



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 novembre 2014
EMA/709243/2014

Le CMD(h) accepte de renforcer les mises en garde concernant l'utilisation de médicaments à base de valproate chez les femmes et les filles

Mieux informer les femmes sur les risques associés à l'utilisation de valproate au cours de la grossesse et la nécessité de recourir à la contraception

Le CMD(h)^{*}, un organisme de réglementation représentant les États membres de l'UE, a marqué son accord pour un renforcement des mises en garde concernant l'utilisation de médicaments à base de valproate chez les femmes et les filles en raison du risque de malformations et de problèmes de développement chez les bébés exposés *in utero* au valproate. Ces mises en garde visent à garantir que les patientes soient bien conscientes des risques et qu'elles ne prennent du valproate que lorsque cela est strictement nécessaire.

Les médecins au sein de l'UE sont désormais invités à ne pas prescrire de valproate pour le traitement de l'épilepsie ou du trouble bipolaire chez la femme enceinte, chez la femme en âge de procréer ou chez les filles, à moins que les autres traitements ne se soient avérés inefficaces ou non tolérés. Les personnes pour lesquelles le valproate constitue le seul choix possible pour le traitement de l'épilepsie ou du trouble bipolaire doivent être sensibilisées à l'utilisation d'un moyen de contraception efficace et leur traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de ces pathologies.

Les femmes et les filles auxquelles du valproate a été prescrit ne doivent pas interrompre leur traitement sans consulter leur médecin, car cela pourrait être néfaste pour elles-mêmes ou pour leur enfant à naître.

Dans les pays où les médicaments à base de valproate sont également autorisés pour la prévention des crises migraineuses, le valproate ne doit pas être utilisé à cette fin chez la femme enceinte, et les médecins doivent exclure toute grossesse avant d'instaurer un traitement préventif de la migraine. Les médecins doivent s'abstenir de prescrire du valproate pour la prévention de la migraine chez les femmes n'utilisant pas un moyen de contraception efficace.

Ces recommandations font suite à un examen d'études récentes montrant des problèmes de développement chez jusqu'à 30 à 40 % des enfants d'âge préscolaire exposés au valproate *in utero*,

* Le groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain



notamment des retards de la marche et de la parole, des troubles de la mémoire, des difficultés d'expression et de langage et des facultés intellectuelles diminuées.^{1,2,3,4,5}

Des données antérieures ont démontré que les enfants exposés au valproate *in utero* sont également exposés à un risque accru de troubles du spectre autistique (environ 3 fois plus élevé qu'au sein de la population générale) et d'autisme infantile (5 fois plus élevé qu'au sein de la population générale). Il existe également des données limitées suggérant que les enfants exposés au valproate *in utero* sont plus susceptibles de développer des symptômes du trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH).^{6,7,8}

De plus, les enfants exposés au valproate *in utero* présentent un risque de malformations à la naissance (telles qu'anomalies du tube neural et fente palatine) d'environ 11 %⁹ par rapport à 2 à 3 % chez les enfants au sein de la population générale.

Les médecins doivent s'assurer que leurs patientes sont correctement informées des risques associés à la prise de valproate au cours de la grossesse, et réévaluer régulièrement la nécessité du traitement chez les patientes en âge de procréer. Les médecins doivent également réévaluer le rapport bénéfice/risque des médicaments à base de valproate chez toute patiente qui tombe enceinte ou envisage une grossesse et chez les filles atteignant la puberté.

L'évaluation du valproate a été menée par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA, après quoi le CMD(h) a adopté les recommandations du PRAC.

Les recommandations concernant l'utilisation du valproate chez les femmes et les filles seront mises en œuvre par les États membres de l'UE selon un calendrier convenu.

Informations à l'intention des patients

- **N'interrompez pas la prise de votre médicament contenant du valproate sans consulter votre médecin, car cela pourrait être néfaste pour vous-même ou pour votre enfant à naître.**
- Les médicaments à base de valproate peuvent provoquer des malformations et des problèmes de développement précoce chez les enfants lorsqu'ils sont exposés à ces médicaments dans l'utérus.
- Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace. Si vous avez des questions concernant la méthode contraceptive la plus appropriée pour vous, parlez-en à votre médecin.
- Prévenez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez pouvoir être enceinte ou si vous envisagez une grossesse. Votre médecin réexaminera sans tarder votre traitement.
- Si vous avez des questions concernant votre traitement ou votre contraception, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Informations à l'intention des professionnels de santé

À la suite d'une évaluation des données sur les risques associés à l'utilisation du valproate au cours de la grossesse, les recommandations concernant l'utilisation du valproate chez les femmes et les filles ont été mises à jour:

