AVP. Les résultats ont indiqué que l'exposition peut entraîner un déficit du QI, des troubles du langage, de la compréhension et de la créativité. Les résultats suggèrent également que les enfants exposés à l'AVP ont besoin de plus d'assistance éducative spécialisée, ont plus de retard de

développement et sont plus sujets à l'autisme que les enfants non exposés ou exposés *in utero* à d'autres MAE. (65)

Christensen et al. (2013) ont publié en 2013, un article indiquant que les troubles envahissants du développement étaient environ 3 fois plus fréquents chez les enfants exposés *in utero* à l'AVP que par rapport à la population générale et le risque d'autisme infantile est environ 5 fois plus fréquent. (66)

Partie III. Actions des autorités compétentes européennes et impacts des mesures sur la prise en charge des populations à risques

I. Actions des agences nationales compétentes et de l'EMA

1. Présentation des différentes agences

1. Agences nationales compétentes

Les ANC correspondent aux agences responsables des médicaments dans chaque pays. Elles veillent à la sécurité de l'emploi des médicaments, contribuent à leur bon usage, assurent la mise en œuvre et la coordination du système national de PV et peuvent être à l'origine de procédures permettant la révision de la sécurité des médicaments. Elles sont également responsables de l'autorisation des médicaments disponibles dans l'UE qui ne passent pas par la procédure centralisée, elles donnent donc des autorisations dites « nationales ».

Les systèmes nationaux s'intègrent dans une organisation européenne pour l'autorisation et la surveillance des médicaments. Ils mettent à disposition des milliers d'experts européens qui font partie des comités scientifiques, des groupes de travail ou des équipes d'évaluation de l'EMA.(67)

2. Agence Européenne du médicament

L'Agence Européenne du médicament, « European Medicines Agency » (EMA) a été créée en 1995 dans le but de garantir l'évaluation scientifique, le contrôle et le suivi de la sécurité des médicaments à usage humain et vétérinaire dans l'UE.

Elle est composée de plusieurs comités afin de garantir ses activités, qui sont les suivantes :

- faciliter le développement des médicaments et leur accès,
- évaluer les demandes d'AMM,

- contrôler la sécurité des médicaments qui sont sur le marché,
- fournir des informations aux patients, professionnels de santé (PS) et industriels.

L'EMA est constituée de 7 comités :

- Committee for Medicinal Products for Human Use,
- Pharmacovigilance Risk Assessment Committee,
- Committee for Medicinal Products for Veterinary Use,
- Committee for Orphan Medicinal Products,
- Committee on Herbal Medicinal Products,
- Committee for Advanced Therapies,
- Paediatric Committee.

Le PRAC est chargé d'évaluer la gestion des risques liés aux médicaments à usage humain, notamment :

- la détection, l'évaluation, la minimisation et la communication sur les risques d'effets indésirables, tout en tenant compte de l'effet thérapeutique du médicament,
- la conception et l'évaluation des PASS.

Le PRAC formule des recommandations sur les questions relatives au système de PV et de gestion des risques, y compris la surveillance de leur efficacité, aux :

- Comité des médicaments à usage humain (CHMP),
- Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées - humain (CMDh),
- le secrétaire de l'EMA, le conseil d'administration et la Commission Européenne. (68)

Le CMDh examine les questions relatives à l'AMM de médicaments à usage humain ayant eu une autorisation selon une procédure de reconnaissance mutuelle ou de type décentralisée, ainsi que les modifications à apporter à ces AMM. Ce comité doit se prononcer sur les recommandations émises par le PRAC suite à une saisine liée à la sécurité, sur les médicaments ayant eu une autorisation comme mentionné précédemment.

Le CHMP réalise les mêmes actions que le CMDh, mais pour les médicaments à usage humain ayant eu une autorisation selon une procédure centralisée. (69)

2. Outils mis à disposition des agences pour alerter sur un risque

Afin d'évaluer les données de pharmacovigilance, une saisine au titre de l'article 31 ou une procédure d'urgence selon l'article 17 de la directive 2001/83/CE peut être initiée par les agences nationales compétentes (ANC) des états membres, la CE ou par le ou les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Une demande de PV au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE peut être lancée lorsque l'intérêt de santé publique de l'Union Européenne (UE) est impliqué, concernant un problème de qualité, sécurité ou efficacité sur une molécule ou une classe thérapeutique. Ce type de demande entraîne une évaluation des données relatives aux activités de PV. Pour lancer une procédure selon l'article 31 aucun critère énuméré à l'article 107 de la directive 2001/83/CE ne doit être rempli, tel qu'un risque de suspension ou de révocation de l'AMM.

Une saisine au titre de l'article 31 peut être initiée par les ANC des états membres, la CE ou par le ou les titulaires de l'AMM. L'initiateur de la procédure saisit le PRAC en envoyant une notification à l'EMA, à tous les états membres et à la CE. La notification comprend une explication détaillée de la question soulevée et doit indiquer la manière dont les intérêts de l'UE sont impliqués. Cette notification est accessible au public dès le début de la procédure.

Un état membre peut, lorsqu'une action urgente est nécessaire dans un intérêt de protection de la santé publique, suspendre l'AMM à tout stade de la procédure et interdire l'utilisation du ou des médicaments concernés sur son territoire jusqu'à l'adoption d'une décision définitive.

L'évaluation des données dans le cadre de la procédure est dirigée par le PRAC, qui nomme un rapporteur et un ou plusieurs co-rapporteurs afin qu'ils évaluent les données de PV. Les données évaluées proviennent des cas spontanés reçus par les laboratoires, des rapports

périodiques de sécurité intitulés « Periodic safety update report » (PSUR), des plans de gestion de risques (PGR), ainsi que les publications scientifiques. L'évaluation permettra au PRAC de formuler une recommandation sur la question, qui sera transmise au CHMP ou CMDh, en fonction du type d'AMM, et qui aura 30 jours pour statuer sur cette recommandation.

Le PRAC publie une ou des recommandations sur les questions de sécurité visées dans les 60 jours suivant le début de la procédure. Cette période peut être prolongée jusqu'à 150 jours pour tenir compte de l'avis du ou des titulaires de l'AMM, si une audience publique est organisée et/ou si une réunion de groupe d'experts est nécessaire. Les recommandations sont l'une de ces trois propositions :

- l'AMM devrait être maintenue ou modifiée,
- l'AMM devrait être soumise à certaines conditions,
- l'AMM devraient être suspendue ou révoquée.

Après réception des recommandations du PRAC, le CHMP ou le CMDh a 30 jours pour statuer sur celles-ci. Si la position du CHMP ou la CMDh diffère de la recommandation du PRAC, l'entité joint à son avis une explication des raisons scientifiques qui ont motivé ces différences. Si la position du CHMP ou du CMDh est adoptée par majorité, alors il revient à la CE de trancher pour la décision finale. Alors que, si l'avis est validé par consensus cette position est mise en œuvre directement par les états membres.

Une procédure d'urgence suit les dispositions de l'article 107i de la directive 2001/83/CE. Elle peut être initiée par les ANC ou par la CE. Elle est automatiquement engagée lorsque, sur la base des données de sécurité, un état membre ou la CE envisage une ou plusieurs des situations suivantes :

- suspendre ou révoquer une AMM,
- interdire la distribution d'un médicament,
- refuser le renouvellement d'une AMM,

ainsi que lorsqu'un état membre ou la CE estime qu'une action urgente est nécessaire en cas de :

- nouvelle contre-indication,
- une réduction de la dose recommandée, ou,
- une restriction des indications.

La procédure est également engagée lorsqu'un titulaire de l'AMM a interrompu la mise sur le marché d'un médicament, a pris des mesures en vue du retrait d'une AMM ou lorsque le renouvellement de l'AMM n'a pas été fait.

La notification, l'évaluation des données, les recommandations émises par le PRAC et l'adoption par le CHMP ou CMDh sont réalisées de la même manière que pour une saisine selon l'article 31. Cependant, le délai de cette procédure est raccourci car le PRAC n'a pas la possibilité d'étendre jusqu'à 150 jours la déclaration des recommandations, elle doit être faite sous 60 jours maximum (figure 10).

Les recommandations du PRAC pour une procédure d'urgence peuvent être de type suivant :

- aucune évaluation ou action supplémentaire n'est requise au niveau de l'UE,
- le titulaire de l'AMM devra procéder à une nouvelle évaluation des données ainsi qu'au suivi des résultats de cette évaluation,
- le titulaire de l'AMM doit réaliser une étude de sécurité post-autorisation de mise sur le marché, intitulée « Post-authorisation safety studies » (PASS), ainsi qu'évaluer les résultats de celle-ci,
- des mesures de minimisation des risques (MMR) doivent être mises en œuvre,
- l'AMM doit être suspendue, révoquée ou non renouvelée,
- l'AMM devra être modifiée. (70)

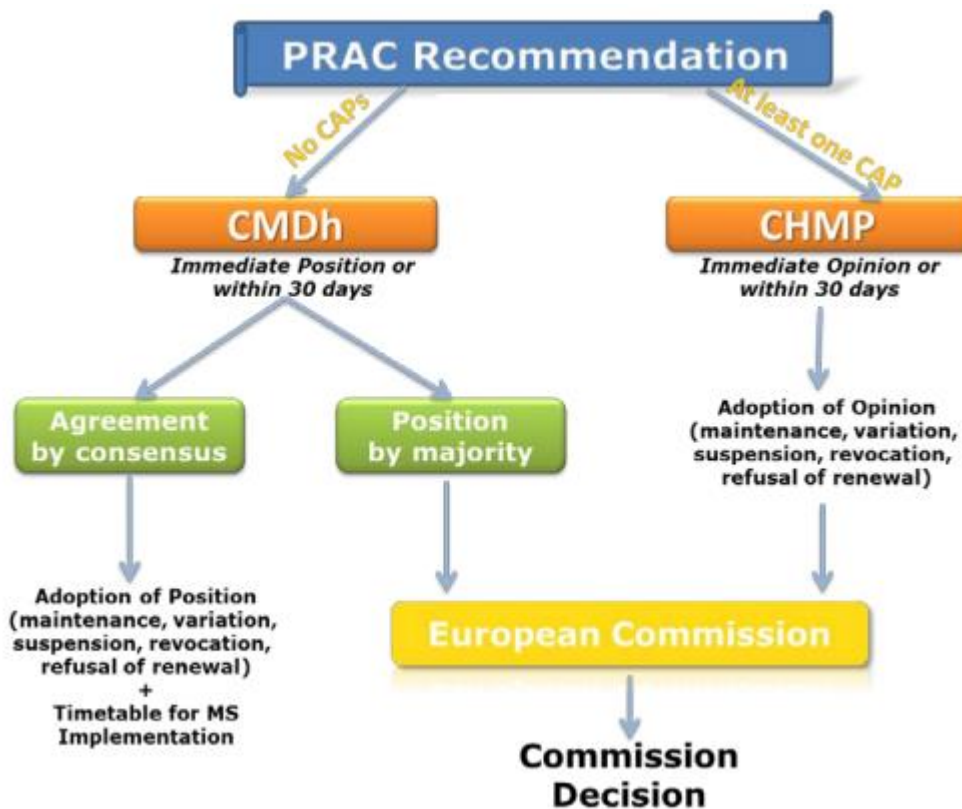


Figure 10 Entités intervenants lors d'une saisine ou d'une procédure d'urgence

3. Actions des agences

1. Actions de l'ANSM

L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) est l'agence nationale compétente en France.

En décembre 2014, l'ANSM a envoyé une lettre aux professionnels de santé (PS) intitulée "Direct Healthcare Professional Communications" (DHPC) pour les aviser des nouvelles informations et mettre en évidence le renforcement d'avertissements quant à l'utilisation de l'AVP après la réévaluation européenne. (59)

Le 26 mai 2015, une DHPC a été adressée pour informer les PS des nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base d'AVP, ainsi que de la disponibilité d'un formulaire d'accord de soin, une brochure destinée aux patientes et un guide pour les PS. (59)

En juin 2015, l'ANSM a transmis des DHPC selon 3 catégories de PS sur les risques d'issues anormales de grossesses et pour réaliser un rappel sur les conditions de prescription et de délivrance, et la disponibilité d'un guide, d'une brochure et d'un formulaire de soin depuis mai 2015. (59)

Le 26 novembre 2015, les titulaires d'AMM de spécialités contenant de l'AVP en accord avec l'EMA et l'ANSM ont envoyé une DHPC pour rappeler aux PS les conditions de prescription et de délivrance. (59)

Le 11 mai 2016, l'ANSM a demandé aux titulaires de l'AMM de médicaments contenant de l'AVP de créer une carte patient, afin de rappeler à la patiente les risques liés à l'utilisation de l'AVP. (59)

Le 11 mai 2016, l'ANSM a requis que les titulaires de l'AMM de spécialités contenant de l'AVP apposent sur le conditionnement secondaire un pictogramme de grossesse. (59)

Le 24 août 2016, l'ANSM a publié les résultats de la première partie d'une étude épidémiologique évaluant les données de la base de données nationales de l'assurance maladie française appelée « Système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie » (SNIIRAM). Cette étude était prévue dans le cadre des MMR mises en place pour réduire les risques d'exposition à l'AVP pendant la grossesse. (71)

En janvier 2017, une DHPC, provenant des titulaires de l'AMM des spécialités contenant de l'AVP, a été adressée pour informer de la mise à disposition d'une carte patiente ce même mois. (59)

Le 2 mars 2017, à la demande de l'ANSM, des courriers ont été adressés par la caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés aux PS, aux établissements de santé et aux patientes pour les informer de la nécessité d'adopter une alternative thérapeutique pour éviter l'exposition *in utero* à l'AVP. (59)

Le 9 mars 2017, selon l'article 31 de la directive 2001/83/EC, l'ANSM a requis l'évaluation de l'efficacité des MMR mises en place en 2014, ainsi que de définir si des actions supplémentaires à l'échelle de l'UE devraient être envisagées pour minimiser les risques chez les femmes enceintes ou en âge de procréer. Cette demande de réévaluation fait suite aux résultats provenant de l'étude épidémiologique à partir des données du SNIIRAM, qui a engendré des préoccupations quant à l'efficacité des mesures prises pour sensibiliser et réduire l'utilisation de l'AVP dans ses différentes indications. (71)

En juillet 2017, les formulaires d'accord de soins, guides et brochures ont été mis à jour, suite à la contre-indication de l'AVP chez la femme bipolaire enceinte ou en âge de procréer sans contraception efficace. (59)

Le 22 juin 2018, le pictogramme sur le conditionnement extérieur des médicaments contenant de l'AVP passait d'une notion de danger à une interdiction. (59)

Le 19 juillet 2018, une DHPC a été envoyée par l'ANSM aux PS afin de les informer des nouvelles recommandations émises par l'EMA et validées le 31 mai 2018 par la CE. (59)

2. Actions de la MHRA

La « Medicines and Healthcare products Regulatory Agency » (MHRA) est l'agence nationale compétente du Royaume-Uni.

Le 10 octobre 2013, la MHRA a requis l'examen de l'utilisation de l'AVP chez les femmes enceintes, sous l'article 31 de la Directive 2001/83/EC. Cette demande fait suite à la publication de nouvelles études suggérant des problèmes de développement, incluant de l'autisme, chez des enfants exposés *in utero* à l'AVP. Le MHRA a également mis en évidence

la nécessité de mettre à jour les résumés des caractéristiques du produit (RCP) et notices afin que les informations sur les risques soient mentionnées de façon explicite dans ces documents. (72)

3. Actions de l'EMA

- Actions du PRAC

Le 9 octobre 2014, suite à la procédure lancée par le MHRA en 2013, le PRAC a recommandé le renforcement des restrictions d'utilisation de l'AVP par les femmes et les filles. A cette date le PRAC a recommandé :

- l'AVP ne doit pas être utilisé pour traiter l'épilepsie chez les filles et les femmes enceintes ou pouvant le devenir à moins que d'autres traitements ne soient inefficaces ou non tolérés,
- les femmes pour lesquelles l'AVP est la seule option thérapeutique, après avoir essayé d'autres traitements, doivent utiliser une contraception efficace,
- le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste dans le traitement de l'épilepsie,
- les médecins qui prescrivent l'AVP doivent fournir aux patientes des informations complètes pour assurer la compréhension des risques et appuyer leurs décisions,
- la mise à disposition de matériel éducatif pour les PS de l'UE et aux femmes qui reçoivent de l'AVP afin de les informer des risques liés à cette exposition,
- la réévaluation régulière du traitement, notamment lors du passage à la puberté et lors du souhait de grossesse des patientes,
- la patiente ne doit pas interrompre son traitement sans l'avis du médecin. (13)

Le 9 mars 2017, suite à la demande de réévaluation émise par la France, le PRAC a défini trois listes de questions afin d'évaluer l'impact des MMR. Elles étaient destinées aux titulaires de l'AMM, les organisations de PS et les organisations représentant les patientes. Les demandes à destination des industriels étaient :

- y a-t-il eu de nouveaux signaux depuis la saisine de 2014,
- de fournir la proportion de patientes répondant seulement au traitement par l'AVP,

- de discuter des raisons pour lesquelles les populations à risques devraient continuer leur traitement, en prenant en compte les risques,
- d’aborder les alternatives thérapeutiques disponibles pour les populations à risques,
- de fournir des données qualitatives et quantitatives sur l’utilisation du traitement chez les patientes en fonction de leur catégorie (enceinte, en âge de procréer...) et de comparer les données avant et après la mise en place des MMR,
- de fournir les informations sur les mesures prises et les analyses / études qui avaient été réalisées pour évaluer l'efficacité des MMR mises en œuvre après la saisine de 2014, ainsi que leurs résultats. Le même type d’informations était attendu pour celles mises en place au niveau national,
- de débattre de toute autre proposition de mesures visant à réduire davantage les risques d'exposition à l’AVP des populations à risques.

De plus, deux études non interventionnelles sur l'utilisation des médicaments ont été réalisées. Une sous forme d’enquête et l’autre à partir des bases de données, elles ont été imposées aux titulaires de l’AMM, afin d’évaluer les connaissances et les attitudes des PS sur les conditions de prescription de l’AVP donc par conséquent l'efficacité des MMR. Les bases de données provenaient de 5 pays (Allemagne, Espagne, France, Royaume-Uni et Suède). (73)

Le 6 juin 2017, le PRAC a convenu de la nécessité d'organiser une réunion du groupe consultatif scientifique et a adopté une liste de questions à poser au groupe d’experts en neurologie, ainsi qu'une autre à destination du groupe de psychiatrie. Il a également été décidé qu’une audition publique serait réalisée. (74)

Le 26 septembre 2017, eut lieu une audition publique sur l’AVP, il s’agissait de la première audition publique réalisée par l’EMA sur ce sujet. Les personnes présentes lors de cette audition étaient au nombre de 65 dont 28 patients et représentants de patients, 19 PS et des universitaires, 11 personnes de l'industrie pharmaceutique et 7 des médias. L'audience a donné l'occasion aux patients de faire entendre leur voix, afin de compléter les preuves scientifiques disponibles et d’entendre différents points de vue sur le problème. De nombreux intervenants ont confirmé que les informations disponibles suite aux recommandations

précédentes du PRAC ne touchaient pas les publics cibles. Les orateurs ont fourni des idées pour réduire les risques, tels que l'ajout de rappels visuels des risques sur l'emballage extérieur des médicaments et la nécessité d'un examen régulier pour toute femme recevant de l'AVP à long terme, afin de s'assurer qu'à l'avenir qu'aucune femme prenant ce médicament n'ignore les risques. (75)

Le 8 février 2018, sur la base des données provenant de la pratique clinique, de l'évaluation de l'efficacité des MMR en place, des réponses des titulaires de l'AMM de spécialités contenant de l'AVP, des résultats des groupes consultatifs scientifiques en neurologie et en médecine psychiatrique et des solutions proposées lors de la consultation publique, le PRAC a réexaminé les risques tératogènes et neurodéveloppementaux liés à l'AVP. Aucune nouvelle information significative n'a été identifiée concernant ces risques. Cependant, le PRAC a conclu que les MMR en place n'étaient pas suffisamment efficaces pour prévenir une exposition inattendue *in utero*, il a donc estimé que les conditions d'utilisation chez les enfants de sexe féminin, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes devrait être renforcées. Les recommandations émises étaient les suivantes : la contre-indication durant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, sauf en cas d'absence d'alternative thérapeutique et l'inclusion dans un PPP pour la seconde catégorie de patientes. (76)

- [Actions du CMDh](#)

Le 19 novembre 2014, les recommandations émises par le PRAC le mois précédent ont été approuvées par le CMDh. Les informations approuvées à destination des patientes étaient les suivantes :

- les femmes enceintes ne doivent pas interrompre leur traitement par l'AVP sans consulter leur médecin, car cela pourrait affecter leur santé ou celle de l'enfant à naître,
- les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace,

- les patientes doivent informer immédiatement leur médecin si elles découvrent être enceinte, pensent être enceinte ou si elles envisagent une grossesse. Leur médecin évaluera d'urgence la conduite à tenir quant à la poursuite ou non du traitement.

Les informations approuvées à destination des PS étaient :

- prescrire des médicaments contre l'épilepsie à base d'AVP seulement si les autres traitements sont inefficaces ou non tolérés,
- informer les patientes de la nécessité d'utiliser une contraception pendant leur traitement,
- veiller à ce que le traitement de l'épilepsie soit supervisé par un médecin spécialiste de la pathologie,
- envisager des traitements alternatifs si une patiente devient ou prévoit d'être enceinte pendant le traitement,
- examiner régulièrement le besoin de traitement et réévaluer l'équilibre des avantages et des risques pour les patientes qui prennent de l'AVP et pour les filles qui atteignent la puberté,
- informer les patientes des risques liés à la prise d'AVP pendant la grossesse.

Le CMDh a approuvé les recommandations du PRAC, mais il a également ajouté à celles-ci d'autres MMR :

- les titulaires de l'AMM de spécialités contenant de l'AVP doivent réaliser une étude sur l'utilisation du médicament intitulée « drug utilisation study » (DUS) pour évaluer l'efficacité des MMR et pour définir le schéma de prescription de l'AVP. L'étude doit évaluer et quantifier l'efficacité des MMR et analyser les résultats obtenus avant et après la mise en place de ces mesures,
- l'inclusion d'une clarification concernant la population touchée par les recommandations car celles-ci sont également applicables aux adolescentes (âgées de 12 à 18 ans),
- l'inclusion d'une clarification sur l'utilisation de la formulation à libération prolongée pour éviter les pics élevés,

- la nécessité de mettre à jour des documents d'information pour plus de clarté dans les informations, dont notamment l'inclusion en haut de la notice d'un cadre rectangle contenant une mise en garde sur les risques associés à l'AVP pendant la grossesse (figure 11).

La position du CMDh a été approuvée par consensus et les recommandations sur l'utilisation de l'AVP chez les femmes et les filles ont été mises en œuvre par les états membres de l'UE. Les titulaires de l'AMM de spécialités contenant de l'AVP ont eu jusqu'au 12 janvier 2015 pour soumettre le matériel éducatif et les corrections pour des documents d'information.(77) (78)

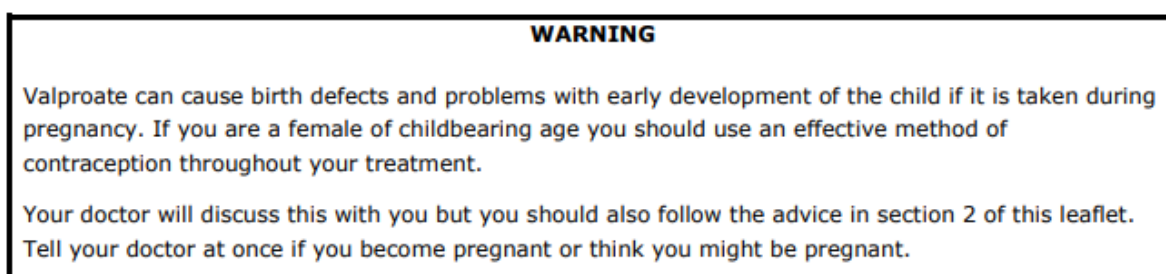


Figure 11 Exemple de texte à inclure dans notice

Le 21 mars 2018, le CMDh a approuvé de nouvelles mesures pour éviter l'exposition *in utero* à l'AVP. Celles-ci incluaient une contre-indication de traiter l'épilepsie chez les femmes enceintes par l'AVP, sauf en cas d'absence d'alternative thérapeutique, ainsi qu'une contre-indication chez les femmes en âge de procréer, sauf si les conditions du programme de prévention de grossesse intitulée « Pregnancy prevention programme » (PPP) sont remplies. De plus, un avertissement visuel sur les risques liés à une grossesse sous VP doit être placé sur le conditionnement des spécialités et sur les cartes patients. (79)

II. Mesures de minimisation des risques mises en place suite aux actions des autorités compétentes

1. Définitions

1. Risques

Les problèmes de sécurité ne correspondent pas à l'ensemble des effets indésirables causés par le médicament mais à certains effets indésirables, à une utilisation dans une population spéciale ou à des risques d'erreurs médicamenteuses jugés comme étant des risques importants pour le patient ou pour lesquels des informations sont manquantes.

Il existe 3 catégories de problèmes de sécurité :

- un risque important identifié : risque pour lequel le résultat clinique est indésirable et pour lequel il existe une évidence scientifique que le médicament en est la cause,
- un risque potentiel identifié : risque pour lequel le résultat clinique est indésirable et pour lequel une preuve scientifique oriente vers la possibilité d'une relation causale avec le médicament, mais dont les preuves sont actuellement insuffisantes pour conclure que cette association est causale,
- une information manquante : situation pour laquelle il y a un manque d'informations suffisantes concernant la sécurité. Il doit y avoir une raison scientifique pour qu'un type de population soit inclus dans cette catégorie. (80)

2. Gestion des risques

Pour gérer les risques, le titulaire de l'AMM est responsable de la mise en place d'un système de management des risques approprié et il doit s'assurer du profil de sécurité de la molécule. Le titulaire doit garantir que le système de PV est efficace pour détecter les nouveaux risques, et si ces risques ont un impact sur la balance bénéfice-risque de la molécule, il se doit de

mettre à jour le système de management des risques ainsi que le (PGR). Ce document comporte les activités et les MMR de routine et additionnelles. (81)

3. Mesures de minimisations

Les MMR sont des mesures pour prévenir ou réduire la probabilité de survenue d'un effet indésirable ou pour en diminuer la sévérité, afin d'optimiser la balance bénéfice-risque d'un médicament. Les problèmes de sécurité d'un médicament sont surveillés par des mesures obligatoires de routine, cependant pour certains risques il est parfois nécessaire de mettre en place des mesures additionnelles.

- **Les mesures de minimisation des risques de routine**

Les MMR de routine correspondent :

- à la notice ;
 - au RCP ;
 - au conditionnement, telle qu'une taille spécifique pour s'assurer qu'il n'y ait pas une surconsommation,
 - à l'étiquetage, comprenant des informations sur le médicament,
 - au statut légal du produit, qui définit les conditions de prescription et de délivrance.
- (81)

- **Les mesures additionnelles de minimisation des risques**

Pour déterminer si des mesures additionnelles sont nécessaires il faut prioriser les problèmes de sécurité en fonction de la fréquence, la gravité, la sévérité, l'impact sur la vie publique et la possibilité de prévention. Les mesures additionnelles doivent être focalisées sur les risques les plus importants, les plus prévisibles et dont la contrainte de ces mesures doit être contrebalancée avec les bénéfices pour le patient.

Les MMR additionnelles à destination des professionnels de santé correspondent aux outils suivants :

- les guides,
- les "Lettres aux professionnels de santé" appelées DHPC,
- les lettres d'information autre que les DHPC,
- les programmes d'accès contrôlés.

Les MMR additionnelles à destination des patients ou de leurs représentants légaux correspondent aux outils suivants :

- les brochures,
- les carnets de suivi,
- les cartes patient,
- les PPP.

Les MMR additionnelles à destination des deux parties sont :

- les formulaires d'accord de soin. (81)

2. Mesures de minimisation des risques destinées aux professionnels de santé

1. Guide

Les guides, qui appartiennent au matériel éducatif, donnent des informations sur certains risques. Ces guides comportent une description des symptômes précoces ainsi que des conduites à tenir face à ceux-ci, en plus des recommandations inscrites dans le RCP et la notice du médicament. (80)

Le guide de l'AVP informe les PS sur les risques liés à une exposition *in utero* à l'AVP, explique le PPP et inclut des recommandations concernant la manière d'informer les patientes sur les risques. Ainsi, ce guide permet aux PS de communiquer plus amplement sur les risques

associés à la molécule, car ce manque de transmission d'information leur a été vivement reproché. Il doit être lu conjointement au RCP.

Dès mai 2015, via le site de l'ANSM et à partir de juin de la même année par voie postale, les PS ont reçu un guide pour les aider dans leur stratégie thérapeutique par rapport à l'AVP. Ce document étant commun à la maladie bipolaire et à l'épilepsie, le 7 juillet 2017, il a été décliné pour chaque pathologie et une mise à jour des informations a été faite suite à la contre-indication de l'AVP chez la femme bipolaire enceinte ou en âge de procréer sans contraception efficace. Une troisième mise à jour a été faite en septembre 2018 suite à la contre-indication de l'AVP chez la femme épileptique enceinte et chez la femme en âge de procréer. (59)

2. DHPC

Les DHPC permettent de délivrer une information importante directement aux PS, par un titulaire d'AMM ou par une autorité compétente, pour les informer de la mise en place de certaines actions ou pratiques en relation avec un médicament. (80)

Les PS destinataires des DHPC concernant l'AVP sont les professionnels les plus susceptibles d'être en contact avec des personnes traitées par cette molécule. Ces professionnels sont les spécialistes en neurologie, psychiatrie, pédiatrie, gynécologues, gynécologues-obstétriciens, médecins généralistes, sages-femmes, centres de PMI et de planning familial, pharmaciens hospitaliers et officinaux. (59)

En décembre 2014, l'ANSM a adressé une DHPC aux PS pour les aviser du renforcement des avertissements concernant l'utilisation de l'AVP après la réévaluation européenne. Cette DHPC contenait les informations suivantes :

- les risques encourus par les enfants exposés pendant la grossesse à l'AVP,
- l'AVP ne doit pas être prescrit pour les femmes en âge de procréer, les filles, adolescentes et les femmes enceintes, sauf en absence d'alternative thérapeutique,
- la prescription initiale doit être réalisée par un spécialiste de l'épilepsie ou du trouble bipolaire,

- les conditions du contrôle du traitement,
- la nécessité de l'utilisation d'une contraception efficace,
- le risque de grossesse ayant un résultat anormal,
- les conditions d'utilisation de l'AVP pendant la grossesse (annexe 1). (59)

Le 26 mai 2015, une DHPC a été envoyée pour informer les PS des nouvelles MMR mises en application. Cette DHPC contenait les informations suivantes :

- les risques de malformations congénitales et de troubles de neurodéveloppement touchent jusqu'à 30 à 40 % des cas, chez les enfants exposés pendant la grossesse à l'AVP,
- l'AVP ne doit pas être prescrit pour les femmes en âge de procréer, les enfants de sexe féminin, les adolescentes et les femmes enceintes, sauf en absence d'alternative thérapeutique,
- les conditions de prescription initiale et de renouvellement annuel qui sont réservés aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie et la possibilité de renouvellement dans la limite d'un an par tout médecin,
- la nécessité de remplir un accord de soin de la part des deux partis après information de la patiente sur les risques encourus,
- les conditions de délivrance comportant la présentation de la prescription initiale annuelle, ainsi que le formulaire d'accord de soins,
- les délais de mise en place de la nouvelle réglementation, qui doit être réalisée à la date de la DHPC pour toute initiation de traitement et au plus tard au 31 décembre 2015 pour toute patiente en cours de traitement,
- la disponibilité d'un formulaire d'accord de soin, d'une brochure et d'un guide sur le site de l'ANSM et de la base de données publique des médicaments (annexe 2). (59)

En juin 2015, l'ANSM a transmis des DHPC selon 3 catégories de PS pour rappeler les risques d'issues anormales de grossesses et les conditions de prescription et de délivrance, et la disponibilité d'un guide depuis mai 2015. Une lettre était destinée aux prescripteurs initiaux autorisés (neurologues, pédiatres et psychiatres), une autre pour les prescripteurs (médecins généralistes, gynécologues et obstétriciens-gynécologues) et une troisième pour les autres professionnels (pharmaciens, sages-femmes, personnes travaillant dans les services de

protection maternelle et infantile et les centres de plannings familiaux). Bien que les trois lettres étaient différentes en fonction du public ciblé, elles contenaient les informations suivantes :

- les risques encourus par les enfants exposés pendant la grossesse à l’AVP,
- les conditions d'utilisation de l’AVP chez les enfants de sexe féminin, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes,
- les conditions de prescription initiale, de renouvellement et de contrôle du traitement,
- l'obligation d'avoir un accord de la patiente pour la prescription de ce traitement,
- la disponibilité de matériels éducatifs pour les patientes et les professionnels de santé (annexe 3). (59)

Le 26 novembre 2015, les titulaires d’AMM de spécialités contenant de l’AVP ont envoyé une DHCP pour rappeler aux PS les conditions de prescription et de délivrance qui étaient mentionnées dans la DHPC du 26 mai 2015. La lettre contenait les informations clés suivantes :

- après le 31 décembre 2015, les nouvelles conditions de prescription et de délivrance émises en mai 2015 devront être respectées,
- un rappel sur les risques de l'utilisation de l’AVP pendant la grossesse,
- un rappel sur les conditions de prescription initiale, de renouvellement et de suivi du traitement (annexe 4). (59)

En janvier 2017, une DHPC, provenant des titulaires de l’AMM des spécialités contenant de l’AVP, a été envoyée pour informer de la mise à disposition d’une carte patient. Cette lettre indique que la carte patient doit être remise à chaque patiente lors de la consultation initiale ou lors du renouvellement annuel, en complément de la brochure et du formulaire d’accord de soins. Les médecins généralistes, ainsi que les pharmaciens, peuvent également remettre cette carte aux patientes. La DHPC permet d’informer les PS sur les objectifs de la carte qui sont de rappeler aux patientes les risques liés à une exposition *in utero* à l’AVP et la nécessité d’utiliser une contraception efficace. Elle contient également des rappels sur les informations transmises par la DHPC du 26 mai 2015 (annexe 5). (59)

En juillet 2018, une DHPC a été envoyée par l'ANSM aux PS pour les informer des nouvelles recommandations émises par l'EMA et validées le 31 mai 2018 par la CE. Cette lettre contenait les informations suivantes :

- la contre-indication durant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, sauf en cas d'absence d'alternative thérapeutique et l'inclusion dans un PPP pour la seconde catégorie de patientes,
- les modalités du PPP,
- les informations devant être transmises aux patientes,
- le matériel éducationnel mis à disposition et devant être utilisé (annexe 6).

3. Lettre d'information

Le 2 mars 2017, des courriers ont été adressés par la caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés à la demande de l'ANSM, aux PS et aux établissements de santé pour les informer de la nécessité d'adopter une alternative thérapeutique pour éviter l'exposition *in utero* à l'AVP.

Les lettres contenaient les informations suivantes :

- le nombre de prescriptions d'AVP pour des femmes en âge de procréer réalisées en 2016 par le praticien,
- le nombre de femmes ayant eu une prescription d'AVP par le prescripteur et ayant déclaré une grossesse durant 2016,
- le nom des patientes ayant eu une prescription d'AVP,
- un rappel sur les risques liés à une exposition *in utero* à l'AVP,
- les conditions de prescription et de délivrance en vigueur depuis mai 2015,
- une invitation à contacter les patientes au plus vite si les conditions en vigueur n'ont pas été respectées, afin de les appliquer. (59)

4. RCP

Le RCP est un document réglementairement obligatoire pour chaque médicament. Il contient des informations sur le médicament telles que l'indication, la posologie, les effets indésirables liés au produit... Il comporte plus d'informations et de vocabulaire médical que la notice car il est à destination des PS. (80)

En avril 2015, les RCP de spécialités contenant de l'AVP ont été actualisés afin que les mises en garde alertant sur les risques prénataux, ainsi que les nouvelles règles de prescription et les conduites soient indiquées. (25)

Le 8 février 2018, dans le rapport d'évaluation de la procédure engendré par l'ANSM, le PRAC a estimé que la mise à jour des documents d'informations sur le produit était nécessaire pour minimiser les risques associés à l'utilisation de l'AVP pendant la grossesse. Ces modifications incluaient des mises à jour concernant les sections 4.2. *Posologie et mode d'administration*, 4.3. *Contre-indications*, 4.4. *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* et 4.6. *Fertilité, grossesse et allaitement* du RCP, tel que l'ajout des nouvelles contre-indications et les conditions du PPP. (76)

3. Mesures de minimisation des risques destinées aux patientes

1. Brochure

La brochure d'information, qui appartient au matériel éducatif, est faite pour informer les patients sur les risques et les comportements à avoir lors d'un traitement. Elle doit être remise par le prescripteur, elle est également disponible sur le site internet de l'ANSM. En aucun cas elle ne dispense le prescripteur de transmettre oralement aux patients les informations sur les risques auxquels ils s'exposent. Elle permet aux patients d'avoir une trace écrite des informations transmises par le prescripteur, afin de les consulter à tout moment. Il est également conseillé aux patients de montrer la brochure à leurs proches afin qu'ils en discutent et comprennent mieux le traitement. Ainsi, cet outil permet d'augmenter la communication sur les risques associés à l'AVP, car de nombreuses femmes ont déclaré

ne pas avoir été mise au courant des risques auxquelles elles s'exposaient. (80)

La brochure de l'AVP comporte plusieurs parties, répondant aux thèmes suivants :

- la contraception pour les filles et femmes en âge de procréer,
- les risques encourus par l'enfant suite à l'utilisation de l'AVP durant la grossesse : malformations congénitales, les troubles du développement et du comportement,
- les informations à savoir lors de l'initiation d'un traitement en fonction du statut de la patiente (trop jeune pour être en âge d'avoir des enfants, en âge d'avoir des enfants ou patiente envisageant une grossesse),
- les informations, lors de l'absence de désir de grossesse, sur la contraception, la réévaluation régulière du traitement, l'accord de soin et la conduite à tenir en cas de la survenue d'une grossesse non prévue,
- la conduite à tenir lorsqu'une grossesse est envisagée,
- la conduite à tenir lors de la survenue ou la suspicion de survenue d'une grossesse non prévue,
- un résumé des informations essentielles à retenir.

La première version de la brochure a été mise à disposition le 26 mai 2015, elle était commune à la maladie bipolaire et à l'épilepsie. Le 7 juillet 2017, elle a été déclinée pour chaque pathologie et une mise à jour des informations a été faite suite à la contre-indication de l'AVP chez la femme bipolaire enceinte et en âge de procréer sans contraception efficace. Une 3^{ème} version a été mise à disposition à partir de septembre 2018 suite à la contre-indication de l'AVP chez les femmes enceintes et les femmes épileptiques en âge de procréer. (59)

2. Carte patient

La carte patient permet de rappeler aux patientes les risques encourus chez les enfants suite à une exposition *in utero* à l'AVP, la nécessité d'avoir une contraception efficace et la conduite à tenir en cas de survenue d'une grossesse ou d'un souhait de maternité. Elle doit être remise par les PS lors de la prescription initiale et dès que les patientes n'en disposent plus, afin que ces informations soient à disposition de celles-ci, à tout moment. (80)

En mai 2016, l'ANSM a demandé aux titulaires de l'AMM de médicaments contenant de l'AVP de créer une carte patient. Cette carte a été mise à disposition des PS le 13 janvier 2017, ils ont été avertis durant ce mois par une DHPC (figure 12). (59)

Valproate : grossesse et contraception - ce que vous devez retenir	
Nom :	Date :
- Le valproate est un médicament efficace, utilisé pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires. - Le valproate entraîne dans 10,7% des cas des malformations et dans 30 à 40% des cas des troubles graves du développement et du comportement tels que l'autisme, troubles psychomoteurs, troubles du langage, ou troubles de l'attention, chez l'enfant à naître. - Lorsque vous prenez du valproate, assurez-vous de toujours utiliser au moins un moyen de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement, sans interruption, pour ne pas être enceinte.	
▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à sa sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observerez. Consultez la rubrique « déclarer un effet indésirable » sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr pour les modalités de déclaration.	
ce que vous devez faire	
- Lire attentivement la notice et la brochure avant toute utilisation. - Si vous envisagez une grossesse, parlez-en à votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre), et n'arrêtez pas votre contraception de vous-même. - Consultez immédiatement votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre) si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être. - N'arrêtez jamais le valproate sans l'avis de votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre) en raison du risque d'aggravation de votre état de santé. - Consultez votre spécialiste au moins une fois par an. Il réévaluera votre traitement. Vous signerez ensemble le formulaire d'accord de soins et il vous délivrera la brochure patiente.	
Information à destination des femmes et filles en âge de procréer Gardez cette carte avec vous pendant toute la durée du traitement pour être informée.	

Septembre 2016 - Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM

Figure 12 Carte patient

3. Programme de prévention grossesse

Le PPP vise à réduire au maximum l'exposition au médicament durant une grossesse, lorsque le caractère tératogène de la molécule est connu ou potentiel. Cet outil a pour objectif de s'assurer que les patientes ne sont pas enceintes ou ne le deviennent pas durant la période

de traitement et/ou peu après avoir arrêté celui-ci. Ce programme peut également cibler les patients masculins lorsque l'utilisation d'un médicament par le père biologique pourrait avoir un effet néfaste sur la grossesse. (80)

Pour l'AVP, l'inclusion des femmes en âge de procréer dans un PPP est la condition indispensable en plus de l'absence d'alternative thérapeutique pour qu'une femme puisse être traitée par de l'AVP.

En juillet 2018 les neurologues, psychiatres, pédiatres, médecins généralistes, gynécologues, gynécologues-obstétriciens, sage-femmes, centres de PMI et planning familial, pharmaciens hospitaliers et officinaux ont reçu une DHPC de l'ANSM les informant de la mise en place d'un PPP pour les femmes en âge de procréer traitées par de l'AVP. (59)

Ce programme recommande aux médecins une évaluation au cas par cas du risque de grossesse, en intégrant la patiente dans la discussion afin de garantir sa compréhension des risques pour l'enfant à naître liés à une exposition à l'AVP.

Les patientes doivent être averties:

- des risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux auxquels elles exposent l'enfant à naître,
- des options thérapeutiques disponibles,
- de la nécessité de réaliser un test de grossesse avant l'initiation du traitement et si besoin pendant le traitement,
- de la nécessité d'une contraception efficace prise sans interruption durant toute la durée du traitement,
- de la nécessité d'une réévaluation annuelle du traitement par un spécialiste (neurologue, psychiatre ou pédiatre),
- de la nécessité de consulter un médecin lorsqu'une grossesse est envisagée,
- de la nécessité de consulter en urgence un médecin en cas de grossesse. (59)
-

La signature du formulaire d'accord de soins et l'obtention de la brochure constitue des actions de ce programme de prévention.

Les femmes qui ne sont pas sexuellement actives sont également soumises à ce programme, sauf si le prescripteur considère qu'il existe des raisons incontestables indiquant qu'il n'y a aucun risque de procréation. (82)

4. Notice

La notice est un document réglementairement obligatoire pour chaque médicament. Elle contient des informations sur le médicament telles que : l'indication, la posologie, les effets indésirables liés au produit... Elle est rédigée avec un vocabulaire simple afin que les patients puissent comprendre l'ensemble des informations. (80)

Le 17 avril 2015, les notices de spécialités contenant de l'AVP ont été actualisées pour les mises en garde alertant sur les risques prénataux, ainsi que les nouvelles règles de prescription et les conduites à tenir soient indiquées. (25)

Le 8 février 2018, dans le rapport d'évaluation de la procédure engendrée par l'ANSM, le PRAC a estimé que la mise à jour des documents d'informations sur le produit était nécessaire pour minimiser les risques associés à l'utilisation de l'AVP pendant la grossesse. Ces modifications incluent des mises à jour concernant les sections *2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre le médicament*, *3. Comment prendre le médicament*, et *4. Quels sont les effets indésirables éventuels de la notice*. (76)

La PRAC a également suggéré l'utilisation de code de réponse rapide (QR code) sur la notice. Cette méthode permet d'apporter des informations utiles au bon usage aux patients, au moyen d'un renvoi vers un site internet, une application sur smartphone ou un lien vers la notice. Il peut également se trouver sur le conditionnement primaire ou secondaire. Ce QR code n'est pas obligatoire, sa mise en place est une démarche volontaire du titulaire de l'AMM. (83)

5. Lettre d'information

Le 2 mars 2017, un courrier a été adressé par la caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés à la demande de l'ANSM, aux patientes pour les informer de la nécessité d'adopter une alternative thérapeutique pour éviter l'exposition *in utero* à l'AVP.

Cette lettre a été adressée à l'ensemble des patientes ayant eu une prescription d'AVP durant l'année 2016. Elle rappelle que la prescription doit être initiée par un spécialiste et réévaluée annuellement, que le praticien doit informer les patientes sur les risques encourus, la disponibilité d'une brochure, la nécessité de signer un formulaire d'accord de soins et d'utiliser une contraception efficace. (59)

4. Mesures de minimisation des risques destinées aux deux parties

1. Formulaire d'accord de soins

Le formulaire d'accord de soin doit être signé par le prescripteur et la patiente, lors de l'initiation du traitement par l'AVP et à chaque réévaluation du traitement. Ce document permet d'attester que les informations ont bien été transmises par le prescripteur et qu'elles ont été comprises par la patiente. Il doit être présenté en pharmacie à chaque délivrance, qui doit être réalisée seulement après la vérification de la signature de ce formulaire. Les deux volets de ce formulaire à destination du médecin et de la patiente, permet qu'il n'y ait qu'un seul formulaire de rempli et celui-ci est gardé par la patiente afin qu'elle puisse le présenter lors de chaque délivrance de traitement. (80)

Celui-ci est divisé en deux parties, une première partie destinée au PS correspondant à la confirmation que l'ensemble des points concernant les risques encourus et la conduite à tenir en cas de survenue d'une grossesse a été abordé avec la patiente et qu'ils ont été compris par celle-ci. La seconde partie est réservée à la patiente, elle est composée de phrases de

reformulation des propos tenus par le prescripteur, qui devront être cochés pour attester que les informations ont été comprises et les risques acceptés.

Le 1^{er} formulaire d'accord de soins pour les spécialités contenant de l'AVP a été mis à disposition des PS et des patientes le 26 mai 2015, puis il fait l'objet d'une mise à jour en juillet 2017 et septembre 2018, suite aux nouvelles recommandations. (59)

2. Conditionnement et étiquetage

Les conditionnements contiennent de nombreuses informations, dont éventuellement un pictogramme. Celui-ci permet d'alerter visuellement l'utilisateur sur un risque, tel que ceux utilisés pour identifier les médicaments pouvant avoir un retentissement sur les capacités de conduite ou ceux contre-indiqués durant la grossesse. (80)

A partir du 1^{er} mars 2017, en France, un pictogramme alertant sur les dangers de l'AVP a été apposé sur le conditionnement secondaire des spécialités. Ce pictogramme mentionnait "Valproate + Grossesse = Danger", ainsi que la phrase suivante : " Ne pas utiliser chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer ou enceintes, sauf en cas d'échec des traitements". (84)

Le 8 février 2018, le PRAC a proposé l'utilisation d'un QR code sur les conditionnements primaire et/ou secondaire. (76)

Le 22 juin 2018, un arrêté a modifié celui de 2017, concernant l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur des médicaments contenant de l'AVP. Il a été décidé que le pictogramme sur les médicaments à base d'AVP prescrits dans le traitement de l'épilepsie doit indiquer : "NOM DE LA SPECIALITE + GROSSESSE = INTERDIT", alors qu'auparavant le pictogramme mentionnait une notion de danger. Le pictogramme « interdit » peut être apposé sur les blisters, sachets et flacons, si l'espace le permet (figure 13). (85)



Figure 13 Pictogramme de grossesse

3. Statut légal du médicament

Le statut légal du produit permet de définir les conditions de prescription et de délivrance du médicament. Certains médicaments sont soumis à des restrictions de prescription, tels que les médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes ou bien ceux dont le nombre de délivrances est limité. (80)

Le traitement par l'AVP doit uniquement être initié et réévalué annuellement par un médecin spécialiste de type neurologue, psychiatre ou pédiatre, en fonction de l'indication, alors que le renouvellement durant l'année peut également être effectué par un généraliste, dans la limite d'un an. Le rapport bénéfice-risque de la prise en charge thérapeutique doit être réévalué régulièrement et au moins une fois par an, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une conception et en urgence lors de la survenue d'une grossesse.

Lors de la délivrance, le pharmacien doit vérifier que l'ordonnance initiale a été rédigée par un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre) et que le formulaire d'accord de soins est correctement signé. Il doit également s'assurer que la carte patiente est fournie chaque fois que l'AVP est délivré (sauf pour les formes injectables) et que les patientes en comprennent le contenu. Le pharmacien se doit d'indiquer aux patientes que cette carte patient doit être conservée. Il est également de son devoir de rappeler aux patientes les messages de sécurité d'emploi, y compris la nécessité d'une contraception efficace et d'un rendez-vous annuel avec le spécialiste. (86)

III. Impacts des mesures de minimisation des risques sur la prise en charge des populations à risques

1. Prise en charge des femmes enceintes

1. Traitement par l'acide valproïque

Le traitement de l'épilepsie chez les femmes enceintes par l'AVP doit être réalisé seulement en l'absence d'alternative thérapeutique due à une inefficacité ou une intolérance aux autres traitements.

La nouvelle réglementation de 2018 a été établie suite à la consultation du groupe de conseil scientifique en neurologie. Ce groupe a déterminé qu'il existe des patientes pour lesquelles les bénéfices l'emportent sur les risques d'utiliser l'AVP étant enceinte. Selon les experts, pour traiter les épilepsies focales il existe un certain nombre d'alternatives à l'AVP ayant une efficacité similaire ou supérieure. Par conséquent, l'AVP ne doit pas être initié comme traitement de première intention. Cependant, environ 20 % des patientes souffrant d'épilepsie génétique généralisée sont médicalement réfractaires aux traitements, sauf à l'AVP. Tout comme certains syndromes épileptiques spécifiques dans lesquels l'AVP reste le traitement le plus approprié.

Au regard de ces données, il a été convenu qu'une contre-indication dans le traitement de l'épilepsie chez toutes les femmes enceintes entraverait le traitement optimal de certaines patientes épileptiques. Le groupe de conseil a également insisté sur la nécessité d'une révision fréquente de la prescription par un spécialiste de la pathologie.

Les experts en neurologie ont été unanimes sur le fait qu'il doit être pris en compte qu'il peut être désavantageux d'interrompre le traitement ou de passer à une alternative, dû au risque de convulsions tonico-cloniques généralisées et mort subite d'épilepsie, notamment dans les cas pour lesquels il est établi que l'AVP est la seule option thérapeutique. (83)

Il est nécessaire que les patientes soient traitées par les doses minimales efficaces de l'AVP, en privilégiant les formes à libération prolongée et en essayant de fractionner les prises dans la journée afin de minimiser les pics de doses.

Un suivi gynéco-obstétrical doit être mis en place dès le début de la grossesse afin de dépister au mieux les malformations fœtales, avec notamment une échographie supplémentaire à 18 semaines d'aménorrhées. Au premier trimestre de la grossesse, la surveillance prénatale sera orientée sur le tube neural, le cœur, le visage, le crâne, les reins, les organes génitaux et le squelette, alors qu'après le premier trimestre, la surveillance sera orientée sur le crâne.

La surveillance doit également être réalisée après la naissance, car un suivi spécifique à long terme de l'enfant doit être programmé. (87)

2. Alternatives thérapeutiques

L'alternative thérapeutique doit être envisagée lors de la découverte de la survenue d'une grossesse, même si cela a été fait lors du souhait de grossesse. Bien qu'une alternative thérapeutique par rapport à l'AVP doit être préconisée il est important de noter que l'augmentation d'un type de malformations ne peut être écartée pour aucun anticonvulsivant.

Le choix du médicament se fait en fonction du type d'épilepsie et en fonction du risque global de malformations lié au médicament. La lamotrigine est la molécule à privilégier, aussi bien pour l'épilepsie focale que généralisée, due aux données très nombreuses pour l'aspect malformatif et celles rassurantes sur le développement psychomoteur jusqu'à 7,5 ans.

En seconde intention le lévétiracétam, la phénytoïne et l'oxcarbazépine peuvent être envisagés suite à un échec de la lamotrigine. Bien que les données sur le lévétiracétam soient aussi rassurantes que pour la lamotrigine, concernant les aspects malformatifs et psychomoteurs (jusqu'à 42 mois), celles-ci sont néanmoins un peu moins nombreuses. Celles sur la phénytoïne sont nombreuses et permettent d'écarter le risque de malformation évoqué

par d'anciennes études et les données sur le développement psychomoteur sont rassurantes, mais elles sont récentes. Les données pour l'oxcarbazépine sont très nombreuses et rassurantes pour l'aspect malformatif, mais les données sur le développement psychomoteur sont manquantes.

En troisième intention, il est possible de prescrire la carbamazépine, dont les nombreuses données montrent une augmentation de la fréquence globale des malformations modérées, avec un risque individuel de spina-bifida qui reste faible et des données rassurantes pour le développement psychomoteur. La gabapentine est également au même stade d'intention dû aux nombreuses informations rassurantes concernant les malformations, cependant cette molécule se trouve en 3^{ème} intention car il n'y a pas de connaissances sur le développement psychomoteur. (87)

Le groupe de travail de l'Académie européenne de neurologie appelée « European academy of neurology » (EAN) n'a pas fait de recommandation concernant l'arrêt de l'AVP durant la grossesse, car cette situation est cliniquement difficile et l'arrêt du traitement pendant la grossesse pourrait ne pas être possible. (83)

2. Prise en charge des autres populations à risques

1. Traitement par l'acide valproïque

Le traitement par l'AVP est contre-indiqué chez les filles, les adolescentes et les femmes en mesure d'avoir des enfants, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements et que les conditions d'un PPP soient suivies. Celles-ci incluent :

- une évaluation du potentiel de chaque patiente à devenir enceinte,
- la réalisation d'un test de grossesse avant d'initier le traitement et au besoin lors de celui-ci,
- l'information de la patiente sur les risques liés au traitement par l'AVP et la nécessité d'une contraception efficace tout au long du traitement,

- une réévaluation du traitement en cours par un spécialiste au minimum annuellement. Notamment, lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse,
- une compréhension de la patiente de la nécessité de consulter son médecin dès qu'elle envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse,
- la signature par la patiente et le prescripteur d'un nouveau formulaire d'accord de soins, à chaque revue annuelle pour confirmer que les conseils appropriés ont été donnés et compris.

Pour les filles n'ayant pas atteint la puberté, une contraception et la réalisation d'un test de grossesse n'est pas nécessaire, cependant elles doivent être informées de ces deux conditions afin de les mettre en place dès le déclenchement de la puberté. L'ensemble des autres mesures doit leur être appliqué dès l'initiation du traitement par l'AVP.

Les femmes envisageant une grossesse ne doivent pas arrêter brutalement leur traitement, elles doivent consulter le spécialiste qui les suit afin de réévaluer le traitement. Si un traitement antiépileptique doit être maintenu, l'ensemble des alternatives thérapeutiques doit être envisagé et essayé avant l'arrêt de la contraception. Si un changement de traitement n'est pas envisageable, la patiente devra recevoir des conseils supplémentaires au regard des risques que l'AVP présente pour l'enfant à naître. Bien que les données disponibles ne mettent pas en évidence d'action préventive de l'acide folique sur les malformations liées au valproate, une supplémentation en vitamine B9 avant la grossesse et en début de celle-ci pourrait diminuer le risque d'apparition d'anomalies du tube neural inhérent à toute grossesse. (87)

Contrairement à la plupart des autres antiépileptiques, l'AVP n'est pas inducteur des enzymes impliquées dans le système métabolique du cytochrome P450, de ce fait l'efficacité de l'AVP n'est pas modifiée chez les femmes sous contraception hormonale. (87)

2. Alternatives thérapeutiques

Une alternative thérapeutique doit être envisagée dès l'initiation du traitement, lors de la survenue de la puberté chez une fille, un désir de grossesse et lors de la réévaluation annuelle.

Les alternatives thérapeutiques sont identiques à celles mentionnées dans le paragraphe concernant les femmes enceintes. Les données disponibles permettent de recommander la lamotrigine comme étant le traitement de première intention, puis en 2nd intention le lévétiracétam, la phénytoïne, l'oxcarbamazépine, suivi de la gabapentine et de la carbamazépine. (87)

L'EAN a recommandé que le remplacement de l'AVP soit réalisé sur une période d'au moins deux à trois mois, période durant laquelle le nouveau médicament est généralement introduit en tant que complément à l'AVP jusqu'à ce qu'une dose potentiellement efficace du médicament soit administrée, s'en suit par une réduction progressive de l'AVP jusqu' à son arrêt. (83)

Il est important de noter que le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, le topiramate et l'oxcarbazépine sont des inducteurs enzymatiques, ils augmentent la clairance de la contraception orale, et augmentent ainsi le risque d'échec de la contraception. La contraception progestative pure ainsi que les implants progestatifs ne sont pas recommandés en cas de prise de ces molécules. Les patientes doivent alors être protégées par une contraception combinée ou bien s'orienter vers une contraception non hormonale.

Quant à la lamotrigine, son efficacité est réduite par les contraceptifs œstro-progestatifs, qui tendent à augmenter sa clairance, mais l'efficacité de la contraception ne semble pas être modifiée par la lamotrigine.

L'efficacité des préservatifs masculins, féminins, diaphragmes, capuchons cervicaux, dispositifs et systèmes intra-utérins non hormonaux n'est pas affectée par les MAE. (87)

3. Réalité de la prise en charge

1. Selon l'EMA

L'EMA a émis des recommandations pour la prise en charge des populations à risques. Bien qu'elles devraient être mise en œuvre, ce n'est pas la réalité. , C'est pour cette raison que la France en 2017 a demandé une évaluation de l'efficacité des MMR mises en place en 2014. En février 2018, l'EMA a publié un rapport d'évaluation sur les différentes PASS qui ont été mises en place à partir de 2014. Les résultats sont les suivants :

- **Résultats à partir des données des laboratoires**

A partir des données fournies par les services marketing des laboratoires français, italien, allemand, espagnol et anglais, une diminution de 25 % du nombre de prescriptions d'AVP chez les femmes en âge de procréer de 2011 à 2016 a été constatée, quelles que soient les indications. L'épilepsie est l'indication pour laquelle la baisse entre les 2 années avant et après la mise en place des MMR est la plus importante, avec une diminution de 49 %. (83)

- **Résultats de la DUS**

En février 2018, un premier rapport intermédiaire de la DUS a été réalisé, afin d'évaluer l'efficacité des MMR et pour définir le schéma de prescription de l'AVP. La conclusion finale doit être publiée vers 2021, soit 4 ans après la validation du protocole de l'étude.

Le rapport intermédiaire a montré qu'il y a eu une diminution du nombre de prescriptions suite aux mesures de 2014. La dose et la durée de prescription n'ont pas diminué de façon significative suite aux mesures. La prise d'AVP avec des médicaments concomitants n'a également pas été modifiée, dont notamment la prise d'un contraceptif hormonal ou DUI (les autres types de contraception ne sont pas considérés comme tel), bien que toute patiente doit utiliser une contraception efficace. Une diminution des grossesses exposés à l'AVP a été enregistrée, avec 20 grossesses identifiées au cours des 3 ans précédant la mise en place des

MMR, alors que seulement 2 grossesses ont été enregistrées en France dans les 18 mois après la mise en place des MMR. (83)

- Résultats de l'étude auprès des PS

La « joint HCP survey » est une PASS qui a été réalisée auprès de psychiatres, neurologues et médecins généralistes par un questionnaire en ligne pour évaluer l'efficacité des DHPC et du matériel éducatif. Ce questionnaire a été rempli par 1 153 praticiens européens dont 255 en France. Les praticiens interrogés provenaient de 5 pays (Allemagne, Suède, Espagne, France et Royaume-Uni).

40 % des participants issus des 5 pays ont déclaré ne pas se souvenir avoir reçu une DHPC ou du matériel éducatif, information confirmée par les titulaires de l'AMM qui ont déclarés que le matériel éducatif n'avait pas été envoyé à tous les PS.

Dans l'ensemble, environ 35 % des PS ne considéraient pas que l'AVP ne devrait pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer.

De plus, seulement 49 % des PS ont déclaré réévaluer le rapport bénéfice - risque du traitement avec l'AVP à la puberté et 54 % évaluaient la balance bénéfice - risque lors de chaque examen de routine.

Les médecins généralistes sont moins au courant des conditions de prescription que les neurologues et psychiatres, bien que la plupart des prescriptions soient effectuées par des médecins généralistes. Les données de l'enquête ont également indiqué que ceux qui se souvenaient de la réception du matériel pédagogique et/ou DHPC avaient une meilleure connaissance des conditions de prescription de l'AVP. (83)

- Conclusion à partir des PASS

De manière générale il y a une diminution de la prescription de l'AVP chez les femmes épileptiques en âge de procréer en Europe. Une diminution était déjà observée avant la mise en place des MMR de 2014.

Les données ont montré que la diminution des prescriptions de l'AVP a été compensée par une augmentation des prescriptions des médicaments permettant une alternative thérapeutique. Les limites de cette DUS sont que l'étude était en cours au moment de la publication du rapport par l'EMA et l'échantillon était petit. Cependant, les premières données ont suggéré qu'il n'y a pas d'amélioration significative des comportements de prescription par rapport à la période pré-MMR, mais cette DUS n'étant pas finie et au vu des résultats de la « Joint HCP survey », il est possible qu'une amélioration des comportements ait lieu. La proportion de femmes en âge de procréer chez lesquelles les prescripteurs ont envisagé d'autres médicaments avant de commencer le traitement à l'AVP n'a pas augmenté suite aux mesures mises en œuvre. C'est pour cela que le PRAC a considéré que les MMR mises en place en 2014 devaient être améliorées. (83)

- Connaissances concernant le switch ou la discontinuité

Les données sur le switch et la discontinuité sont très limitées, le PRAC a donc demandé la réalisation d'une étude rétrospective pour définir quelle conduite à tenir sera la plus appropriée. (83)

- Analyse des pictogrammes

Une étude a été réalisée par un titulaire d'AMM pour définir l'efficacité du pictogramme, auprès de 190 personnes, réparties dans 10 pays. Parmi ces participants, 54 % ont considéré que le pictogramme testé (une femme enceinte barrée) était le plus compréhensible et que l'image est intuitive. Selon 84 % des participants, ce pictogramme était celui qui correspondait le mieux au texte d'avertissement.

De plus lors de l'audience publique, des patients provenant de pays où le pictogramme est déjà en place, ont fait un retour positif de cette mesure. Le pictogramme utilisé en France a été validé comme étant le plus compréhensif, cependant il a été relevé que le texte doit être modifié pour que l'information soit mieux comprise et que le traitement ne soit pas interrompu sans un avis médical.

Le PRAC a conclu qu'un pictogramme et un texte d'avertissement doivent être ajoutés sur le conditionnement secondaire. Ils doivent être choisis au niveau national afin qu'il soit le plus adapté à la culture locale.

Le texte doit contenir les messages suivants :

- le médicament peut nuire gravement au bébé à naître,
- une contraception efficace est continuellement nécessaire,
- lors de l'utilisation du médicament, contacter immédiatement un médecin en cas de suspicion de grossesse, intention de grossesse ou grossesse,
- le traitement ne doit pas être arrêté sans avis médical. (83)

2. Selon l'ANSM

Le 24 août 2016, l'ANSM a publié les résultats de la première partie d'une étude épidémiologique évaluant les données de la base de données nationales de l'assurance maladie française SNIIRAM. Les résultats ont montré que près de 2 grossesses sur 1 000 ont été exposées à l'AVP de 2007 à 2014. Durant cette période, il y a eu une diminution significative de 42 % de femmes enceintes exposées (de 2 316 en 2007 à 1 333 en 2014) et de 32 % pour les femmes en âge de procréer (passant de 122 382 en 2007 à 83 712 en 2015). La diminution a probablement été due à l'instauration d'une alternative thérapeutique et elle semble avoir été plus importante en 2015 et au début de 2016, années durant lesquelles l'ANSM a mis en place les MMR. Ces résultats ont montré une efficacité mais qui était toutefois partielle car un grand nombre de prescriptions était toujours réalisées dans les populations à risques. A la suite de ces conclusions, l'ANSM a décidé que les MMR devaient être renforcées et que le suivi des prescriptions devait être réalisé afin d'évaluer l'impact de celui-ci. (83)

En 2017, l'ANSM a publié un communiqué indiquant que le niveau d'application des conditions de prescription et de délivrance est insuffisant

Une étude réalisée par Sanofi auprès de plus de 200 officines en France métropolitaine, entre avril et juin 2016 puis entre avril et juillet 2017, a démontré que les conditions de prescription et de délivrance ne sont pas suffisamment respectées. Les résultats provenaient de toutes les patientes appartenant aux populations à risques, se présentant pour une délivrance d'un médicament contenant de l'AVP. Bien qu'il y ait eu une amélioration du respect des conditions en 2017 par rapport à 2016, les résultats de cette étude montrent que le niveau global du suivi des nouvelles mesures est très insuffisant. En 2016, le respect des conditions de prescription et délivrance était de l'ordre de 31 %, pour ensuite atteindre seulement 47 % en 2017. L'origine de la prescription est la condition la mieux suivie car 75 % des ordonnances présentées en 2016 provenaient d'un spécialiste, pour atteindre 81 % en 2017. La présentation d'un formulaire d'accord de soins a connu une forte augmentation entre ces deux périodes, passant de 33 % à 50 %. Les résultats diffèrent selon la spécialité médicale du prescripteur. Ainsi, en 2017 les conditions de prescription et de délivrance sont respectées dans 67 % des cas quand le prescripteur est un neurologue (50 % en 2016), ce pourcentage est de 42 % quand il s'agit d'un psychiatre (36 % en 2016) et de 42 % quand il s'agit d'un médecin généraliste (22 % en 2016). Dans la majorité des cas où les conditions de prescription n'étaient pas conformes, les pharmaciens ont dispensé le traitement, avec en moyenne la délivrance d'une boîte seulement. Avant de délivrer le traitement, 89 % des pharmaciens ont veillé à ce que les patientes comprennent les risques de devenir enceinte et 86 % leur ont rappelé leur obligation d'avoir un rendez-vous annuel avec un spécialiste. (88)

3. Selon la littérature scientifique

La réalité de la prise en charge émise par le rapport de l'EMA a également été appuyée par des publications scientifiques, qui avaient pour objet l'impact des MMR.

Le consortium EUROMedSAFE (consortium de 11 institutions de recherche indépendantes européennes) a réalisé une étude dans 3 pays européens (Royaume-Uni, Italie et France) afin

de caractériser les types de prescriptions des MAE chez les femmes en âge de procréer en Europe. Cette étude descriptive a été réalisée à partir de données provenant de 4 bases de données électroniques de soins de santé, du 1^{er} janvier 2007 au 31 décembre 2016. Les prescriptions de MAE, chez des femmes âgées de 10 à 50 ans et chez des femmes enceintes au cours de l'étude, ont été examinées. Dans les 4 bases de données, il y avait 5 439 534 femmes éligibles. Globalement, au cours de la période de l'étude, il a été observé une légère baisse de la prescription de l'APV, dont notamment une diminution constante du nombre de prescriptions de l'APV chez les femmes en âge de procréer. (89)

A l'aide de la base de SNIIRAM, Polard et al. (2018) ont mené une étude nationale sur tous les patientes âgés de 0 à 14 ans ayant reçu un MAE entre 2010 et 2016. Chez les patientes âgées de 0 à 10 ans, la proportion de prescription d'APV variait entre 40 et 50 % en 2010, puis a légèrement diminué après 2014. En revanche, l'APV ne représentait que 11 % des initiations de traitement chez les filles âgées de 11 à 14 ans en 2016. Entre 2010 et 2016, la proportion de lévétiracétam et de lamotrigine a augmenté chez les filles âgées de 11 à 14 ans. Cette diminution peut être corrélée à la mise en œuvre des MMR incluant également les filles et les adolescentes. (90)

Degremont et al. (2018) ont réalisé une étude qui incluait toutes les patientes âgées de 15 à 49 ans, ayant eu au moins une délivrance d'APV ou un autre médicament alternatif à l'APV, enregistrés dans la base SNIIRAM de janvier 2014 à décembre 2016. 1 142 659 femmes en âge de procréer ont été incluses. Le taux d'exposition à l'APV a diminué immédiatement après la mise en œuvre des MMR, par rapport à la période la précédant et par rapport aux hommes. Cette tendance était plus évidente chez les patientes traitées pour l'épilepsie, alors qu'elle n'était pas statistiquement significative chez les patientes traitées pour un trouble bipolaire. Bien que cette étude ait montré la diminution des prescriptions, elle a mis en évidence le grand nombre de prescriptions qui est réalisé pour les populations auxquelles les MMR s'appliquent. (91)

Birnbaum et al. (2018) ont identifié toutes les patientes finlandaises ayant eu une prescription d'APV entre 2008 et 2016. Entre 2012 et 2016, la prévalence de l'utilisation de l'APV chez les

femmes âgées de 15 à 44 ans a diminué de 19 %, passant de 50/10 000 à 40/10 000. L'utilisation de l'APV pour le traitement de l'épilepsie a diminué de manière significative chez les femmes âgées de 15 à 24 ans et entre 25 et 34 ans, mais elle a augmenté dans la catégorie 44 ans et plus. Les auteurs notent une diminution des prescriptions chez les femmes en âge de procréer, durant les dernières années et plus fortement à partir de 2014, cependant ils jugent que les MMR prises en 2014 ne sont que partiellement appliquées dû au grand nombre de femmes en âge de procréer toujours exposées à l'AVP. (92)

Degremont et al. (2018) ont décrit les types de traitement de 2011 à 2016, chez les femmes ayant reçu de l'APV au moins une fois avant de devenir enceinte, sur une période allant de deux ans avant la grossesse jusqu'à un an après l'accouchement, afin d'évaluer l'impact des MMR de 2014. Cette étude est réalisée à l'aide de la base de données nationale d'assurance maladie SNIIRAM, en incluant toutes les femmes âgées de 0 à 50 ans enceintes de 2013 à 2015 et ayant fait une demande de délivrance d'APV trois ans avant la fin de la grossesse. L'analyse de ces résultats n'étant toujours pas publiée au début de l'année 2019, bien que la fin de l'étude remonte à plus de 2 ans, montre que l'évaluation de l'impact des MMR est une procédure longue, elle ne permet donc pas aux autorités d'être réactives rapidement si les mesures ne sont pas adéquates. (93)

Afin de comprendre pourquoi il existe encore un haut taux de prescription de l'AVP dans les populations à risques, certains scientifiques ont réalisé une analyse afin d'émettre des hypothèses sur la nature des obstacles rencontrés lors de la recherche d'une alternative à l'AVP.

Une étude réalisée par Lawther et al. (2018), sur un échantillon de sept femmes non sélectionnées au Royaume-Uni, a mis en évidence la difficulté d'appliquer les recommandations prises au niveau européen. Les femmes peuvent ne pas être en mesure d'éviter l'AVP car il se peut qu'il y ait eu une allergie aux médicaments alternatifs ou que l'AVP soit le médicament le plus efficace contre leurs crises convulsives. Les médicaments antiépileptiques ont des effets variables sur l'humeur, et les changements pourraient être dus

au retrait de l'AVP, au traitement de substitution administré, ou aux deux. Ceci est insuffisant décrit dans la littérature sur l'AVP ou dans les conseils pré-conceptionnels.

