



Inspection générale
des affaires sociales

Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium

RAPPORT

Établi par

Xavier CHASTEL

Axel ESSID

Pierre LESTEVEN

Membres de l'IGAS

- Février 2016 -

2015-094R

SYNTHESE

Le présent rapport a pour objectif, aux termes de la lettre de mission, de « reconstituer la succession des événements et des choix concernant ces spécialités afin d'analyser les mécanismes de prise de décision en tenant compte de l'évolution des connaissances scientifiques, des éléments issus de la pharmacovigilance, des décisions intervenues dans d'autres pays, notamment européens, et des conditions d'utilisation » des médicaments contenant du valproate de sodium. Il s'attache plus spécifiquement à la question de l'information délivrée aux patientes et aux prescripteurs.

Le valproate de sodium, présent dans plusieurs spécialités pharmaceutiques, princeps et génériques, a d'abord été commercialisé, en 1967, comme antiépileptique. Son indication a ensuite été élargie au traitement des troubles bipolaires. Il constitue encore un médicament de référence, incontournable pour certains patients atteint d'épilepsie.

Les effets tératogènes du valproate de sodium sont connus depuis le début des années 1980, notamment les anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida). Dans le courant des années 1980 et 1990, les publications scientifiques documentent de plus en plus précisément les malformations congénitales attribuables aux antiépileptiques en général et au valproate de sodium en particulier. Plus tardivement, à compter des années 2000, les observations de retards de développement et de troubles du spectre de l'autisme¹ touchant certains enfants exposés in utero motivent des études prospectives, notamment britanniques, américaines, australiennes et scandinaves, dont les résultats confirmeront le sur-risque de troubles de développements cognitifs et comportementaux attribuable au valproate à compter de 2009. On peut considérer qu'en 2004², l'accumulation des signaux justifiait des mesures d'information à l'attention des prescripteurs et des patients.

Ces risques progressivement connus questionnent l'utilisation du valproate de sodium chez les femmes en âge de procréer. Toutefois, les maladies chroniques traitées par ce médicament présentent également des risques graves pour la mère et les fœtus. Dans le cas de l'épilepsie, un arrêt ou un changement de traitement brutal peut avoir des conséquences graves, voire mortelles pour la mère et le fœtus. L'éviction systématique du valproate de sodium ne peut donc être envisagée dans le cadre de stratégies thérapeutiques qui doivent s'appuyer sur l'existence de traitements alternatifs et sur une analyse des bénéfices et des risques associés aux traitements, parmi lesquels les risques tératogènes.

Étant donné la gravité de ces risques pour l'enfant à naître, il convient que la patiente soit dument informée des conséquences d'une grossesse avec maintien du traitement. Un des vecteurs de cette information est la notice, qui est soumise par le laboratoire pharmaceutique à l'autorité en charge de la sécurité du médicament, actuellement l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). Le vecteur privilégié demeure le prescripteur lui-même, auquel est destiné un autre document, le résumé des caractéristiques du produit (RCP), reproduit dans les monographies du Vidal. L'information du RCP et de la notice doit être actualisée régulièrement pour refléter l'état des données scientifiques. La notice, destinée à l'information des patients, doit être conforme au RCP.

¹ Définition de la classification internationale des maladies (DSM 5) : l'autisme est un trouble du développement caractérisé par des perturbations dans les domaines des interactions sociales, de la communication et par des comportements, intérêts et activités au caractère restreint et répétitif.

² Trois éléments plaident pour retenir la date de 2004 :

- la publication d'une étude (Adab, 2004) faisant état de suspicions sérieuses d'imputabilité des retards de développement au valproate de sodium ;
- la proposition, en 2003, du laboratoire Sanofi d'une modification du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour y inclure les retards de développement ;
- le fait qu'un certain nombre de pays européens aient inclus en 2003-2004 cette information dans le RCP.

La mission relève que l'explicitation des risques liés à une grossesse sous traitement au valproate de sodium n'intervient qu'en 2010. Auparavant, un simple renvoi du type « Consulter votre médecin en cas de grossesse » était notifié.

Concernant le RCP, la mission a pu notamment relever :

- des retards dans la prise en compte des données acquises de la science, notamment dans les années 1990, où l'intégralité des malformations n'est pas renseignée, et au début des années 2000 où les risques de retards de développement ne sont pas mentionnés. Dans plusieurs pays européens, ces risques sont évoqués dès 2003-2004, alors qu'il faut attendre 2006 pour la France ;
- des divergences d'information entre différentes spécialités contenant du valproate de sodium, notamment entre les médicaments princeps et les génériques, ces derniers ne bénéficient d'une information actualisée que depuis juin 2015.

Le constat de la mission est celui d'un manque de réactivité des autorités sanitaires et du principal titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Les alertes ont été, au plan français et européen, motivées davantage par des signaux exogènes, notamment médiatiques, que par une prise en compte des données de pharmacovigilance et des publications scientifiques. L'absence de formalisation d'une doctrine en matière de pharmacovigilance, un cadre juridique européen contraignant et une certaine lenteur administrative, commune aux institutions nationales et communautaires, en sont des facteurs explicatifs. *A contrario*, le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), n'étant pas exposé aux mêmes contraintes juridiques, est unanimement reconnu comme une source d'information fiable et réactive sur le sujet. Il conviendrait de sécuriser son financement.

Les connaissances nouvelles ont conduit finalement à des mesures de minimisation du risque, actées au niveau européen, aux termes d'une procédure lancée en octobre 2013 et achevée en octobre 2014. Ces mesures, appliquées en France au printemps 2015, consistent en une actualisation des RCP et notices, et en une information accrue des prescripteurs et des patientes. Les conditions de prescription et de délivrance du médicament sont plus encadrées pour les patientes : la primo-prescription est ainsi restreinte à des médecins spécialistes, la délivrance à la présentation d'un formulaire de consentement signée par la patiente, l'informant des risques liés à la grossesse lors de la prise de ce médicament.

Les délais restreints d'application, l'insuffisance de spécialistes dans certains départements et le manque d'information des patients et des prescripteurs sont susceptibles de limiter l'efficacité de ces mesures.

D'autres questions gagneraient à être expertisées. A titre d'exemple, il apparaît que le médicament est largement prescrit en psychiatrie, parfois hors de l'indication retenue par l'autorisation de mise sur le marché. Le caractère indispensable du valproate de sodium pour certaines patientes, qui ne fait pas débat en matière d'épilepsie, gagnerait à être réexaminé en psychiatrie.

De façon plus générale, de nombreuses questions restent en suspens sur l'impact de l'exposition *in utero* du fœtus à ce produit et, plus précisément, de son interaction avec le génome. Le traitement du valproate de sodium par les autorités sanitaires interroge plus globalement l'organisation du système de pharmacovigilance en France et conduit à préconiser de renforcer activement les procédures en matière de pharmacovigilance. Le directeur général de l'ANSM a clairement positionné la pharmacovigilance comme première priorité et a mobilisé les moyens disponibles de l'agence en conséquence. Son organisation reste à finaliser.

La mise en place d'une véritable stratégie en matière de pharmaco-épidémiologie, pilotée par la direction générale de la santé et mise en œuvre par l'ANSM, est impérative. La constitution d'une cohorte associant parents et enfants issus de grossesse exposés aux médicaments pourrait en être une modalité. Le financement pourrait être assuré par la mobilisation d'une faible part de la remise conventionnelle consentie par les industriels du médicament lors de leurs négociations avec le comité économique des produits de santé.

Sommaire

SYNTHESE.....	3
RAPPORT.....	11
INTRODUCTION.....	11
1 LE VALPROATE DE SODIUM OCCUPE UNE PLACE MAJEURE DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE DES NEUROLOGUES ET DES PSYCHIATRES	13
1.1 Le valproate de sodium demeure un médicament de référence pour le traitement de l'épilepsie.....	13
1.1.1 L'épilepsie est une maladie fréquente et survenant précocement.....	13
1.1.2 Le traitement de cette maladie peut présenter des difficultés.....	14
1.1.3 Il s'agit d'une maladie potentiellement dangereuse.....	14
1.1.4 La survenue d'une grossesse doit faire l'objet d'une attention particulière.....	15
1.2 Le valproate de sodium est largement prescrit pour le traitement des troubles bipolaires.....	16
1.2.1 La prévalence des troubles bipolaires est estimée à 1% de la population générale.....	16
1.2.2 Le traitement des épisodes maniaques repose en première intention sur le valproate de sodium en alternative aux thymorégulateurs (lithium).....	17
1.3 La prescription du valproate hors AMM semble largement répandue.....	17
1.4 Les pratiques de prescription du valproate ont sensiblement évolué en France ces dernières années.....	18
1.5 Il existe de fortes divergences de pratiques de prescription entre les pays de l'Union européenne.....	19
2 QUATRE DECENNIES D'USAGE ONT PERMIS UNE CONNAISSANCE ACCRUE DES EFFETS DU VALPROATE DE SODIUM SUR LE FŒTUS	21
2.1 La reconstitution de la chronologie des connaissances s'appuie nécessairement sur une hiérarchisation des publications scientifiques.....	22
2.1.1 La valeur probante des publications est à prendre en considération.....	22
2.1.2 La réalisation d'études à forte valeur probante présente des exigences méthodologiques et un temps de réalisation élevés.....	24
2.2 Les premières alertes sur le caractère tératogène des traitements antiépileptiques en général apparaissent au début des années 1980.....	25
2.3 Le risque spécifique de malformations congénitales liées à l'exposition in utero au valproate de sodium se confirme progressivement à partir des années 1980.....	26
2.4 Le registre des malformations en Rhône-Alpes permet d'estimer le nombre de fœtus exposés atteints de malformations en France entre 2006 et 2014.....	28
2.5 Les résultats des études prospectives ont permis d'attribuer avec certitude au valproate des effets délétères sur le développement cognitif et comportemental des enfants exposés in utero dès la fin des années 2000.....	28
2.6 La relation entre l'exposition in utero au valproate et le développement d'une forme d'autisme est établie en 2013.....	31
2.7 La compréhension de la physiopathologie de l'exposition au valproate reste incomplète.....	32
3 LES DECISIONS DE L'AUTORITE SANITAIRE, EN MATIERE D'INFORMATION DES PATIENTS ET DES PRESCRIPTEURS, ONT ETE PEU REACTIVES AU REGARD DE L'EVOLUTION DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES ET DE L'APPARITION DE SIGNAUX FAIBLES.....	33
3.1 De la mise sur le marché du médicament en 1967 au début des années 2000, les décisions administratives ont consisté en des modifications limitées du résumé des caractéristiques du produit.....	33

3.1.1 Les évolutions du RCP de Dépakine® documentent progressivement les malformations congénitales.....	33
3.1.2 A cette période, les autres spécialités contenant du valproate de sodium, Dépamide® et Dépakote®, ne font pas mention des mêmes informations que celles de la Dépakine®	37
3.2 Les années 2000 à 2006 sont marquées par la confirmation d'un risque malformatif plus élevé et par l'émergence de l'hypothèse de retards de développement suite à l'exposition in utero du fœtus au valproate de sodium	38
3.2.1 Les risques relatifs des différents antiépileptiques et le risque spécifique de retards de développement sont pris en compte par l'EMA.....	39
3.2.2 La mention des risques propres au valproate et les retards de développement n'apparaissent dans les RCP et notices français qu'en 2006	41
3.2.3 Dans une approche comparative, la France n'est pas au nombre des pays les plus réactifs.....	42
3.3 A partir de 2006, les publications sur les risques de retard de développement conduisent à une harmonisation de l'information au plan européen.....	43
3.3.1 L'information relative à la Dépakine® évolue très sensiblement en France.....	43
3.3.2 L'information relative au valproate dans son indication de thymorégulateur donne lieu à un premier arbitrage européen en 2009	44
3.3.3 L'arbitrage européen de 2014 est assorti de mesures consensuelles de minimisation du risque, sans distinguer les indications relatives à la psychiatrie et à l'épilepsie.....	45
4 ANALYSE DES MESURES DE MINIMISATION DU RISQUE	48
4.1 Le contenu de l'arbitrage européen concernant l'utilisation du valproate de sodium chez les filles et les femmes en âge de procréer s'impose aux Etats membres	48
4.2 La déclinaison opérationnelle de ces principes au niveau français est pilotée par l'ANSM.....	49
4.2.1 Le traitement doit être instauré et surveillé par un spécialiste, et la délivrance du médicament est soumise à la présentation d'un accord de soins.....	49
4.2.2 Les documents à destination des professionnels de santé et des patients (DHPC et matériels éducatif) ont été transmis par les laboratoires.....	49
4.2.3 Des enquêtes de suivi ont été requises pour évaluer l'effectivité du dispositif.....	50
4.2.4 L'étiquetage des médicaments à base de valproate est modifié	50
4.2.5 L'ANSM a largement communiqué	51
4.3 Certaines mesures sont d'application malaisée.....	51
4.3.1 Les délais de mise en œuvre sont contraints	51
4.3.2 L'accord de soins suscite des réticences chez certains praticiens.....	52
4.3.3 La question d'une information effective des patientes comme des professionnels de santé reste posée	53
5 L'HISTORIQUE DU DOSSIER VALPROATE DE SODIUM INTERROGE PLUS LARGEMENT SUR L'ORGANISATION DU SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE.....	54
5.1 L'organisation interne de l'Agence pour la pharmacovigilance évolue progressivement.....	54
5.1.1 L'articulation entre la direction de la surveillance et les directions produits a été récemment améliorée	54
5.1.2 Le comité technique de pharmacovigilance (CTPV) va voir sa participation aux travaux de l'Agence renforcée.....	56
5.1.3 Le groupe de travail grossesse doit être sollicité sur des sujets de fond	57
5.1.4 La commission de suivi du rapport bénéfice/risque doit être sollicitée en amont des prises de position de l'Agence.....	58
5.2 La mise en place de procédures de travail et d'une organisation par processus n'a pas permis dans les faits de sécuriser la surveillance des médicaments	59
5.2.1 La mise en place effective d'un système de management permettant de sécuriser le processus de pharmacovigilance n'a pas fait partie jusqu'en 2015 des priorités des directeurs généraux qui se sont succédés.....	59

5.2.2 L'audit du système de management de la qualité effectué en 2015 confirme ces faiblesses.....	60
5.2.3 Les faiblesses du système de management entravent une surveillance efficace des médicaments.....	61
5.3 La certification ISO 9001 fait enfin partie des priorités du directeur général nommé en septembre 2014.....	62
5.4 Les positions de la HAS peuvent différer de celles de l'ANSM en ce qui concerne les conditions de prescription.....	64
5.4.1 Les conditions de remboursement des médicaments sont susceptibles d'orienter leur usage 64	
5.4.2 Les positions de la HAS et de l'ANSM divergent parfois en ce qui concerne les conditions de prescription.....	65
5.5 La stratégie en matière de pharmaco-épidémiologie doit être plus explicite.....	66
5.5.1 Les registres des malformations congénitales doivent être pleinement intégrés dans la pharmacovigilance	66
5.5.2 Les bases de données dédiées à l'évaluation des risques des médicaments pour la femme enceinte et le fœtus disposent d'un fort potentiel en la matière	66
5.5.3 La collaboration entre la CNAMTS et l'ANSM pour l'exploitation des bases SNIRAM-PMSI à propos du valproate en est une illustration.....	67
5.5.4 Le financement peut et doit être assuré de façon pluriannuelle.....	67
5.5.5 Le centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) doit être soutenu	67
5.6 L'État doit définir les principes directeurs en matière de pharmacovigilance.....	67
6 CONCLUSION	69
RECOMMANDATIONS DE LA MISSION.....	71
LETTRE DE MISSION.....	73
LISTE DES PERSONNES RENCONTREES.....	75
ANNEXES :	77
ANNEXE 1 : BIBLIOGRAPHIE ET RESUMES DES PRINCIPALES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES	79
ANNEXE 2 : CHRONOLOGIE DES DECISIONS ADMINISTRATIVES RELATIVES AUX PRINCIPALES SPECIALITES CONTENANT DU VALPROATE DE SODIUM.....	139
ANNEXE 3 : TABLEAU COMPARATIF DE L'EVOLUTION DES RCP ET NOTICES.....	155
ANNEXE 4 : CADRE JURIDIQUE DE L'INFORMATION DES PATIENTS ET DES PRESCRIPTEURS	187
PIECES JOINTES	199
PIECE JOINTE N° 1 : ENQUETE DE FAISABILITE D'UNE ETUDE FRANÇAISE A PARTIR DU SNIIRAM/PMSI SUR L'EXPOSITION AU VALPROATE ET SES CONSEQUENCES SANITAIRES	201
PIECE JOINTE N° 2 : ASPECTS METHODOLOGIQUES DE L'EVALUATION DES MEDICAMENTS DANS L'ESPECE HUMAINE – ARTICLE DE SYNTHESE – E. ELEFANT	231
PIECE JOINTE N°3 : ETUDE DU REGISTRE DES MALFORMATIONS CONGENITALES DE RHONE-ALPES – REMERA – EMMANUELLE AMAR	243

PIECE JOINTE N°4 : NOTE DE PRESENTATION DU CENTRE DE REFERENCE SUR LES AFFECTIONS TERATOGENES (CRAT)	259
PIECE JOINTE N°5 : COMPARATIF DES NOTICES ET RCP DES PAYS DE L'UNION EUROPEENNE EN OCTOBRE 2013.....	263
PIECE JOINTE N°6 : DOSSIER EFEMERIS.....	341
REPONSE DE L'ANSM	361

RAPPORT

INTRODUCTION

Le valproate de sodium³, dénomination commune internationale de Dépakine[®], est commercialisé depuis 1967. Le rapport bénéfice / risque de la molécule, comparé aux traitements existants, l'a rapidement positionné comme un traitement de première intention de l'épilepsie idiopathique généralisée, voire d'autres formes d'épilepsie⁴.

La commercialisation de spécialités contenant ou générant des sels de valproate (Dépakote[®], Dépakine[®]) pour traiter les troubles bipolaires, a contribué à un élargissement de leur diffusion. Dans d'autres pays⁵, ces molécules peuvent être également autorisées pour prévenir les crises de migraines, indication non retenue en France.

L'évolution des connaissances sur les effets secondaires des sels de valproate (VPA) issues des dispositifs de pharmacovigilance et l'apparition de nouvelles molécules, offrant autant d'alternatives thérapeutiques, vient compléter régulièrement les informations permettant de réévaluer la balance bénéfices/risques du traitement. Dans ce cadre, le 7 octobre 2013, l'agence européenne du médicament (EMA) engage une procédure de réévaluation du rapport bénéfice / risque des sels de valproate. Celle-ci aboutit le 17 novembre 2014 à de nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés (Dépakine[®], Dépakote[®], Dépakine[®], Micropakine[®] et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse, appliquées par l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) en 2015⁶.

L'enquête confiée à l'IGAS a pour objectif, aux termes de la lettre de mission en date du 22 juin 2015, de « reconstituer la succession des événements et des choix concernant ces spécialités afin d'analyser les mécanismes de prise de décision en tenant compte de l'évolution des connaissances scientifiques, des éléments issus de la pharmacovigilance, des décisions intervenues dans d'autres pays, notamment européens, et des conditions d'utilisation de ce médicaments. La mission devra s'attacher plus spécifiquement aux informations destinées aux prescripteurs et aux patients ».

Rapport bénéfices / risques : une nécessaire réévaluation permanente

Un médicament est une substance active et les conséquences de son action sur l'organisme ne sont jamais exclusivement bénéfiques. Elles s'accompagnent d'effets indésirables, plus ou moins sévères ou fréquents.

Les bénéfices sont perceptibles par les patients (diminution d'un risque de mort prématurée, d'un handicap, de l'intensité des symptômes, raccourcissement de durée de la maladie). Les risques sont hypothétiques et se manifestent avec une gravité qui va de la simple gêne à la mise en danger, selon une fréquence qui demande parfois beaucoup de temps avant de pouvoir être justement évaluée.

³ L'effet antiépileptique de l'acide valproïque que l'on appelait initialement dipropylacétique acide ou DPA a été découvert au début des années 1960 à l'Ecole de Médecine et Pharmacie de Grenoble. Le hasard a joué un rôle essentiel dans cette découverte : en effet l'acide valproïque, produit liquide, était le solvant utilisé dans le laboratoire pour solubiliser les molécules supposées actives et par ailleurs difficiles à solubiliser. Dans le cas présent c'était le solvant qui était actif. Cf. *Thérapie*, 1963, XVIII, 435-438.

⁴ Dans la pratique thérapeutique usuelle, sinon dans l'AMM.

⁵ Le valproate de sodium était indiqué pour le traitement des migraines aux Etats-Unis jusqu'en 2013. Cf. la communication de la *Food and drug administration* (FDA) du 5 juin 2013

(<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm350684.htm>). Avant l'arbitrage européen rendu en octobre 2014, c'était également le cas dans cinq pays européens (Autriche, Hongrie, Lituanie, Roumanie, Bulgarie).

⁶ Le 17 avril 2015 en ce qui concerne le résumé des caractéristiques du produit et la notice.

Pour être commercialisé, un médicament doit faire l'objet d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) fondée sur la détermination d'un rapport bénéfice / risque favorable⁷⁸. Ce rapport est particulièrement étudié lors de la phase III des essais cliniques⁹. A ce stade, l'objectif est de savoir :

- si le risque lié aux effets indésirables est acceptable compte tenu de la maladie traitée ;
- si les effets indésirables ne contrebalancent pas la totalité du bénéfice apporté par le médicament.

Bien que réalisés auprès de milliers de malades, les résultats des tests effectués pour évaluer le rapport bénéfice / risque d'un nouveau médicament ne peuvent pas être considérés comme exhaustifs. Des caractéristiques propres au patient augmentent certains risques. L'âge, une grossesse, les troubles de santé actuels ou passés, les traitements actuels ou passés et leurs effets, la facilité ou la difficulté d'administration d'un médicament, la coopération du patient, de son entourage, sont autant de facteurs qui entrent en ligne de compte. La présence ou non d'alternatives thérapeutiques présentant des risques différents intervient également dans l'évaluation du rapport entre les bénéfices attendus et les risques potentiels. Le rapport bénéfices / risques est donc plus ou moins acceptable en fonction de la pathologie, des caractéristiques de la personne traitée et des alternatives thérapeutiques disponibles.

Certains effets indésirables non détectés au stade des essais cliniques n'apparaissent ainsi qu'après la mise sur le marché, lorsqu'une population beaucoup plus large de patients est concernée. La balance bénéfices /risques d'une intervention n'est donc pas figée. Sa réévaluation, en tenant compte de l'évolution des connaissances, de l'apparition de nouvelles modalités thérapeutiques et de la situation du patient, permet la remise en question périodique des décisions prises, dans l'intérêt des patients¹⁰. C'est la raison d'être des dispositifs de pharmacovigilance¹¹.

Après avoir brièvement exposé des éléments généraux sur l'usage des spécialités apparentées aux sels de valproate (1), le rapport fait l'historique de l'évolution des connaissances scientifiques concernant les effets de l'exposition du fœtus aux sels de valproate (2), reconstitue la chronologie des décisions des autorités sanitaires, en particulier en matière d'information des prescripteurs et des patients (3), avant d'évaluer les mesures de minimisation des risques actées, au niveau européen, en octobre 2014 (4). Enfin, suite à l'enquête relève plus généralement certaines faiblesses du système de pharmacovigilance et formule des recommandations (5).

⁷ « L'agence [ANSM] procède à l'évaluation des bénéfices et des risques liés à l'utilisation des produits à finalité sanitaire destinés à l'homme et des produits à finalité cosmétique. Elle surveille le risque lié à ces produits et effectue des réévaluations des bénéfices et des risques » (Article L. 5311-1 du CSP).

⁸ « Toute personne a, compte tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions que celui-ci requiert, le droit de recevoir les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées. Les actes de prévention, d'investigation ou de soins ne doivent pas, en l'état des connaissances médicales, lui faire courir de risques disproportionnés par rapport au bénéfice escompté » (Article L. 1110-5 du CSP).

⁹ Avant commercialisation, un médicament subit une série de tests chez l'homme, segmentée en quatre phases :

- La phase I consiste à évaluer la tolérance et l'absence d'effets indésirables chez des sujets le plus souvent volontaires sains, et indemnisés pour cela.
- La phase II ou « étude pilote » consiste à déterminer la dose optimale du médicament et ses éventuels effets indésirables chez des malades (souvent moins de 500).
- La phase III ou « étude pivot » est l'étude comparative d'efficacité proprement dite. Elle compare le traitement soit à un placebo, soit à un traitement de référence. Les groupes sont de taille importante, souvent plusieurs milliers de participants.
- La phase IV (ou « post-marketing ») est le suivi à long terme d'un traitement alors que celui-ci est autorisé sur le marché. Elle doit permettre de dépister des effets secondaires rares ou des complications tardives. Cette phase est à la charge des laboratoires.

¹⁰ « Déterminer la balance bénéfices-risques d'une intervention : pour chaque patient ». Prescrire 2014 ; 34 (367) : 381-385.

¹¹ Décrits aux articles R. 5121-150 et suivants du code de la santé publique.

1 LE VALPROATE DE SODIUM OCCUPE UNE PLACE MAJEURE DANS L'ARSENAL THERAPEUTIQUE DES NEUROLOGUES ET DES PSYCHIATRES

L'acide valproïque fait partie de la liste des médicaments essentiels définie par l'Organisation mondiale de la santé¹². L'acide valproïque, ainsi que ses sels, principalement le valproate de sodium, sont des médicaments antiépileptiques (anticonvulsivants), thymorégulateurs et calmants.

Le principe actif, le valproate de sodium, est présent, soit directement, soit sous forme de précurseur¹³ dans les spécialités regroupées sous le terme générique de « valproate » et commercialisées sous diverses appellations, principalement :

- Dépakine[®], dénomination commune internationale (DCI) : valproate de sodium ;
- Micropakine[®], DCI : acide valproïque et valproate de sodium ;
- Dépamide[®], DCI : valpromide ;
- Dépakote[®], DCI : divalproate de sodium.

Les deux premières spécialités ont obtenu l'AMM pour le traitement de l'épilepsie (les molécules, dont la forme princeps est commercialisée par Sanofi-Aventis, sont également distribuées sous forme de produits génériques¹⁴), les deux suivantes sont autorisées pour le traitement des troubles bipolaires.

1.1 Le valproate de sodium demeure un médicament de référence pour le traitement de l'épilepsie

1.1.1 L'épilepsie est une maladie fréquente et survenant précocement

« L'épilepsie se caractérise par la répétition chronique de crises épileptiques spontanées. La classification des épilepsies est extrêmement complexe, et seul un spécialiste peut appréhender l'ensemble du spectre des épilepsies et poser le diagnostic précis. Les différentes formes d'épilepsies affectent aujourd'hui environ 500 000 patients en France. Débutant préférentiellement soit dans l'enfance, soit chez l'adulte âgé (courbe d'incidence en U, autour de 120 pour 100 000 par an dans les deux tranches d'âge), elle constitue la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune. »¹⁵

Une étude menée par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS), à partir des données du régime général en France métropolitaine du dernier trimestre 2000, estimait que « la prévalence de la population traitée en France par médicaments antiépileptiques est comprise entre 8,2 ‰ (hypothèse basse) et 10,8 ‰ (hypothèse haute), soit environ 340 000 à 450 000 patients traités, pour le régime général. La prévalence augmente avec l'âge »¹⁶.

¹² Liste mise à jour en avril 2013.

¹³ Un médicament précurseur est un composé inactif dont le métabolisme produit un principe actif (Dépamide[®] est un précurseur de l'acide valproïque).

¹⁴ Arrow, Biogaran, GNR, Mylan, Ratiopharm, Sandoz, Teva, Zentiva.

¹⁵ Guide : *Affection de longue durée : Épilepsie grave*. Haute Autorité de Santé – Juillet 2007.

¹⁶ Karsenty D. Bourdel H et al. La population traitée par médicaments antiépileptiques en France métropolitaine en 2000 : les données du régime général de l'Assurance maladie. *Revue médicale de l'assurance maladie*. 2005 ; 36 ; 123-132.

1.1.2 Le traitement de cette maladie peut présenter des difficultés

Le traitement de l'épilepsie est différencié en fonction des formes que prend la maladie et de son étiologie lorsqu'elle est connue : traitement médicamenteux (20 à 30% des formes d'épilepsie sont encore aujourd'hui pharmaco-résistantes), chirurgical parfois, sous forme d'électrostimulation du nerf vague ou, plus rarement, de régime cétogène¹⁷.

Les traitements médicamenteux, très majoritaires, ont évolué depuis 1912, date d'apparition du Gardéna[®] (phénobarbital), premier traitement efficace de la maladie bien qu'associé à des effets secondaires parfois invalidants¹⁸. Le Dihydan[®] (phénytoïne) apparaît quant à lui en 1939. Dans les années 60, la Dépakine[®] (valproate de sodium) et le Tegretol[®] (carbamazépine) représentent un progrès important en termes de tolérance et d'efficacité. Les années 90 voient l'éventail thérapeutique s'élargir avec la commercialisation du Lamictal[®] (lamotrigine), du Neurontin[®] (gabapentine) et de l'Epitomax[®] (topiramate). Aujourd'hui, 23 molécules sont à disposition des épileptologues.

1.1.3 Il s'agit d'une maladie potentiellement dangereuse

L'épilepsie confère deux à trois fois plus de risques de décès prématuré par rapport au reste de la population. En 2011, la base de données INSERM « CépiDc » recense 1071 décès pour lesquels l'épilepsie est retenue comme la cause principale¹⁹. De nombreuses études sur la mortalité chez les patients atteints d'épilepsie, réalisées au cours des dernières décennies, ont montré, d'une manière indiscutable, qu'il existe un risque de mortalité supérieur à celui de la population générale, tout particulièrement en cas d'épilepsie sévère²⁰.

L'évolution la plus redoutée est l'état de mal épileptique qui se manifeste par des crises très longues (plus d'une demi-heure) ou très rapprochées (sans reprise de conscience) pouvant aboutir à des lésions neurologiques et mettant en jeu le pronostic vital.

Les morts soudaines inattendues dans l'épilepsie (SUDEP pour *Sudden unexpected death in epilepsy*) représentent une des causes les plus fréquentes de décès brutal non accidentel chez l'adulte jeune. L'origine des SUDEP reste méconnue car survenant en général la nuit en l'absence de témoins.

Une étude parue en 2014²¹ montre que les SUDEP, survenues chez 13 978 femmes enceintes souffrant d'épilepsie, apparaissent comme un risque significatif. D'après les auteurs, les facteurs responsables de cette augmentation du risque de SUDEP pendant la grossesse sont principalement la réduction des doses du fait de la tératogénicité des traitements et l'augmentation de la « clearance »²² des médicaments (Nashef et al. *Neurology and pregnancy*, 2012 ; Reisinger et al. 2013).

C'est ce risque qui motive les alertes déconseillant tout arrêt brutal d'un traitement antiépileptique chez la femme enceinte.

¹⁷ Il s'agit d'un régime à très basse teneur en glucides.

¹⁸ Les effets sur la vigilance sont souvent importants et incompatibles avec une activité professionnelle.

¹⁹ Requête sur la base de données en ligne. (Consultée le 12/10/2015). <http://www.cephdc.inserm.fr/cgi-bin/broker.exe>

²⁰ Marie-Christine Picot, Pierre Jallon. 2007. Epilepsie : 19 : 3 - Épilepsie et mortalité. (Consulté le 12/10/2015) http://www.jle.com/fr/revues/epi/e-docs/epilepsie_et_mortalite_275781/article.phtml?tab=texte

²¹ Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia* 2014 ; 55(7) : e72-4

²² la « clearance » signifie que l'élimination du produit par l'organisme est accélérée.

1.1.4 La survenue d'une grossesse doit faire l'objet d'une attention particulière

Dans la population générale, environ 2 à 3% des enfants naissent avec une malformation. Un produit tératogène²³ augmente cette fréquence globale, ou seulement celle d'un type spécifique de malformations.

C'est au cours de la période embryonnaire (dite d'organogenèse) que les risques d'atteinte morphologique (i.e. tératogène) sont les plus importants : du 13ème au 56ème jour après la conception. Pendant cette période, tous les organes sont constitués selon un calendrier précis. Un médicament (ou tout autre agent exogène) ne peut plus interférer avec la mise en place d'un organe si celle-ci a déjà eu lieu. Par exemple, un médicament responsable d'anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) sera sans conséquence, de ce point de vue, s'il est administré après la fermeture du tube neural (29ème jour post-conceptionnel). De même le risque d'AFTN ne sera pas augmenté par rapport à celui de la population générale si l'exposition au médicament, en tenant compte de sa demi-vie d'élimination, a été arrêtée avant le début de l'organogenèse du système nerveux central (15ème jour post-conceptionnel).

Source : Le CRAT. Médicaments et grossesse. [En ligne] (Page consultée le 13/10/2015) http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=24

A la différence de la plupart des autres organes, le système nerveux central (le cerveau) est sensible aux tératogènes jusqu'à la fin de la grossesse (et même après la naissance) avec des anomalies morphologiques possibles jusqu'à 16 semaines puis des fœtopathies à type de retards neurodéveloppementaux.

On sait ainsi aujourd'hui que les enfants exposés *in utero* au valproate de sodium ont un risque significativement majoré de malformations congénitales et d'altération de leurs capacités cognitives et comportementales.

Une grossesse est un événement qui doit conduire à réévaluer le rapport bénéfices / risques du traitement d'une maladie complexe. S'il est démontré que le valproate augmente le risque de malformation à la naissance, doivent également être pris en compte le fait qu'il n'y a pas toujours d'alternative thérapeutique à la Dépakine® dans certains cas d'épilepsie et qu'il existe des risques liés à ce que les épiléptologues appellent un « *switch* » (changement de traitement). Changer de traitement 3 à 5 fois au cours des 12 derniers mois multiplie ainsi par 6 le risque de SUDEP¹⁷. Il apparaît donc que la stratégie thérapeutique ne peut se limiter à une simple éviction d'un traitement de l'épilepsie par valproate de sodium.

Une évaluation éclairée de la balance bénéfices / risques doit permettre d'adopter une attitude adaptée à chaque situation pour que le bénéfice maternel soit maintenu avec un risque minimum pour l'embryon.

²³ Une substance dite tératogène est susceptible de provoquer des malformations chez les enfants dont la mère a été traitée pendant la grossesse.

1.2 Le valproate de sodium est largement prescrit pour le traitement des troubles bipolaires

1.2.1 La prévalence des troubles bipolaires est estimée à 1% de la population générale

« Le trouble bipolaire est une pathologie fréquente avec une prévalence estimée dans la population générale de 1 %. Il s'agit d'un trouble récurrent de l'humeur alternant des phases d'expansions de l'humeur avec une augmentation de l'énergie et des activités (manie ou hypomanie), et des baisses de l'humeur (dépression), avec des intervalles libres plus ou moins longs. Dénommé par le passé psychose maniaco-dépressive, le trouble bipolaire recouvre une définition plus large de troubles de l'humeur qui sont parfois accompagnés ou non par des symptômes psychotiques »²⁴.

L'impact familial, social et professionnel, des troubles bipolaires est majeur. Ces difficultés portent sur :

- les relations familiales ;
- l'insertion professionnelle ;
- les relations interpersonnelles, en particulier avec les proches et en société.

Non correctement prise en charge, cette pathologie peut se compliquer :

- d'une évolution plus sévère des troubles avec l'apparition de cycles rapides (plus de quatre épisodes par an) et l'apparition de troubles associés tant psychiatriques (abus, dépendance à l'alcool et aux substances psychoactives illicites, troubles anxieux) que somatiques (troubles cardiovasculaires, diabète, etc.) ;
- de tentatives de suicide, parfois réussies (15 % des patients ayant un trouble bipolaire décèdent par suicide) ;
- d'actes illégaux liés à la désinhibition psycho-comportementale survenant au cours de certains épisodes bipolaires ;
- d'une désinsertion familiale, professionnelle et sociale.

L'ensemble de ces risques nécessite une prise en charge précoce et adaptée pouvant aller jusqu'à l'hospitalisation sans le consentement du patient.

²⁴ Guide médecin – ALD 23 – Troubles bipolaires – Haute Autorité de Santé – Mai 2009.

1.2.2 Le traitement des épisodes maniaques repose en première intention sur le valproate de sodium en alternative aux thymorégulateurs (lithium)

« Les propriétés thymorégulatrices du valproate de sodium furent mises en évidence par l'équipe des psychiatres français P.A. Lambert et G. Carraz dès 1964, mais la molécule demeura longtemps prescrite hors AMM en psychiatrie, étant indiquée seulement comme antiépileptique²⁵ ». Depuis 1977, des spécialités à base de valproate (Dépamide® puis Depakote® à compter de 2000) sont commercialisés avec des AMM spécifiques à la psychiatrie, et l'indication suivante : « Traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication au lithium. La poursuite du traitement après l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au divalproate/valpromide lors de l'épisode aigu ».

L'intérêt de ces médicaments est justifié par les limites et contre-indications du traitement thymorégulateur de référence qu'est le lithium (inefficace ou mal toléré chez plus d'un tiers des patients souffrant de troubles de l'humeur). Ils bénéficient d'une bonne tolérance et la HAS les recommande en cas d'intolérance au lithium, dans le traitement des épisodes sévères maniaques ou mixtes (les préconisations de la HAS ne sont pas totalement alignées, en ce qui concerne les épisodes mixtes, avec l'AMM octroyée par l'ANSM).

En pratique, le divalproate peut aussi être prescrit au long terme, en prophylaxie, au même titre que le lithium avec lequel il peut d'ailleurs être associé.

L'acide valproïque étant considéré comme le plus tératogène des anticonvulsivants et des thymorégulateurs, la HAS, en 2009, dans le guide précité, alerte explicitement les prescripteurs et renvoie sur le site du centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) et sur le site de l'AFSSAPS (l'ANSM depuis 2012).

1.3 La prescription du valproate hors AMM semble largement répandue

Le valproate de sodium est également prescrit hors AMM (voir tableau 4) pour prévenir les crises de migraines, pour traiter des névralgies, des douleurs cancéreuses...

Le code de la santé publique confère à cette pratique une base légale tout en encadrant les contours dans un souci de protection des patients (cf. l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique). Une prescription hors AMM est autorisée si :

- il n'existe pas d'alternative médicamenteuse bénéficiant d'une AMM ou d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) ;
- il existe toutefois une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) établie par l'ANSM.

Dans la négative, le prescripteur doit justifier que :

- le traitement est reconnu comme efficace et non dangereux par la communauté médicale et la littérature scientifiques,
- son indication est « indispensable » au regard de l'état du patient, de sa demande et des connaissances scientifiques du moment ;

²⁵ Le moniteur des Pharmaciens <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-hospitalier/article/n-179/normothymiques-l-eclatement-des-frontieres.html>, 2005. Consulté le 9/10/2016.

Le prescripteur informe le patient de l'absence d'AMM pour cette prescription, de l'absence d'alternatives thérapeutiques, des bénéfices attendus et des risques ou contraintes du médicament, mais aussi des conditions de prise en charge par l'assurance maladie²⁶. L'ordonnance comporte la mention spécifique : « Prescription hors autorisation de mise sur le marché » ou, le cas échéant, « Prescription sous recommandation temporaire d'utilisation ». La prescription est inscrite et motivée dans le dossier médical du patient.

1.4 Les pratiques de prescription du valproate ont sensiblement évolué en France ces dernières années

La direction générale de la santé (DGS) a demandé en juin 2015 à l'ANSM et l'assurance maladie une étude, à partir des bases SNIRAM/PMSI, sur l'exposition au valproate et ses conséquences sanitaires. Une étude faisabilité a été immédiatement engagée et ses résultats ont été communiqués à la mission en novembre 2015²⁷. Si la réponse à certaines questions telles que « Combien d'enfants nés vivants ont été exposés au valproate » ne sera connue qu'en mai 2016²⁸ et seulement pour les enfants nés à partir de 2011, nous disposons à ce jour de chiffres sur les évolutions en matière de prescriptions des sels de valproate avec un focus sur la population des femmes de 15 à 49 ans.

« Au sein des personnes traitées par valproate de sodium l'effectif des 15-49 ans a baissé tant chez les hommes que chez les femmes. Cependant cette diminution est beaucoup plus forte chez les femmes en âge de procréer (15-49 ans) avec un effectif diminué de 25% en 8 années (125 000 à 93 000), contre une baisse limitée à 15% chez l'homme (128 000 à 109 000). Ainsi dans la population traitée par valproate la part des femmes en âge de procréer est passée de 24,1% en 2006 à 19,4% en 2014 ».

Les auteurs font le constat que « chez les femmes en âge de procréer la baisse annuelle du nombre d'utilisatrices a plus concerné les produits ayant l'AMM pour épilepsie (57 000 à 38 000) que ceux pour pathologies psychiatriques (68 000 à 56 000). L'analyse de la pyramide des âges montre que plus de 10 000 femmes de la tranche quinquennale de 30-34 ans ont eu des remboursements d'acide valproïque ou dérivés en 2014. Cette tranche d'âge intègre l'âge moyen des femmes (30,3 ans) lors de l'accouchement tous rangs de naissance confondus. Le *sex-ratio* (femme/homme) est le plus faible dans la tranche d'âge 20-34 ans ».

Aujourd'hui, la majorité des prescriptions de valproate est motivée par des indications psychiatriques.

²⁶ Un médicament prescrit explicitement hors AMM n'est pas remboursé par l'assurance maladie.

²⁷ Cf. pièce jointe.

²⁸ D'autres réponses seront disponibles plus tardivement (octobre 2016) pour des questions telles que : Combien d'enfants nés vivants exposés au valproate durant la grossesse ont présenté des malformations congénitales ?

Tableau 1 : Evolution du nombre de femmes en âge de procréer ayant eu au moins un remboursement de valproate de sodium (toute indication et par indication selon l'AMM de la spécialité) – Période 2006-2014²⁹

Année	femmes de 15-49 ans sous valproate	dont AMM épilepsie			dont AMM troubles bipolaires
		Total	Princeps	Génériques	
2006*	124 750	57 376	50 406	27 570	68 335
2007*	122 382	55 077	41 727	33 317	68 335
2008*	119 599	52 823	35 489	32 606	67 749
2009*	111 286	48 661	33 578	26 926	63 492
2010	109 199	46 547	32 911	24 872	63 518
2011	105 666	44 360	32 921	21 040	62 228
2012	101 934	42 264	32 314	19 658	60 518
2013	97 221	40 094	30 563	17 188	58 011
2014	93 138	37 830	29 798	14 439	56 125

* Extrapolation tous régimes

Source : Etude de faisabilité ANSM- AM d'après les données SNIIRAM

1.5 Il existe de fortes divergences de pratiques de prescription entre les pays de l'Union européenne

Les données présentées par Sanofi aux évaluateurs du comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA sont issues du traitement par la société IMS Health de 7,6 millions d'ordonnances émises au cours du dernier trimestre de 2010 jusqu'à 2012 dans 5 états membres.

Ce recueil de données, conçu à des fins commerciales, est entaché de nombreux biais. L'un des principaux réside dans le codage des pathologies par les médecins, codage sujet à précaution lors de pathologies par nature évolutives type « troubles bipolaires ». Il s'agit donc de données permettant d'approcher des volumes de produits délivrés, de suivre l'évolution de ces volumes mais pas d'avoir une idée très précise de leurs indications, le codage, par construction, n'étant pas aligné sur les catégories réglementaires présentes au RCP.

Selon les pays, entre 14,7% et 26,6% des prescriptions enregistrées dans la période s'adressent à des femmes en âge de procréer.

Dans quatre pays européens (Royaume Unis, Allemagne, Espagne et Italie), les spécialités ayant le valproate pour principe actif ont été principalement prescrits pour l'épilepsie, avec des taux chez les patients de sexe féminin âgés de 15 - 49 ans de 2010 à 2012 très variables (de 41,9% au Royaume-Uni, 71,1% en Allemagne, 48,2% en Italie et 43,3% en Espagne) entre les pays traduisant des divergences de pratiques.

²⁹ Note de lecture : en 2006, 124 750 femmes de 15 à 49 ans prenaient du valproate de sodium. 57 376 ont obtenu *au moins* un remboursement au titre de l'épilepsie, 68 355 un remboursement au titre des troubles bipolaires. Parmi les consommatrices de valproate de sodium souffrant d'épilepsie, 50 406 ont eu au moins un remboursement de princeps, 27 570 un remboursement de générique.

Pour les données françaises, les 40% de prescriptions hospitalières ne sont pas recensées, ce qui explique probablement le chiffre surprenant de 3,9% des prescriptions pour épilepsie. Autre facteur de divergence : les chiffres de la CNAMTS ne prennent pas en compte les prescriptions explicitement hors AMM, celles-ci ne donnant pas lieu à remboursement.

Tableau 2 : Nombre de prescriptions en milliers dans la population totale et taux de prescriptions par indication chez la femme et chez l'homme âgés de 15 à 49 ans, par pays.

	UK	France	Germany	Spain	Italy
Number of thousands of prescriptions in the whole population					
	2 298	2 124	177	1 111	1 882
Rates of prescriptions in female patients aged 15-49 years (compared to the whole population)					
	20.2%	24.5%	14.7%	18.5%	26.6%
Rates of prescriptions by indication in female patients aged 15-49 years (total = 100%)					
Epilepsy	41.9%	3.9%	71.1%	43.3%	48.2%
Bipolar disorder	18.8%	63.1%	0.6%	31.0%	16.4%
Migraine	0.7%	0.4%	0.4%	0.8%	0.3%
Other*	38.6%	32.7%	27.9%	24.9%	35.1%
Rates of prescriptions in male patients aged 15-49 years (compared to the whole population)					
	22.2%	18.1%	18.8%	20.8%	30.2%
Rates of prescriptions in male patients aged 15-49 years (total = 100%)					
Epilepsy	54.5%	8.4%	58.1%	55.2%	39.2%
Bipolar disorders	9.0%	55.5%	1.4%	14.6%	16.1%
Migraine	0.1%	0.0%	0.0%	0.0%	0.3%
Other	36.4%	36.1%	40.5%	30.2%	44.4%

Source : Evaluation des rapporteurs au PRAC, avril 2014

Tableau 3 : Estimation du nombre d'années de traitement par pays et par indication chez les femmes âgées de 15-49 ans, de 2010 à 2012.

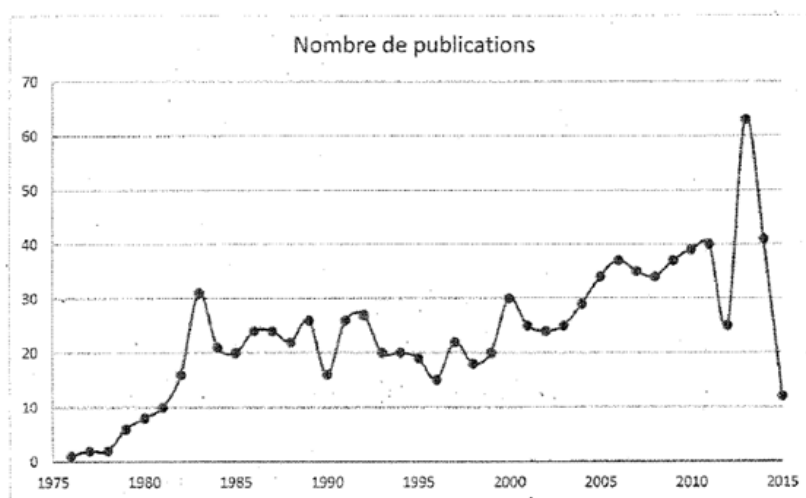
	From 2010 to 2012				
MSs	Epilepsy	Bipolar disorders	Migraine	Other	Total
UK	42 409 (43.7%)	17 232 (17.7%)	740 (0.8%)	36 745 (37.8%)	97 125
France	7 432 (4.8%)	98 286 (63.1%)	402 (0.3%)	49 650 (31.9%)	155 770
Germany	19 410 (70.7%)	120 (0.4%)	348 (1.3%)	7 566 (27.6%)	27 444
Italy	46 222 (46.4%)	17 481 (17.5%)	204 (0.2%)	35 716 (35.9%)	99 623
Spain	21 545 (42.9%)	15 877 (31.6%)	352 (0.7%)	12 455 (24.8%)	50 229
Total	137 018 (31.9%)	148 995 (34.6%)	2 046 (0.5%)	142 132 (33.0%)	430 191

Source : Evaluation des rapporteurs au PRAC, avril 2014

2 QUATRE DECENNIES D'USAGE ONT PERMIS UNE CONNAISSANCE ACCRUE DES EFFETS DU VALPROATE DE SODIUM SUR LE FŒTUS

La veille documentaire et l'analyse de la littérature scientifique sont des modalités importantes de la pharmacovigilance. A titre d'illustration, une interrogation de la base de données « Medline » sur les mots clés « Grossesse » et « acide valproïque » montre 934 références et révèle une augmentation très significative des publications au début des années 80 et à partir de 2005 (entre 30 et 40 par an) avec un pic à 60 en 2013, probablement en lien avec la diffusion de nouvelles connaissances.

Graphique 1 : Nombre de publications par année suite à une requête de la base de données bibliographique « Medline » sur mots clés : Grossesse » et « Acide valproïque »



Source : Centre Midi-Pyrénées de pharmacovigilance (CRPV)

Trois types d'études permettent de répondre à des problématiques différentes :

- Les études descriptives : il s'agit, par exemple, d'une étude qui décrit le syndrome des enfants exposés au valproate. Ce type d'étude rapporte des séries de cas et de résultats d'études transversales.
- Les études analytiques, ou explicatives, qui cherchent à établir le lien entre un facteur de risque et une manifestation clinique. Il s'agit par exemple d'un article mettant en lien l'exposition *in utero* au valproate et les malformations congénitales. On retrouve ici les études prospectives de cohorte « patients exposés et non exposés » et les études rétrospectives dites de « cas-témoins ».
- Les études évaluatives, qui cherchent à déterminer l'intervention ou le traitement le plus efficace parmi plusieurs stratégies. C'est le domaine des essais cliniques dont le modèle le plus fiable est l'essai contrôlé randomisé.

Dans les deux premiers cas, il s'agit d'études observationnelles, dans le troisième, d'études interventionnelles³⁰.

³⁰ Pour préciser le sens des termes employés, la mission renvoie à l'ouvrage « *L'épidémiologie sans peine* » de Marcel Goldberg aux éditions Frison-Roche.

2.1 La reconstitution de la chronologie des connaissances s'appuie nécessairement sur une hiérarchisation des publications scientifiques

2.1.1 La valeur probante des publications est à prendre en considération

La valeur probante des articles, indépendamment de leur facteur d'impact³¹, est liée à la méthode retenue pour l'étude du phénomène observé. En général, des études de cas ou des études transversales permettent de formuler des hypothèses qui demandent à être vérifiées ou infirmées par des études de type « cohorte » ou « cas-témoins ». Enfin, une « méta-analyse » de type « Cochrane », est considérée, sous réserve d'une méthodologie stricte, comme la plus probante.

« La collaboration Cochrane est une organisation à but non lucratif indépendante qui regroupe plus de 28 000 volontaires dans plus de 100 pays. Cette collaboration s'est formée à la suite d'un besoin d'organiser de manière systématique les informations concernant la recherche médicale. De telles informations consistent en des preuves scientifiques pour la prise de décision médicale, fondées sur des essais cliniques bien menés. Les preuves scientifiques sont nécessaires pour prendre des décisions de soin efficaces et pour mettre en lumière les domaines où les données sont insuffisantes et où plus de recherches sont nécessaires. La collaboration a pour but de regrouper des données scientifiquement validées de manière accessible et résumée. Elle conduit des revues systématiques (méta-analyses) d'essais randomisés contrôlés d'interventions en santé. Ces travaux sont publiés dans la bibliothèque Cochrane (en anglais : *Cochrane library*). La collaboration a noué des relations officielles avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en janvier 2011 en tant qu'organisation non gouvernementale. Elle a un siège à l'organisation mondiale de la santé pour y apporter des contributions.»³²

Tableau 4 : Avantages et inconvénients de chaque type d'études

Type d'étude	Design	Critère mesuré au départ	Critère mesuré à la fin	Principaux avantages	Principaux inconvénients
Transversale	Non longitudinale. Non comparative.	Exposition Événement	Non applicable	Rapide Coût faible	Ne permet que des hypothèses étiologiques. Pas de chronologie de l'exposition à l'événement
Série de cas	Non longitudinale. Non comparative.	Exposition Événement	Non applicable		Source de biais importante
Cohorte	Comparative (il existe un groupe de comparaison). Prospective.	Exposition	Événement	Faisable quand la randomisation n'est pas possible	Source de biais Suivi long Coût élevé

³¹ Un facteur d'impact (FI), (*impact factor*), est un calcul qui estime indirectement la visibilité d'une revue scientifique. Le FI d'une revue est le nombre moyen de citations de chaque article publié dans cette revue. Les FI sont utilisés par ailleurs comme critère pertinent d'évaluation par les tenants d'une évaluation *quantitative* de la recherche.

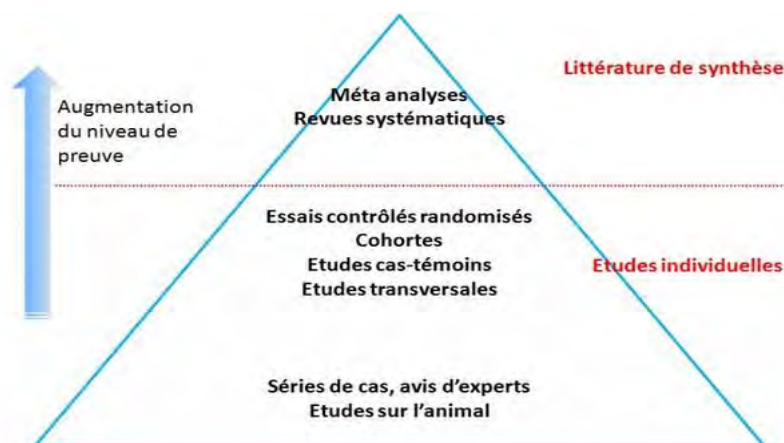
³² Wikipédia. Collaboration Cochrane [En ligne] (Page consultée le 12/10/2015)
https://fr.wikipedia.org/wiki/Collaboration_Cochrane

				Chronologie exposition /événement	
Cas témoins	Comparative Rétrospective.	Événement	Événement	Rapide Cout faible Maladies rares	Source de biais Pas de chronologie de l'exposition à l'événement
Essai contrôlé randomisé	Comparative. Prospective.	Événement (traitement évalué)	Événement (effet du traitement)	Minimise les biais (randomisation et double aveugle)	Faisabilité de la randomisation Généralisation des résultats à d'autres populations et transposition à la pratique (critères de sélection)
Revue systématique	Synthèse des études originales	Non applicable (NA)	Non applicable (NA)		Biais de publication Hétérogénéité trop importante

Source : Gordon Guyatt. *User's guides to the medical littérature*. JAMA. 2004

Le niveau de preuve d'une étude caractérise la capacité de l'étude à répondre à la question posée. Il existe des classifications des études en fonction de leur valeur probante. Une des classifications les plus courantes est la pyramide des preuves.

Schéma 1 : Pyramide de preuve des différentes études



Source : Centre Cochrane Français³³.

Pour rendre ses avis sur le service médical rendu d'un médicament, la HAS utilise une grille mettant en regard le niveau de preuve scientifique d'une étude avec la gradation de ses recommandations.

³³ Définir le meilleur type d'étude. [En ligne] (Page consultée le 12/10/2015)
<http://tutoriel.fr.cochrane.org/fr/d%C3%A9finir-le-meilleur-type-d%C3%A9tude>

Tableau 5 : Grade des recommandations

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature	Grade des recommandations
Niveau 1 - Essais comparatifs randomisés de forte puissance – Méta-analyse d’essais comparatifs randomisés - Analyse de décision basée sur des études bien menées	A Preuve scientifique établie
Niveau 2 - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohorte	B Présomption scientifique
Niveau 3 Études de cas-témoins	C Faible niveau de preuve scientifique
Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)	

Source : Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonnes pratiques - HAS – Avril 2013.

2.1.2 La réalisation d’études à forte valeur probante présente des exigences méthodologiques et un temps de réalisation élevés.

En l’état des connaissances, les effets tératogènes des médicaments antiépileptiques se manifestent sous forme de malformations congénitales³⁴, de retards psychomoteurs et de troubles du spectre de l’autisme (TSA). Susceptibles de causer des avortements spontanés, des décès in utero, des complications néonatales, présentes dès la naissance, les malformations congénitales sont source de handicaps de gravité variable, accessibles parfois à des traitements, comme les corrections chirurgicales d’anomalies morphologiques. Les retards psychomoteurs ont été décrits de longue date chez les enfants d’épileptiques traitées, sous la forme essentiellement de retards mentaux. Les TSA ne sont apparus dans la littérature que bien après.

³⁴ Les malformations congénitales sont dues à un trouble du développement du fœtus ou de l’embryon. Elles peuvent survenir naturellement (1% des naissances), mais il existe de nombreux facteurs susceptibles de les provoquer, notamment la consommation d’alcool, des facteurs environnementaux (pollution) et médicamenteux. Ces facteurs sont appelés facteurs tératogènes. L’influence des médicaments sur l’embryogenèse est connue depuis les années 1960 suite à l’affaire de la thalidomide, médicament prescrit chez les femmes enceintes entraînant une phocomélie chez le fœtus³. Depuis, les laboratoires pharmaceutiques doivent, pour obtenir leurs autorisations de mise sur le marché, obligatoirement présenter aux autorités de régulation du médicament un rapport sur la tératogénicité de leur produit.

De nombreux articles sur les antiépileptiques et la grossesse ont été publiés. Longtemps, l'absence de normalisation des protocoles d'études (critères d'inclusion des sujets, de choix des témoins, définition des critères de jugement, âge des enfants, mode de recueil des données, méthode d'analyse) a conduit à des résultats variés et discutés. Pour la majorité des premières publications, il s'agissait de cas isolés ou de séries d'effectifs faibles pour lesquels l'analyse statistique était peu contributive. Si ces observations permettaient d'émettre des hypothèses, elles ne permettaient pas de conclure à un lien de causalité entre exposition *in utero* et anomalies morphologiques et / ou du développement psychomoteur.

Progressivement, les modalités de suivi des femmes épileptiques et de leur descendance se sont organisées. Plusieurs méthodes ont été développées pour évaluer le potentiel tératogène des médicaments (E. Elefant, 2014)³⁵ et la multiplication dans les années 1990 de registres régionaux, nationaux ou internationaux de femmes enceintes épileptiques ou traitées par anticonvulsivants, incluant de façon prospective un grand nombre de patientes et utilisant des méthodologies relativement comparables et standardisées, est un apport majeur à la connaissance du risque dans ce domaine.

C'est ainsi que les effets de l'exposition *in utero* du fœtus aux anticonvulsivants se sont progressivement précisés, et que le strict cadre des malformations constatées à la naissance a été dépassé pour prendre en compte le devenir des enfants exposés. Il a souvent permis de passer du stade d'hypothèse à celui de quasi certitude pour certains risques.

La connaissance d'une discrimination relativement fine des effets et risques de chacune des molécules utilisées dans le traitement de l'épilepsie (sous réserve de disposer d'un recul suffisant sur leur usage,) est le résultat d'un processus long de plusieurs décennies. Les développements suivants ont pour objet d'en retracer les grandes étapes.

2.2 Les premières alertes sur le caractère tératogène des traitements antiépileptiques en général apparaissent au début des années 1980

Initialement, l'augmentation du risque de malformations congénitales était constatée pour les enfants nés de femmes épileptiques, sans que l'on puisse établir si la cause en était la maladie ou le traitement.

Les premiers cas évoquant le potentiel tératogène des anticonvulsivants ont été décrits par Meadow dans une lettre à la revue « The Lancet » en 1968. Suite à l'observation de six nourrissons porteurs de malformations à type de bec de lièvre, de fente palatine et d'autres anomalies, nés de mères épileptiques traitées par des associations d'antiépileptiques (phénytoïne, barbituriques, phénobarbital, troxidone), l'auteur émet l'hypothèse d'une relation avec les traitements. Il fait le parallèle avec les malformations observées dans les cas de carence en acide folique. « Cependant, avant de générer de l'anxiété à propos de médicaments utiles, il serait opportun de savoir si d'autres prescripteurs ont observé de telles associations avant d'inclure les antiépileptiques dans la liste des facteurs causant des becs de lièvre et des fentes palatines ».

Vers le milieu des années 1970, on estimait que le risque de malformation fœtale chez les nourrissons de mères prenant des antiépileptiques était environ deux fois supérieur à celui de la population générale (Spiedel, 1972 ; Smithells, 1976).

Des observations associent ensuite des syndromes polymalformatifs à l'exposition *in utero* à des antiépileptiques : c'est le cas avec le « fetal hydantoïne syndrome » (Hanson, 1975), puis avec l'observation d'un cas de malformation majeure chez un nourrisson né d'une femme traitée par valproate en monothérapie en 1980.

³⁵ Voir pièce jointe.

Une synthèse sur l'épilepsie et la grossesse, parue dans le *British Medical Journal* en octobre 1980, signale que les risques tératogènes liés aux antiépileptiques de type « dione », bien que rare, doivent conduire à les éviter. *A contrario*, il n'y a pas à ce moment de signalement de cas de malformation liés au valproate, bien qu'il soit tératogène chez l'animal : « Le risque tératogène des médicaments antiépileptiques semble faible et ne justifie pas de décourager le désir de grossesse d'une femme ou de changer un traitement qui contrôle l'épilepsie³⁶ ».

La même année, une étude rétrospective multicentrique fait le constat que les taux de fausses couches, d'enfants mort-nés ou atteints de malformation sont plus élevés chez les mères traitées que chez celles non traitées. On en conclut que les traitements associant plus de trois médicaments à forte dose sont susceptibles d'être responsables de ces taux anormalement élevés.

2.3 Le risque spécifique de malformations congénitales liées à l'exposition in utero au valproate de sodium se confirme progressivement à partir des années 1980

Suite à la description d'un cas de malformation congénitale qui évoque l'hypothèse de la responsabilité du valproate (Gomez, 1981) l'équipe du registre des malformations congénitales de la région Rhône-Alpes identifie une proportion anormale de cas de défaut de fermeture du tube neural (*spina bifida*) chez les enfants exposés *in utero* au valproate (Robert, 1982). En 1983, la publication des résultats dans le *Lancet* en 1982 est suivie d'une alerte du Centre pour le contrôle et la prévention des maladies d'Atlanta (*Center for disease control and prevention - CDC*), ce dernier décidant la création d'un registre des grossesses sous valproate.

« Avec ces nouvelles données, l'acide valproïque et le valproate de sodium doivent être considérés comme tératogènes. Le CDC a estimé que la femme enceinte aux États-Unis traitée avec ces médicaments aurait un risque de 1% à 2% d'avoir un enfant atteint de *spina bifida*. Ce risque est semblable au risque de récurrence de *spina bifida* lors de grossesses ultérieures. Les femmes exposées dans le premier trimestre devraient consulter leur médecin pour conseil prénatal. Une femme enceinte qui suit un traitement pour l'épilepsie ne devrait pas changer de médicament sans d'abord consulter son médecin »³⁷.

La même année, des constats identiques sont établis par d'autres responsables de registres en Italie (Mastroiacovo, 1983), au Royaume Uni.

En 1984, une équipe relève une association de malformations faciales chez les enfants exposés *in utero* au valproate, association nommée « *Fetal valproate syndrome* » (DiLiberti).

En juin 1986 (Linhout), la synthèse d'études de cohortes prospectives réunit un nombre de cas suffisant pour l'analyse statistique. Les résultats confirment que l'exposition au valproate de sodium durant le premier trimestre de la grossesse est associée à une augmentation significative du risque d'anomalie de fermeture du tube neural.

En 1994, la revue *Epilepsia* précise la conduite à tenir pour prévenir les effets tératogènes des traitements antiépileptiques : si possible, un traitement par monothérapie, à la dose la plus faible possible avec supplémentation en folates à haute dose, associé à une surveillance échographique du fœtus et à un dosage de l'alphafoetoprotéine du liquide amniotique. Elle préconise également d'évoquer avec les parents, avant la conception, ces modalités de surveillance et la possibilité d'une interruption de grossesse.

³⁶ *Epilepsy and pregnancy*. Br Med J. 1980 Oct 25; 281(6248): 1087-1088.

³⁷ *Morbidity and mortality Weekly report*, August 26, 1983/32(33) ; 439-9

En 1999, une grande étude de cohorte rétrospective (Samren) apporte la preuve d'une relation dose-effet significative pour le valproate. En 2000, l'étude MADRE permet d'identifier et de quantifier les risques spécifiques de malformations congénitales associées aux principaux antiépileptiques.

Par la suite, les résultats des études rétrospectives et prospectives détailleront de plus en plus finement les risques liés aux antiépileptiques en général en intégrant progressivement les nouveaux traitements mis sur le marché. En 2006 (Meador), « la fréquence des effets indésirables graves sur le fœtus se répartit comme suit pour chaque antiépileptique : pour la carbamazépine : 8,2%, pour la lamotrigine : 1,0%, pour la phénytoïne 10,7%, et pour le valproate de 20,3%. La répartition des résultats indésirables graves différait considérablement entre antiépileptiques et n'a pas été expliquée par des facteurs autres que l'exposition *in utero*. Le valproate a montré un effet dose-dépendant ».

En 2009, la *Food and drug administration* produit un communiqué³⁸ qui alerte les professionnels de santé sur les effets tératogènes du valproate, précise la nécessité d'informer les patients des risques potentiels et préconise d'envisager les alternatives thérapeutiques.

A ce jour, les connaissances sur les risques de malformations congénitales en fonction des médicaments prescrits se précisent et incluent les nouveaux médicaments dès que l'on dispose d'assez de recul après leur mise sur le marché.

Tableau 6 : Taux globaux de malformations congénitales majeures (malformations/exposés) pour différentes monothérapies. Données tirées de registres prospectifs.

	EURAP[46]	North American Epilepsy and Pregnancy Registry [47]	UK Epilepsy and Pregnancy Register [48,50,51]	Australian Epilepsy and Pregnancy Register [49]
Untreated epilepsy		1.1% (5/442)		3.3% (5/153)
Valproate	9.7% (98/1010)	9.3% (30/323)	6.7% (82/1220)	13.8% (35/253)
Carbamazepine	5.6% (79/1402)	3.0% (31/1033)	2.6% (43/1657)	5.5% (19/346)
Lamotrigine	2.9% (37/1280)	1.9% (31/1562)	2.3% (49/2098)	4.6% (14/307)
Phenobarbital	7.4% (16/217)	5.5% (11/199)		
Phenytoin	5.8% (6/103)	2.9% (12/416)	3.7% (3/82)	2.4% (1/41)
Levetiracetam	1.6% (2/126)	2.4% (11/450)	0.7% (2/304)	2.4% (2/84)
Oxcarbazepine	3.3% (6/184)	2.2% (4/182)		5.9% (1/17)
Topiramate	6.8% (5/73)	4.2% (15/359)	4.3% (3/70)	2.4% (1/42)

Source : *The treatment of Epilepsy. Fourth edition. Edited by Simon Shorvon, Emilio Perrucca and Jerome Engel. 2016 – John Wiley & sons, Ltd.*

³⁸ Information for healthcare professionals : risk on neural tube birth defect following prenatal exposure to valproate [En ligne] (Page consultée le 12/10/2015)
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm192649.htm>

2.4 Le registre des malformations en Rhône-Alpes permet d'estimer le nombre de fœtus exposés atteints de malformations en France entre 2006 et 2014

La responsable du registre des malformations en Rhône-Alpes (REMERA) a réalisé une extraction de tous les cas d'exposition au valproate des enfants nés, vivants ou non, entre 2006 et 2014, porteurs d'une malformation. Au total, sur ces 9 années, 33 enfants exposés au valproate de sodium et ses dérivés, porteurs de malformations, ont été retrouvés. L'indication du valproate était une épilepsie maternelle pour 29 mères, et une affection psychiatrique pour les 4 autres. Sur les 33 grossesses, il y a eu 22 naissances vivantes et 11 interruptions médicales de grossesse.

En extrapolant ces données à la France entière, ce sont entre 425 et 450 cas de naissances d'enfants vivants ou mort-nés exposés *in utero* au valproate entre 2006 et 2014 qui sont porteurs de malformations congénitales³⁹.

2.5 Les résultats des études prospectives ont permis d'attribuer avec certitude au valproate des effets délétères sur le développement cognitif et comportemental des enfants exposés in utero dès la fin des années 2000

La détection des effets neurodéveloppementaux fut plus tardive pour plusieurs raisons : la première était le fait que ces effets apparaissent à distance de l'accouchement, et que les registres enregistrant les malformations congénitales ne suivaient pas, en général, le devenir des enfants au-delà de la première année.

La deuxième est liée aux multiples facteurs de confusion potentiels qui rendaient difficile l'attribution au traitement seul de la responsabilité des déficits éventuellement constatés.

³⁹ Voir pièce jointe : Etude REMERA.

Ces effets étaient décrits dans des observations de patients atteints de malformations congénitales (Steinhausen 1994, Christianson 1994, Williams 1997). C'est une étude rétrospective avec observation de 57 enfants en 2000 (Moore) qui objective un probable lien entre des retards de langage et des troubles comportementaux (quatre d'entre eux ayant eu un diagnostic d'autisme) chez les enfants touchés par un syndrome aux anticonvulsivants. En 2001 (Adab), l'évaluation des besoins d'accompagnement éducatifs supplémentaires chez les enfants exposés à des médicaments antiépileptiques suggère que l'exposition *in utero* au valproate comporte des risques particuliers pour leur développement. Ces publications justifient le lancement d'études prospectives *ad hoc* pour mieux cerner la responsabilité éventuelle des principaux traitements antiépileptiques sur le développement cognitif et comportemental. Celles-ci seront construites spécifiquement pour analyser ces effets indésirables, avec un suivi programmé du développement cognitif et comportemental de l'enfant pendant les premières années de sa vie, associé à des mesures visant à prendre en compte les facteurs de confusion potentiels. Ces études nécessitent, par construction, plusieurs années pour produire des résultats. Le groupe Cochrane réalise en 2004 (Adab) une revue de la littérature dans l'objectif de disposer d'une méta-analyse sur le sujet des effets indésirables potentiels des antiépileptiques. Tous les essais contrôlés randomisés et études de cohorte prospectives portant sur des enfants nés de femmes atteintes ou non d'épilepsie, ainsi que les études cas-témoins⁴⁰ ont été inclus. Après avoir constaté leur faible qualité probante et au vu de la grande variété des mesures de résultats et des approches méthodologiques la méta-analyse n'a pas été possible. Leur conclusion est la suivante : « Sur la base des meilleures preuves actuellement disponibles, les femmes devraient probablement poursuivre la monothérapie pendant la grossesse à la dose la plus faible permettant de contrôler les crises épileptiques. Dans la mesure du possible, il est recommandé d'éviter une polythérapie. Davantage d'études basées sur une population plus large et présentant une force statistique suffisante sont nécessaires afin d'examiner les effets d'une exposition *in utero* aux différentes monothérapies utilisées dans la pratique de routine »

Ces études prospectives vont livrer progressivement leurs conclusions. La chronologie des travaux d'une étude multicentrique sur les effets neurodéveloppementaux des antiépileptiques dite « Etude NEAD » éclaire l'avancée des connaissances sur le sujet.

En 2009, l'étude NEAD démontre que les enfants exposés *in utero* au valproate ont à l'âge de 3 ans un QI significativement plus faible que les autres. Elle conclut que « l'exposition *in utero* au valproate, par rapport à d'autres médicaments antiépileptiques couramment utilisés, est associée à un risque accru de troubles de la fonction cognitive à 3 ans. Cette constatation appuie une recommandation pour que le valproate ne soit pas utilisé comme un médicament de première intention chez les femmes en âge de procréer ».

En septembre 2009, la revue « Prescrire » publie un article intitulé « Acide Valproïque : des effets à long terme sur les enfants exposés *in utero* ». « Des données de modestes niveaux de preuves, mais convergentes, montrent que l'exposition *in utero* à l'acide valproïque altère le développement cognitif [...] Par ailleurs, d'autres études sur les conséquences à long terme d'une exposition *in utero* à un médicament antiépileptique sont nécessaires, afin de pouvoir proposer en connaissance de cause de meilleures solutions que l'acide valproïque ». Il rappelle la nécessité de réévaluer le rapport bénéfice / risque d'un traitement antiépileptique.

Une méta-analyse publiée en janvier 2010 (Barnah) constate que la moyenne des scores de performance en termes de QI est significativement plus faible chez les enfants exposés *in utero* au valproate, ce qui n'est pas le cas chez les enfants exposés à la carbamazépine.

Le 30 juin 2011, la FDA produit un nouveau communiqué : « *Children born to mother who took valproate products while pregnant may have impaired cognitive development* ».

40 Les cas renvoient aux sujets souffrant de retards de développement ou de troubles cognitifs, le groupe témoin à des sujets dont le développement est normal.

« La FDA informe le public que les enfants nés de mères sous valproate de sodium ou produits apparentés (acide valproïque et divalproate de sodium) durant la grossesse ont un risque accru de retards cognitifs comparés aux enfants exposés à d'autres antiépileptiques durant la grossesse. Cette conclusion est fondée sur le résultat d'études épidémiologiques, qui montre que les enfants de mère sous traitement de valproate de sodium ou produits apparentés durant leur grossesse tendent à obtenir des résultats moins élevés aux tests cognitifs (tests de QI ou autres tests) que les enfants nés de mères sous autre traitement antiépileptique. »

Safety Announcement

[6-30-2011] The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is informing the public that children born to mothers who take the anti-seizure medication valproate sodium or related products (valproic acid and divalproex sodium) during pregnancy have an increased risk of lower cognitive test scores than children exposed to other anti-seizure medications during pregnancy. This conclusion is based on the results of epidemiologic studies that show that children born to mothers who took valproate sodium or related products throughout their pregnancy tend to score lower on cognitive tests (IQ and other tests) than children born to mothers who took other anti-seizure medications during pregnancy.

Il faut attendre 2013 pour que le groupe NEAD puisse rapporter de façon certaine et durable un QI global plus faible chez les enfants exposés *in utero* au valproate, à l'âge de 6 ans. Ce constat est complété en décembre : « les enfants dont les mères ont pris du valproate ont un risque significativement plus élevé d'avoir un diagnostic de troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) ».

En 2014, le groupe Cochrane dispose de suffisamment d'études de qualité pour effectuer une méta-analyse. « La qualité de la conception des études est variable. Les études les plus récentes tendent à être de meilleure qualité, ce qui suggère que leurs preuves sont plus fiables ».

« Les enfants, jeunes et plus âgés, exposés *in utero* au valproate de sodium ont montré un moins bon développement cognitif que les enfants non exposés et que ceux exposés à d'autres médicaments antiépileptiques. Un lien entre la dose de valproate de sodium et les capacités des enfants a été trouvé dans six études, avec une association de doses plus élevées du médicament et d'un QI inférieur chez les enfants. Cette différence était susceptible d'augmenter le risque d'atteindre un moins bon niveau d'éducation ».

L'étude NEAD

L'objectif principal de l'étude NEAD (*Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs*) est de différencier les risques et les avantages relatifs des quatre antiépileptiques les plus couramment utilisés (carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne et valproate) chez les femmes en âge de procréer en termes de résultats neurocomportementaux chez leurs enfants. C'est une étude de cohorte, multicentrique, prospective, qui a inscrit quatre groupes de femmes enceintes souffrant d'épilepsie, sous traitement antiépileptique en monothérapie. 25 centres spécialisés aux États-Unis et au Royaume-Uni participent aux travaux du groupe.

330 femmes ayant reçu un des quatre médicaments antiépileptiques les plus courants pendant leur grossesse ont été incluses dans la cohorte entre octobre 1999 et février 2004 et ont été suivies à partir du premier trimestre de grossesse. Les enfants sont suivis jusqu'à l'âge de 6 ans.

Les publications des résultats se sont échelonnées entre 2006 et 2013 :

Aout 2006 : [In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations.](#)

Les malformations congénitales, constatées dans l'année de la naissance, sont identifiées et répertoriées. Cette étude confirme que le valproate est le plus tératogène des antiépileptiques.

Avril 2009 : [Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs](#)

Cette étude établit qu'à 3 ans, les enfants exposés *in utero* au valproate avaient un QI significativement plus faible que ceux exposés aux autres antiépileptiques.

Juin 2011 : [Relationship of child IQ to parental IQ and education in children with fetal antiepileptic drug exposure.](#)

Cette étude identifie les facteurs de confusion potentiels : le QI maternel et le niveau d'éducation des parents qui sont corrélés au QI de l'enfant

Octobre 2011 : [Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years.](#)

Cette étude confirme l'effet négatif du valproate et de la carbamazépine sur le fonctionnement et sur les capacités d'adaptation des enfants âgés de 3 ans, exposés *in utero*.

Mars 2013 : [Fetal Antiepileptic Drug Exposure and Cognitive Outcomes at Age 6 Years \(NEAD Study\): A Prospective Observational Study](#)

224 enfants ont fait l'objet d'un suivi complet sur 6 ans. L'analyse montre que le QI était plus faible après l'exposition au valproate (moyenne 97, 95% IC 94-101) qu'après exposition à la carbamazépine (105, 102-108; $p = 0,0015$), à la lamotrigine (108, 105 -110; $p = 0,0003$), ou à la phénytoïne (108, 104-112; $p = 0,0006$). Les enfants exposés au valproate ont de moins bons résultats sur les mesures de capacités verbales et de mémoire par rapport à ceux exposés aux autres antiépileptiques et sur des fonctions non verbales par rapport à la lamotrigine (mais pas à la carbamazépine ou la phénytoïne). Des doses élevées de valproate sont inversement corrélées au QI ($r = -0,56$, $p < 0,0001$), à la capacité verbale ($r = -0,40$, $p = 0,0045$), à la capacité non-verbale ($r = -0,42$, $p = 0,0028$), à la mémoire ($r = -0,30$, $p = 0,0434$), et aux fonctions exécutives ($r = -0,42$, $p = 0,0004$), contrairement à d'autres médicaments antiépileptiques.

Novembre 2013 : [Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Adaptive and Emotional/Behavioral Functioning at Age 6 Years](#)

Les enfants dont les mères ont pris du valproate ont un risque significativement plus élevé d'avoir un diagnostic de troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH).

Les résultats d'études issues d'autres centres (Suède, Australie, Danemark, ...) aboutissent aux mêmes conclusions avec une chronologie équivalente.

2.6 La relation entre l'exposition *in utero* au valproate et le développement d'une forme d'autisme⁴¹ est établie en 2013

Connu depuis quelques années sous l'appellation générale de troubles envahissants du développement, dont il fait partie, l'autisme devient, avec le DSM-5, une catégorie unique que l'on appelle trouble du spectre de l'autisme (TSA). Les symptômes représentent un continuum qui varie de léger à sévère. Le trouble du spectre de l'autisme se caractérise par des altérations significatives dans deux domaines :

- déficits persistants au niveau de la communication et de l'interaction sociale ;
- comportements, activités et intérêts restreints ou répétitifs.

Affirmer le diagnostic suppose que l'enfant ait été évalué par une équipe pluridisciplinaire à l'aide d'outils spécifiques de type « *Childhood Autism Rating Scale* » ou autres. Les premiers troubles peuvent apparaître après l'âge de 3 ans et un suivi régulier est recommandé jusqu'à la sixième année.

Une publication danoise (Christensen) en 2013 constate que « l'utilisation maternelle de valproate durant la grossesse a été associée à un risque significativement accru de troubles du spectre de l'autisme et d'autisme infantile dans la descendance... » et alimente fortement la présomption d'un lien de causalité entre valproate et autisme.

Une étude prospective australienne (Wood) conçue pour tester l'hypothèse démontre l'effet du valproate à forte dose sur le risque de développement de traits autistiques (différent de l'autisme) mais les données sont insuffisantes pour se prononcer sur les effets de faibles doses de valproate.

⁴¹Définition de la classification internationale des maladies (DSM 5) : l'autisme est un trouble du développement caractérisé par des perturbations dans les domaines des interactions sociales, de la communication et par des comportements, intérêts et activités au caractère restreint et répétitif.

2.7 La compréhension de la physiopathologie de l'exposition au valproate reste incomplète

L'hypothèse d'un risque accru de sensibilité aux sels de valproate pour un enfant dont un frère ou une sœur aurait manifesté des troubles neurodéveloppementaux évoque un rôle du génome dans la sensibilité au médicament. Bien que les mécanismes ne soient pas encore connus, il est légitime de mentionner cette hypothèse lors du conseil prénatal.

Des chercheurs ont également signalé à la mission l'hypothèse d'un impact sur la descendance d'un père traité et questionnent le devenir d'éventuels enfants issus de parents ayant été exposés in utero. Les connaissances restant à découvrir sur les mécanismes d'action conduisant aux effets indésirables apporteront des éléments de réponse.

Une synthèse des connaissances mise à jour le 17 décembre 2014 est disponible sur le site du Centre de référence sur les agents tératogènes⁴².

Aspects neuro-comportementaux

- En moyenne, diminution d'environ 10 points du QI global dès l'âge de 1 an.
- Effet dose : La fréquence et l'importance des atteintes est proportionnelle à la posologie d'acide valproïque. Si pour une posologie supérieure à 800 mg/j le risque est important, on ne peut pas l'écarter pour une posologie inférieure.
- Le QI verbal est réduit d'une dizaine de points en moyenne chez les enfants exposés in utero, en mono ou polythérapie, et suivis jusqu'à l'âge de 10 ans. Environ 20 à 40% des enfants ont un QI verbal < 80. Le recours au soutien scolaire et à la rééducation orthophonique est 2 à 6 fois plus fréquent chez ces enfants
- Les troubles envahissants du développement sont également 5 à 6 fois plus fréquents que dans les populations témoins.
- La période à risque pour la diminution du QI et les troubles envahissants du développement concerne toute la grossesse

⁴²http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=52. Le centre de référence sur les agents tératogènes créé au sein de l'APHP en 1975, est le premier centre de tératovigilance et de vigilance périnatale créé au plan mondial. Il s'agit de la seule structure sur le territoire national dévolue à cette activité exclusivement ciblée sur les répercussions d'agents exogènes sur la fertilité et le développement embryo-foetal et post-natal. Son activité comprend plusieurs volets : Information et conseil, surveillance, expertise, recherche et formation. Voir pièce jointe.

3 LES DECISIONS DE L'AUTORITE SANITAIRE, EN MATIERE D'INFORMATION DES PATIENTS ET DES PRESCRIPTEURS, ONT ETE PEU REACTIVES AU REGARD DE L'EVOLUTION DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES ET DE L'APPARITION DE SIGNAUX FAIBLES

Cette partie détaille les décisions administratives prises au plan national, puis, à compter des années 2000, dans le cadre européen. Ces décisions s'appuient sur des débats d'experts et des délibérations documentées qui visent surtout, en matière de grossesse, à établir la réalité des risques au regard des bénéfices attendus des médicaments⁴³. Les vecteurs d'information sont le résumé des caractéristiques produits (RCP) pour les prescripteurs (repris dans les monographies du Vidal) et la notice destinée aux patients. Ils sont proposés en pratique par le laboratoire et validés, ou refusés, par l'ANSM (celle-ci peut également en prendre l'initiative). A ce titre, la mission retrace l'évolution de ces documents de référence.

Les décisions administratives seront discutées chronologiquement, en trois phases :

- De 1967, date de commercialisation du principe actif à 2000, année où les premiers résultats des enquêtes sont discutés dans un cadre européen ;
- De 2001 à 2006, pendant laquelle le sur-risque malformatif spécifique au valproate est avéré et la mention des retards neurodéveloppementaux fait débat ;
- De 2006 à 2014, qui se conclut par une prise de position commune aux Etats membres concernant les mesures de minimisation du risque liées à l'usage du valproate.

3.1 De la mise sur le marché du médicament en 1967 au début des années 2000, les décisions administratives ont consisté en des modifications limitées du résumé des caractéristiques du produit

De 1967 à 2000, peu de changements interviennent en matière d'information, et les débats portent avant tout sur les malformations physiques. L'autorité sanitaire nationale s'inscrit dans un cadre réglementaire européen qui précise progressivement le contenu des RCP et de la notice.

3.1.1 Les évolutions du RCP de Dépakine® documentent progressivement les malformations congénitales

3.1.1.1 Les premiers RCP et notice datent de 1986 et évoluent peu jusqu'en 1995 malgré des signaux issus de la pharmacovigilance

De la commercialisation du valproate de sodium en 1967, sous le nom d'Eurekene®⁴⁴ au premier RCP datant de 1986⁴⁵, la mission n'a recensé aucune décision administrative notable, hormis le changement du titulaire de l'AMM par la direction de la pharmacie et du médicament du ministère de la santé. Il s'agit des laboratoires J. Berthier en 1967, Berthier-Derol, le 20 novembre 1974, puis des laboratoires Labaz le 21 mai 1981.

⁴³ Cf. l'introduction pour une description de la notion de bénéfices / risques en matière de produits de santé.

⁴⁴ Le nom de Depakene®, puis Depakine® apparaissant à compter de 1974.

⁴⁵ Les RCP ayant été créés par la directive n°83/570/CEE modifiant la directive 65/65/CEE, transposée par le décret n°85-1216 du 30 octobre 1985

Les indications du médicament sont les épilepsies généralisées ou focalisées, ainsi que les troubles du caractère et de la personnalité liés à l'épilepsie. En 1976 est ajoutée la mention « tics chez l'enfant ».

Les premiers RCP et notice de Dépakine® sont validés le 10 octobre 1986. La rubrique 4.6, relative à la grossesse et à l'allaitement⁴⁶, mentionne :

- les risques communs à l'ensemble de la classe thérapeutique, avec une mise en garde sur les dangers d'une interruption brutale du traitement ;
- que les risques propres de la Dépakine®, s'ils ne sont pas jugés supérieurs aux autres antiépileptiques, induisent préférentiellement des anomalies du tube neural, avec une fréquence de 1% (ces éléments sont compatibles avec les constats de l'étude du *Lancet* de 1982⁴⁷. Toutefois, il est notable que le RCP mentionne comme fondement une « étude isolée », et ce jusqu'en 2000 ce qui tend à minorer les preuves convergentes d'une prévalence accrue de *spina bifida*, disponibles plus précocement⁴⁸) ;
- une stratégie thérapeutique pré-conceptionnelle. Le traitement ne justifie pas de renoncer à une grossesse, mais il convient de peser à nouveau l'indication du traitement et, pendant la grossesse, un traitement par Dépakine® ne doit pas être interrompu. Il préconise une surveillance anténatale spécialisée pour déceler une éventuelle anomalie de fermeture du tube neural.

En regard, la notice est concise : « Prévenir votre médecin si vous êtes enceinte ». Si cette mention permet la mise en œuvre une surveillance anténatale rapprochée, elle n'incite pas la femme à évoquer le sujet avec le médecin en phase pré-conceptionnelle comme il est proposé dans le RCP : « Si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antiépileptique ».

A cette date, il convient de noter que la présence d'une notice était facultative et que son contenu n'était déterminé par aucun texte⁴⁹.

Entre 1986 et 1995, le RCP et la notice ne seront pas modifiés par l'Agence du médicament créée début 1993⁵⁰, malgré un renouvellement d'AMM par le ministère de la santé en 1991 et son transfert en 1994, du laboratoire Labaz à Sanofi⁵¹. L'indication du médicament est révisée en 1994 avec la suppression de l'indication « troubles du comportement liés à l'épilepsie ».

⁴⁶ Cf. le texte intégral des rubriques concernées des RCP et des notices en annexe.

⁴⁷ Cf. Partie 2 du présent rapport.

⁴⁸ Ainsi, dès 1988, le Comité technique de pharmacovigilance de l'agence recense deux autres publications sur ce sujet, sans que cela conduise à modifier le RCP sur ce point

⁴⁹ Art. 6 de la directive 75/319/CEE du 20 mai 1975, cf. annexe relative à l'information des patients et des prescripteurs.

⁵⁰ L'agence du médicament a été créée par la loi no 93-5 du 4 janvier 1993 et le décret no 93-265 du 8 mars 1993.

⁵¹ L'absorption de Labaz par Sanofi à la suite de l'assemblée générale du 31 décembre 1993.

Parallèlement, à compter de 1988⁵², un certain nombre de cas marquants de pharmacovigilance sont examinés en Comité technique de pharmacovigilance (CTPV)⁵³, sans que la mission ait eu connaissance de suites données à ces signalements. Il s'agit de 14 cas de malformations congénitales, dont au moins sept cas de *spina bifida*⁵⁴, mais également d'autres pathologies (hypospadias, pieds en valgus, dysmorphie faciale, aberration chromosomique, etc.). Plus largement, entre 1986 et 1995 inclus, ce sont 74 cas liés au valproate de sodium qui sont recensés dans la base nationale de pharmacovigilance⁵⁵. 47 % de ces cas (35 cas) ne concernent pas des anomalies congénitales, mais d'autres troubles de nature très diverse⁵⁶ ; 27 % de l'ensemble des troubles, soit 20 cas, ont été suivi d'une guérison sans séquelles. Ces signaux ne sont pas pris en compte dans l'information des prescripteurs et des patients.

La modification de l'information actée le 25 septembre 1995 apporte des changements mineurs : les risques imputables à la Dépakine® sont désormais mentionnés comme des risques liés au valproate de sodium en général dans le RCP. Une rubrique « nouveau-né » fait son apparition, portant mention, essentiellement, de syndromes hémorragiques, sans rapport avec les malformations⁵⁷.

Par ailleurs, la formule du RCP suivante : « en cas de grossesse, il n'est pas légitime de déconseiller une conception » devient « en cas de grossesse, il n'est pas légitime de déconseiller une contraception ». La formulation initiale est rétablie en 1997, révélant que l'inversion du message n'est pas intentionnelle, ce que confirme l'ANSM, qui évoque une « erreur rédactionnelle ». La notice voit quant à elle ses mises en garde renforcées : « CONSULTER RAPIDEMENT VOTRE MEDECIN en cas de grossesse ou de désir de grossesse. Votre médecin jugera de l'utilité de poursuivre le traitement. », mais ne fournit aucune information sur la nature des risques. Au regard du cadre juridique alors en vigueur⁵⁸, qui prévoit une conformité de la notice au RCP, son contenu paraît insuffisant.

Ce contenu paraît toutefois fidèle aux préconisations édictées par l'Agence du médicament en 1996⁵⁹, qui ne prévoient la mention précise des effets secondaires en cas de grossesse et allaitement dans la notice, qu'en cas de contre-indication⁶⁰, ce qui n'était pas le cas pour ce médicament. Hors les cas de contre-indication, la doctrine de l'Agence, à cette date, n'envisage que le cas où « il n'existe pas de données suffisantes pour se prononcer » sur le risque du médicament. L'agence préconise en ce cas l'emploi de formules-types préconisant la consultation d'un médecin, ce qui était le cas pour Dépakine®. Pourtant, certains risques propres étaient d'ores et déjà connus.

Ces préconisations de l'Agence concernant les règles de rédaction des RCP et des notices ne seront ni actualisées ni republiées après 1996.

⁵² CTPV du 30 septembre 1988.

⁵³ Cf annexe.

⁵⁴ La nature des malformations n'est en effet pas systématiquement signalée dans les comptes-rendus.

⁵⁵ La base nationale contient en principe l'ensemble des cas signalés, alors que seuls les cas jugés marquants par les Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) sont examinés en CTPV.

⁵⁶ Système nerveux, psychiatriques, intestinaux.

⁵⁷ Cf. Annexe pour l'historique des RCP et notices.

⁵⁸ La notice, rendue obligatoire en 1989, voit son contenu précisée par la directive n°92/27/CEE du 31 mars 1992, transposée par le décret no 94-19 du 5 janvier 1994 (cf. Annexe).

⁵⁹ Cahier de l'agence n°1, 1996.

⁶⁰ « Il est recommandé d'expliquer la raison, lorsque celle-ci est connue, de la contre-indication afin d'en renforcer l'impact sur l'utilisateur », *ibid*, p.63.

La mission relève que l'Agence a retenu une interprétation *a minima* de la conformité du RCP et de la notice requise par la directive de référence, d'une part, et que, d'autre part, les cas de médicaments aux risques tératogènes connus, mais néanmoins non contre-indiqués⁶¹, n'ont donné lieu à aucun conseil de rédaction à l'attention des laboratoires.

La notice telle que rédigée à cette date ne pouvait constituer un réel élément d'information sur les risques liés à ce médicament.

3.1.1.2 Entre 1995 et 2000, les risques malformatifs désormais mieux connus sont insuffisamment pris en compte dans le RCP et la notice

Au plan de l'information des prescripteurs, les RCP ne connaîtront que des modifications mineures, au nombre de quatre⁶². Concernant les patients, la notice ne connaît qu'une seule modification, qui ne va pas clairement dans le sens d'un renforcement des mises en garde, alors même que les risques sont désormais mieux documentés⁶³.

La modification du RCP du 7 août 1997 ajoute tardivement la notion de polymalformations⁶⁴ et de dysmorphies faciales, typiques du « syndrome valproate ». La formulation demeure très prudente quant à ces risques tératogènes, puisqu'il est indiqué que ni leur « réalité » ni leur « fréquence » ne sont établies. La suppression de la mention concernant la « réalité » des risques n'interviendra pas avant la modification du RCP de janvier 2000. La mention « d'étude isolée » à propos des cas de *spina bifida* ne sera retirée qu'en janvier 2000.

La notice modifiée en 2000, ne renforce pas la mise en garde des patientes et ne précise pas davantage les risques. L'actualisation de l'information à cette période porte sur des éléments marginaux, sans réellement apporter d'éléments nouveaux.

La mission fait le constat d'une faible réactivité de l'agence comme du laboratoire durant cette période. A titre d'illustration de la longueur des délais d'instruction :

- l'instruction de la modification du RCP de 1997, introduisant la notion de malformations, a nécessité une année ;
- la réévaluation du risque de *spina bifida* (de « 1% » au départ à « 1 à 2% ») a été actée par le Comité national de pharmacovigilance (CNPV), instance de l'Agence, en 1998 mais ne sera indiquée dans le RCP qu'en juillet 2004.

De même, la mission n'a pas constaté l'existence de doctrine en matière de traduction des risques dans les documents d'information, RCP et notice. Par exemple :

- une réunion du 3 février 2000 dont l'objet est la révision des notices des antiépileptiques n'aborde pas la question des risques tératogènes, qui font pourtant partie des risques graves vis-à-vis desquels l'autorité sanitaire a une obligation particulière de vigilance ;
- entre 1996 et 2001 inclus, sur 79 cas notifiés dans la BNPV, 43 cas relevaient d'affections congénitales diverses (54,4%). L'absence de suites données à ces signalements questionne leur utilité.

Il apparaît que le manque de proactivité des acteurs concernés, agence et laboratoire, n'a pas permis aux prescripteurs, et à plus forte raison aux patientes, de disposer d'une information en cohérence avec les données acquises de la science.

⁶¹ Il convient de rappeler que la contre-indication de la Dépakine® était d'autant moins envisageable que ce médicament n'apparaissait pas plus tératogène que les alternatives thérapeutiques. Il demeure du reste un médicament de référence (cf. Partie 1)

⁶² En date du 7 août 1997, du 6 janvier 1999, du 21 janvier et du 29 juin 2000.

⁶³ Cf. Partie 2 du présent rapport.

⁶⁴ Précisées en « anomalies des membres » en 1999.

3.1.2 A cette période, les autres spécialités contenant du valproate de sodium, Dépamide® et Dépakote®, ne font pas mention des mêmes informations que celles de la Dépakine®

Les deux principaux médicaments princeps dérivés de l'acide valproïque et utilisés dans le traitement des troubles bipolaires sont la Dépamide®, dont l'AMM date de 1977, et Dépakote®, dont l'AMM date de 1985, toutes deux délivrées aux laboratoires Labaz.

Dépakote® est ainsi indiquée en 1985 pour les épilepsies généralisées ou focalisées, ainsi que pour les troubles du comportement liés à l'épilepsie, avant d'ajouter en 2000 à ces indications le traitement des troubles bipolaires. Dès l'origine, en 1989, l'AMM de Dépamide® associe traitement de l'épilepsie et troubles psychiatriques divers, puisqu'il est considéré comme un traitement adjuvant dans les épilepsies avec manifestations psychiatriques, et peut être proposé dans la prévention des rechutes chez les malades atteints de psychose maniaco-dépressive et présentant une contre-indication à l'emploi du lithium, ainsi que pour le traitement des états d'agressivité d'origines diverses.

La limitation de l'indication aux traitements des épisodes maniaques des troubles bipolaires, en cas d'inefficacité et d'intolérance au lithium et à la carbamazépine ne sera mentionnée qu'en 2000 s'agissant de Dépakote®, à la demande de la firme pharmaceutique. Il est notable qu'avant juin 2000, le médicament, bien que bénéficiant d'une AMM en France, n'a jamais été commercialisé. La modification de l'AMM de Dépamide® intervient le 22 octobre 2001, à la suite d'une demande de la firme du 21 mars 2001⁶⁵.

Ces spécialités sont donc similaires à la Dépakine® :

- par leur principe actif ;
- par leur indication avant 2000-2001⁶⁶.

Pourtant, les informations délivrées aux patients et aux prescripteurs divergeaient sensiblement entre ces médicaments jusqu'à cette date. L'Agence en était explicitement alertée par le CTPV du 10 septembre 1998⁶⁷, sans que la mission ait eu connaissance des suites données à cette alerte. De façon générale, l'absence de procédures formalisées de traitement des informations de pharmacovigilance est à l'origine de ce type de dysfonctionnements.

Concernant la Dépakote®, le RCP est resté inchangé, selon les données recueillies par la mission, de 1985 à 2000⁶⁸. Cela n'avait aucune conséquence pratique si l'on considère que le médicament n'était pas commercialisé. Il est néanmoins notable que le RCP de 1985 n'évoque aucune conséquence tératogène chez l'homme – les seules conséquences des antiépileptiques sur l'animal sont évoquées, de même que, contrairement à la Dépakine®, il préconise une réévaluation du rapport bénéfice / risque où peut être envisagé l'arrêt du traitement. A compter du 26 janvier 2000, le RCP est aligné sur celui de Dépakine®, à la différence que l'obligation d'information des patientes par le prescripteur est mentionnée, ce qui n'était pas le cas pour ce dernier médicament. La modification du RCP de Dépakote® 13 juin 2000 supprime d'ailleurs cette mention, qu'on peut pourtant juger utile.

⁶⁵ Il convient de noter à cette date que l'Agence refuse l'indication de la prévention des rechutes chez les patients souffrant de troubles bipolaires, faute d'efficacité scientifiquement démontrée, et que pour le traitement des épisodes maniaques aigus, elle relève l'insuffisance d'études probantes, tout en l'autorisant au regard de « l'expérience clinique et d'un certain consensus des praticiens ».

⁶⁶ Ce que relève un groupe de travail de l'AFSSAPS le 24 mai 2000, qui s'oppose dans un premier temps à la demande de suppression des indications antiépileptiques de la Depakote® aux fins de laisser le prescripteur « libre de son choix ».

⁶⁷ « Alors que Depamide® a pour métabolite l'acide valproïque, la rubrique « Grossesse » de son RCP est totalement différente de celle de Depakine® ».

⁶⁸ La notice ayant été modifiée en 1995, à la marge.

Le RCP de Dépamide® ne connaît aucune modification entre 1989 et 2001, au regard des données transmises par l'ANSM. L'actualisation des risques en fonction des évolutions de la connaissance scientifique est donc défailante. Les données de 1989 sont dès l'origine obsolètes, puisqu'il est indiqué qu'il n'existe aucune donnée précise sur l'utilisation du médicament pendant la grossesse, alors même « qu'il se transforme en grande partie en acide valproïque ». De façon incohérente avec les mentions précédentes, il est toutefois préconisé l'usage de « moyens contraceptifs efficaces » et la nécessité d'une « surveillance anténatale ».

Par ailleurs, les RCP modifiés à l'occasion de la restriction de l'indication de ces deux spécialités au seul traitement des troubles bipolaires précisent⁶⁹ que ces médicaments sont déconseillés lors du premier trimestre de la grossesse. Cette mention n'apparaît pas pour Dépakine®. On peut supposer que cette divergence traduit la prise en compte :

- du risque de malformations physiques qui apparaissent durant cette période⁷⁰. Ce n'est pas le cas des retards de développement, mais ceux-ci ne sont pas avérés en 2000-2001 ;
- d'un rapport bénéfices / risques différent en psychiatrie et en épileptologie, l'arrêt brutal du traitement et la possibilité de substitution étant sans doute plus dangereuse pour les épileptiques.

Cette divergence perdure jusqu'en 2004 pour la Dépamide® et 2006 pour la Dépakote®. L'alignement sur le RCP de Dépakine® est ensuite appliqué. Il est donc implicitement considéré à cette date que le rapport bénéfice / risque est identique pour les pathologies psychiatriques et l'épilepsie, ce qui ne semble pas se justifier, au regard d'alternatives thérapeutiques différentes et de conséquences d'inégales ampleur en cas d'arrêt ou de changement de traitement (cf. Partie 2).

L'examen des RCP de Dépakote® et de Dépamide® révèle donc une appréciation peu claire du rapport bénéfice / risque, et une information lacunaire des prescripteurs et des patientes.

3.2 Les années 2000 à 2006 sont marquées par la confirmation d'un risque malformatif plus élevé et par l'émergence de l'hypothèse de retards de développement suite à l'exposition in utero du fœtus au valproate de sodium

Le début des années 2000 marque trois changements majeurs :

- Au plan pharmaco-épidémiologique, les publications mettent en évidence :
 - ✓ un risque tératogène propre du valproate de sodium supérieur à celui des autres antiépileptiques ;
 - ✓ des risques de retards de développement, qui commencent à être documentés.
- Au plan médical, des nouveaux antiépileptiques apparaissent, présentant des alternatives plus nombreuses au valproate de sodium.
- Au plan réglementaire, la directive 2001/83/CE du Parlement et du Conseil, instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain, amplifie le rôle de l'*European Medicines Agency* (EMA) et des procédures européennes.

⁶⁹ RCP du 26 janvier 2000 pour Depakote® et du 22 janvier 2001 pour Depamide®

⁷⁰ Cf. Partie 1 du présent rapport.

3.2.1 Les risques relatifs des différents antiépileptiques et le risque spécifique de retards de développement sont pris en compte par l'EMA

Le début des années 2000 se traduit par des signaux impliquant une réévaluation à la hausse du risque afférant au valproate de sodium, bien qu'ils ne se soient pas traduits immédiatement par des actions de régulation au niveau communautaire⁷¹. Il convient de distinguer deux types de données :

- celles portant sur des risques anciennement connus (les malformations) mais démontrant une prévalence accrue de ceux-ci du fait du valproate de sodium, comparativement aux alternatives thérapeutiques ;
- celles portant sur des risques nouveaux, plus fréquents en cas d'utilisation du valproate de sodium : retards de développement, puis, plus tard, troubles du spectre autistique.

Concernant la prévalence de risques anciennement connus, le premier signal au plan européen est notifié par la Suède en mars 2002. Des publications s'appuyant sur les données des registres britannique et suédois concluent à un risque trois fois plus important de malformations congénitales pour le valproate de sodium que pour la carbamazépine⁷². En octobre 2002, un rapport du Royaume-Uni, moins conclusif, faisait état d'indices (*suggestions*) d'une plus grande tératogénicité du valproate de sodium comparativement aux alternatives thérapeutiques, information présente dans le recueil de bonnes pratiques britanniques (*Guidelines*) dès 1999.

Ce rapport insiste également sur le manque d'information des patientes et la nécessité pour les prescripteurs de les tenir informées des conséquences d'une grossesse⁷³. Le manque d'information des patientes vis-à-vis des anticonvulsivants était donc bien identifié au sein du *Pharmacovigilance working party* (PhVWP), instance où la France était présente. On note également que l'information délivrée via la notice aux patientes britanniques fait mention précise des risques à cette date, et, contrairement à la notice française, est similaire au RCP⁷⁴.

En septembre 2003, un rapport de la Suède présenté en PhVWP confirme la nécessité de revoir les stipulations des RCP, tout en précisant que les RCP de certains pays ont déjà été révisés au regard des données du rapport britannique précité. Le risque comparativement plus élevé du valproate de sodium par rapport à la carbamazépine, l'inutilité de l'acide folique pour prévenir les anomalies de fermeture du tube neural, tout comme la nécessité de ne prescrire du valproate de sodium aux femmes en âge de procréer qu'après épuisement des alternatives thérapeutiques, sont autant de points de vigilance qui figurent au compte-rendu du comité.

Ces rapports conduisent en février 2004 à une proposition de mentions communes (« *key principles* ») dans les RCP de tous les États membres. Il convient de préciser que ces éléments ne concernent pas la notice et n'incluent pas les retards de développement.

⁷¹ Les AMM du valproate de sodium sont en effet nationales, les décisions relevant donc des autorités compétentes de chaque État membre, sauf à enclencher, comme il adviendra en 2010 et en 2013 (cf. infra) les procédures d'intérêt communautaire, relevant entre autres des articles 31 et 107 de la directive 2001/83/CE.

⁷² L'inutilité d'une prévention par l'addition d'acide folique est également soulignée, constat réitéré en PhVWP en septembre 2003.

⁷³ En se référant à l'étude de Shorvon, 2002.

⁷⁴ Texte de la notice (*Patient information leaflet*) : "It is known that women who have epilepsy have a slightly higher risk of having a child with an abnormality than other women. Women who have to take sodium valproate during the first 3 months of pregnancy to control their epilepsy have about a 1-2% chance of having a baby with spina bifida. This however can usually be detected in the first part of pregnancy by normally used screening tests. Taking dietary supplements of folate may lower the risk of having a baby with spina bifida. There may also be blood clotting problems in the new born if the mother has taken valproate during pregnancy. It is therefore essential that you discuss your treatment with your doctor if you are thinking of becoming pregnant or tell your doctor as soon as you know you are pregnant."

Leur principal apport est de souligner que les malformations de type hypospadias, dysmorphies faciales ou malformations des membres sont davantage susceptibles d'advenir après exposition au valproate de sodium, comparativement aux autres antiépileptiques, mention qui n'était pas présente dans les RCP français.

La traduction dans les RCP nationaux a souffert de délais importants, puisque près de deux ans plus tard, en décembre 2005, leur adoption est encore « en cours » dans plusieurs pays, dont la France⁷⁵. Celle-ci n'aura lieu qu'en 2006 à la suite d'une demande de modification de l'information de Sanofi en date du 21 octobre 2005, qui ajoute que le valproate de sodium est déconseillé chez les femmes en âge de procréer, et qu'il convient d'adopter, si possible, les alternatives thérapeutiques.

Au plan des risques de retards de développement, la réflexion émerge également précocement au Royaume-Uni. Le groupe d'experts nationaux britanniques⁷⁶ débat de l'existence du risque dès 2000, à partir d'une étude qui ne sera publiée qu'en 2001 (Adab). Il conclut toutefois que le risque de retards de développement n'est pas établi. Le sujet est de nouveau abordé à compter de 2002 dans le rapport précité, qui fait état de risques existants mais non quantifiables⁷⁷, sans qu'une suite soit donnée à ces conclusions.

L'échelon européen n'a semblé réagir qu'à la suite d'un signal médiatique puisque le sujet des retards de développement n'est évoqué à nouveau que deux ans plus tard, en octobre 2004, à la suite à l'intervention des Pays-Bas, qui relève une attention du public suite à un documentaire de la BBC⁷⁸ sur les retards de QI. La France est alors chargée d'instruire cette question, à la suite d'un pré-rapport britannique. Ce dernier, examiné le mois suivant, fait mention de deux études (Adab, 2001 ; Adab 2004) et de l'examen de la base de pharmacovigilance britannique⁷⁹. Ce rapport :

- conclut à une accumulation de signaux faibles plutôt qu'à la validation définitive de l'hypothèse des retards de développement ;
- appelle à des investigations urgentes, et plus poussées⁸⁰ ;
- suggère de préciser davantage les retards de développement dans les RCP.

Le Royaume-Uni précise que son RCP a déjà été modifié en ce sens⁸¹.

La préconisation d'une modification d'AMM n'est cependant pas actée à cette date, le groupe de travail « Grossesse » de l'AFSSAPS étant chargé de rendre un avis sur cette question en janvier 2005 (l'examen n'aura lieu qu'en juin 2005). Celui-ci étudie les risques comparés du valproate de sodium et de la carbamazépine.

Sur la base de plusieurs études, le groupe :

⁷⁵ PhVWP du 14 décembre 2005. On doit relever que, d'une part, une adoption partielle a eu lieu en 2004, puisque la RCP dans sa version du 2 juillet supprime la mention d'un risque du valproate de sodium similaire à celui des autres antiépileptiques, et que, d'autre part, l'examen concomitant de la problématique des retards de développement a conduit à introduire ces derniers risques et à adopter les *key principles* lors d'une même modification, en janvier 2006.

⁷⁶ *Committee on safety of medicines and sub-committee on pharmacovigilance.*

⁷⁷ "It is the author's [Shorvon, 2002] view that the possibility of later intellectual behavioural difficulties should be raised but it should be emphasised that the risk is currently unquantifiable"

⁷⁸ *Epilepsy drug 'lowers baby IQs* : <http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/3741162.stm>.

⁷⁹ L'examen des cas relève un risque 10 fois plus élevé de retards de développement pour le valproate de sodium que pour la carbamazépine. Toutefois ce résultat est peu significatif, car les retards de développement ne représentent que 0,6% des signalements relatifs au valproate de sodium.

⁸⁰ Ce sont les termes mêmes de l'étude d'Adab de 2004 que le rapport reprend à son compte.

⁸¹ Cf. *infra*. La formulation retenue est la suivante, sur la base d'une proposition de Sanofi en date de 2003, refusée par ailleurs en France : « *Epidemiological studies have suggested an association between in-utero exposure to sodium valproate and a risk of developmental delay. Many factors including maternal epilepsy may also contribute to this risk but it is difficult to quantify the relative contributions of these or of maternal anti-epileptic treatment.* »

- conclut que ces résultats sont « suffisants pour constituer un signal d’alerte » mais que « des études complémentaires sont nécessaires » ;
- propose de nouveaux libellés de RCP et de notice, qui seront adoptés en 2006⁸², lesquels :
 - ✓ mettent l’accent sur l’absence de diminution du QI global, tout en signalant « une légère diminution des capacités verbales et/ou une augmentation de la fréquence du recours à l’orthophonie ou au soutien scolaire » chez les enfants exposés, ainsi que « quelques cas isolés d’autisme », en ce qui concerne le RCP.
 - ✓ déconseillent pour la première fois sur la notice le médicament pendant la grossesse, sans décrire toutefois les risques encourus.

Ces conclusions sont approuvées en PhVWP en juillet 2005⁸³. Elles paraissent, à cette date, conformes aux données acquises de la science, quoique la prise en compte des premières alertes eut pu être plus précoce. Du traitement de la demande d’examen européenne (octobre 2004) à la traduction dans le RCP français (janvier 2006), un délai conséquent a été requis.

3.2.2 La mention des risques propres au valproate et les retards de développement n’apparaissent dans les RCP et notices français qu’en 2006

En France, la doctrine implicite en matière de notice est de ne pas alarmer les patientes par un message pouvant les conduire à arrêter leur traitement. Cela fait reposer l’entière charge de l’information sur les prescripteurs, parfois peu sensibilisés aux risques tératogènes. Le valproate de sodium n’est ainsi déconseillé en cas de grossesse qu’en 2006.

Concernant les risques malformatifs, les évolutions du RCP sont lentes. La modification de 2004 supprime uniquement la mention « tous antiépileptiques confondus » concernant les taux de malformations. Les travaux du groupe de travail « grossesse » précisant que les alternatives thérapeutiques doivent être préférés au valproate ne seront menées qu’en 2005, et traduits en 2006 dans le RCP, alors que les signaux européens sur le risque comparé des antiépileptiques datent de 2002.

Concernant les retards de développement, la mission relève qu’en septembre 2003, Sanofi propose une première mention de ceux-ci dans le RCP⁸⁴. Le groupe de travail chargé d’examiner la demande refusera la modification, au motif qu’elle est insuffisamment étayée par des publications (« ni expertisée ni commentée »). Celle-ci sera finalement refusée par l’Agence le 13 février 2004.

L’inclusion des retards de développement dans le RCP n’a donc lieu qu’en 2006⁸⁵, alors qu’on peut estimer que son évocation, à titre d’hypothèse en 2003-2004, était envisageable.

⁸² Cf. Annexe.

⁸³ Sans toutefois se traduire par une homogénéisation des RCP européens ni une mention systématique des retards de développement.

⁸⁴ La modification proposée était la suivante « De très rares cas de retards psychomoteurs ont été rapportés chez les enfants nés de mères épileptiques. Il n’est pas possible de différencier ce qui pourrait être lié à des facteurs génétiques, sociaux ou environnementaux, à l’épilepsie maternelle, ou aux traitements antiépileptiques. Cependant, l’interruption brutale du traitement antiépileptique doit être évitée car elle expose la patiente à la survenue de crises qui pourraient avoir des conséquences préjudiciables tant pour la mère que pour le fœtus. »

⁸⁵ Avec le texte suivant : « Les données épidémiologiques actuelles n’ont pas mis en évidence de diminution du quotient intellectuel global chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. Cependant, une légère diminution des capacités verbales et/ou une augmentation de la fréquence du recours à l’orthophonie ou au soutien scolaire ont été décrites chez ces enfants. Par ailleurs, quelques cas isolés d’autisme et de troubles apparentés ont été rapportés chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer l’ensemble de ces résultats ».

Dès 2004, l'imputabilité de ces retards au valproate de sodium paraissait acquise du point de vue de la pharmacovigilance. Quatre cas marquants concernant des retards de développement, dont deux concernant une fratrie, ont été discutés en CTPV en 2004-2005. Deux de ces cas ont été transmis au groupe de travail « Grossesse et allaitement », sans suites connues au vu des comptes-rendus.

3.2.3 Dans une approche comparative, la France n'est pas au nombre des pays les plus réactifs

En ce qui concerne l'information des patients, la France paraît isolée au regard des pratiques d'autres États membres comme le montrent les notices d'autres pays européens consultées par la mission⁸⁶, pour les années 2003-2004.

En effet, aucune précision sur la nature des risques encourus n'intervient en France avant la modification de juin 2010. A cette date, l'information donnée reste peu détaillée⁸⁷. En 2004, il est simplement indiqué la nécessité de consulter son médecin et de ne pas arrêter le traitement brutalement. En 2006, « l'utilisation du valproate est déconseillée tout au long de la grossesse et chez la femme en âge de procréer sans contraception efficace ».

Les notices consultées par la mission pour les années 2002, 2003 et 2004 sont celles du Royaume-Uni⁸⁸, de l'Allemagne⁸⁹, de la Belgique⁹⁰, et de l'Irlande⁹¹. A ces dates, tous ces pays précisaient les risques malformatifs en fournissant des informations détaillées, décrivant les malformations en question, et notamment les défauts de fermeture du tube neural (*spina bifida*).

Cela traduit le fait qu'en France, la culture en matière d'information des patients par les autorités sanitaires, mais aussi par les prescripteurs, ait résisté, contrairement à d'autres pays européens, au changement normatif intervenu en 1992, qui établissait le principe de conformité du RCP et de la notice, et aux attentes nouvelles des personnes malades, qui requéraient une information plus complète, nécessaire à leur libre consentement⁹².

Au plan du RCP et de l'intégration des retards de développement, il apparaît que, si ceux-ci n'apparaissent pas encore dans le RCP britannique de 2002, ce risque est en 2003-2004 inclus dans les RCP de tous les pays de l'échantillon, excepté la Belgique. Le Royaume-Uni, l'Allemagne, l'Irlande optent pour la formulation refusée par l'agence française en 2003, mentionnant des cas de retards de développement tout en insistant sur les facteurs de confusion.

⁸⁶ Sans qu'il ait été possible de réunir l'ensemble des RCP et notices de tous les États membres à ces dates.

⁸⁷ « La prise de ce médicament au cours de la grossesse est susceptible d'entraîner des malformations du fœtus, des troubles de la coagulation chez le nouveau-né, des troubles du développement et des troubles autistiques chez l'enfant. »

⁸⁸ Versions d'octobre 2002 et novembre 2004.

⁸⁹ Version de mai 2004.

⁹⁰ Version de juillet 2003.

⁹¹ Version d'août 2004.

⁹² Dont témoignent notamment la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé (cf. Annexe sur l'information des patientes et des prescripteurs).

3.3 A partir de 2006, les publications sur les risques de retard de développement conduisent à une harmonisation de l'information au plan européen

3.3.1 L'information relative à la Dépakine® évolue très sensiblement en France

Après 2006, les autorités sanitaires sont conscientes des risques de retards de développement et du risque comparé du valproate de sodium, face aux alternatives thérapeutiques. Ainsi, le visa de la commission de transparence⁹³ de la HAS du 29 mars 2006 souligne qu'au vue des données et d'une récente évaluation, le risque propre du valproate est « nettement supérieur » à celui des autres antiépileptiques et thymorégulateurs.

Les cas marquants signalés par les CRPV, auparavant marginaux en ce qui concerne les retards de développement, se font plus nombreux. En décembre 2006, le CRPV de Dijon signale ainsi plusieurs cas de retards de développement associés ou non à des autismes, et relève 15 cas dans la BNPV.

En conséquence, les modifications principales du RCP et de la notice⁹⁴ intègrent les risques suivants :

- en 2010, les troubles envahissants du développement, syndrome appartenant aux troubles du spectre de l'autisme⁹⁵ ;
- en juin 2013, le risque d'un retard de QI global est mentionné, et les mises en garde sont renforcées pour aboutir à une version proche du libellé actuel (en date du 17 avril 2015)⁹⁶ ;
- en parallèle, la notice est modifiée en 2010, pour inclure une description sommaire des risques « La prise de ce médicament au cours de la grossesse est susceptible d'entraîner des malformations du fœtus, des troubles de la coagulation chez le nouveau-né, des troubles du développement et des troubles autistiques chez l'enfant ».

Toutefois, la mission relève que cette amélioration de l'information demeure insuffisante sur deux plans.

Le premier est qu'il n'est pas avéré que ces modifications aient eu un impact sur l'information effective et sur les pratiques des prescripteurs. Deux CTPV, de décembre 2006 et juin 2007, font ainsi le constat d'une faible connaissance des risques liés au valproate de sodium par les neurologues et des psychiatres, et ont proposé la constitution d'un groupe de travail sur l'information des prescripteurs et adressé une note à l'administration de l'AFSSAPS en ce sens. A la connaissance de la mission, aucune suite n'a été donnée à cette alerte. Ce constat d'un manque d'information sera du reste renouvelé lors d'un groupe de travail « grossesse » en mars 2013.

⁹³ En charge de l'évaluation régulière du service médical rendu du médicament.

⁹⁴ En date du 8 juin 2010, du 15 novembre 2011 et du 26 juin 2013.

⁹⁵ Auparavant, seuls « quelques cas isolés d'autisme » étaient mentionnés ; on évoque désormais une « augmentation de la fréquence de ces troubles ».

⁹⁶ REF

Le second est qu'il apparaît que les RCP des médicaments princeps et des génériques⁹⁷ divergeaient sensiblement. En 2012, le RCP des génériques français était inchangé depuis la version en vigueur en 2004, et n'envisageaient ni le risque tératogène propre plus élevé du valproate de sodium, ni les retards de développement, ni les troubles autistiques. Cette situation n'est pas particulière à la France. Un recensement mené dans le cadre de l'EMA en juillet 2012 sur l'état des RCP dans États membre révèle que 14 pays européens sur 18 ayant répondu à l'enquête n'ont pas harmonisé les RCP des génériques et des princeps.

La mission a pu effectuer une comparaison européenne de l'information aux dates de juillet 2012 et octobre 2013⁹⁸.

Dans 10 pays sur 18 ayant répondu à l'enquête précitée de l'EMA, un ou plusieurs RCP ne mentionne pas les retards de développement. Seuls six États membres, dont la France, évoquent par ailleurs les troubles du spectre de l'autisme. Seules 10 agences nationales proposent d'étoffer l'information délivrée via le RCP, et une seule (l'Espagne) propose d'améliorer l'information des patientes via la notice. Cela met en évidence l'absence de retard particulier à la France en 2012.

En octobre 2013, en ce qui concerne les médicaments princeps⁹⁹, la France se démarque des autres États membres concernant la qualité de l'information délivrée. Sur 27 États membres, la grande majorité (21) ne mentionne pas les risques de retards du QI global. Quatre États membres ne mentionnent pas les retards de développement dans la notice. Un pays ne mentionne aucun de ces risques, ni dans la notice, ni dans le RCP. En France la totalité de ces risques sont mentionnés.

3.3.2 L'information relative au valproate dans son indication de thymorégulateur donne lieu à un premier arbitrage européen en 2009

En 2009, un arbitrage relatif au valproate dans son indication psychiatrique est déclenché. Il a pour origine une demande allemande d'extension de l'AMM pour des spécialités génériques, et sera discuté à la demande des Pays-Bas dans le cadre d'une procédure relevant de l'article 31 de la directive 2001/83/CE modifiée, dite procédure d'intérêt communautaire.

Le choix a été fait dans plusieurs pays, dont la France, d'aligner l'information et les mises en garde concernant les risques liés à la grossesse sous valproate, que ce médicament soit utilisé comme antiépileptique ou thymorégulateur. Comme des spécialistes interrogés par la mission l'ont souligné, le rapport bénéfice / risque pour des pathologies distinctes peut toutefois s'apprécier différemment. En d'autres termes, si le valproate de sodium peut être indispensable pour certaines femmes épileptiques, y compris en cas de grossesse, la question de sa contre-indication en cas de troubles bipolaires mérite d'être explicitement étudiée, ce d'autant plus que ce médicament est d'usage très répandu en psychiatrie.

A l'appui d'une telle interrogation, la mission relève qu'avant l'harmonisation européenne de 2014, deux pays européens n'avaient pas autorisé l'indication psychiatrique sur leur territoire national (Belgique et Pays-Bas). D'autres, comme l'Allemagne, ne font pas une place de choix au valproate de sodium dans la stratégie thérapeutique du traitement des troubles bipolaires.

⁹⁷ Produits notamment par Sanofi Aventis, Aguettant, Alter, Arrow generics, Biogaran, EG Laboratories, Sandoz, Mylan SAS, Qualimed, Ratiopharm, Ranbaxy, Teva Santé.

⁹⁸ Le recensement établi en juillet 2012 par les Pays-Bas est lacunaire, 12 pays n'ayant pas répondu, et concerne les RCP des médicaments princeps et génériques. Celui d'octobre 2013 a été réalisé par Sanofi à la demande de l'EMA. Il porte sur les RCP et les notices des spécialités pharmaceutiques produites par Sanofi uniquement, et concerne l'ensemble des États membres.

⁹⁹ Cf. Annexe.

L'arbitrage aboutit à une décision de la Commission européenne du 26 août 2010, qui permet une harmonisation européenne des indications du valproate de sodium dans son usage psychiatrique, dont le message concernant les femmes en âge de procréer est similaire à celui de Dépakine®, et par ailleurs conforme à l'AMM française.

Le valproate de sodium est ainsi limité au traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire quand le lithium est contre-indiqué ou non toléré, une continuation du traitement pouvant toutefois être envisagée lorsque les patients ont répondu positivement au médicament. Pour les femmes enceintes, le médicament est déconseillé mais non contre-indiqué, et doit être réservé au seul cas d'absence d'alternatives thérapeutiques. Une contraception efficace est recommandée.

La mission note que les Pays-Bas, État rapporteur, avait adopté une position minoritaire, qui, au vu des documents consultés, n'a pas été prise en considération ni donné matière à débat approfondi.

Pour les Pays-Bas, le rapport bénéfice / risque pouvait en effet être considéré comme négatif pour les femmes en âge de procréer, ouvrant ainsi la voie à une possible contre-indication. Cette position aurait eu avantage à être considérée plus avant. Sans aboutir davantage, la discussion du bénéfice / risque du valproate de sodium pour les patientes souffrant de troubles bipolaires sera envisagée à nouveau lors des discussions européennes de 2013-2014.

3.3.3 L'arbitrage européen de 2014 est assorti de mesures consensuelles de minimisation du risque, sans distinguer les indications relatives à la psychiatrie et à l'épilepsie.

Hors la question des thymorégulateurs, les débats européens en 2010-2011 sont motivés par des publications nouvelles qui précisent la prévalence du risque malformatif des différents antiépileptiques, et sont portés avant tout par les Pays-Bas¹⁰⁰. La majorité des États membres (20 d'entre eux) s'est prononcée en septembre 2011 contre de nouvelles actions de régulation, jugeant les RCP exhaustifs, alors même que les niveaux d'informations étaient très inégaux selon les pays. Un groupe de travail réunit en novembre 2011 des pays volontaires¹⁰¹ pour proposer une unification de l'information délivrée au niveau européen pour toutes les spécialités de valproate de sodium, mais les divergences entre États ne permettent pas à ces travaux d'aboutir.

Le fait générateur qui permet de relancer ces débats est extérieur à l'agence européenne, puisqu'il s'agit d'une annonce de l'administration américaine, la *Food and drug administration*, qui émet un message le 30 juin 2011 sur les retards de développement liés au valproate de sodium¹⁰². Celui-ci est signalé au PhVWP par le Danemark, qui propose une revue de littérature pour novembre, laquelle ne sera effectuée qu'en janvier 2012. Cette revue de littérature souligne l'existence d'un effet-dose et le risque d'un retard de développement pour 29% à 40% des enfants exposés. C'est cette prévalence qui sera retenue dans le RCP et la notice trois ans plus tard, en avril 2015.

Les États membres reconnaissent des preuves solides des retards de développement liés au valproate de sodium comparé aux autres antiépileptiques ; ils relèvent une majorité de prescription en psychiatrie.

¹⁰⁰ Les Pays-Bas signalent ainsi le 21 juin 2010 la publication de Jentik, 2010, NEMA, qui établit des risques de malformations du valproate de sodium 2 à 12 fois supérieurs à ceux des autres antiépileptiques, et prennent l'initiative d'un recueil du point de vue des États membres sur l'état des RCP.

¹⁰¹ En l'espèce l'Allemagne, la France, l'Irlande, les Pays-Bas, la Pologne, le Royaume-Uni et la Suède.

¹⁰² <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm261543.htm>. Cette annonce est d'ailleurs elle-même basée sur des études relativement anciennes, puisqu'elle cite les études d'Adab de 2001 et 2004, de Gaily de 2004 et de Meador de 2009.

Toutefois, ces constats ne débouchent que sur des consultations et aucune décision normative ou informative n'est arrêtée. Le premier acteur consulté est le laboratoire Sanofi, le principal titulaire d'AMM, qui, en avril 2012, est chargé d'analyser la littérature et de consulter sa base de pharmacovigilance. Les instances européennes demandent à la firme de juger de l'opportunité d'une évolution de ces documents et de communiquer ses propositions.

Les seconds acteurs consultés sont les États membres. Comme noté plus haut, seuls 18 pays sur 30¹⁰³ répondent à l'enquête destinée à évaluer le degré d'information de leurs RCP. 10 États proposent d'aller plus avant en matière d'information des prescripteurs, et un seul en matière d'information des patientes (l'Espagne). La France suggère uniquement une harmonisation des RCP entre spécialités (pour rappel, les RCP des génériques et des princeps ne sont pas alignés dans la plupart des pays européens à cette date).

Ce sujet apparaît à cette date peu prioritaire au plan européen, puisque la décision d'un arbitrage formel, en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE modifiée, ne sera prise qu'un an et demi plus tard, en octobre 2013. Il semble que la France ait poussé à cet arbitrage, repoussé à plusieurs reprises, comme le montre les documents consultés par la mission¹⁰⁴. Deux changements contribuent à expliquer cet engagement de la France :

- une réforme institutionnelle, l'AFSSAPS devenant l'ANSM à la suite de la loi n° 2011-2237 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé ;
- une prise en compte des signaux médiatiques¹⁰⁵ (à l'instar de l'alerte néerlandaise de 2004), d'ailleurs relevés par la France à l'appui de la demande d'arbitrage, qui sera portée par le Royaume-Uni le 7 octobre 2013.

Les arguments officiels invoqués à l'appui de l'arbitrage sont les nouvelles publications¹⁰⁶, qui tendraient à éliminer les doutes concernant les retards de développement, encore présents en 2009, lors du précédent arbitrage¹⁰⁷. La recommandation du *Pharmacovigilance risk assessment committee* (PRAC)¹⁰⁸ est prévue pour avril 2014. En raison de la longueur des discussions, celle-ci n'intervient que le 9 octobre 2014.

Il convient de relever les faits suivants.

Tout d'abord, on note le rôle important des firmes pharmaceutiques dans la procédure. Le laboratoire Sanofi soumet ainsi les résultats de sa base de pharmacovigilance, dont les données en matière d'exposition des femmes enceintes apparaissent limitées¹⁰⁹. La firme considère en mars 2014 qu'aucune mesure de minimisation du risque n'est nécessaire, y compris en matière d'information.

¹⁰³ 27 pays de l'Union européenne et trois membres associés (RF)

¹⁰⁴ Notamment les correspondances électroniques en date du 15 février 2013, du 15 mai 2013 et du 3 septembre 2013.

¹⁰⁵ Dépêche AFP du 23 janvier 2013 sur l'association d'aide aux parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anti-convulsivant (APESAC) ; question écrite du député Jacques Cresta à la ministre de la santé en date du 29 janvier 2013 ;

¹⁰⁶ Le Royaume-Uni cite les publications, en date de 2013, de Meador, de Bromley, de Christiansen et de Veiby.

¹⁰⁷ En réalité ce sujet était assez peu discuté, comme vu *supra*. L'alerte médiatique et l'annonce de la *Food and drug administration* ont sans doute été des facteurs plus déterminants, comme le montrent les échanges électroniques consultés par la mission.

¹⁰⁸ Le PRAC remplace le PhVWP à compter de juillet 2012- Cf. Annexe relative à la pharmacovigilance.

¹⁰⁹ En mars 2013, le rapport des titulaires d'AMM ne recensent que 2412 cas d'exposition de femmes enceintes au valproate de sodium, pour 600 cas de retards de développement, dont 2/3 sont associés à des malformations, total faible sans doute du à une sous-déclaration des événements indésirables.

La mission relève ensuite l'incertitude sur le caractère nécessaire du médicament chez les femmes en âge de procréer et enceintes, dans deux cas : les épilepsies partielles et les troubles bipolaires. La question, déjà envisagée en 2009 en matière de psychiatrie, soit de l'existence d'une « niche » de patientes uniquement réceptives au valproate de sodium, reste posée. L'absence d'une telle « niche » permettrait une appréhension différenciée du bénéfice / risque de ce médicament, pouvant conduire à une contre-indication pour les femmes souffrant de troubles bipolaires, en âge de procréer.

La France dans ses commentaires du 3 juillet 2014 insiste ainsi pour questionner le groupe d'experts européens (*Specialists advisory group, SAG*), chargé de se prononcer sur les questions scientifiques, sur les deux points spécifiques du bénéfice / risque pour les femmes enceintes souffrant d'épilepsie partielle et de troubles bipolaires.

Ce groupe n'apporte pas de réponse satisfaisante sur ces points et présente plusieurs anomalies. Tout d'abord, sur les 16 membres du groupe, on ne compte aucun psychiatre alors même que la question de la psychiatrie lui est spécifiquement posée¹¹⁰. Bien que la France ait proposé quatre candidatures dont deux psychiatres et deux neurologues, seules les candidatures des neurologues ont été retenues. Malgré le constat établi à plusieurs reprises du caractère complexe de la question psychiatrique, et d'une majorité de prescriptions en ce domaine¹¹¹, la procédure européenne n'a pas encore su prendre la pleine mesure de cette question.

De fait, la déclaration du SAG est trop imprécise pour pouvoir fonder une décision réglementaire, puisqu'il souligne uniquement l'existence d'alternatives thérapeutiques plus sûres¹¹².

Le bénéfice / risque des antiépileptiques et des normothymiques a *in fine* été jugé similaire à l'issue de la procédure européenne, et les RCP et notices alignés.

La nécessité d'une meilleure information des patientes est soulignée à plusieurs reprises, notamment par les associations de patients réunies pour consultation le 27 juin 2014 à l'EMA. Elles relèvent notamment que les prescripteurs informent peu, et se concentrent avant tout sur les risques de *spina bifida*, et non sur les retards de développement. L'information des patientes leur paraît souvent insuffisamment assurée par les prescripteurs. Leurs préconisations trouveront une traduction dans la décision européenne de novembre 2014, notamment la nécessité d'établir un formulaire de consentement à destination des femmes en âge de procréer.

La mission a pu constater que les mesures de minimisation du risque, décrites dans la partie suivante, reçoivent un accueil positif de la part des associations de patients rencontrées, bien qu'elles soient jugées tardives.

¹¹⁰ Le groupe est composé de 8 neurologues, quatre neuropédiatres ou pédiatres (dont un neuropsychiatre spécialisé dans le traitement des enfants, spécialité inconnue en France), un statisticien, un spécialiste de pharmacovigilance, un spécialiste de la migraine, un obstétricien et une généticienne.

¹¹¹ D'après les données IMS fournies par Sanofi.

¹¹² "SAG emphasized that, for epilepsy and bipolar disorder, alternative therapies exist, which are both efficacious and much safer for the offspring."

4 ANALYSE DES MESURES DE MINIMISATION DU RISQUE

4.1 Le contenu de l'arbitrage européen concernant l'utilisation du valproate de sodium chez les filles et les femmes en âge de procréer s'impose aux Etats membres

Le renforcement des mises en garde par le « *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* » (CMDh) vise 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 et chez les filles, à moins que les autres traitements 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 filles¹¹³ auxquelles du valproate a été prescrit ne doivent pas interrompre leur traitement sans consulter leur médecin, en raison des risques encourus.

Les médecins doivent s'assurer que leurs patientes soient 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 enceinte ou qui envisage une grossesse et chez les filles atteignant la puberté.

Le PRAC a pris note des préoccupations soulevées par les patients concernant le manque de connaissance des risques associés à l'exposition *in utero* au valproate. Le PRAC a reconnu que des informations ciblées et appropriées à destination des professionnels de santé et des patients sont essentielles pour garantir une bonne compréhension des risques et que des supports appropriés doivent être mis en place.

À cet égard, le PRAC a recommandé, outre les modifications aux informations sur le produit discutées auparavant dans le rapport :

- d'établir une communication directe avec professionnels de la santé (DHPC¹¹⁴)
- de mettre en place des matériels éducatifs afin de permettre l'information des professionnels de santé et des patients. Ces supports comprennent un guide du prescripteur, une brochure pour les patients permettant la compréhension des risques. Ils ont été soumis aux autorités nationales avant la date limite du 12 janvier 2015.

Il a également imposé une étude pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques et pour caractériser davantage les schémas de prescription du valproate. La conception de l'étude doit inclure une analyse et une évaluation avant et après leur mise en œuvre. L'étude doit être réalisée dans plusieurs États membres.

¹¹³ Un changement de traitement antiépileptique étant toujours sujet à risque, il est aujourd'hui recommandé d'éviter au maximum d'initier un traitement à base de valproate de sodium chez une fillette qui sera ultérieurement en âge de procréer.

¹¹⁴ Direct Healthcare Professional Communication

Le protocole d'étude doit être soumis conformément à l'article 107 quindecies, paragraphe 1, de la directive 2001/83/CE dans les 6 mois suivant l'accord du groupe de coordination¹¹⁵. Une proposition de protocole a donc été élaborée par le consortium des titulaires concernés, sous la direction de Sanofi et soumis à l'EMA le 18 mai 2015. Elle a été refusée par le PRAC de septembre 2015. Une nouvelle proposition a été transmise et est en cours d'étude par les Etats membres.

En outre, les spécialités à base de valproate et dérivés sont inscrites sur la liste des médicaments faisant l'objet d'une surveillance renforcée.

4.2 La déclinaison opérationnelle de ces principes au niveau français est pilotée par l'ANSM

A la suite des conclusions de l'arbitrage européen conduit en 2014, l'ANSM a pris en juin 2015 les mesures d'application suivantes, dont certaines vont au-delà des mesures préconisées au niveau européen¹¹⁶ :

4.2.1 Le traitement doit être instauré et surveillé par un spécialiste, et la délivrance du médicament est soumise à la présentation d'un accord de soins

En France, la prescription initiale annuelle est désormais réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie¹¹⁷, selon l'indication, et requiert la signature d'un accord de soins après information de la patiente.

Un exemplaire de l'accord de soins doit être conservé dans le dossier médical de la patiente.

La délivrance du médicament par le pharmacien nécessite depuis juin 2015 la présentation de l'accord de soins pour les nouvelles patientes. En ce qui concerne les patientes actuellement traitées, la présentation de l'accord de soins sera obligatoire à compter du 1er janvier 2016.

Le renouvellement de prescription peut être effectué par tout médecin, dans la limite d'un an au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise.

4.2.2 Les documents à destination des professionnels de santé et des patients (DHPC et matériels éducatif) ont été transmis par les laboratoires

Les messages contenus dans ces documents ont été rédigés au niveau européen, en version anglaise. Le laboratoire Sanofi a déposé le 9 janvier 2015 auprès de l'ANSM pour validation, au nom de l'ensemble des laboratoires concernés, des projets de traduction et d'adaptation de ces messages en vue de leur diffusion au niveau national.

Ces projets ont été évalués et reformulés par l'ANSM, avec le concours de l'association APESAC¹¹⁸, tout en respectant les contraintes de contenu fixées au niveau européen.

¹¹⁵ Le rapport final d'étude doit être soumis au PRAC dans les 48 mois suivant l'approbation du protocole de l'étude.

¹¹⁶ La signature de l'accord de soins conditionnant la délivrance des spécialités à base de valproate, le suivi du niveau de connaissance des nouvelles CPD, l'enquête nationale de prescription, l'étude conjointe avec la CNAMTS, l'apposition d'une mise en garde sur le conditionnement extérieur.

¹¹⁷ L'élargissement aux pédiatres peut poser question, mais les médecins spécialistes de l'épilepsie chez les enfants sont notamment des pédiatres avec une spécialisation de neurologie pédiatrique.

Les laboratoires ont adressé les documents aux professionnels de santé concernés (spécialistes en neurologie, psychiatrie et pédiatrie) en juin 2015.

La brochure pour les patients est mise à disposition des patients par l'intermédiaire du médecin spécialiste (qui n'en a reçu que cinq exemplaires). Elle est accessible sur le site internet de l'ANSM.

Par ailleurs, la mission estime qu'il serait utile d'inclure également les gynécologues dans le dispositif, en les invitant le cas échéant, à diriger leurs patientes vers un neurologue, un pédiatre ou un psychiatre.

4.2.3 Des enquêtes de suivi ont été requises pour évaluer l'effectivité du dispositif

L'étude d'utilisation du médicament décidée au niveau européen a été complétée au niveau français par :

- un sondage téléphonique effectué fin octobre 2015 pour le compte de l'ANSM auprès d'un échantillon de pharmaciens d'officine dont l'objectif était d'apprécier le niveau de connaissance des nouvelles conditions de prescription et de délivrance (CPD) ;
- une enquête nationale de terrain auprès des prescripteurs et des pharmaciens afin de s'assurer du respect des nouvelles CPD, demandée par l'ANSM aux titulaires de l'AMM, qui sera conduite au 1er trimestre 2016 ;
- une étude de suivi des mesures de minimisation du risque en France : l'ANSM et la CNAMTS vont réaliser conjointement cette étude qui sera menée à partir des bases de données de remboursement de l'assurance-maladie (SNIIRAM, PMSI). Le cahier des charges et le calendrier de l'étude sont joints en annexe.

4.2.4 L'étiquetage des médicaments à base de valproate est modifié

La mise en garde suivante sera apposée sur le conditionnement extérieur des spécialités à base de valproate à compter du 1er trimestre 2016.



Cette mention a été retenue après avoir effectué un test de lisibilité auprès d'un panel d'utilisatrices.

¹¹⁸ Association d'Aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant

4.2.5 L'ANSM a largement communiqué

Sans attendre les conclusions finales de l'évaluation européenne, l'ANSM a souhaité communiquer auprès des professionnels et du public. Suite au déclenchement de l'arbitrage européen en octobre 2013 et jusqu'à sa mise en œuvre effective au printemps de 2015 en France, différentes communications ont été publiées sur son site internet :

- Octobre 2013 : Point d'information « Retour d'information sur le PRAC d'octobre 2013 » (lancement de l'arbitrage, rappel des risques pendant la grossesse) ;
- Avril 2014 : Point d'information « Retour d'informations sur le PRAC d'avril 2014 » (évaluation européenne en cours, rappel des risques et des recommandations pendant la grossesse) ;
- Juillet 2014 : Brèves dans le « Bulletin des vigilances n°62, juillet 2014 »¹¹⁹ (évaluation européenne en cours, rappel des risques et des recommandations pendant la grossesse) ;
- Octobre 2014 : Point d'information « Retour d'informations sur le PRAC d'octobre 2014 » (recommandations finales du PRAC : nouvelles conditions et modalités de traitement des filles, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ; l'Agence invite les patients à se rapprocher de leur médecin en cas de questions) ;
- Décembre 2014 : Point d'information « Retour d'information sur le PRAC d'octobre 2014 » (accord final du CMDh entérinant les recommandations du PRAC : modification des AMM, mesures de minimisation et étude de suivi ; l'Agence invite les patients à se rapprocher de leur médecin en cas de questions) et DHPC décidée au niveau européen, diffusée en France par les titulaires d'AMM et mise en ligne sur le site de l'ANSM ;
- Mars et Avril 2015 : Réunion d'information et de concertation avec les professionnels de santé directement concernés (médecins généralistes, médecins spécialistes, pharmaciens), au cours de laquelle les risques sont rappelés et une discussion engagée sur les restrictions nationales envisagées et le calendrier ;
- Mai 2015 : Lettre de l'ANSM aux professionnels de santé les informant des nouvelles conditions de prescription et de délivrance du valproate et dérivés ;
- Juin 2015 : Nouvelle DHPC diffusée par les titulaires aux professionnels de santé à la demande de l'ANSM, pour accompagner les documents de minimisations du risque, et mise en ligne sur le site de l'ANSM.

Enfin, afin de rappeler aux professionnels de santé les nouvelles conditions de traitement et les nouvelles conditions de délivrance du valproate chez les filles et les femmes en âge de procréer, l'ANSM a demandé aux titulaires d'AMM de prévoir l'envoi d'une nouvelle DHPC, effectivement transmise fin novembre 2015.

4.3 Certaines mesures sont d'application malaisée

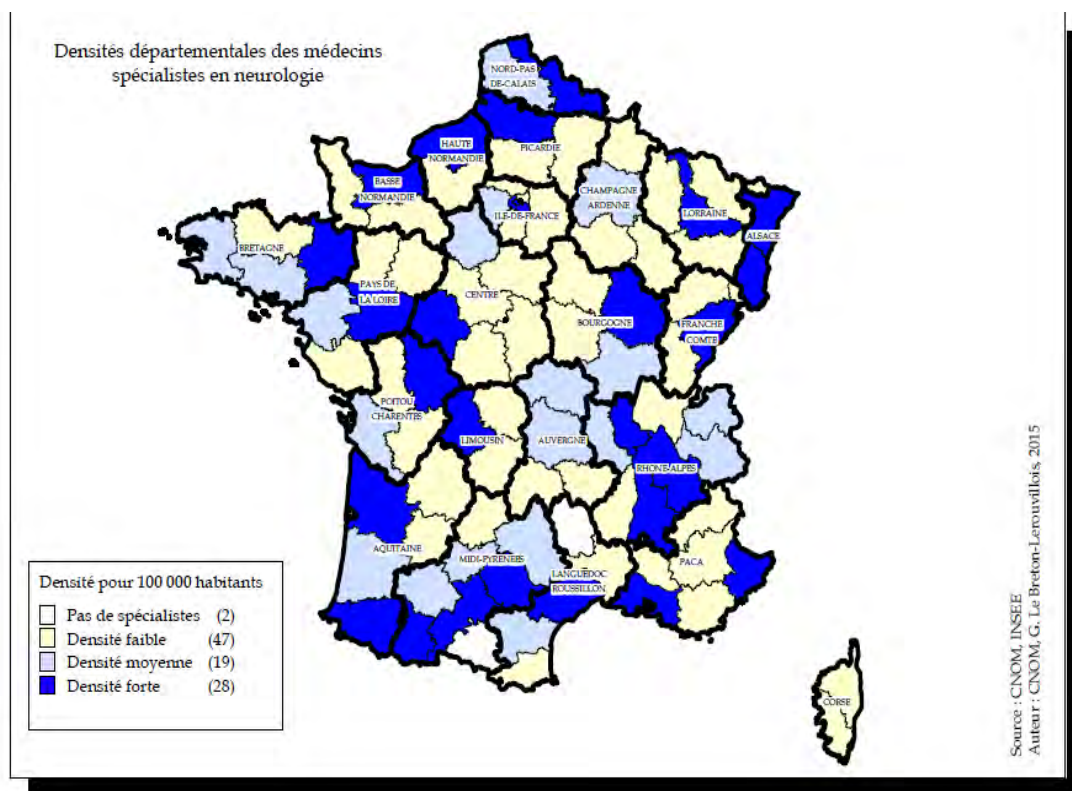
4.3.1 Les délais de mise en œuvre sont contraints

Le délai 31 décembre 2015 pour l'entrée en vigueur des nouvelles conditions de prescription et de délivrance de valproate pour les patientes en cours de traitement interroge, compte tenu de la faible densité de neurologues dans certains départements.

¹¹⁹ Bulletin de l'ANSM

Ainsi, dans l'Ariège et la Lozère, il n'y a aucun neurologue, et un seul dans la Meuse. 11 départements ont deux ou trois neurologues. Situation plus critique encore si l'on considère que la prise en charge de l'épilepsie est une sous-spécialité de la neurologie. Les épiléptologues sont en moyenne à peine plus d'un par département. Les spécialistes rencontrés signalent des délais de rendez-vous de 7 à 9 mois¹²⁰.

Graphique 2 : Densités départementales des neurologues



Source : Conseil National de l'Ordre des Médecins

4.3.2 L'accord de soins suscite des réticences chez certains praticiens

Le formulaire comprend deux parties.

La première partie doit être remplie par le médecin prescripteur pour confirmer :

- avoir discuté des mesures à prendre en cas de désir de grossesse et des risques en cas de grossesse
- que la patiente présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique.

Ce dernier point soulève des réticences de la part de certains spécialistes : ils estiment que le traitement par valproate peut être selon les patients la meilleure option thérapeutique sans pour autant être la seule et ne veulent pas tester d'autres traitements.

Leur signature, ainsi d'ailleurs que celle de leur patiente, ne correspondra donc pas à la réalité de la stratégie thérapeutique qui aura été suivie.

¹²⁰ Le président de la Ligue contre l'Epilepsie explique le faible nombre d'épileptologues notamment par un niveau de tarification de l'EEG, examen indispensable au diagnostic et au suivi de l'épilepsie, trop faible par rapport à son coût de réalisation, qui est de 57,60 €.

La seconde partie est en miroir de la première et doit être remplie par la patiente (ou son représentant) pour confirmer :

- qu'elle présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements
- avoir été informé des mesures à prendre en cas de désir de grossesse et des risques en cas de grossesse.

Le contenu de l'accord de soins ne semble pas adapté, selon la Société française de neuropédiatrie (SFNP), pour les parents/tuteurs de nourrissons et de petites filles de moins de 10 ans, et pour les patientes avec handicap neurologique sévère, trois cas pour lesquels il peut y avoir pour les signataires des difficultés à se projeter dans une situation de désir de grossesse.

De même, des psychiatres rencontrés par la mission s'interrogent sur la pertinence du recueil d'un consentement éclairé chez certaines patientes souffrant provisoirement, du fait de leur pathologie, d'un manque de discernement.

4.3.3 La question d'une information effective des patientes comme des professionnels de santé reste posée

Fin octobre 2015, les mesures de minimisation du risque semblaient méconnues, au regard de résultats de l'enquête téléphonique menée par l'ANSM auprès de 202 pharmaciens. Celle-ci indique que 94% des patientes n'avaient toujours pas signé d'accord de soins. Si 77% des pharmaciens interrogés connaissaient les nouvelles conditions de prescriptions et de délivrance, 62% des patientes étaient toujours peu ou pas informées fin octobre. En outre 55% des patientes n'avaient pas d'ordonnance d'un spécialiste et les trois quarts d'entre elles ne savaient pas qu'elles devaient en consulter un.

Cela interroge sur la connaissance effective par les prescripteurs des recommandations des autorités sanitaires.

Ce constat trouve une illustration avec une étude conduite en 2008 par centre de pharmacovigilance de Toulouse. 103 médecins généralistes et 104 pharmaciens de la région Midi-Pyrénées ont été interrogés sur le caractère tératogène de 21 médicaments¹²¹. 19% des médecins généralistes et 33% des pharmaciens ont répondu que le valproate de sodium n'était pas tératogène durant le 1^{er} trimestre de grossesse, information présente au RCP depuis 1986.

De la même manière, la mission relève qu'il n'est toujours pas fait mention des risques psychomoteurs et de troubles autistiques dans l'édition 2012 du cours de référence du collège des enseignants de neurologie. Il en est de même pour le référentiel national du collège des enseignants de psychiatrie dans sa version 2014.

Enfin, si les logiciels de prescription utilisés par les professionnels de santé contiennent des alertes relatives aux risques tératogènes, celles-ci, fréquemment désactivées par les médecins, s'avèrent inopérantes pour constituer une alerte effective.

La mission a proposé aux responsables du service médical de la CNAMTS d'étudier l'hypothèse d'une information ciblée des prescripteurs par le canal des délégués à l'assurance maladie (DAM).

¹²¹ *Perception of teratogenic and foetotoxis risk by health professionals : a survey in Midi-Pyrenees area*, C.DALMASE-MICHEL et al., Pharmacy Practice 2008

5 L'HISTORIQUE DU DOSSIER VALPROATE DE SODIUM INTERROGE PLUS LARGEMENT SUR L'ORGANISATION DU SYSTEME DE PHARMACOVIGILANCE

En reconstituant l'historique des décisions prises relatives au valproate de sodium, la mission a relevé différentes faiblesses du système de pharmacovigilance. Certaines ont été identifiées par la direction générale actuelle, d'autres ont été révélées par les investigations.

La présente partie a pour objet de les recenser, et plus généralement de contribuer à l'optimisation du traitement des risques liés au médicament.

Ainsi la mission formule des recommandations de deux types :

- des recommandations très opérationnelles qui concernent directement l'ANSM ;
- des propositions pour une stratégie plus globale en matière de pharmacovigilance sous l'égide de la DGS.

5.1 L'organisation interne de l'Agence pour la pharmacovigilance évolue progressivement

La pharmacovigilance résulte de processus complexes auxquels participent plusieurs organisations internes ou externes à l'Agence.

En interne, le directeur général de l'ANSM s'appuie sur :

- la direction de la surveillance ;
- la direction produit concernée, en l'occurrence pour les médicaments à base de valproate de sodium, la DP3 – NEURHO ;
- la direction scientifique et de la stratégie européenne via son pôle épidémiologie des produits de santé ;
- le comité technique de pharmacovigilance ;
- la commission de suivi du rapport bénéfice/risque des produits de santé ;
- des commissions spécialisées ou groupe de travail, en l'occurrence le groupe de travail grossesse.

Par ailleurs, l'ANSM a engagé un partenariat avec la CNAMTS pour la réalisation conjointe d'études sur la sécurité des produits de santé. L'ANSM a également signé fin 2014 des conventions avec deux plateformes en épidémiologie des produits de santé, plateformes¹²² retenues à l'issue d'un appel à candidature, qui sont financées à compter de 2015 pour une durée de 4 ans.

Pour ses travaux, depuis juillet 2013, l'ANSM a réglementairement accès aux données du SNIIRAM-PMSI.

5.1.1 L'articulation entre la direction de la surveillance et les directions produits a été récemment améliorée

La direction de la surveillance et les directions produits ont été créées lors de la réorganisation de l'Agence en septembre 2012 sous forme matricielle.

¹²² Plateformes des départements de pharmacologie des CHU de Bordeaux et de Rennes.

Elles se substituent à la Direction de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques (DEMEB) qui rassemblait en son sein le département de pharmacovigilance et le département de l'évaluation thérapeutique des demandes d'AMM. Cette séparation en deux départements rendait difficile l'évaluation globale du rapport bénéfices / risques.

Les directions produits sont maintenant chargées d'évaluer le bénéfice et le risque des produits de santé pendant toutes les étapes de leur cycle de vie (phase pré-AMM, délivrance de l'AMM, surveillance du produit après sa mise sur le marché).

Elles sont composées de plusieurs chefs de produits en charge d'une ou plusieurs classes thérapeutiques de médicaments qui eux-mêmes chapeautent plusieurs évaluateurs en charge de la pharmacovigilance des essais cliniques et post-AMM pour plusieurs sous-classes thérapeutiques.

La DP3 - NEURHO comporte ainsi deux chefs de produits, dont l'un gère les gammes anesthésie, neurologie et psychiatrie et ainsi l'ensemble des médicaments contenant du valproate de sodium. Il a sous sa responsabilité cinq évaluateurs. Les antiépileptiques et les antipsychotiques sont suivis par deux évaluateurs différents.

La direction de la surveillance apporte un appui méthodologique aux directions produits et veille à la cohérence des méthodes employées par les différentes directions. Elle gère notamment la plateforme de réception et d'orientation des signalements, qui a en charge la gestion des bases de données (BNPV et cas français figurant dans EudraVigilance¹²³), ainsi que le pôle pharmacovigilance-addictovigilance.

Elle assure la formation des évaluateurs dans le domaine de la pharmacovigilance. Elle permet la mise en commun des ressources rares, notamment les évaluateurs grossesse (1,5 ETP à cette date). Elle pilote le CTPV et représente l'Agence au sein des instances européennes.

Un poste de directeur général adjoint en charge des opérations (DGAO) a été créé en 2012 afin d'assurer le fonctionnement de cette organisation matricielle.

L'audit d'organisation mené en 2014 par l'IGAS¹²⁴ a souligné que cette organisation comporte certaines faiblesses qui affectent la surveillance et la sécurisation du médicament : « La direction de la surveillance souffre d'un positionnement bancal qui ne lui permet pas d'assurer les missions pour lesquelles elle a été créée, notamment en matière de pharmacovigilance [...] En l'absence de procédure écrite définissant les types de dossiers qui devraient obligatoirement être revus par cette direction, celle-ci n'est consultée qu'à l'initiative des directions produits... De plus, lorsque les directions produits sollicitent le pôle pharmacovigilance pour disposer d'un avis, elles ne le tiennent pas toujours informé des suites données à cet avis. Il est ainsi arrivé que le pôle pharmacovigilance apprenne tardivement, et sans obtenir de justification, la non prise en compte de certains de ses avis [...] Par ailleurs, si la direction de la surveillance est chargée du pilotage du programme de réévaluation du bénéfice/risque, ce sont les directions produits qui décident du calendrier des réévaluations, l'analyse conduite par ces dernières ne pouvant que très difficilement être remise en cause par la direction de la surveillance ».

Afin de faciliter les échanges transversaux entre les directions métiers (dont la direction de la surveillance) et les directions produits, le directeur général de l'Agence a mis en place à compter d'octobre 2015 une réunion périodique nommée « *board* de validation » qui a pour mission d'examiner et d'optimiser la gestion des dossiers jugés stratégiques ou à forts enjeux sanitaires.

¹²³ Base centralisée au niveau de l'EMA qui regroupe les effets indésirables signalés par les Etats membres, d'Etats partenaires et les laboratoires pharmaceutiques.

¹²⁴ Rapport 2014-017R de S.ARAMBOUROU, C.GARDETTE et A.KARVAR, février 2015

Le *board* se compose principalement des membres suivants :

- le DGAO
- Cinq directeurs appartenant à la direction scientifique et de la stratégie européenne, à la direction de l'évaluation, à la direction des affaires juridiques et réglementaires, à la direction de la surveillance et à l'une des directions produits (différente à chaque séance et, dans la mesure du possible, non concernée par les dossiers figurant à l'ordre du jour de la séance).
- un membre de la direction de la communication, présent à titre d'observateur.

Le *board* peut être saisi par tous les directeurs y compris pour des dossiers pour lesquels leur direction ne serait pas le pilote opérationnel en fonction des enjeux.

5.1.2 Le comité technique de pharmacovigilance (CTPV) va voir sa participation aux travaux de l'Agence renforcée

Le CTPV de l'ANSM a été créé par décision du directeur général de l'Agence en date du 15 mars 2013. Il comprend 32 membres : 31 membres de droit, représentés par le responsable de chaque centre régional de pharmacovigilance (CRPV) ou son suppléant, et le directeur de la surveillance de l'ANSM ou son représentant. Il est chargé de donner un avis au directeur général sur les mesures à prendre pour prévenir, réduire ou faire cesser les risques liés à l'utilisation des médicaments et produits.

Dans cet objectif, il analyse au cours de ses réunions mensuelles les cas marquants d'effets indésirables notifiés aux CRPV dans le mois précédent et propose le cas échéant des mesures d'investigations complémentaires et de suivi. Un outil permettant la traçabilité et le suivi des cas marquants présentés lors du tour de table des CTPV a été mis en place par la direction de la surveillance de l'ANSM en 2013, sous la forme d'une base Access™.

Le CTPV effectue également une veille bibliographique sur les publications nationales et internationales de pharmacovigilance.

Le secrétariat du CTPV est assuré par le pôle de pharmacovigilance de la direction de la surveillance.

Les CRPV vont faire l'objet à compter de 2016 d'un pilotage renforcé de la part de l'ANSM, dans le cadre de nouvelles conventions signées entre l'ANSM, chaque CRPV et son CHU.

Ces conventions définiront des objectifs propres à chaque CRPV sur la base des audits organisationnels qui ont été menés dans six CRPV à l'automne 2014 et de l'auto-évaluation réalisée au printemps 2015 par les 25 CRPV restants. Des indicateurs de pilotage et de performance seront rassemblés dans un tableau de bord annexé aux conventions.

Une part du financement accordé par l'ANSM à chaque CRPV, en plus du financement de la MIG attribuée par la DGOS au CHU pour cette mission du CRPV, sera attribuée de façon variable sur la base des résultats obtenus.

Il sera notamment demandé à chaque CRPV de :

- participer aux travaux de l'ANSM au-delà de la participation au CTPV, par exemple en réalisant des expertises dans le cadre des groupes de travail de l'Agence, en effectuant des rapports d'évaluation de *periodic safety update report* (PSUR) ou de plan de gestion du risque, ou encore dans le cadre des arbitrages européens ;

- stimuler la déclaration des effets indésirables au sein de son territoire d'intervention :
 - ✓ par la création de réseaux de médecins ou pharmaciens sentinelles ;
 - ✓ par la création de liens avec les associations agréées de patients ;
 - ✓ par la conduite d'études de pharmaco-épidémiologie ou la collaboration à de telles études ;
 - ✓ par la conduite de travaux de recherche, par exemple sur des populations particulières (enfants, sujets âgés, grossesse, ...), etc.

Des dialogues de gestion et un comité de suivi ANSM/CRPV chargé de faire des propositions d'ordre stratégique au directeur général de l'ANSM doivent être mis en place.

5.1.3 Le groupe de travail grossesse doit être sollicité sur des sujets de fond

Le groupe de travail « grossesse et allaitement » (GT) a été mis en place initialement par l'Agence du médicament en 1997. Sa présidence était alors assurée par le médecin responsable du centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT).

Son objectif était de procéder, pour l'ensemble des molécules présentes sur le marché français, à une évaluation de fond des données expérimentales et cliniques, afin d'actualiser et d'harmoniser l'information des rubriques grossesse et allaitement du RCP et de la notice. Le travail devait être mené par classe thérapeutique afin de fournir aux praticiens une « vision comparative, permettant de guider leur choix vers des thérapeutiques équivalentes au plan de l'efficacité mais plus rassurantes en termes d'évaluation ». Il s'agissait aussi d'harmoniser les libellés. Le travail devait déboucher sur la production d'un fascicule « grossesse », mis à disposition du corps médical et d'utilisation aisée, sur le modèle du fascicule « Interactions médicamenteuses » du Vidal.

Le GT a étudié quelques classes thérapeutiques mais a finalement renoncé car les équipes administratives n'ont pas réussi à suivre le rythme du GT pour procéder aux modifications de RCP et de notice.

L'actuel groupe de travail, à savoir le « Groupe de travail reproduction, allaitement et grossesse » a été créé en février 2013 par le directeur général de l'ANSM.

Conformément à la décision de création (décision DG n°2013-73) « le Groupe de travail peut être consulté par le directeur général de l'ANSM dès lors que l'instruction d'un dossier ou d'une question portant sur les effets des médicaments sur la reproduction, l'allaitement et la grossesse nécessite un avis d'experts collégial et complémentaire à l'évaluation interne, notamment du fait du caractère innovant des produits ou de l'impact majeur de santé publique qu'ils présentent ou dès lors qu'il s'agit d'avoir une meilleure connaissance des pratiques ou des conditions d'utilisation réelles des produits. Il peut, en particulier, être chargé de donner un avis sur les effets des médicaments sur la reproduction, la grossesse et l'allaitement dans le cadre de demandes d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU), d'autorisations de mise sur le marché (AMM) et de demandes de modifications de ces autorisations. Il peut également être chargé, dans le domaine des effets des médicaments sur la reproduction, la grossesse et l'allaitement :

- d'apporter son appui dans l'analyse de risque après octroi de l'AMM ;
- d'apporter un appui en matière de méthodologie, d'évaluation et de production de documents de référence ;
- de développer une approche par classes thérapeutiques ;
- de suivre les avancées scientifiques dans le domaine. »

Dans la pratique, il a été saisi depuis sa création de demandes ponctuelles concernant majoritairement des demandes de modification de l'information (DMI), sans développement d'une approche par classe thérapeutique.

Celle-ci sera pour la première fois développée, comme conséquence de l'arbitrage européen récent sur le valproate de sodium.

Une réévaluation des risques tératogènes des autres antiépileptiques par le GT grossesse a été ainsi engagée, avec l'objectif de finaliser les évaluations au cours du 1er trimestre 2016. L'ANSM a prévu de dédier à ce travail un évaluateur grossesse. Les titulaires d'AMM vont être sollicités, en parallèle, afin qu'ils fournissent une analyse de l'ensemble des données disponibles relatives à la grossesse dont ils disposent.

Selon l'Agence, les mesures à prendre, notamment concernant la mise à jour des RCP, les conditions de prescription et de délivrance et l'information aux prescripteurs et aux patients, seront adaptées en conséquence pour les autres antiépileptiques présentant des risques similaires. Pour les spécialités enregistrées via des procédures européennes, les conclusions des évaluations nationales seront, le cas échéant, portées au niveau européen.

La stratégie adoptée semble cohérente. Reste aux équipes administratives de l'Agence à démontrer leur capacité à implémenter les décisions qui devront être prises dans des délais suffisamment courts.

La mission attire l'attention de la Direction Générale de la Santé sur l'importance de suivre particulièrement ce point et d'en faire une priorité si nécessaire sur le plan budgétaire.

L'Etat s'est d'ailleurs engagé, dans le cadre du contrat d'objectifs et de performance 2015-2018 de l'Agence, à veiller, dans le cadre du dialogue de gestion et de l'allocation de moyens, à la cohérence entre les missions, les projets et les ressources accordés à l'Agence et à lui garantir, de façon durable, les moyens d'assurer la sécurité des produits de santé dont elle est en charge.

Recommandation n°1 : Développer, dans le cadre des évaluations des rapports bénéfice/risque, une approche par classe thérapeutique

5.1.4 La commission de suivi du rapport bénéfice/risque doit être sollicitée en amont des prises de position de l'Agence

Cette commission, créée par décision du directeur général de l'Agence en date du 1er février 2013, a remplacé, avec la commission d'évaluation initiale du bénéfice/risque, la commission d'AMM, afin de permettre une meilleure prise en compte de la notion de risque. Sa saisine préalable avant toute décision du directeur général de l'Agence n'a plus de caractère obligatoire.

A la différence de la commission d'AMM, qui était composée de 38 membres dont au moins 30 médecins ou pharmaciens, elle est composée de 14 membres, 12 médecins ou pharmaciens et 2 représentants des associations d'usagers du système de santé. Elle ne compte aucun neurologue ni psychiatre.

Elle peut être sollicitée pour bénéficier d'un avis collégial complémentaire à une évaluation interne portant sur une évolution du rapport bénéfice/risque, sur une modification substantielle de l'AMM, une modification des conditions de prescription et de délivrance ou l'élaboration d'un plan de gestion des risques.

En ce qui concerne le valproate de sodium, la commission de suivi du bénéfice/risque n'a été associée que tardivement et pour simple information, à la définition de la position française et aux discussions européennes dans la cadre du PRAC. Par ailleurs, la commission n'a pas connaissance lorsqu'elle examine un dossier européen des positions des autres Etats membres. La direction de la surveillance devrait les lui communiquer afin d'alimenter les réflexions techniques et d'aider à la définition de la stratégie à adopter dans les discussions au PRAC.

5.2 La mise en place de procédures de travail et d'une organisation par processus n'a pas permis dans les faits de sécuriser la surveillance des médicaments

5.2.1 La mise en place effective d'un système de management permettant de sécuriser le processus de pharmacovigilance n'a pas fait partie jusqu'en 2015 des priorités des directeurs généraux qui se sont succédés

L'Agence tente depuis la fin des années 1990 de développer un système de management de la qualité répondant aux normes de l'ISO 9001. Elle n'a pour autant jamais demandé la certification. La version n°1 du manuel qualité de l'AFSSAPS date de novembre 2007. Les premières procédures concernant la pharmacovigilance ont été écrites début des années 2000 et apparaissaient lacunaires¹²⁵ : aucune procédure ne permettait de s'assurer que les cas graves remontés par les CRPV ou les PSURs avaient été vus par l'évaluateur concerné d'une des directions produits. La fréquence d'examen des bases de données par les évaluateurs produits n'était pas fixée. La méthode de veille concernant la littérature scientifique n'était pas définie.

Il convient de noter que la mission Qualité et Audit Interne était rattachée au secrétaire général de l'Agence, alors que les bonnes pratiques en matière d'assurance qualité seraient plutôt en faveur d'un rattachement direct à la Direction Générale, afin de permettre à la mission d'avoir l'autorité nécessaire et montrer l'engagement de la direction.

En 2012, lors de la création de l'ANSM, l'organigramme de l'Agence a été modifié et le responsable qualité, chef du pôle management de la qualité, a alors été placé au sein d'une des directions supports, la Direction de la qualité, des flux et des référentiels (DQFR).

La démarche d'élaboration des processus et des procédures a été complètement reprise.

Les failles suivantes ont été relevées :

- Il n'y a aucune obligation pour les directions produits d'associer la direction de la surveillance aux décisions prises en matière de pharmacovigilance pour les médicaments à autorisation nationale.
- Il existe des redondances entre d'une part les évaluateurs surveillance du pôle de la plateforme qui sont chargés d'identifier les cas dits prioritaires et les cas dits ++, et d'autre part les évaluateurs des directions produits, d'autant que ces derniers peuvent ne pas utiliser la classification des premiers pour prioriser leur travail.
- S'il existe un outil informatique (TAMARIS) permettant de s'assurer que les cas graves remontés par les CRPV ont été vus par l'évaluateur concerné d'une des directions produits et d'accéder à son commentaire, il n'y a pas d'outil équivalent pour les PSURs.
- La fréquence d'examen des bases de données par les évaluateurs produits n'est pas formalisée de façon écrite.

¹²⁵ L'ANSM a transmis à la mission les deux processus participant à la pharmacovigilance, dénommés « Evaluer » et « Assurer la vigilance sur les produits de santé », le sous-processus appelé "Pharmacovigilance" et les procédures associées.

- Il n'existe aucune définition de ce qu'est un cas marquant, parmi les cas graves remontés par les CRPV, notamment le lien avec un cas dit prioritaire.
- Il n'est pas prévu un examen systématique en CTPV des cas marquants transmis par les CRPV au cours du mois précédent.
- La méthode de veille scientifique n'est pas définie.

5.2.2 L'audit du système de management de la qualité effectué en 2015 confirme ces faiblesses

La directive 2010/84/UE stipule dans son article 8 (1), que les agences établissent et appliquent un système de qualité approprié et efficace pour l'exécution de leurs activités de pharmacovigilance¹²⁶ en font rapport à l'EMA périodiquement.