- Pour le traitement de l'épilepsie et du trouble bipolaire chez les patientes en âge de procréer

- Ne prescrire des médicaments à base de valproate pour le traitement de l'épilepsie et du trouble bipolaire que si les autres traitements sont inefficaces ou non tolérés.
- Conseiller aux patientes prenant des médicaments à base de valproate sur la nécessité d'une contraception efficace pendant leur traitement.
- Veiller à ce que le traitement de l'épilepsie et du trouble bipolaire soit surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement de ces pathologies.
- Envisager d'autres solutions thérapeutiques si une patiente tombe enceinte ou envisage une grossesse pendant le traitement par valproate. Réexaminer régulièrement la nécessité du traitement et réévaluer le rapport bénéfice/risque chez les patientes et les filles atteignant la puberté et prenant du valproate.
- Informer les patientes des risques associés à la prise de valproate au cours de la grossesse.
- Pour la prévention des migraines (dans les pays où cette prescription est autorisée)
 - Ne pas prescrire de valproate chez les patientes en âge de procréer si elles n'utilisent pas une méthode de contraception efficace ou si elles sont déjà enceintes– une telle utilisation est désormais contre-indiquée.
 - Exclure toute grossesse avant d'instaurer un traitement au valproate chez une patiente pour le traitement des migraines.
 - Interrompre le traitement par valproate en cas de survenue d'une grossesse ou d'un projet de grossesse.
 - Veiller à ce que les patientes en âge de procréer soient bien conscientes de la nécessité de maintenir leur contraception tout au long du traitement.
 - Informer les patientes des risques associés à la prise de valproate au cours de la grossesse.

Les professionnels de santé au sein de l'UE recevront un courrier destiné aux professionnels de santé ainsi que des supports de formation complémentaires concernant ces recommandations.

Références

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, *et al.* Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res* 2008; 81(1):1-13.
2. Meador KJ, Penovich P, Baker GA, *et al.* Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav* 2009; 15(3):339-43
3. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, *et al.* Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008; 71(23): 1923-4.
4. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, *et al.* Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 July; 96(7):643-7.
5. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, *et al.* Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav* 2008 Jul; 13(1):229-36.
6. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, *et al.* Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013 Apr 24; 309(16):1696-1703.

7. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav* 2013; 29(2):308-15
8. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav* 2011 Oct; 22(2):240-6.
9. Meador KJ, Baker GA, Browning N, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013; 12(3):244-52.

Informations complémentaires sur le médicament

Les médicaments à base de valproate sont utilisés pour traiter l'épilepsie et le trouble bipolaire. Dans certains États membres, ils sont également autorisés pour la prévention des migraines.

Les principes actifs sont inscrits sur l'emballage comme: acide valproïque, valproate de sodium, valproate semisodique ou valpromide.

Les médicaments à base de valproate ont été autorisés par des procédures nationales dans tous les États membres de l'UE ainsi qu'en Norvège et en Islande. Ils sont commercialisés sous plusieurs noms commerciaux, notamment: Absenor, Convival Chrono, Convulex, Convulsofin Tabletten, Delepsine, Depakine, Deprakine, Diplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival, Ergenyl, Espa-Valept, Hexaquin, Leptilan, Micropakine L.P., Orfiril, Orlept, Petilin, Valberg, Valepil et Valhel.

Plus d'informations sur la procédure

L'évaluation des médicaments à base de valproate a commencé en octobre 2013 à la demande de l'Agence du médicament du Royaume-Uni (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA)] conformément à l'article 31 de la directive 2001/83/CE, à la suite de la publication de nouvelles données concernant des risques de malformations et de problèmes de développement chez les bébés exposés au valproate *in utero*.

L'évaluation a été menée dans un premier temps par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), le comité de l'EMA responsable de l'évaluation de la sécurité des médicaments à usage humain, qui a établi une série de recommandations. Étant donné que les médicaments à base de valproate sont tous autorisés au niveau national au sein de l'UE, les recommandations du PRAC ont été transmises au groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain [CMD(h)] pour avis. Le CMD(h), un organisme qui représente les États membres de l'UE, est chargé d'assurer l'harmonisation des normes de sécurité pour les médicaments autorisés via des procédures nationales dans l'ensemble de l'UE.

L'avis du CMD(h) a été adopté par consensus, et les recommandations sur l'utilisation du valproate chez les femmes et les filles seront mises en œuvre par les États membres de l'UE selon un calendrier convenu.

Contactez notre service de presse

Monika Benstetter

Tél. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu