



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

31/05/2018
EMA/375438/2018

Approbation de nouvelles mesures visant à prévenir l'exposition au valproate pendant la grossesse

Les représentants des États membres conviennent de nouvelles restrictions et d'un programme de prévention de la grossesse

Le 21 mars 2018, le CMDh¹ a approuvé de nouvelles mesures visant à prévenir l'exposition des fœtus *in utero* au valproate, car ils présentent un risque élevé de malformations et de troubles du développement.

Au sein de l'UE, des médicaments contenant du valproate ont été approuvés dans le cadre de procédures nationales pour une utilisation dans le traitement de l'épilepsie et du trouble bipolaire, ainsi que, dans certains pays, dans la prévention de la migraine. Les nouvelles mesures consistent, entre autres, à interdire l'utilisation de ces médicaments dans le traitement de la migraine ou du trouble bipolaire pendant la grossesse et à interdire le traitement de l'épilepsie pendant la grossesse, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique efficace.

Par ailleurs, ces médicaments ne doivent pas être utilisés chez les femmes ou les jeunes filles en âge de procréer, sauf si les conditions d'un nouveau programme de prévention de la grossesse sont remplies. Le programme est conçu afin de garantir que les patientes soient parfaitement conscientes des risques encourus ainsi que de la nécessité d'éviter une grossesse.

Un signal visuel alertant des risques en cas de grossesse (sous la forme d'un texte en encadré éventuellement accompagné d'autres éléments, tels qu'un symbole de mise en garde) doit également être placé sur l'emballage des médicaments concernés et des mises en garde doivent figurer sur des cartes patient jointes aux boîtes de médicaments et fournies aux patients avec les médicaments en question lorsque ceux-ci leur sont dispensés.

Le CMDh a convenu avec le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA, qui a procédé à un examen et a recommandé les nouvelles mesures, que, malgré les [recommandations antérieures](#) visant à mieux informer les patientes des risques présentés par ces médicaments, les femmes ne recevaient pas toujours les informations appropriées en temps opportun. Par conséquent, les nouvelles mesures approuvées par le CMDh renforcent les restrictions antérieures relatives à l'utilisation de valproate, ainsi que les exigences d'information des femmes sur les risques encourus.

¹ Le CMDh est un organisme de réglementation des médicaments représentatif des États membres de l'Union européenne (UE) et de l'Islande, du Liechtenstein et de la Norvège.



Les sociétés qui commercialisent ces médicaments sont également tenues de réaliser des études supplémentaires sur la nature et la portée des risques et de surveiller l'utilisation de valproate et les effets à long terme résultant des grossesses touchées.

La position du CMDh ayant été approuvée à la majorité des voix, elle a été transmise à la Commission européenne, qui a émis une décision finale juridiquement contraignante valide dans toute l'UE.

Informations pour les patients et les professionnels de santé

- Les médicaments contenant du valproate sont disponibles dans les pays de l'UE depuis de nombreuses années déjà et sont utilisés dans le traitement de l'épilepsie, du trouble bipolaire ainsi que, dans certains pays, de la migraine. Il est établi que la prise de ces médicaments pendant la grossesse peut entraîner des malformations chez l'enfant à naître et des troubles du développement après sa naissance.
- Bien que des mesures aient été prises par le passé afin de mieux informer les femmes des risques encourus et de déconseiller l'utilisation de valproate chez les femmes et les jeunes filles sauf en l'absence d'alternative, il ressort des éléments de preuve disponibles que ces informations n'atteignent pas encore les patientes.
- Par conséquent, les médicaments contenant du valproate sont à présent contre-indiqués (c'est-à-dire qu'ils ne doivent pas être utilisés) chez les femmes et les jeunes filles en âge de procréer, sauf si les conditions d'un **programme de prévention de la grossesse** spécial sont remplies. Celles-ci comprennent:
 - la réalisation, chez chaque patiente, d'une *évaluation* du risque de survenue de grossesse;
 - la réalisation de *tests de grossesse* avant le début d'un traitement ou pendant celui-ci, en tant que de besoin;
 - la *fourniture de conseils* sur les risques d'un traitement par valproate et sur la nécessité d'utiliser une *contraception efficace* pendant toute la durée du traitement;
 - la réalisation, par un spécialiste, d'une *réévaluation du traitement en cours*, et ce, au moins une fois par an;
 - l'introduction d'un nouveau *formulaire annuel d'accord de soins* que les patientes et les prescripteurs parcourront lors de la réévaluation annuelle susmentionnée afin de confirmer que des conseils appropriés ont été prodigués et que ces conseils ont été compris.
- Comme auparavant, le traitement par valproate ne doit être instauré que si aucun autre traitement n'est adapté, y compris chez les jeunes filles n'ayant pas encore atteint l'âge de la puberté.
- Le valproate est contre-indiqué chez la **femme enceinte** et, chez les femmes envisageant une grossesse, des spécialistes appropriés doivent être consultés afin de convenir d'une alternative de traitement. Toutefois, il est possible qu'un faible nombre de femmes atteintes d'épilepsie ne disposent d'aucune alternative thérapeutique appropriée au valproate n'est disponible ; il convient de veiller à ce que ces femmes reçoivent une aide et des conseils appropriés.
- Des modifications seront apportées aux **informations sur le produit** (notice destinée aux patients et résumé des caractéristiques du produit destiné aux professionnels de santé) pour que celles-ci reflètent ces nouvelles conditions. L'emballage du médicament subira également des modifications; un **signal visuel** se présentant sous la forme d'un texte en encadré et pouvant être

accompagné d'autres éléments (par exemple, un symbole) sera notamment ajouté. Les détails appropriés du signal visuel seront approuvés au niveau national par les autorités des médicaments en fonction de la situation de chaque pays.