Le rapport de septembre 2015 conclut que « la pharmacovigilance demeure un sujet majeur pour l'agence ». Sont ainsi associés à un niveau de risque critique les points suivants :

- la prise en compte des sollicitations des lanceurs d'alertes n'est pas maîtrisée ;
- il n'existe pas de cadre reconnu et partagé régissant l'évaluation des PSURs nationaux et des variations de sécurité, ce qui introduit de l'hétérogénéité entre DP et même entre pôle dans leur réalisation ;
- le circuit de validation des dossiers n'est pas défini (quel niveau hiérarchique, selon quels critères, etc.) tant dans la consultation de la DS qu'au sein des DP ;
- la traçabilité et le pilotage de la gestion des données jusqu'à la prise de décision n'est pas tracée. Le processus est d'autant plus complexe qu'il fait intervenir différents acteurs.

Le directeur général actuel de l'ANSM indique au CODIR du 13 octobre 2015 que, « au vu des enjeux que représente la surveillance des médicaments pour l'ANSM, la stagnation des actions conduites depuis 2013 est une situation à laquelle il faut remédier rapidement et collectivement ».

Il ajoute que « cet audit souligne également la capacité de l'Agence à concevoir des processus mais aussi une difficulté à les implémenter, à les rendre opérationnels et à construire des actions collectives. Un changement radical doit par conséquent être opéré afin de gommer les fragilités créées par les points de rupture entre les directions produits et métiers par défaut de coopération et d'interaction ». Pour ce faire, il confie la mise en place et la responsabilité du pilotage au directeur de la surveillance et lui demandera un bilan sur la base de résultats concrets et probants.

Dans cet objectif, le directeur de la surveillance a décidé d'adapter son organisation pour assurer effectivement le pilotage de l'activité pharmacovigilance et sécuriser la détection et l'analyse des signaux.

La DS veillera effectivement à l'application par les DP des méthodes définies en commun, son avis sera obligatoire et tracé sur des dossiers prédéfinis, le recrutement se fera avec son aval en qualité et en nombre.

¹²⁶ Le règlement d'exécution n° 520/2012 du 19 juin 2012, en ses articles 14 (gestion des ressources humaines), 15 (gestion de l'adéquation des résultats), 16 (gestion des documents et conservation des données) et 17 (audit) liste les "exigences minimales des systèmes qualité applicables à l'exécution des activités de pharmacovigilance". L'article 101 (2) de la même directive stipule que les États membres veillent à effectuer une vérification régulière de leur système de pharmacovigilance et à communiquer les résultats à la Commission le 21 Septembre 2013 au plus tard, puis tous les 2 ans par la suite ».

Dans le cadre de l'entrée en vigueur de la directive, l'ANSM a donc transmis à l'EMA deux rapports d'audits réalisés avec l'aide du cabinet MAZARS, en septembre 2013 et en septembre 2015, qui montrent un état des lieux insatisfaisant en 2013 et une absence de progression significative entre 2013 et 2015

5.2.3 Les faiblesses du système de management entravent une surveillance efficace des médicaments

Trois exemples peuvent être cités par la mission.

5.2.3.1 Des décisions prises lors de certaines réunions restées sans suite

A la suite du CTPV du 12 juin 2007, une note devait être faite par l'unité en charge de l'information au département de la DEMEB afin que des recommandations sur la prise en charge de l'épilepsie au cours de la grossesse soient établies et diffusées aux neurologues et psychiatres. Cette note n'a pas été retrouvée malgré les recherches menées par l'ANSM.

A la suite du CTPV du 5 décembre 2006, dont le compte-rendu indiquait qu'il "semble que ce risque (lié à l'utilisation de la Dépakine[®] pendant la grossesse) ne soit pas connu des neurologues qui continuent à prescrire la Dépakine[®] chez la femme enceinte, il est proposé de mettre en place un groupe de travail ad hoc afin d'établir des recommandations sur l'utilisation de la Dépakine[®] et des antiépileptiques en général au cours de la grossesse. A nouveau, aucune information n'a pu être mise au jour par l'ANSM sur ce groupe.

5.2.3.2 La mise à jour des AMM des médicaments génériques

Les RCP peuvent différer entre les médicaments princeps contenant du valproate de sodium et les génériques.

L'ANSM a indiqué à la mission procéder de façon générale à cet alignement dès que possible et/ou dès qu'il s'agit d'un intérêt majeur de santé publique.

Ainsi, les RCP des génériques de la Dépakine[®] reflétaient en juillet 2012 l'état du RCP du médicament princeps au moment de leurs autorisations qui remontent pour la plupart à 2005. Il s'agit de la version du 2 juillet 2004 qui ne mentionne pas les troubles psychomoteurs et les cas d'autisme.

Ils n'ont été harmonisés avec les RCP des médicaments princeps que fin 2013.

5.2.3.3 Le cas du phénobarbital

Le 27 février 2015, SANOFI a déposé une DMI du RCP et de la notice des AMM de phénobarbital (Gardenal[®]), dont celle relative à la grossesse.

L'ANSM a alors noté que le RCP n'était pas à jour au regard des données de la science.

Ceci confirme que l'Agence n'a ni les procédures ni les contrôles internes adéquats pour être proactive et garantir la correcte surveillance des médicaments.

Par ailleurs la mission relève que SANOFI n'a fourni aucune donnée sur le risque neuro-développemental pourtant mentionné dans la littérature scientifique.

Recommandation n°2 : Inscrire au programme de travail de l'ANSM des inspections chez les industriels afin de vérifier qu'ils remplissent leurs obligations en matière de pharmacovigilance.

5.3 La certification ISO 9001 fait enfin partie des priorités du directeur général nommé en septembre 2014

Le directeur général de l'Agence a créé en février 2015 une mission de pilotage et de contrôle interne (MPCI)¹²⁷ qui lui est directement rattachée. La mission de la MPCI est d'améliorer le pilotage de l'ANSM par la mise en place d'un système de management intégré, basé sur une approche par processus, la maîtrise des risques, dont en premier lieu le risque de santé publique, et par la mise en place d'une fonction de contrôle interne.

La MPCI est composée à ce jour de quatre chargés de mission affectés chacun à une des missions suivantes :

- pilotage des projets contrôle de gestion ;
- pilotage des projets qualité ;
- pilotage des projets expertise métier ;
- pilotage des projets maîtrise des risques.

La responsable de la MPCI ainsi que les pilotes qualité et maîtrise des risques ont été recrutés à l'extérieur, avec une expérience dans le domaine de la qualité et de l'audit.

Les référentiels choisis pour le système de management sont la norme NF ISO 9001 version 2015 et le BEMA IV, référentiel de *benchmarking* des agences nationales basé sur la norme NF ISO 9004.

L'ANSM a évoqué une certification ISO 9001 pour 2018, et un audit dans le cadre de BEMA IV pour 2016. Le dernier audit effectué par des auditeurs volontaires membres des autres agences européennes s'était déroulé en 2010.

La mission recommande de tenir cet objectif, qui permettra la mobilisation de l'ensemble du personnel de l'Agence et de ne pas renouveler les deux échecs précédents.

La certification devrait porter sur l'Agence dans sa globalité et non sur des processus particuliers, compte tenu de l'organisation matricielle de l'Agence.

Recommandation n°3 : Obtenir la certification ISO 9001 de l'Agence au plus tard en 2018

Dans cet objectif, et afin d'avancer le plus rapidement possible, la MPCI mène deux démarches parallèles :

- elle a entamé la mise à jour la cartographie des risques majeurs de l'ANSM avec l'objectif d'avoir terminé à fin 2015 ;
- elle a lancé d'ores et déjà sans attendre 12 projets de simplification et de sécurisation des processus prioritaires, dont le processus de pharmacovigilance.

Les deux approches sont complémentaires, la cartographie devant permettre de modifier ou compléter les processus et les projets devant permettre de compléter la cartographie dans leur phase « analyse de l'existant ».

En termes de calendrier :

- la politique qualité de la Direction, qui formule officiellement les orientations et les intentions de la direction générale relatives à la qualité, et la cartographie des macro-processus, devaient être définis pour la fin 2015 ;

¹²⁷Privée du pilotage de la qualité, la DQFR est devenue la Direction de la maîtrise des flux et des référentiels (DMFR).

- la formalisation de l'ensemble des processus et des procédures et la désignation des pilotes de processus devraient être terminées pour fin 2016 ;
- la gestion des risques par processus, l'évaluation des performances des processus et le processus d'amélioration continue seraient déployés à compter de 2016 ;

La date de démarrage du programme d'audit interne n'est pas encore défini, ni d'ailleurs la structuration du service d'audit interne.

La mission recommande que le service soit doté de moyens propres, de préférence à l'autre scénario qui pourrait être envisagé de faire appel à temps partiel à des membres volontaires des différentes directions. L'expérience montre que dans ce cas les personnes concernées sont accaparées par leur responsable hiérarchique et leurs tâches quotidiennes et que la réalisation du programme d'audit prend du retard.

Recommandation n°4 : Doter la MPCPI d'une équipe d'auditeurs dédiés à plein temps

En ce qui concerne plus particulièrement le processus pharmacovigilance, le pilotage du projet a été confié au directeur de la surveillance. L'ensemble du travail devait être finalisé pour fin 2015. Il comprendra un volet gestion prévisionnelle des emplois et des compétences.

La cartographie des risques sur les activités de pharmacovigilance, réalisée en 2013, a été revue en fonction des résultats des audits effectués en 2013 et 2015, en cohérence avec le travail sur la cartographie générale évoquée ci-dessus. Les processus opérationnels décrivant les principales activités de pharmacovigilance ainsi que les processus supports (archivage, gestion des ressources humaines, sécurisation des systèmes d'information de pharmacovigilance, management de la qualité, ...) ont été analysés et le recensement des situations dangereuses a été effectué en tenant compte des différents signaux reçus, des dysfonctionnements opérationnels identifiés, et des interconnexions avec les processus supports.

Les procédures seront revues selon un ordre de priorité découlant de la cartographie des risques. Cependant, pour la mission, le recensement des situations dangereuses reste incomplet sur des points importants :

- la modification de l'AMM d'un médicament princeps peut être effectuée sans que cela soit le cas pour les génériques ;
- la modification d'un médicament contenant une substance active donnée peut être effectuée sans que soit vérifiée la nécessité éventuelle de modifier l'AMM d'autres médicaments contenant la même substance.

Ces deux risques n'ont ainsi pas été évités pour le valproate de sodium.

- l'exhaustivité de la recherche bibliographique n'est pas garantie, au moins sur une liste prédéfinie ;
- les cas où la surveillance des effets indésirables sur des populations particulières qui ne peuvent pas être étudiées lors des essais cliniques pré-AMM s'avèreraient nécessaires ne sont pas définis ;
- la réalisation effective des tâches inscrites dans les procédures n'est pas tracée.

Le rapport IGAS de 2011 sur la pharmacovigilance et gouvernance de la chaîne du médicament notait qu'en 2011, 82,5% des PSURs nationaux n'étaient pas évalués. Pour corroborer ce constat, la mission a ainsi noté que l'Agence ne possède pas les PSURs pour la période du 1er février 1997 au 31 décembre 1999. Par ailleurs le PSUR concernant le valproate de sodium et l'acide valproïque couvrant la période du 1er janvier 1992 au 31 janvier 1997 dont elle dispose est incomplet et ne commence qu'à la page 118.

Le directeur général de l'Agence et le directeur de la surveillance qui est maintenant clairement positionné comme pilote de l'activité pharmacovigilance, semblent avoir identifié une partie de ces manques, puisqu'il a été décidé au CODIR d'octobre 2015 :

- de définir en amont des situations à risque ;
- de tracer les avis et la prise de décision.

Le directeur général a également décidé de revoir les critères ayant présidé à la définition du programme de réévaluation du bénéfice/risque mis en place en 2012 et qui arrive à son terme.

Un nouveau programme sera mis en place qui ne se fondera plus seulement sur le seul rapport bénéfice/risque intrinsèque des molécules. Il tiendra compte du risque et de son niveau de maîtrise et devrait ainsi comprendre notamment les enfants et les femmes enceintes.

Il engloberait également la liste noire de la revue "Prescrire". En revanche la mission regrette que le taux de prescription hors AMM ne soit à date pas inclus dans les critères de sélection.

Recommandation n°5 : Inclure dans les critères de sélection des molécules inscrites dans le programme de réévaluation du rapport bénéfice/risque le taux de prescription hors AMM

Enfin la bonne adéquation des moyens en fonction de la charge sera pilotée conjointement par la direction de la surveillance et la DRH.

L'optimisation et la simplification des processus devraient permettre de dédier les équipes de pharmacovigilance aux sujets qui nécessitent l'emploi de leurs compétences et éventuellement de les renforcer par redéploiement d'autres ressources. Pour ce faire :

- dans chaque groupe projet est intégré un représentant de la direction des systèmes d'information pour permettre l'éventuelle définition des outils informatiques nécessaires à cet objectif ;
- parmi les projets prioritaires figurent les projets flux et variation, qui visent notamment à faire traiter au sein de la DMFR les demandes de modification mineures.

5.4 Les positions de la HAS peuvent différer de celles de l'ANSM en ce qui concerne les conditions de prescription

5.4.1 Les conditions de remboursement des médicaments sont susceptibles d'orienter leur usage

La HAS, autorité publique indépendante à caractère scientifique, est chargée de promouvoir la qualité et la sécurité des soins. Elle évalue notamment les médicaments ayant obtenu leur AMM d'un point de vue médical et économique, en vue de leur admission au remboursement. C'est la mission de la commission de la Transparence (CT), instance scientifique composée de médecins, pharmaciens, spécialistes en méthodologie et épidémiologie. La CT apprécie le service médical rendu (SMR) et l'amélioration que le médicament est susceptible d'apporter par rapport aux autres traitements disponibles (ASMR)¹²⁸.

¹²⁸ Il convient de noter dans le contexte de la mission qu'un épiléptologue est membre de cette commission de dix-neuf membres. En revanche il n'y a aucun spécialiste en psychiatrie.

Chaque médicament fait l'objet d'une réévaluation¹²⁹ tous les 5 ans. Les dernières réévaluations de la Dépakine® et de la Dépakote® datent de 2011, et celle de la Dépamide® de 2012. Ces évaluations simplifiées reprennent les mêmes éléments que l'ANSM pour l'examen de l'AMM. La mission rejoint pleinement le constat réalisé par la précédente mission de l'IGAS sur la pharmacovigilance et la gouvernance de la chaîne du médicament. Celle-ci indiquait dans son rapport que « la commission de la transparence, ne disposant ni des règles précises, ni des moyens de pratiquer une véritable évaluation médico-économique, s'est trop longtemps contentée de reprendre les données issues de la commission d'AMM pour accorder de façon trop peu sélective les autorisations de remboursement¹³⁰ ».

Les médicaments à base de sels de valproate n'ont par ailleurs jamais fait l'objet d'une évaluation de l'ASMR, la première inscription de ces médicaments sur la liste des médicaments remboursables datant d'avant le décret du 27 octobre 1999 ayant mis en place l'appréciation de l'ASMR. Seule cette évaluation pourrait permettre éventuellement de réduire l'utilisation des médicaments à base de valproate dans certaines des indications autorisées par l'EMA, en retirant ces indications du périmètre de remboursement, au vu de la mise sur le marché de médicaments plus récents ayant la même efficacité thérapeutique avec moins d'effets indésirables.

Recommandation n°6 : Prévoir une évaluation périodique de l'ASMR pour tous les médicaments inscrits sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée, indépendamment de leur date de première inscription sur la liste des médicaments remboursables.

5.4.2 Les positions de la HAS et de l'ANSM divergent parfois en ce qui concerne les conditions de prescription

Le guide médecin sur les épilepsies graves de juillet 2007 mentionne que « le médecin traitant doit informer la patiente en âge de procréer, dès les premières consultations, de ses risques spécifiques à mener à terme une grossesse (risque tératogène,...). Pendant la grossesse, le suivi sera resserré : le nombre de consultations et d'échographie pourra être plus élevé que chez une patiente n'ayant pas de risque spécifique ».

Par ailleurs, le guide médecin sur les troubles bipolaires de mai 2009 mentionne les risques tératogènes de certains traitements et le fait que les patientes doivent être encouragées à discuter de la planification d'une grossesse éventuelle avec leur médecin. Il recommande également de se référer au site du CRAT. Il indique enfin que « l'acide valproïque est le plus tératogène des anticonvulsivants et des thymorégulateurs », et qu'« il sera préférable d'instaurer un autre thymorégulateur chez la femme enceinte quel que soit l'âge de la grossesse ».

Ce guide recommande également l'utilisation du divalproate de sodium pour la prise en charge des épisodes dépressifs aigus, alors même que cet usage ne figure pas dans l'AMM : « Chez les patients non traités, si un antidépresseur doit être prescrit, il doit l'être en association avec un traitement thymorégulateur : le lithium, ou le divalproate de sodium, ou la carbamazépine »¹³¹.

Cette incohérence de position entre l'ANSM et la HAS fait écho au rapport d'audit de l'IGAS sur l'ANSM (2015), qui souligne que « la détermination des conditions de prescription constitue un domaine de collision entre la HAS et l'ANSM ».

Recommandation n°7 : Mettre en cohérence les positions de l'ANSM et de la HAS sur les conditions de prescriptions

¹²⁹ Dans le cadre d'une réévaluation, la procédure est simplifiée. La CT examine uniquement les éléments nouveaux (nouvelles données cliniques éventuelles, nouvelles publications scientifiques,...) depuis la dernière évaluation.

¹³⁰ Cf. Rapport IGAS sur la pharmacovigilance et la chaîne du médicament de juin 2011.

¹³¹ Page 18 du *Guide médecin – affection de longue durée. Troubles bipolaire*- Mai 2009.

L'ANSM a saisi la HAS le 22 juillet 2015 pour l'élaboration de recommandations concernant la stratégie thérapeutique de prise en charge des patientes susceptibles de procréer ou enceintes :

- d'une part, pour les patientes atteintes de troubles bipolaires pour lesquelles "il paraît indispensable d'étudier et de recommander toutes les alternatives possibles",
- d'autre part pour les patientes présentant une épilepsie.

Ces recommandations ont été publiées le 10 décembre 2015.

5.5 La stratégie en matière de pharmaco-épidémiologie doit être plus explicite

La première publication, française, alertant sur les risques de malformations congénitales en lien avec l'exposition du fœtus au valproate date de 1982. Cet article, argumenté par l'analyse de la base de données constituée dans le cadre du registre des malformations congénitales de Rhône Alpes, a généré une alerte reprise internationalement et motivé des études pharmaco-épidémiologiques orientées plus spécifiquement sur les effets des antiépileptiques en général et du valproate en particuliers¹³².

A l'examen des publications de ses 30 dernières années, on ne peut que constater l'absence de participation d'équipe française à ce type de travaux.

5.5.1 Les registres des malformations congénitales doivent être pleinement intégrés dans la pharmacovigilance

La mission a rencontré la responsable du registre Rhône-Alpes Auvergne (REMER) et a constaté à la fois

- la fragilité du fonctionnement de ce type de structure dépendant de financements multiples (INSERM, INVS, à minima), sans visibilité pluriannuelle,
- l'absence de stratégie en termes de vigilance médicamenteuse. La tutelle de ce registre (l'INVS) se s'estime pas compétente dans le champ du médicament d'une part, et l'ANSM n'a pas de légitimité pour intervenir sur les objectifs des ces registres.

Il n'y a pas, à la connaissance de la mission, de procédure des traitements des signaux émis par ces registres.

5.5.2 Les bases de données dédiées à l'évaluation des risques des médicaments pour la femme enceinte et le fœtus disposent d'un fort potentiel en la matière

A l'instar de ce qui est réalisé dans d'autres pays, le CRPV de Toulouse a pris l'initiative de créer en 2004 une base de données (EFEMERIS) associant 4 sources : la CPAM, la protection maternelle et infantile, le centre de diagnostic anténatal du CHU de Toulouse et le PMSI. C'est aujourd'hui 90 000 paires « femmes-issues de grossesses » qui sont documentées.

¹³² L'importance des enjeux de santé publique justifie une collaboration internationale, concrétisée au niveau européen par les réseaux EUROCAT (Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins) et International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, auxquels les registres français participent. Le plus souvent, fédérés au sein de réseaux internationaux

La maintenance et l'exploitation de ce système d'information nécessitent des arbitrages budgétaires¹³³. Au vu des enjeux, leur place dans le système de pharmacovigilance doit être explicite et les moyens mobilisés en cohérence avec les résultats attendus.

5.5.3 La collaboration entre la CNAMTS et l'ANSM pour l'exploitation des bases SNIRAM-PMSI à propos du valproate en est une illustration

La mission a pris connaissance de l'étude de faisabilité¹³⁴ à partir du SNIRAM/PMSI sur l'exposition au valproate et ses conséquences sanitaires. Celle-ci illustre les bénéfices à attendre d'une coopération étroite entre la CNAMTS et l'ANSM qui ont passé convention pour ce faire.

5.5.4 Le financement peut et doit être assuré de façon pluriannuelle

D'une façon générale, les enquêtes de pharmaco-épidémiologie, la constitution et l'exploitation de bases de données dédiées, le fonctionnement des registres sont des opérations qui s'inscrivent structurellement dans une durée longue. Le cas du valproate est illustratif : près de 10 ans ont été nécessaires pour passer du stade d'alerte à celui de preuve. Parallèlement, ce type d'outils nécessite des compétences rares, recherchées.

Ces structures doivent être mobilisées dans le cadre de contrats d'objectifs et de moyens pluriannuel qui précisent leur rôle dans une stratégie de pharmacovigilance de long terme et sécurisent leurs ressources.

Le financement de cette stratégie pourrait être assurée par un prélèvement sur la remise conventionnelle consentie par les industries du médicament dans le cadre de leurs négociations avec le CEPS.

Recommandation n°8 : Formaliser une stratégie en matière de pharmaco-épidémiologie incluant les registres des malformations congénitales et les bases de données disponibles (EFEMERIS, SNIRAM-PMSI), et mobiliser les organisations concernées sous l'égide de la DGS. Le financement de cette stratégie pourrait être assuré par une part de la remise conventionnelle négociée par le CEPS avec les industriels du médicament

5.5.5 Le centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) doit être soutenu

La rigueur scientifique des contenus du site internet du CRAT fait qu'à ce jour il s'impose comme site de référence sur les agents tératogènes vis-à-vis des professionnels de santé, des patients, de la HAS et de l'ANSM. La mission a également pu constater l'instabilité du budget dont il dispose. Le fléchage du financement de la part hospitalière du site au titre des missions d'intérêt général serait de nature à sécuriser son avenir.

Recommandation n°9 : Objectiver la mission d'intérêt général du CRAT sous forme de financement au titre des missions d'intérêts générale (MIG)

5.6 L'État doit définir les principes directeurs en matière de pharmacovigilance

L'évaluation des risques auxquels un médicament expose un patient est fondée sur plusieurs types de données :

¹³³ Voir pièce jointe : dossier EFEMERIS.

¹³⁴ Voir pièce jointe : Enquête de faisabilité

- des études réalisées chez l'animal ;
- des essais comparatifs ;
- des études épidémiologiques ;
- des observations faites par des professionnels de santé ou par des patients, sous forme de publications d'observations détaillées ou de notifications spontanées auprès des organismes de pharmacovigilance dans le monde, sachant que moins de 10% des effets indésirables seraient notifiés ;
- des arguments de pharmacologie clinique.

Ces données peuvent être jugées parcellaires ou sujettes à des biais.

De fait, en l'absence de doctrine en matière de pharmacovigilance, la décision de retirer des médicaments du marché ou de restreindre leurs indications dépend actuellement de l'existence de preuves scientifiques incontestables. Des doutes sérieux pourraient également, au titre du principe de précaution, justifier une réévaluation du rapport bénéfice / risque.

Recommandation n°10 : Elaborer une doctrine explicite en matière de prise en compte des signaux pour la réévaluation du bénéfice / risque, sous l'autorité de la direction générale de la santé

Sans l'existence d'un tel texte, la probabilité que se renouvellent des questionnements, pour d'autres médicaments, sur la correcte prise en charge des données cliniques et scientifiques par l'ANSM est forte. Ainsi, par exemple, il a été signalé à la mission la publication d'une étude récente qui mentionne des risques de retards de développement et de troubles autistiques causés par la lamotrigine¹³⁵, autre médicament antiépileptique. Ces risques ne sont mentionnés à date ni dans le RCP ni dans la notice de ce médicament¹³⁶.

Le PRAC a été saisi d'une demande de modification de la rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement » du RCP. L'ANSM a transmis dans ce cadre via le PRAC une demande au laboratoire de discuter la pertinence d'ajouter les données disponibles concernant l'exposition in utero à la lamotrigine et les troubles neurodéveloppementaux. Le laboratoire a ainsi transmis une revue de la littérature scientifique, à partir de laquelle l'Etat rapporteur a conclu qu'aucune modification du RCP ne devait être réalisée en l'état actuel des connaissances, mais que les effets à long terme de la lamotrigine devaient être étroitement suivis. L'ANSM a partagé cette conclusion, soulignant que les professionnels de santé avaient besoin d'avoir des informations sur les données de sécurité des alternatives au valproate.

La mission propose que l'Agence partage ces interrogations avec les professionnels concernés et les mettent ainsi en alerte.

¹³⁵ *Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development : a prospective population-based study*, G. Veiby et al., Epilepsia, 2013.

¹³⁶ Interrogé par la mission, la directrice du CRAT considère cette étude comme non significative pour les raisons suivantes :

- d'autres études donnent des résultats négatifs ;
- les symptômes se basent sur la réponse des parents à des questionnaires adaptés à l'âge des enfants (18 et 36 mois), il n'y a pas de validation médicale des troubles observés ;
- l'effectif est restreint, en particulier à 36 mois ;
- les résultats indiquent une probabilité d'apparition d'un autisme vrai (qui n'est validé que vers l'âge de 5-6 ans), il n'y a pas de démonstration de la réalité d'une augmentation des autismes ;
- le groupe de comparaison est la population générale, il n'y a pas de test comparatif avec les épileptiques non traitées.

6 CONCLUSION

L'IGAS s'est attachée à retracer l'historique des informations disponibles pour évaluer le rapport bénéfices / risques du traitement par valproate de sodium des femmes en âge de procréer, et particulièrement des femmes enceintes.

Trois types d'effets indésirables pour l'enfant ont été progressivement identifiés par la littérature scientifique. Il s'agit :

- des malformations congénitales, documentées à partir de 1982 ;
- des troubles neurodéveloppementaux, caractérisés par une baisse de QI, avec de premières publications à compter de 2000, de fortes présomptions à partir de 2004, et des preuves formelles à compter de 2011. On estime aujourd'hui cette diminution à environ dix points de QI dès l'âge d'un an, pour 40% des enfants exposés ;
- des troubles du spectre autistique, établis avec certitude depuis 2013. Ces troubles sont cinq à six fois plus fréquents que dans la population générale.

A ce jour, les connaissances sur les liens entre les effets du valproate et le patrimoine génétique des parents sont encore mal établies. C'est ainsi qu'une augmentation importante du risque pour les éventuels frères ou sœurs d'un enfant touché par une exposition *in utero* à ce médicament est à prendre en considération, et que des interrogations apparaissent sur de possibles effets touchant la descendance des enfants exposés *in utero* au valproate de sodium.

D'après les études du Registre dédié aux malformations congénitales du Rhône-Alpes (REMERA), après extrapolation pour la France entière, environ 450 enfants nés entre 2006 et 2014 seraient concernés par des malformations congénitales. Une mesure plus précise de l'impact des prescriptions de valproate sur la descendance des femmes exposées devrait être disponible en mai 2016, lors de la restitution de l'enquête ANSM – CNAMTS, à partir de l'exploitation des bases SNIIRAM-PMI.

La mission met en évidence une certaine inertie des autorités sanitaires nationales, de l'agence européenne et des laboratoires en matière d'information des prescripteurs comme des patientes. La mention des retards de développement n'est ainsi apparue dans le RCP français qu'en 2006, alors que le laboratoire l'avait proposée dès 2003 et qu'elle a été retenue par d'autres pays dès 2003-2004. La spécification des risques dans la notice est encore plus tardive et date de 2010. En outre, notices et RCP des médicaments génériques n'ont pas été actualisés jusqu'à l'application des décisions de l'EMA par l'ANSM, au 19 juin 2015.

Par ailleurs, la procédure européenne d'arbitrage a fait l'impasse sur la différenciation de l'appréciation du rapport bénéfice / risque en fonction de l'indication. Ainsi, l'absence d'alternative thérapeutique pour le traitement des troubles bipolaires n'est pas établie.