Les auteurs ont également découvert qu'en l'absence de consultation pré-conceptionnelle, les femmes se sont appuyées sur leurs expériences de grossesse antérieures. Toutefois, une expérience de grossesse antérieure peut fournir une fausse information quant à l'impact de l'AVP, car l'absence antérieure de malformation physique n'indique pas un risque zéro de retard neurodéveloppemental. Les femmes n'ont pas exprimé le besoin d'informations plus précises sur l'ampleur exacte du risque, ni sur la nature exacte du handicap potentiel. Le désir de grossesse, l'engagement et un attachement envers leur futur bébé bien avant leur grossesse, est un élément moteur pour accéder à une visite pré-conceptionnelles afin de changer de traitement. Cependant les conclusions émises par les chercheurs ne sont à ce jour que des hypothèses compte tenu de la taille restreinte de l'échantillon de cette étude. (94)

Ces hypothèses peuvent compléter le constat fait par l'EMA qui est que le passage à une alternative thérapeutique dans certains pays a été entravé par une diminution du remboursement de ces spécialités. (83)

Conclusion

Bien que l'acide valproïque engendre des effets indésirables graves tels que des malformations congénitales majeures, cette molécule n'a pas été retirée du marché car son bénéfice qui est d'être l'unique traitement de l'épilepsie pour certaines femmes permet de contre balancer ses risques. Il est de la responsabilité des titulaires d'autorisation de mise sur le marché et des autorités compétentes de santé d'évaluer cette balance afin de garantir la sécurité des patientes, tout en leur permettant d'avoir accès aux meilleurs traitements.

En plus de la difficulté d'émettre un avis lorsqu'il y a peu d'alternatives thérapeutiques et que le traitement de la maladie est indispensable à la survie des patients, les autorités compétentes de santé sont face à la lenteur du processus d'évaluation. Cela nécessite du temps car les données de sécurité doivent être analysées, puis viennent les recommandations du PRAC qui sera soumis à la validation du CMDh ou du CHMP. Ensuite, la mise en place des actions pour minimiser les risques peut rallonger le délai car les outils doivent être élaborés, distribués, puis testés pendant une certaine période avant de pouvoir évaluer l'efficacité de ces mesures.

Les actions réalisées pour l'acide valproïque montrent que cela peut prendre plusieurs années, et qu'il est parfois nécessaire de renforcer les mesures mises en place lorsqu'elles s'avèrent être insuffisamment efficaces. Le scandale sanitaire autour de l'acide valproïque démontre que le processus d'évaluation n'est pas le seul facteur en cause mais qu'il y a également une lacune dans le système de communication aussi bien sur les outils mis à disposition que les risques encourus, ce qui engendre un taux insuffisant de mise en application des recommandations.

La pharmacovigilance, qui existe depuis les années 60, a permis et va permettre d'accroître les connaissances sur les médicaments dans la population générale et ainsi optimiser la sécurité des patients. Cependant, la mise en place d'actions pour acquérir cette sécurité peut parfois s'avérer être difficilement applicable dans la vie réelle, comme démontré par l'exemple de l'acide valproïque. L'EMA a peut-être ouvert une nouvelle voie de mise en place des

recommandations en réalisant sa première audience publique. L'intégration des patients au cœur de la réflexion sur les mesures de réduction des risques pourrait apporter un nouveau point de vue aux laboratoires et autorités, afin de réaliser des recommandations qui seraient mieux suivies et donc qui assureraient une plus grande sécurité des patients.

Annexes

Annexe 1



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Décembre 2014

Valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) : risque d'issues anormales de grossesse

Information destinée aux médecins généralistes, neurologues, pédiatres, psychiatres, gynécologues-obstétriciens, sages-femmes, infirmières scolaires, PMI, centres de planning familial et pharmaciens

Madame, Monsieur, Chère Conscœur, 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 antiepileptiques ⁶.
- 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 témoins.
- 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}.

¹ Maccor K, Rasmussen VV, Green S et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2013;111(1):1-13.

² Maccor KJ, Rasmussen VV, Green S, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2013;111(1):1-13.

³ Bortone RL, Warner G, Clayton-Smith J, Jaber G, Livermore J, Meador MD, et al. Neurodevelopmental Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology*. 2008;71(12):1023-4.

⁴ Thomas SM, Austinman S, Lukes A, George A, Ramo TS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia*. 2012; Dec 10(12):2254-9.

⁵ Cummings C, Stewart M, Stevenson J, Warner J, Jaber G. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child*. 2011; July 96(7):640-4.

⁶ Maccor KJ, Baker GA, Browning K, Cohen BA, Emery B, Gagliardi-Smith J, Kojouharova L, Kanner A, Lipman JJ, Penfold PB, Pivleat M, Loring DW. NEAD Study Group. First antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a randomised observational study. *Lancet*. 2010; 375(9727):611-21.

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

Mai 2015

Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse

Madame, Monsieur,

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) souhaite vous faire part des nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés :

- Dépakine® (valproate de sodium ou acide valproïque) et ses génériques et Micropakine® indiqués dans le traitement de l'épilepsie ;
- Dépakote® (divalproate de sodium) et Dépamide® (valpromide) indiqués en deuxième intention dans les épisodes maniaques du trouble bipolaire ;

Le valproate (et dérivés) est un principe actif aux effets tératogènes connus qui expose à un risque élevé de malformations congénitales.

Les nouvelles données disponibles confirment également que les enfants exposés *in utero* présentent un risque accru de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 à 40 % des cas). Ces risques, de même que les recommandations relatives à l'utilisation de ces médicaments, ont été précisés dans une lettre aux professionnels de santé diffusée en décembre 2014¹, qui faisait suite à la réévaluation européenne de leur rapport bénéfice/risque.

Au regard de ces éléments, **de nouvelles conditions de prescription et de délivrance pour les spécialités à base de valproate (et dérivés) s'appliquent aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes :**

- **Ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez ces patientes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses ;**
- Chez celles pour qui ces spécialités sont indispensables :
 - la prescription initiale annuelle :
 - est désormais réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie, selon l'indication ;
 - requiert le recueil d'un accord de soins après information de la patiente ;
 - le renouvellement peut être effectué par tout médecin, dans la limite d'un an, au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise ;
 - le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué régulièrement et au moins une fois par an, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse ;
- Pour toute délivrance du médicament par le pharmacien, la prescription initiale annuelle par un spécialiste et la présentation d'un accord de soins signé, sont obligatoires :
 - **dès à présent pour toutes les initiations de traitement,**
 - **dès que possible et au plus tard le 31 décembre 2015 pour les patientes en cours de traitement ;**
- Les patientes en âge de procréer ou susceptibles de l'être un jour et actuellement traitées par ces spécialités doivent donc consulter un médecin spécialiste dans les meilleurs délais, afin qu'il réévalue la nécessité du traitement et qu'il leur fasse signer un accord de soins en cas de maintien du traitement.

Trois documents sont disponibles dès à présent sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>) et sur celui de la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) ; ils seront également transmis aux professionnels de santé par voie postale courant juin :

- Un guide d'information à destination des médecins prescripteurs ;
- Une brochure d'information à destination des patientes ;
- Un formulaire d'accord de soins qui devra être signé par le spécialiste et par la patiente et/ou son représentant légal, avant toute prescription annuelle de ces spécialités.

¹ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Valproate-et-derives-Depakine-R-Depakote-R-Depamide-R-Micropakine-R-et-generiques-risque-d-issues-anormales-de-grossesse-Lettre-aux-professionnels-de-sante>,

Déclaration des effets indésirables

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, en l'expression de mes salutations distinguées.



Dominique MARTIN
Directeur général de l'ANSM

Inscrivez-vous à la newsletter de l'ANSM : ANSM Actu (www.ansm.sante.fr)

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.sante.fr

2

Annexe 3



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

Juin 2015

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Valproate et dérivés : risque d'issues anormales de grossesse - Nouvelles conditions de prescription et de délivrance et mise à disposition de documents de minimisation du risque

Information destinée aux médecins généralistes, gynécologues, gynécologues-obstétriciens.

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, valpromide) souhaitent vous faire part des nouvelles conditions de prescription et de délivrance et de la mise à disposition de documents de minimisation du risque suite à la réévaluation européenne du rapport bénéfice / risque de ces spécialités.

Résumé

- Le valproate (et dérivés) est un principe actif aux effets tératogènes connus qui expose à un risque élevé de malformations congénitales. Les nouvelles données disponibles confirment également que les enfants exposés *in utero* présentent un risque accru de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 à 40 % des cas) ;
- En conséquence, le valproate ne doit plus être prescrit aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses ;
- Chez ces patientes :
 - la prescription initiale est désormais réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie selon l'indication ; elle nécessite en outre l'information des patientes et le recueil d'un accord de soins ;
 - le renouvellement n'est pas restreint et peut donc être effectué par tout médecin, dans la limite d'un an, au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise ;
 - le rapport bénéfice/risque du traitement devra être réévalué régulièrement et au moins une fois par an, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse ;
- La prescription par un spécialiste et le recueil de l'accord de soins sont obligatoires pour toute délivrance du médicament dès à présent pour les nouvelles patientes et au plus tard le 31 décembre 2015 pour les patientes actuellement traitées ;
- Les patientes en âge de procréer ou susceptibles de l'être un jour et actuellement traitées par valproate doivent donc consulter un médecin spécialiste au plus tôt, afin qu'il réévalue la nécessité du traitement et qu'il leur fasse signer un accord de soins en cas de maintien du traitement ;
- Un guide (à destination des médecins prescripteurs) et une brochure (à destination des patientes) sont diffusées afin d'apporter des informations détaillées sur les risques liés au valproate.

Informations complémentaires

Les risques associés à l'utilisation de valproate chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes ont été rappelés dans une lettre aux professionnels de santé diffusée en décembre 2014 qui faisait suite à la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de ces spécialités.

Prise en charge de vos patientes traitées par valproate compte tenu de ces nouvelles conditions de prescription et de délivrance :

- orientez votre patiente vers un médecin spécialiste (en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie selon l'indication) au plus tôt, afin qu'il réévalue la nécessité d'un traitement par valproate, et qu'il lui fasse signer un accord de soins en cas de maintien du traitement (spécimen joint à ce courrier) ;
- remettez à votre patiente et/ou à son représentant la brochure d'information si elle n'est pas déjà en sa possession : elle résume les informations sur le risque pour l'enfant à naître et souligne les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique ;
- vérifiez que votre patiente, si elle est en âge de procréer, utilise une contraception efficace ; si ce n'est pas le cas, donnez-lui des conseils sur les méthodes de contraception efficaces ou adressez-la à un autre professionnel de santé si nécessaire.

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

Annexe 4



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

Novembre 2015

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) : Rappel de l'échéance du 31 décembre relative à la mise en application des nouvelles conditions de prescription et de délivrance

Information destinée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie, pédiatrie (expérimentés dans la prise en charge de l'épilepsie), médecins généralistes, gynécologues, gynécologues-obstétriciens, pharmaciens, centres de planning familial, sages-femmes, services de PMI

Madame, Monsieur, Chère consœur, Cher confrère,

En accord avec 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 (cf. liste page suivante) souhaitent vous rappeler les informations suivantes :

- Ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses ;
- Après le 31 décembre 2015, aucune délivrance de ces spécialités ne pourra se faire aux patientes sans présentation :
 - de la prescription initiale annuelle par un spécialiste ;
 - et du formulaire d'accord de soins signé.

Les patientes en âge de procréer ou susceptibles de l'être un jour et actuellement traitées par ces spécialités doivent donc consulter un médecin spécialiste dans les meilleurs délais (si cela n'a pas déjà été fait), afin qu'il réévalue la nécessité du traitement et qu'il leur fasse signer un accord de soins en cas de maintien du traitement.

Rappel

Le valproate (et dérivés) est un principe actif qui expose à :

- un risque élevé de malformations congénitales (risque d'environ 10 % en moyenne) ;
- un risque accru de troubles neuro-développementaux (jusqu'à 30 à 40 % des cas).

Au regard de ces éléments, de nouvelles conditions de prescription et de délivrance pour les spécialités à base de valproate (et dérivés) s'appliquent aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes :

- Ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez ces patientes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses ;
- Chez celles pour qui ces spécialités sont indispensables :
 - La prescription initiale annuelle
 - o est réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie (expérimentés dans la prise en charge de l'épilepsie) selon l'indication ;
 - o requiert le recueil d'un accord de soins après information de la patiente ;
 - Le renouvellement peut être effectué par tout médecin, dans la limite d'un an, au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise ;
 - Le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué régulièrement et au moins une fois par an, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse ;
 - Les patientes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace ;
 - Pour toute délivrance du médicament par le pharmacien, la prescription initiale annuelle par un spécialiste et la présentation d'un accord de soins signé sont obligatoires :
 - o depuis mai 2015 pour toutes les initiations de traitement
 - o dès que possible et au plus tard le 31 décembre 2015 pour les patientes en cours de traitement.

Les documents (formulaire d'accord de soins, brochure d'information à destination des patientes, guide d'information à destination des prescripteurs) peuvent être commandés auprès des laboratoires concernés (cf. page suivante) ou téléchargés sur leurs sites Internet. Ils sont également disponibles sur le site Internet de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>).

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

Matériel éducationnel : guides pour les professionnels de santé et les patientes, carte patiente, formulaire annuel d'accord de soins

Une mise à jour du matériel éducationnel actuellement en vigueur (guide pour les professionnels de santé, brochure à l'attention de la patiente, carte patiente et formulaire annuel d'accord de soins) sera adressée prochainement aux professionnels de santé concernés. Ces documents seront également téléchargeables sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>), de la base de données publique des médicaments (<http://basedonnees-publique.medicaments.gouv.fr>) et sur les sites des laboratoires. Dans l'intervalle, les documents actuels doivent être utilisés.

Déclaration des effets indésirables

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.



Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire concernant l'utilisation des spécialités à base de valproate, vous pouvez vous adresser aux laboratoires concernés (voir le tableau ci-dessous) :

Dénomination	Titulaire / exploitant
DEPAKINE 200 mg, 500 mg, comprimé gastro-résistant DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable pour voie IV DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable LP MICROPAKINE LP 100 mg, LP 250 mg, LP 500 mg, LP 750 mg, LP 1000 mg, granulés LP en sachet-dose VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg/ml, solution buvable VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg, 500 mg, comprimé gastro-résistant VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée DEPAKOTE 250 mg, 500 mg comprimés gastro-résistant DEPAMIDE 300 mg comprimé pelliculé gastro-résistant	SANOFI-AVENTIS France Information médicale et pharmacovigilance Tél métropole : 0 800 394 000 DOM-TOM 0 800 626 626
VALPROATE DE SODIUM BIOGARAN LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	BIOGARAN Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800 970 109
VALPROATE DE SODIUM AGUETTANT 400mg/4ml, solution injectable	Laboratoire AGUETTANT Information médicale et Pharmacovigilance Tel : 0800 749 974
VALPROATE DE SODIUM TEVA SANTE L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	TEVA Santé Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800 513 411
VALPROATE DE SODIUM SANDOZ L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	SANDOZ Pharmacovigilance & Information médicale Tél : 0800 455 799
VALPROATE DE SODIUM ARROW L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM ARROW 200mg/ml, solution buvable	Laboratoire ARROW Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 04 72 71 63 97
VALPROATE DE SODIUM EG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	EG LABO Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 01 46 94 86 86
VALPROATE DE SODIUM MYLAN L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	MYLAN S.A.S Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800 12 35 50

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

Annexe 5



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Janvier 2017

Valproate et dérivés : mise à disposition d'une carte patiente à remettre systématiquement à votre patiente ou à son représentant

Information destinée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie, pédiatrie, médecins généralistes, gynécologues, gynécologues obstétriciens, sages-femmes, centres de PMI et de planning familial, pharmaciens hospitaliers et officinaux

Madame, Monsieur, Chère consœur, Cher confrère,

En accord avec 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, valpromide) souhaitent vous faire part de la mise à disposition d'une carte patiente à remettre systématiquement à votre patiente (fille, adolescente, femme en âge de procréer ou femme enceinte) ou à son représentant.

Il s'agit d'un document éducatif, mis en place dans le cadre des mesures de réduction des risques liés à l'utilisation de valproate et dérivés au cours de la grossesse, en complément des 3 autres documents mis à disposition des professionnels de santé et des patientes en juin 2015 (guide d'information pour les médecins prescripteurs, brochure d'information pour la patiente et/ou son représentant légal et formulaire d'accord de soins).

Cette carte patiente, au format poche, doit être remise à votre patiente ou à son représentant au moment de sa consultation avec le spécialiste, lors de la prescription initiale annuelle ou du renouvellement du traitement, en complément de la brochure d'information et du formulaire d'accord de soins. Elle peut également être remise par les médecins généralistes et les pharmaciens si la patiente ne l'a pas déjà en sa possession.

Elle a pour objectif de rappeler à la patiente :

- les risques encourus chez l'enfant à naître en cas d'exposition *in utero* aux spécialités à base de valproate et dérivés
- la nécessité d'avoir un moyen de contraception efficace lors d'un traitement par ces spécialités.

Cette carte est à remettre systématiquement à votre patiente ou à son représentant.

Vous trouverez 12 exemplaires de cette carte patiente joints à ce courrier. Vous pouvez commander des exemplaires supplémentaires en contactant les laboratoires concernés (voir tableau ci-après). Ce document est également téléchargeable sur les sites des laboratoires concernés et/ou sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>).

Rappel

Les risques associés à l'utilisation de valproate et dérivés chez les patientes en âge de procréer et les femmes enceintes ainsi que les recommandations associées à cette utilisation ont été rappelés dans une lettre aux professionnels de santé diffusée en décembre 2014 qui faisait suite à la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de ces spécialités dans le contexte de la grossesse.

Suite à cette réévaluation, les spécialités à base de valproate et dérivés ne doivent plus être prescrites chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses, en raison du potentiel tératogène élevé et du risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au valproate (ou dérivés). Les patientes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace durant toute la durée du traitement.

Contact expéditeur : informations@securite-patients.info

Matériel éducationnel : guides pour les professionnels de santé et les patientes, carte patiente, formulaire annuel d'accord de soins

Une mise à jour du matériel éducationnel actuellement en vigueur (guide pour les professionnels de santé, brochure à l'attention de la patiente, carte patiente et formulaire annuel d'accord de soins) sera adressée prochainement aux professionnels de santé concernés. Ces documents seront également téléchargeables sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>), de la base de données publique des médicaments (<http://basedonnees-publique.medicaments.gouv.fr>) et sur les sites des laboratoires. Dans l'intervalle, les documents actuels doivent être utilisés.

Déclaration des effets indésirables

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.



Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire concernant l'utilisation des spécialités à base de valproate, vous pouvez vous adresser aux laboratoires concernés (voir le tableau ci-dessous) :

Dénomination	Titulaire / exploitant
DEPAKINE 200 mg, 500 mg, comprimé gastro-résistant DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable pour voie IV DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable LP MICROPAKINE LP 100 mg, LP 250 mg, LP 500 mg, LP 750 mg, LP 1000 mg, granulés LP en sachet-dose VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg/ml, solution buvable VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg, 500 mg, comprimé gastro-résistant VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée DEPAKOTE 250 mg, 500 mg comprimés gastro-résistant DEPAMIDE 300 mg comprimé pelliculé gastro-résistant	SANOFI-AVENTIS France Information médicale et pharmacovigilance Tél métropole : 0 800 394 000 DOM-TOM 0 800 626 626
VALPROATE DE SODIUM BIOGARAN LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	BIOGARAN Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800 970 109
VALPROATE DE SODIUM AGUETTANT 400mg/4ml, solution injectable	Laboratoire AGUETTANT Information médicale et Pharmacovigilance Tel : 0800 749 974
VALPROATE DE SODIUM TEVA SANTE L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	TEVA Santé Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800 513 411
VALPROATE DE SODIUM SANDOZ L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	SANDOZ Pharmacovigilance & Information médicale Tél : 0800 455 799
VALPROATE DE SODIUM ARROW L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM ARROW 200mg/ml, solution buvable	Laboratoire ARROW Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 04 72 71 63 97
VALPROATE DE SODIUM EG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	EG LABO Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 01 46 94 86 86
VALPROATE DE SODIUM MYLAN L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	MYLAN S.A.S Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0800 12 35 50

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

Annexe 6



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Juillet 2018

Valproate et dérivés : contre-indication pendant la grossesse (sauf situations exceptionnelles) et programme de prévention des grossesses

Information destinée aux neurologues, psychiatres, pédiatres, médecins généralistes, gynécologues, gynécologues obstétriciens, sages-femmes, centres de PMI et de planning familial, pharmaciens hospitaliers et officinaux

Madame, Monsieur,

Le 31 mai dernier, la Commission européenne a entériné les recommandations de l'Agence européenne des médicaments (EMA) faisant suite à la réévaluation de l'utilisation du valproate chez les femmes enceintes et en âge de procréer.

Désormais, afin d'éviter toute exposition pendant la grossesse à ce médicament tératogène (10,7% de malformations) et foetotoxique (jusqu'à 30 à 40% de troubles neuro-développementaux) :

► **Dans l'épilepsie, le valproate est contre-indiqué :**

- pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée ;
- chez les femmes en âge de procréer sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements et si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont respectées.

Par ailleurs, pour mémoire, depuis juillet 2017 en France :

► **Dans les épisodes maniaques des troubles bipolaires, le valproate est contre-indiqué :**

- pendant la grossesse ;
- chez les femmes en âge de procréer sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements et si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont respectées.

Afin d'éviter toute grossesse sous valproate, le **Programme de Prévention des Grossesses** recommande au prescripteur d'évaluer le risque de grossesse au cas par cas, en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir sa compréhension des risques pour l'enfant à naître liés à l'exposition au valproate en cas de grossesse.

La patiente doit être informée :

- des **risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux**
- des **options thérapeutiques**
- qu'elle doit réaliser un **test de grossesse** avant le début du traitement et si besoin pendant le traitement
- qu'une **contraception efficace** doit être mise en place, sans interruption pour toute la durée du traitement
- de la nécessité d'une **réévaluation annuelle du traitement par un spécialiste** (neurologue, psychiatre ou pédiatre)
- de la nécessité de **consulter un médecin si elle envisage une grossesse**
- de **consulter en urgence un médecin en cas de grossesse**

Le prescripteur doit s'assurer que la patiente a reçu la **brochure d'information patiente** et qu'elle a 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, sauf si le prescripteur considère qu'il existe des raisons incontestables indiquant qu'il n'y a aucun risque de grossesse.

Chez ces patientes, de nouvelles conditions de prescription et délivrance sont entrées en vigueur en mai 2015. Elles ont été annoncées au travers d'une lettre aux professionnels de santé en juin 2015 puis rappelées en novembre 2015. Il est mentionné que :

- la prescription initiale est réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie selon l'indication ;
- elle nécessite en outre l'information des patientes et/ou de leur représentant et le recueil d'un accord de soins ;
- le renouvellement n'est pas restreint et peut donc être effectué par tout médecin, dans la limite d'un an, au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise.

Dénomination	Titulaire / exploitant
DEPAKOTE 250 mg, 500 mg, comprimé gastro-résistant DEPAMIDE 300 mg, comprimé gastro-résistant DEPAKINE 200 mg, 500 mg, comprimé gastro-résistant DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable pour voie IV DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable LP MICROPAKINE LP 100 mg, LP 250 mg, LP 500 mg, LP 750 mg, LP 1000 mg, granulés LP en sachet-dose VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg/ml, solution buvable VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg, 500 mg, comprimé gastro-résistant VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	SANOI-AVENTIS France Information médicale et pharmacovigilance Tél métropole : 0 800 394 000 DROM-COM 0 800 626 626
VALPROATE DE SODIUM BIOGARAN LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	BIOGARAN, Information médicale et Pharmacovigilance Tél : 0811 907 917
VALPROATE DE SODIUM AGUETTANT 400mg/4ml, solution injectable	Laboratoire AGUETTANT Tél : 0800 749 974
VALPROATE DE SODIUM TEVA SANTE L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	TEVA Santé, Pharmacovigilance & Information médicale Tél : 0 800 51 34 11
VALPROATE DE SODIUM SANDOZ L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	SANDOZ, Pharmacovigilance & Information médicale Tél : 0800 455 799
VALPROATE DE SODIUM ARROW L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM ARROW 200mg/ml, solution buvable	ARROW, Pharmacovigilance & Information médicale Tél : 04 72 71 63 97
VALPROATE DE SODIUM EG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	EG LABO, Pharmacovigilance et Information médicale Tél : 01 46 94 86 86
VALPROATE DE SODIUM MYLAN L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	MYLAN S.A.S, Pharmacovigilance & Information médicale Tél : 0810 12 35 50

Déclaration des effets indésirables

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance. Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

Nous vous remercions de prendre en compte cette information.

Bibliographie

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475–82.
2. Épilepsies de l'enfant et de l'adulte [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cited 2019 Jan 19]. Available from: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/epilepsies-lenfant-ladulte>
3. Avec l'ICM, la recherche avance sur l'épilepsie [Internet]. Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière. [cited 2019 Jan 16]. Available from: <https://icm-institute.org/fr/epilepsie/>
4. Principaux repères sur l'épilepsie [Internet]. [cited 2019 Jan 19]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
5. Annales françaises d'anesthésie et de réanimation - Présentation - EM consulte [Internet]. [cited 2019 May 4]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/7230/article/physiopathologie-des-cris-es-et-des-etats-de-mal-ep>
6. Le système nerveux [Internet]. [cited 2019 May 8]. Available from: <http://tv-sciences.e-monsite.com/pages/partie-i/le-systeme-nerveux.html>
7. (PDF) Neuropharmacological Potential of *Gastrodia elata* Blume and Its Components [Internet]. ResearchGate. [cited 2019 May 8]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/283543684_Neuropharmacological_Potential_of_Gastrodia_elata_Blume_and_Its_Components
8. Connaughton V. Figure 17, [The ribbon glutamatergic synapse in the retina.]. [Internet]. 2007 [cited 2019 May 4]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11526/figure/ch18glu.F17/>
9. Um JW. Roles of Glial Cells in Sculpting Inhibitory Synapses and Neural Circuits. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 2017 [cited 2019 May 5];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2017.00381/full>
10. VIDAL - Épilepsie de l'adulte - Prise en charge [Internet]. [cited 2019 Jan 19]. Available from: https://www.vidal.fr/recommandations/1679/epilepsie_de_l_adulte/prise_en_charge/
11. El Tahry R, Wang IZ. Failed epilepsy surgery: is this the end? *Acta Neurol Belg*. 2017 Jun;117(2):433–40.

12. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC): 6-9 October 2014 | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2019 Jan 19]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/events/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-6-9-october-2014>
13. PRAC recommends strengthening the restrictions on the use of valproate in women and girls_February 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valproate-related-substances-article-31-referral-prac-recommends-strengthening-restrictions-use_en.pdf
14. Lucas K, Yolande C-C, Médicales U de NU de F et de R de M et des T, Nantes E de sages-femmes. Épilepsie et grossesse état des lieux de la prise en charge des patientes épileptiques à la maternité du CHU de Nantes. [S.l.]: [s.n.]; 2011.
15. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011 Jul 1;10(7):609–17.
16. Semah PF. Interactions entre épilepsie et grossesse une mise au point. 2010;12.
17. 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 Sep 1;81(1):1–13.
18. Samrén EB, Duijn CMV, Christiaens GCML, Hofman A, Lindhout D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol*. 1999 Nov 1;46(5):739–46.
19. Dunn DW. Should pediatric neurologists play a role in the management of the most common psychiatric comorbidities in children with epilepsy? Practical considerations. *Epilepsy Behav* EB. 2018 Dec 14;
20. Drean É, Patrick L, Biologiques U de NU de F et de R de SP et. Approche des épilepsies à l'officine une prise en charge multiaxiale du patient. [S.l.]: [s.n.]; 2010. 1 vol. (193 f.).
21. Methaneethorn J. A systematic review of population pharmacokinetics of valproic acid. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(5):816–34.
22. Ghodke-Puranik Y, Thorn CF, Lamba JK, Leeder JS, Song W, Birnbaum AK, et al. Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2013 Apr;23(4):236–41.