- Des **documents d'information** se présentant sous la forme de guides à l'intention des patientes et des médecins seront également mis à jour afin de refléter la situation actuelle et afin de fournir des conseils appropriés en fonction de l'âge des patientes concernées. En outre, une **carte d'alerte destinée aux patients** sera jointe à l'emballage afin que les pharmaciens puissent la parcourir avec chaque patient lorsqu'ils dispensent le médicament.
- Il est important que les patients discutent de leurs éventuelles inquiétudes relatives au médicament qui leur est prescrit avec un professionnel de santé approprié. **Les femmes et les jeunes filles auxquelles du valproate a été prescrit ne doivent pas arrêter leur traitement sans consulter leur médecin, car cela pourrait nuire à leur enfant à naître ou à elles-mêmes.**
- Les professionnels de santé recevront de plus amples informations au niveau national en temps voulu et au fur et à mesure de la mise en œuvre des recommandations.

Les sociétés qui commercialisent du valproate doivent réaliser des **études supplémentaires** afin de caractériser la nature et la portée des risques du valproate et de surveiller l'utilisation actuelle du valproate ainsi que les effets à long terme résultant des grossesses touchées. Celles-ci comprendront des enquêtes auprès des professionnels de santé et des patients afin d'évaluer la portée et l'efficacité des nouvelles mesures, ainsi que l'utilisation de données issues des registres existants afin de caractériser davantage les malformations connues sous le nom de «syndrome fœtal de l'anticonvulsivant» chez les enfants dont la mère prenait du valproate pendant la grossesse par rapport à d'autres médicaments antiépileptiques. Elles comprendront également une étude rétrospective observationnelle qui examinera le lien éventuel entre l'exposition des hommes au valproate et le risque de malformations et de troubles du développement, y compris l'autisme chez les descendants, ainsi qu'une étude observationnelle visant à identifier et à évaluer les meilleures pratiques en ce qui concerne l'interruption d'un traitement par valproate et le passage à un autre traitement.

En outre, toutes les sociétés qui commercialisent de tels médicaments devront avoir mis en place un **plan de gestion des risques** présentant les mesures prises afin de garantir qu'un médicament est utilisé de manière aussi sûre que possible.

Base des recommandations

Les mesures s'appuient sur un examen des preuves scientifiques disponibles, y compris sur des études d'utilisation de médicaments et des preuves cliniques et biologiques des effets du médicament. Au cours de son examen, le PRAC a également consulté de manière très large des professionnels de santé et des patients, y compris des femmes et leurs enfants qui ont été affectés par l'utilisation de valproate pendant la grossesse, au moyen de soumissions écrites, de réunions d'experts, de rencontres avec des parties prenantes (y compris des professionnels de santé, des organisations de patients, ainsi que des patients et leur famille) et d'une [audition publique](#).

Informations complémentaires concernant le médicament

Les médicaments contenant du valproate sont utilisés dans le traitement de l'épilepsie et du trouble bipolaire. Dans certains États membres de l'UE, la prévention de la migraine compte également parmi les indications autorisées de ces médicaments.

Ces médicaments peuvent contenir un des principes actifs suivants: acide valproïque, valproate de magnésium, valproate de sodium, valproate semisodium ou valpromide.

Les médicaments contenant du valproate ont été autorisés par des procédures nationales dans l'ensemble des États membres de l'UE, ainsi qu'en Norvège et en Islande. Ils sont commercialisés sous différents noms de marque, dont: Absenor, Convival Chrono, Convulex, Delepsine, Depakin, Depakine, Depakote, Depamag, Depamide, Deprakine, Diplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival, Ergenyl, Espa-Valept, Hexaquin, Kentlim, Leptilan, Micropakine L.P., Orfiril, Petilin, Valepil, Valhel PR, Valpal, Valpro et Valprolek.

Informations complémentaires concernant la procédure

L'examen des médicaments contenant du valproate a débuté le 9 mars 2017, à la demande de l'autorité française de réglementation des médicaments, l'ANSM, conformément à [l'article 31 de la directive 2001/83/CE](#).

Cet examen a été réalisé, dans un premier temps, par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), qui est le comité responsable de l'évaluation des questions de sécurité liées aux médicaments à usage humain, lequel a formulé un ensemble de recommandations. Les recommandations du PRAC ont été transmises au groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées — médicaments à usage humain (CMDh), qui a adopté un avis. Le CMDh est un organe représentatif des États membres de l'Union européenne, ainsi que de l'Islande, du Liechtenstein et de la Norvège. Il veille à l'harmonisation des normes de sécurité pour les médicaments autorisés dans le cadre de procédures nationales au sein de l'UE.

La position du CMDh ayant été adoptée à la majorité des voix, elle a été communiquée à la Commission européenne, qui a émis une décision juridiquement contraignante dans toute l'UE, le 31 mai 2018.