23. Upendra A Argikar. Effect of Aging on Glucuronidation of Valproic Acid in Human Liver Microsomes and the Role of UDP-Glucuronosyltransferase UGT1A4, UGT1A8, and UGT1A10 [Internet]. ResearchGate. [cited 2019 May 16]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/23302965_Effect_of_Aging_on_Glucuronidation_of_Valproic_Acid_in_Human_Liver_Microsomes_and_the_Role_of_UDP-Glucuronosyltransferase_UGT1A4_UGT1A8_and_UGT1A10/figures
24. Silva MFB, Aires CCP, Luis PBM, Ruiter JPN, IJst L, Duran M, et al. Valproic acid metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxidation: a review. *J Inherit Metab Dis*. 2008 Apr;31(2):205–16.
25. Millan M. Risques prénataux de l'acide valproïque et stratégies de traitement de la femme épileptique ou bipolaire en âge de procréer en France [Internet] [exercice]. Université Toulouse III - Paul Sabatier; 2017 [cited 2019 Mar 13]. Available from: <http://thesesante.ups-tlse.fr/2087/>
26. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cited 2019 Jan 19]. Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0200190.htm>
27. Turnbull DM, Rawlins MD, Weightman D, Chadwick DW. Plasma concentrations of sodium valproate: their clinical value. *Ann Neurol*. 1983 Jul;14(1):38–42.
28. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 2009 Apr 16;360(16):1597–605.
29. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1237–46.
30. Tomson T, Marson A, Boon P, Canevini MP, Covanis A, Gaily E, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*. 2015 Jul;56(7):1006–19.
31. Acide valproïque dans l'épilepsie. Centre de référence sur les agents tératogènes. [Internet]. [cited 2019 Jan 19]. Available from: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=368

32. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod Toxicol* Elmsford N. 2009 Jul;28(1):1–10.
33. Wiltse J. Mode of Action: Inhibition of Histone Deacetylase, Altering WNT-Dependent Gene Expression, and Regulation of Beta-Catenin—Developmental Effects of Valproic Acid. *Crit Rev Toxicol*. 2005 Jan 1;35(8–9):727–38.
34. Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, Guenther MG, Lazar MA, Klein PS. Histone Deacetylase Is a Direct Target of Valproic Acid, a Potent Anticonvulsant, Mood Stabilizer, and Teratogen. *J Biol Chem*. 2001 Sep 28;276(39):36734–41.
35. Win-Shwe T-T, Nway NC, Imai M, Lwin T-T, Mar O, Watanabe H. Social behavior, neuroimmune markers and glutamic acid decarboxylase levels in a rat model of valproic acid-induced autism. *J Toxicol Sci*. 2018;43(11):631–43.
36. Michejda M, McCollough D. New animal model for the study of neural tube defects. *Z Kinderchir Organ Dtsch Schweiz Osterreichischen Ges Kinderchir Surg Infancy Child*. 1987 Dec;42 Suppl 1:32–5.
37. Ehlers K, Stürje H, Merker HJ, Nau H. Valproic acid-induced spina bifida: a mouse model. *Teratology*. 1992 Feb;45(2):145–54.
38. Emmanouil-Nikoloussi EN, Foroglou NG, Kerameos-Foroglou C, Thliveris JA. Effect of valproic acid on fetal and maternal organs in the mouse: A morphological study. [/data/revues/12860115/00880280/41/](https://www.em-consulte.com/en/article/95672) [Internet]. 2008 Feb 28 [cited 2019 Jan 16]; Available from: <https://www.em-consulte.com/en/article/95672>
39. Hendrickx AG, Nau H, Binkerd P, Rowland JM, Rowland JR, Cukierski MJ, et al. Valproic acid developmental toxicity and pharmacokinetics in the rhesus monkey: an interspecies comparison. *Teratology*. 1988 Oct;38(4):329–45.
40. Binkerd PE, Rowland JM, Nau H, Hendrickx AG. Evaluation of valproic acid (VPA) developmental toxicity and pharmacokinetics in Sprague-Dawley rats. *Fundam Appl Toxicol Off J Soc Toxicol*. 1988 Oct;11(3):485–93.
41. Petrere JA, Anderson JA, Sakowski R, Fitzgerald JE, Iglesia FADL. Teratogenesis of calcium valproate in rabbits. *Teratology*. 1986;34(3):263–9.
42. Rodier PM, Ingram JL, Tisdale B, Nelson S, Romano J. Embryological origin for autism: developmental anomalies of the cranial nerve motor nuclei. *J Comp Neurol*. 1996 Jun 24;370(2):247–61.

43. Favre MR, Barkat TR, Mendola DL, Khazen G, Markram H, Markram K. General developmental health in the VPA-rat model of autism. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 2013 [cited 2019 May 5];7. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2013.00088/full>
44. Ingram JL, Peckham SM, Tisdale B, Rodier PM. Prenatal exposure of rats to valproic acid reproduces the cerebellar anomalies associated with autism. *Neurotoxicol Teratol*. 2000 Jun;22(3):319–24.
45. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. *Neurology*. 2015 Sep 8;85(10):866–72.
46. Haute Autorité de Santé - Embryo-Foetopathie au Valproate [Internet]. [cited 2019 May 8]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2751900/fr/embryo-foetopathie-au-valproate
47. Johannessen SI. Pharmacokinetics of valproate in pregnancy: mother-foetus-newborn. *Pharm Weekbl Sci*. 1992 Jun 19;14(3A):114–7.
48. Nau H, Helge H, Luck W. Valproic acid in the perinatal period: decreased maternal serum protein binding results in fetal accumulation and neonatal displacement of the drug and some metabolites. *J Pediatr*. 1984 Apr;104(4):627–34.
49. Nau H, Krauer B. Serum protein binding of valproic acid in fetus-mother pairs throughout pregnancy: correlation with oxytocin administration and albumin and free fatty acid concentrations. *J Clin Pharmacol*. 1986 Mar;26(3):215–21.
50. Rubinchik-Stern M, Shmuel M, Eyal S. Antiepileptic drugs alter the expression of placental carriers: An in vitro study in a human placental cell line. *Epilepsia*. 2015 Jul;56(7):1023–32.
51. Exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures (MCM) en France. :116.
52. DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJ. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet*. 1984 Nov;19(3):473–81.
53. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I, Isojärvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology*. 2005 Jun 14;64(11):1874–8.

54. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Sep;50(9):2130–9.
55. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 2010 Jun 10;362(23):2185–93.
56. Jackson A, Bromley R, Morrow J, Irwin B, Clayton-Smith J. In utero exposure to valproate increases the risk of isolated cleft palate. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016 May;101(3):F207-211.
57. Blotiere. Malformations congénitales chez les enfants exposés in utero au valproate et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2019 May 4]. Available from: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Malformations-congenitales-chez-les-enfants-exposes-in-utero-au-valproate-et-aux-autres-traitements-de-l-epilepsie-et-des-troubles-bipolaires-Communique>
58. Stadelmaier R, Nasri H, Deutsch CK, Bauman M, Hunt A, Stodgell CJ, et al. Exposure to Sodium Valproate during Pregnancy: Facial Features and Signs of Autism. *Birth Defects Res*. 2017 Aug 15;109(14):1134–43.
59. Valproate et dérivés - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2019 Jan 30]. Available from: [https://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/\(offset\)/0](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/(offset)/0)
60. Christianson AL, Chesler N, Kromberg JG. Fetal valproate syndrome: clinical and neuro-developmental features in two sibling pairs. *Dev Med Child Neurol*. 1994 Apr;36(4):361–9.
61. Williams PG, Hersh JH. A male with fetal valproate syndrome and autism. *Dev Med Child Neurol*. 1997 Sep;39(9):632–4.
62. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V, Isoaho M, Matila R, Kotila M, et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology*. 2004 Jan 13;62(1):28–32.
63. Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Nov;75(11):1575–83.

64. Deshmukh U, Adams J, Macklin EA, Dhillon R, McCarthy KD, Dworetzky B, et al. Behavioral outcomes in children exposed prenatally to lamotrigine, valproate, or carbamazepine. *Neurotoxicol Teratol*. 2016 Apr;54:5–14.
65. Soward M. 1 Cognitive outcomes for children exposed to valproate in utero as a result of maternal epilepsy: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Aug 1;88(8):A28–A28.
66. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013 Apr 24;309(16):1696–703.
67. National competent authorities (human) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2019 Apr 21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/eu-partners/eu-member-states/national-competent-authorities-human>
68. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) [Internet]. European Medicines Agency - Commission. 2018 [cited 2019 Feb 13]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>
69. Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh) [Internet]. European Medicines Agency - Commission. 2018 [cited 2019 Feb 13]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/coordination-group-mutual-recognition-decentralised-procedures-human-cmdh>
70. Questions and answers: Urgent Union procedures (Article 107i) [Internet]. European Medicines Agency - Commission. 2018 [cited 2019 Feb 20]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/questions-answers-urgent-union-procedures-article-107i>
71. Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 : une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM [Internet]. [cited 2019 Feb 6]. Available from: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/174000736/index.shtml>
72. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 7-10 October 2013 [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2019 Apr 21]. Available

from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-october-2013>

73. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 6-9 March 2017 [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2019 Apr 21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-6-9-march-2017>

74. Raine J, Spooner A. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) _ Minutes of the meeting on 6-9 June 2017. :110.

75. EMA takes yet another step in public engagement with its first hearing [Internet]. European Medicines Agency - Commission. 2018 [cited 2019 Feb 13]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-takes-yet-another-step-public-engagement-its-first-public-hearing>

76. Raine J, Spooner A. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)_Minutes of the meeting on 05-08 February 2018. :95.

77. CMDh agrees to strengthen warnings on the use of valproate medicines in women and girls. :4.

78. Assessment report - Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC - Medicinal products containing substances related to valproate_2014 [Internet]. European Medicines Agency - Commission. 2018 [cited 2019 Feb 13]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/valproate-related-substances>

79. Heads of Medicines Agencies: Agendas and Minutes [Internet]. [cited 2019 Apr 21]. Available from: <http://www.hma.eu/457.html>

80. Good pharmacovigilance practices [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2019 Apr 21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>

81. Risk management plan (RMP): questions and answers [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2019 Apr 21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/risk-management-plan-rmp-questions-answers>

82. Valproate et dérivés : contre-indication pendant la grossesse (sauf situations exceptionnelles) et programme de prévention des grossesses - Lettre aux professionnels de

santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2019 Jan 30]. Available from: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Valproate-et-derives-contre-indication-pendant-la-grossesse-sauf-situations-exceptionnelles-et-programme-de-prevention-des-grossesses-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

83. Valproate and related substances [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2019 Mar 30]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valproate-article-31-referral-new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy-endorsed_en-0.pdf

84. Valproate et dérivés : renforcement de l'information sur les risques - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2019 Mar 13]. Available from: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Valproate-et-derives-renforcement-de-l-information-sur-les-risques-Point-d-Information>

85. Arrêté du 22 juin 2018 [Internet]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000037111873&categorieLien=id>

86. Valproate et dérivés - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé / MMR [Internet]. [cited 2019 Apr 24]. Available from: <https://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Valproate-et-derives>

87. Haute Autorité de Santé - Fiche mémo Filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant une épilepsie : spécialités à base de valproate et alternatives médicamenteuses [Internet]. [cited 2019 Feb 20]. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2882733/fr/fiche-memo-filles-adolescentes-femmes-en-age-de-procreer-et-femmes-enceintes-ayant-une-epilepsie-specialites-a-base-de-valproate-et-alternatives-medicamenteuses

88. Médicaments contenant du valproate : le niveau d'application des conditions de prescription et de délivrance est insuffisant - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2019 Apr 24]. Available from: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points->

presse/Medicaments-contenant-du-valproate-le-niveau-d-application-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-est-insuffisant-Communique

89. View Study [Internet]. [cited 2019 Apr 24]. Available from: <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm;jsessionid=jNPgsKgWtG2sbSL0xQmFgSifSNjbFmZXRK2FOFWKaFuR4hAKW705!-1514473237?id=19256>

90. Polard E, Degremont A, Oger E, Biraben A, Nowak E. Trends of sodium valproate prescriptions in children 0 to 14 years of age between 2010 and 2016: Study from the French National Health Insurance database. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. 2018 Jul 1;66:S428.

91. Degremont A, Le Nautout B, Oger E, Biraben A, Polard E, Nowak E. Impact of the French Agency for the Safety of Medicines and Health Products communication on sodium valproate prescription in women of childbearing potential age. *Rev D'Épidémiologie Santé Publique*. 2018 Jul 1;66:S426–7.

92. Birnbaum AK. Are Women of Childbearing Age Still Receiving Valproate? *Epilepsy Curr*. 2018;18(6):380–1.

93. Degremont A, Polard E, Kerbrat S, Oger E, Rault C, Biraben A, et al. Medical care of pregnant women treated by sodium valproate observational study from the French medico-administrative database from 2011 to 2016. *Fundam Clin Pharmacol*. 2018;32:46–46.

94. The preconception care experiences of women with epilepsy on sodium valproate - ScienceDirect [Internet]. [cited 2019 Apr 24]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1059131117306805?via%3Dihub#bib01>

40

Vu, le Président du jury,

Alain PINEAU

Vu, le Directeur de thèse,

Elise VERRON

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénoms : Clémentine FAVOT

Titre de la thèse : Impact des mesures de minimisation des risques de l'acide valproïque sur la prise en charge de l'épilepsie dans les populations à risques

Résumé de la thèse :

Depuis les années 80, de nombreuses publications ont mentionné la survenue de malformations congénitales suite à une exposition *in utero* à l'acide valproïque, molécule indiquée dans le traitement de l'épilepsie. Néanmoins, ces alertes n'ont pas limité le nombre de prescriptions de cette molécule chez les femmes enceintes ou en âge de le devenir. Il aura fallu attendre 2014 pour qu'une autorité nationale compétente de santé alerte l'agence européenne du médicament sur la nécessité d'établir des mesures de minimisation des risques afin de diminuer le nombre d'expositions *in utero* à l'acide valproïque. Suite à ce signalement, les autorités compétentes ont mis en place des recommandations et des outils afin d'informer les femmes sur les risques de la molécule ainsi que les professionnels de santé et de garantir une plus grande sécurité de la prise en charge de celles-ci. Les mesures prises suite à une première évaluation n'ont pas permis d'obtenir les résultats attendus et ont donc été renforcées afin de limiter les prescriptions aux femmes n'ayant aucune autre alternative thérapeutique.

Cette thèse permet donc (i) d'établir un état des lieux des actions réalisées au niveau européen pour minimiser les risques de l'acide valproïque dans les populations à risque et (ii) d'en mesurer leurs impacts.

MOTS CLÉS

ACIDE VALPROIQUE, EPILEPSIE, *IN UTERO*, MESURES DE MINIMISATION DES RISQUES, RECOMMANDATIONS, OUTILS

JURY

PRÉSIDENT : M PINEAU Alain, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier.

**ASSESEURS : Mme VERRON Elise, Maître de Conférences des Universités.
Mme MARTIN-MONTOYA Tania, Pharmacienne industrielle.**

Adresse de l'auteur : 1 allée Duquesne, 44000 NANTES