S'agissant des mesures de minimisation du risque actées au plan européen, et appliquées en France à compter de juin 2015, la mission note leur approbation par les associations de patients, même si des difficultés d'ordre pratique peuvent nuire à leur pleine effectivité. Ces mesures pourraient être utilement complétées par une information ciblée des prescripteurs et des patientes exposées, identifiables par les CPAM à compter de l'année 2011. Il reviendrait à la CNAMTS et à l'ANSM de piloter cette opération.

La mission pointe l'absence de doctrine sur la prise en compte des différents types de signaux de pharmacovigilance. Il existe en effet une période d'incertitude, souvent longue de plusieurs années, entre la formulation d'une hypothèse vraisemblable, la certitude clinique et la preuve scientifique d'un effet indésirable. Celle-ci ne trouve pas de traduction dans les documents d'information officiels, ce que l'application du principe de précaution requerrait.

Concernant l'organisation de la pharmacovigilance au plan national, la mission propose que la DGS développe une véritable stratégie en matière de pharmaco-épidémiologie incluant les registres des malformations congénitales et les bases de données disponibles (EFEMERIS, SNIIRAM-PMSI). La constitution d'une cohorte associant parents et enfants issus de grossesse exposés aux médicaments pourrait en être un des éléments structurants. Le financement des outils nécessaires à cette stratégie pourrait être assuré par une part de la remise conventionnelle négociée par le CEPS avec les industriels du médicament.

Le directeur général de l'ANSM a clairement positionné la pharmacovigilance comme première priorité et a mobilisé les moyens disponibles de l'agence en conséquence. Son organisation reste à finaliser pour corriger les faiblesses identifiées par la mission.

Signataires du rapport

RECOMMANDATIONS DE LA MISSION

N°	Recommandation	Autorité responsable
1	Développer, dans le cadre des évaluations des rapports bénéfice/risque, une approche par classe thérapeutique.	ANSM
2	Inscrire au programme de travail de l'ANSM des inspections chez les industriels afin de vérifier qu'ils remplissent leurs obligations en matière de pharmacovigilance.	ANSM
3	Obtenir la certification ISO 9001 de l'Agence au plus tard en 2018.	ANSM
4	Doter la MPCCI d'une équipe d'auditeurs dédiés à plein temps.	ANSM
5	Inclure dans les critères de sélection des molécules inscrites dans le programme de réévaluation du rapport bénéfice/risque le taux de prescription hors AMM.	ANSM
6	Prévoir une évaluation périodique de l'ASMR pour tous les médicaments inscrits sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée, indépendamment de leur date de première inscription sur la liste des médicaments remboursables	HAS
7	Mettre en cohérence les positions de l'ANSM et de la HAS sur les conditions de prescriptions.	ANSM – HAS
8	Formaliser une stratégie en matière de pharmaco-épidémiologie incluant les registres des malformations congénitales et les bases de données disponibles (EFEMERIS, SNIIRAM-PMSI), et mobiliser les organisations concernées sous l'égide de la DGS. Le financement de cette stratégie pourrait être assuré par une part de la remise conventionnelle négociée par le CEPS avec les industriels du médicament	DGS - ANSM - CNAMTS – DSS
9	Objectiver la mission d'intérêt général du CRAT sous forme de financement au titre des missions d'intérêts générale (MIG)	DGS – DGOS
10	Elaborer une doctrine explicite en matière de prise en compte des signaux pour la réévaluation du bénéfice / risque, sous l'autorité de la direction générale de la santé.	DGS – ANSM

LETTRE DE MISSION



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTÉ
ET DES DROITS DES FEMMES

La Ministre

MPP/NL D15-014418

Paris, le **22 JUIN 2015**

NOTE

A l'attention de

Monsieur Pierre BOISSIER,

Chef de l'Inspection générale des affaires sociales

Objet : Enquête sur les spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium

Des spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium (ou acide valproïque, divalproate de sodium et valpromide) comme principe actif sont commercialisées sur le territoire français pour le traitement de l'épilepsie.

Ces spécialités ont été prescrites chez les femmes enceintes alors que le risque tératogène est connu et présent dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces spécialités depuis 1986.

Une réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de l'ensemble de ces médicaments chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte a été initiée en 2013 et achevée en décembre 2014. A la suite de cette réévaluation, l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a communiqué de nouvelles règles de prescription de ces spécialités aux médecins le 26 mai 2015.

C'est dans ce contexte que j'ai décidé de confier à l'Inspection générale des affaires sociales une mission d'enquête.

La mission s'attachera à reconstituer la succession des événements et des choix concernant ces spécialités afin d'analyser les mécanismes de prise de décision en tenant compte de l'évolution des connaissances scientifiques, des éléments issus de la pharmacovigilance, des décisions intervenues dans d'autres pays, notamment européens, et des conditions d'utilisation de ce médicament. La mission s'attachera également à l'évaluation des informations transmises aux prescripteurs et aux patients.

J'attends de la mission qu'elle me remette ses conclusions le 15 septembre.

Marisol TOURAINE

LISTE DES PERSONNES RENCONTREES

Administration centrale :

Benoît Vallet, Directeur général de la Santé
Catherine Choma, sous-directrice de la politique des pratiques et des produits de santé

ANSM

Dominique Martin, Directeur général
François Hébert, Directeur général adjoint
Patrick Maison, Directeur de la surveillance
Mahmoud Zureik, Directeur scientifique et de la stratégie européenne
Carole Le Saulnier, Directrice des affaires juridiques et réglementaires,
Philippe Vella, Directeur des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Nathalie Richard, Directrice adjointe des médicaments en neurologie, psychiatrie, antalgie, rhumatologie, pneumologie, ORL, ophtalmologie, stupéfiants
Evelyne Duplessis, Cheffe de la mission de pilotage et de contrôle interne
Mehdi Benkebil, Chef du Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signalements
Florence Cardonna, Cheffe du Pôle Pharmacovigilance et addictovigilance de la direction de la surveillance
Catherine Deguines, cheffe du Pôle Neurologie, psychiatrie, anesthésie
Dominique Doucet, Cheffe du service de documentation

Instances d'expertise de l'ANSM

Pierre Ambrosi, Président de la commission de suivi du rapport du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé (entretien téléphonique)
Thierry Vial, Président du CTPV et responsable du CRPV Rhône-Alpes
Jean-Louis Montastruc, responsable du CRPV Midi-Pyrénées et du registre EFFEMERIS
Patrick Carlier, membre du groupe de travail « grossesse et allaitement »

CNAMTS

Luc Barret, Médecin-conseil national
Stéphanie Schramm, Directrice de cabinet du Médecin conseil
Claude Gissot, Directeur de la stratégie, des études et des statistiques
Christelle Ratignier-Carbonneil, Directrice adjointe, responsable du département des produits de santé
Ayden Tajahmady, adjoint au Directeur de la stratégie, des études et des statistiques
Geneviève Motyka, Médecin conseil au département des produits de santé
Martine Pigeon, sous-directrice au département des produits de santé
Alain Weill, Médecin, responsable par intérim du département d'étude de santé publique
Véronika Levendof, responsable du département juridique

Experts consultés par la mission

Emmanuelle Amar, Épidémiologiste, Directrice du Registre des malformations en Rhône-Alpes (REMERA)
Olivier Ami, Gynécologue obstétricien, représentant le Conseil national de médecine (CNP) Gynécologie et obstétrique
Stéphane Auvin, Neuropédiatre (entretien téléphonique)
Serge Bakchine, Neurologue (entretien téléphonique)
Yehezkel Ben-Ari, chercheur en neurobiologie à l'INSERM, membre du conseil scientifique de l'APESAC
Arnaud Biraben, Neurologue, représentant le CNP de Neurologie

Catherine Chiron, Neuropédiatre, représentant le CNP de Pédiatrie
Renaud de Beaurepaire, Psychiatre (courriel)
Sophie Dupont, Neurologue, représentant le CNP de Neurologie
Élisabeth Elefant, Embryologiste, responsable du Centre de renseignement sur les agents tératogènes (CRAT) et membre du conseil scientifique de l'APESAC
Bruno Gallet, Psychiatre, représentant le CNP de Psychiatrie
Bernard Granger, Psychiatre, représentant le CNP de Psychiatrie
Olivier Goëau-Brissonnière, Président de la Fédération des spécialités médicales
Hubert Journal, Généticien
Eric Lemonnier, Pédiopsychiatre, membre du conseil scientifique de l'APESAC
Michael Mann, Neurologue, représentant le CNP de Neurologie
Alain Proust, Gynécologue, représentant le CNP de Gynécologie et d'obstétrique
Élisabeth Robert-Gnansia, généticienne, ancienne responsable du REMERA
Nicole Signoret, Pédiatre et directrice de centre médico-social d'action précoce, membre du conseil scientifique de l'APESAC
Matthieu Zuber, Neurologue, professeur à l'Université Paris-Descartes

HAS

Anne d'Andon, Cheffe du service d'évaluation des médicaments

Instances ordinales

Isabelle Adenot, Présidente du Conseil national de l'ordre des pharmaciens
Jean François Rault, Président de la Section Santé Publique et Démographie Médicale, Conseil national de l'ordre des médecins

INVS

François Bourdillon, Directeur général (Rdv téléphonique)

Parlementaire

Gérard Bapt, Député

Représentants des associations de patients

Laïla Ahddar, Présidente d'Épilepsie France
Marine Martin, Présidente de l'APESAC
Charles Joseph-Oudin, avocat

Représentants des laboratoires Sanofi

Isabelle Pignot, Directrice juridique
Pascal Michon, Directeur des affaires scientifiques
Nathalie Le Meur, Pharmacienne responsable

ANNEXES :

- Annexe 1 : Bibliographie et résumés des principales publications scientifiques
- Annexe 2 : Chronologie des décisions administratives relatives aux principales spécialités contenant du valproate de sodium.
- Annexe 3 : Tableau comparatif de l'évolution des RCP et notices
- Annexe 4 : Cadre juridique de l'information des patients et des prescripteurs

ANNEXE 1 : BIBLIOGRAPHIE ET RESUMES DES PRINCIPALES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

Année	N°	Référence bibliographique et résumé (traduction par la mission)
1968		Meadow SR. Anticonvulsivant drugs and congenital abnormality. Lancet 1968, ii : 1296. Suite à l'observation de 6 nourrissons porteurs de malformations et nés de mère épileptique traitées, l'auteur émet l'hypothèse d'une relation avec les traitements. « Cependant, avant de créer l'anxiété à propos des médicaments utiles, il serait utile de savoir si d'autres personnes ont rencontré cette association avant d'inclure les antiépileptiques dans la liste des causes de becs de lièvre et de fente palatine ».
1972		B.D. Speidel1, S.R. Meadow. Maternal epilepsy and abnormalities of the foetus and newborn. Lancet 1972 Volume 300, Issue 7782, 21 October 1972, 839–843 Une enquête rétrospective sur le résultat de 427 grossesses de 186 femmes épileptiques a montré un taux de malformations congénitales majeures double de la fréquence attendue. Maladies cardiaques congénitales, fentes labiales avec ou sans fente palatine, microcéphalies sont les anomalies les plus fréquemment retrouvés. Certains de ces enfants avaient une association reconnaissable de malformations multiples. L'arriération mentale est constatée chez 1 à 5% des enfants de mères épileptiques, comparativement à 0 à 2% dans un groupe témoin. La mortalité périnatale taux était de 42, 5 pour 1000 grossesses dans lesquelles des anticonvulsivants ont été pris ; ce fut presque le double du taux régional. Le taux pour toutes les femmes épileptiques était de 38, 6 pour 1000. La mortalité périnatale accrue est principalement due à des malformations congénitales et à une hémorragie spontanée qui a eu lieu dans 6 naissances sur 388. Les malformations ont probablement une étiologie multifactorielle et, tandis que les médicaments anticonvulsivants peuvent avoir une action tératogène par interférence avec le métabolisme de l'acide folique, une telle activité tératogène est susceptible d'être influencé par des facteurs héréditaires et environnementaux. Individuellement, pour la mère épileptique, le risque d'avoir un bébé anormal est faible.
1980		Dalens B, Raynaud EJ, Gaulme J. Teratogenicity of valproic acid. J Pediatr. 1980 Aug ; 97(2) : 332-3 Observation de malformations majeures chez un nourrisson né d'une femme épileptique traitée en monothérapie par valproate. Suspicion d'un lien avec le traitement.
1975		Hanson JW, Smith DW The fetal hydantoin syndrome J Pediat 1975 ; 87 : 285-90 Cinq enfants non apparentés nés de femmes épileptiques traitées par hydantoïne ont une association d'anomalies similaire : anomalies crânio-faciales, des ongles et hypoplasie numérique, un retard de croissance prénatal précoce, et une déficience mentale. Ce modèle modifié de la morphogenèse est distinct des autres troubles reconnus, y compris le syndrome de la triméthadione Cette association a été rapportée dans la descendance des femmes utilisant hydantoïne, justifiant ainsi le terme «hydantoïne

syndrome fetale."

1980

Nakane Y et al.

[Multi-institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs: a report of a collaborative study group in Japan.](#)

Epilepsia. 1980 Dec;21(6):663-80.

Une étude collaborative multi-institutionnelle a été menée concernant le déroulement de la grossesse et l'incidence des anomalies chez les nourrissons issues de nourrissons de femmes épileptiques.

Des 657 femmes recevant des médicaments antiépileptiques, 73% ont accouchées de nourrissons vivants, 14% ont eu une fausse couche ou un enfant mort-né, et 13% ont subi un avortement provoqué.

Contrairement aux conclusions ci-dessus, 80% des 162 patients ne recevant pas de médicaments antiépileptiques ont accouchés de nourrissons vivants et 4% ont eu une fausse couche ou un enfant mort-né.

Ce dernier résultat a été significativement augmenté chez les patients médicamentés. Dans cette série, 63 (9,9%) des 638 naissances vivantes étaient malformé, 55 (11,5%) étant de mères traitées et 3 (2,3%) de mères non médicamentés (il faudrait disposer de l'article en version intégral pour la cohérence de chiffres). L'incidence des malformations fœtales chez les mères traitées était donc cinq fois plus élevé que celui chez les mères non médicamentés.

Fente labiale et / ou palatine et des malformations impliquant le système cardio-vasculaire ont été trouvés fréquemment dans les nourrissons de mères médicamentées.

Les facteurs de confusion qui pourraient exercer des effets tératogènes sur les patients enceintes atteintes d'épilepsie ont été étudiés, et la toxicité potentielle des médicaments antiépileptiques pour le fœtus ont également été analysées. À cet égard, il faudrait envisager de savoir si le patient a des crises d'épilepsie partielles, si le patient se présente aucune malformation, ou si sa grossesse précédente a abouti à un résultat anormal. L'incidence des malformations fœtales était le plus élevé (12,7%) chez les patients médicamentés qui ont eu des crises d'épilepsie au cours de la grossesse. Il est présumé sur la base des résultats de l'analyse des données qui sont une combinaison de plus de trois médicaments et une dose quotidienne supérieure à un certain niveau minimal est susceptible de produire les nourrissons mal formées.

L'étude fait le constat que les taux de fausses couches, d'enfants morts nés et ou atteints de malformation sont plus élevés chez les mères traitées que chez celles non traitées. Il est conclu que les traitements associant plus de 3 médicaments à forte dose est susceptible d'être responsable de ces taux anormalement élevés.

1980

Epilepsy and pregnancy.

Article de synthèse sur épilepsie et grossesse.

Br Med J. 1980 Oct 25; 281(6248): 1087-1088.

Une synthèse sur épilepsie et grossesse parue dans le British Médical Journal en octobre 1980 signale que les risques tératogènes liés aux antiépileptiques de type « dione », bien que rare, doivent les faire éviter. A contrario, il n'y a pas à ce moment de signalement de cas de malformation avec le valproate, bien qu'il soit tératogène chez l'animal. Le risque tératogène des médicaments antiépileptiques semble faible et ne justifie pas de décourager le désir de grossesse d'une femme ou de changer un traitement qui contrôle l'épilepsie.

1980

Dieterich E, Steveling A, Lukas A, Seyfendipur N, Spranger J.

[Congenital anomalies in children of epileptic mothers and fathers.](#)

Neuropediatrics 1980;11:274-83

Les enfants de mères épileptiques ont un plus grand risque de malformations majeures. Une augmentation similaire observée chez les enfants de père épileptique suggère que les malformations majeures soient plus en lien avec la maladie des parents qu'avec les médicaments antiépileptiques.

Les malformations majeures et le syndrome des anomalies acrofaciales (malformations de la face et des extrémités) semblent avoir une étiologie différente.

Depuis que le tableau des anomalies acrofaciale mineures survient après une exposition à des anticonvulsivants autres que l'hydantoïne le terme de « syndrome des antiépileptiques » devrait être utilisé pour cette embryopathie particulière.

1981

Gomez M.

Possible teratogenicity of valproic acid.

J Pediatr 1981; 98: 508.

Signalement d'un cas de malformation chez un enfant né de mère épileptique traitée par valproate, phenobarbital et clonazepan.

1982

Robert E, Guibaud P.

Maternal valproic acid and congenital neural tube defects.

Lancet. 1982 Oct 23 ; 2(8304) : 937-937

Notre système de suivi des malformations congénitales pour la région Rhône-Alpes (France), où il ya environ 72 000 naissances par an, opère en collaboration avec la filière des pédiatres et des obstétriciens. Nous participons au réseau « international clearing house for birth defects ». Nous avons recueilli, entre le 11 août 1979 et 10 août 1982, 72 cas de nourrissons nés avec des anomalies lombo-sacrées du tube neural (ATN), seul ou associé à d'autres malformations. 9 étaient des nourrissons nés de mères épileptiques qui avaient pris du valproate durant la grossesse. L'article de Gomez M. (Possible teratogenicity of valproic acid. J Pediatr 1981; 98: 508) nous a incité à décrire ces cas (voir tableau).

Nous avons aucun cas d'association de l'acide valproïque avec une anencéphalie (parmi les 17 cas d'anencéphalie recueillies au cours de la même période), mais notre système de surveillance est imparfait pour les mort in utero et les avortements thérapeutiques.

2 des 9 cas ont eu un autre cas d'ATN grave dans leur famille, une proportion supérieure à celle attendue.

Les 9 cas ont nécessité une intervention chirurgicale et 1 est décédé. Seule une mère avait une épilepsie non stabilisée: elle avait eu quatre crises d'épilepsie au cours du premier trimestre de la grossesse.

L'acide valproïque a été prescrit seul (5 cas) ou associé au phénobarbital (3 cas), ou au clonazépam (1 cas). Les doses d'acide valproïque étaient élevés, plus de 1 g par jour dans 7 cas.

Nous soupçonnons que le valproate puisse être tératogène et nous avons commencé une étude cas-témoins en collaboration avec un autre « members of l'International Clearinghouse ».

1982

Bjerkedal T, Czeizel A, Goujard J, Kallen B, Mastroiacovo P, Nevin N, Oakley G Jr, Robert E.

Valproic acid and spina bifida.

Lancet. 1982 Nov 13;2(8307):1096

Une série non sélectionnée de 17 nourrissons nés de mères épileptiques et exposés au valproate de sodium pendant la grossesse est présentée. Neuf nourrissons présentaient des anomalies mineures et cinq de ces nourrissons avaient également malformations

majeures, décrites comme le «syndrome valproate fœtal». La malformation la plus fréquente était une maladie cardiaque congénitale. Neuf des nourrissons présentaient des manifestations de sevrage, comme l'irritabilité, la nervosité, anomalies de problèmes tonus, convulsions, et d'alimentation. Quatre de ces nourrissons avaient une hypoglycémie sans rapport. La fréquence des symptômes de sevrage était significativement liée à la dose de valproate donné aux mères dans le troisième trimestre, et il y avait une tendance à la fois la fréquence des anomalies mineures et les malformations majeures à être liée à la posologie du valproate dans le premier trimestre.

1983

Valproate: A New Cause of Birth Defects -- Report from Italy and Follow-Up from France

MMWR Weekly. August 26, 1983 / 32(33);438-9

Des études menées par l'Indagine Policentrica Italiana sulle Malformazioni Congenite (IPIMC) en 1980-1982 ont trouvé une association significative entre l'exposition à l'acide valproïque-cours du premier trimestre de la grossesse et des cas de spina bifida (tableau 2). Parmi 118 nourrissons atteints de spina-bifida, deux (1,7%) ont été exposés à l'acide valproïque; dans le groupe des autres malformations, trois (0,1%) de 4489 ont été exposés.

D'autres données de la France sur l'association entre le spina bifida aperta chez les nourrissons atteints de malformations congénitales et de l'utilisation de l'acide valproïque pendant le premier trimestre actualisent le rapport préliminaire de Lyon (tableaux 3 et 4) (1). Un nourrisson avec le spina-bifida, qui avaient eu une exposition intra-utérine à l'acide valproïque, a été ajouté, et un bébé avec le spina-bifida, dont la mère n'a pas été reconnu comme ayant l'épilepsie, a été correctement classés. Ces données représentent l'expérience accumulée au cours de 1976 et de 1978 à Décembre 1982. Rapporté par Bolletino Epidemiologica Nazionale (25 Novembre, 1982); E Robert, MD, Institut Européen des Genomutations, Lyon, France; Birth Defects Br, Chronic diseases Div, Center for environmental health, CDC.

Note de la rédaction: En plus de ces nouvelles données en provenance d'Italie et de la France, un chercheur Royaume-Uni a indiqué que, des nourrissons nés de 196 femmes enceintes traitées avec de l'acide valproïque, 157 (80%) étaient normaux et neuf (5%) ont le spina-bifida (2). Les 30 autres nourrissons avaient d'autres défauts structurels, y compris des anomalies cardiovasculaires, des fentes faciales et des anomalies numériques. Comme la plupart des grossesses ont été signalés, soit au registre du Royaume-Uni soit au laboratoire pharmaceutique et que les grossesses normales auraient tendance à ne pas être signalé, il ya probablement une certaine partialité dans la direction des rapports grossesses anormales. Étant donné que ces données ont été recueillies avant le rapport de la France et que les cas de spina bifida ont représenté 23% (9/39) des anomalies signalées, l'excès de 10 fois rapporté du Royaume-Uni n'est probablement pas entièrement dû à un biais de déclaration.

Avec ces nouvelles données, l'acide valproïque et le valproate de sodium doivent être considérés comme tératogènes. CDC a estimé que la femme enceinte aux États-Unis traitée avec ces médicaments aurait un risque de 1% -2% d'avoir un enfant atteint de spina bifida. * Ce risque est semblable au risque de récurrence de spina bifida lors de grossesses ultérieures. Les femmes exposées dans le premier trimestre devraient consulter leur médecin pour conseil prénatal. **Une femme enceinte qui suit un traitement pour l'épilepsie ne devrait pas changer sa thérapie de médicament sans d'abord consulter son médecin.**

On en sait peu sur la relation entre l'acide valproïque et d'autres anomalies congénitales. Afin de mieux définir le risque d'une telle thérapie, CDC assemble au sein d'un registre les femmes prenant de l'acide valproïque pendant la grossesse. Les médecins qui soignent ces femmes sont priés de signaler ces grossesses au Registre CDC dès que possible en appelant au ...

1983	Mastroiacovo P, Bertollini R, Morandini S, Segni G, Maternal epilepsy, valproate exposure and birth defects. Lancet. 1983 dec 24; 2(8365-66):1499-1499. Une étude cas-témoin sur l'association entre l'épilepsie maternelle, les anticonvulsivants utilisés pendant la grossesse et des malformations congénitales a été effectuée dans le registre multicentrique italien des malformations congénitales (IMRBD). Dans la période 1980-1983, 7 607 bébés malformés sur 439 717 naissances totales (encore + live) ont été enregistrés. Quarante-et-un nouveau-nés malformés associés à une épilepsie maternelle ont été identifiés (5,39/1000). Le risque relatif global d'avoir un bébé malformé chez les femmes épileptiques enceintes était de 1,87. Spina-bifida, malformations cardiaques congénitales, fissures, hernie diaphragmatique et trisomie 18 ont été plus fréquents que prévu chez les bébés atteints d'épilepsie maternelle. Les différents schémas thérapeutiques ont également été testés pour identifier le possible effet tératogène dépendant des anticonvulsivants. Une association statistiquement significative entre le spina-bifida et d'acide valproïque (odds ratio 22,7; valeur p = 0,0364 Fisher) a été observée: aucune autre anticonvulsivant testé montré aucune association avec tout type de malformation.
1984	DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJ. The fetal valproate syndrome Am J Med Genet. 1984 Nov ;19(3) : 473-81. Evaluation de sept enfants exposés au valproate de sodium (ou de l'acide valproïque) in utero. Un phénotype facial conforme a été observé dans les sept cas, en plus de d'autres anomalies congénitales dans quatre. Les changements du visage consistaient épicanthus qui ont continué en bas et latéralement pour former un pli ou une rainure juste sous l'orbite, pont nasal plat, petit nez retroussé, longue lèvre supérieure avec un philtrum relativement peu profond, une lèvre supérieure mince, et les angles de la bouche orientés vers le bas. Hypospadias, strabisme, et retard psychomoteur ont été trouvés chez 2 garçons; deux enfants avaient un nystagmus et deux avaient un faible poids à la naissance.
1985	Tein I, MacGregor DL. Possible valproate teratogenicity. Arch Neurol. 1985 Mar;42(3):291-3. Le risque tératogène du traitement maternel par l'acide valproïque et ses effets sur la croissance prénatale et la morphogenèse sont difficile à déterminer, en partie, à cause du petit nombre de femmes épileptiques qui reçoivent de l'acide valproïque comme seul traitement anticonvulsivant. Une augmentation de l'incidence des anomalies de fermeture du tube neural a été suggérée et d'autres rapports de cas isolés ont noté la présence de certaines caractéristiques dysmorphiques. Nous présentons un patient dont les défauts dans la morphogenèse semble être associé à l'exposition de l'acide valproïque seulement, et proposons un phénotype clinique retrouvés chez d'autres enfants exposés à la thérapie prénatale d'acide valproïque. Les caractéristiques décrites comprennent une dysmorphie faciale avec hypertélorisme, un front proéminent, pont nasal plat et bas, des oreilles basses ou de forme irrégulière, et une micrognathie avec un retard de croissance prénatal ou d'apparition postnatale. Une caractéristique frappante et peut-être unique dans notre patient consiste en une hypoplasie des marges latérales des arcades zygomatiques. Nous discutons de la pharmacocinétique de l'acide valproïque pendant la grossesse et pendant la période néonatale.

1986	Lindhout D, Schmidt. In utero exposure to valproate and neural tube defects. Lancet. 1986 Jun 14;1(8494):1392-3. Des études antérieures ont révélé une association entre l'exposition prénatale au valproate (VPA) et le spina-bifida (SB). Toutefois, la preuve est toujours indirecte car elle est fondée sur une plus forte prévalence de l'exposition maternelle au VPA parmi les cas que pour les autres cas de malformations congénitales ou de la population générale, et ces études n'ont pas fourni des dénominateurs d'exposition bien définis. ... Synthèse des études de cohorte prospective (13 sur 18) en cours de femmes épileptiques prenant des anticonvulsivants pour avoir des effets suffisants pour des analyses statistiques significatives. Cette étude collaborative (étude de cohorte prospective) fourni un nombre de cas suffisant pour l'analyse statistique. Les résultats confirment que l'exposition au VAP durant le premier trimestre de la grossesse est associée à une augmentation significative du risque d'anomalie de fermeture du tube neural. Nous pouvons conclure que l'utilisation du VPA pendant la grossesse devrait être évitée ou que le diagnostic prénatal soit proposé.
1986	Källén, B. 1986, <u>A register study of maternal epilepsy and delivery outcome with special reference to drug use.</u> Acta Neurol Scand. 1986 Mar;73(3):253-9. Une étude a été faite sur l'épilepsie et l'accouchement en utilisant le Registre médical suédois des naissances, entre 1973 et 1981. Un total de 635 femmes avec 712 nourrissons ont été identifiés dans le registre avec le diagnostic d'épilepsie - ils représentaient 1/3 à 1/4 du nombre prévu. Une analyse des conditions de la délivrance n'a pas indiqué de biais de l'enregistrement favorisant un mauvais résultat d'accouchement. Les dossiers hospitaliers ont été récupérés pour 644 patients (de nouveau il n'y a aucune indication en faveur d'un biais de sélection favorisant un mauvais résultat de délivrance) ; la maladie et les médicaments utilisés ont été étudiés. Cinquante et une femmes n'ont pas eu d'épilepsie en début de grossesse, mais ont eu leur première attaque pendant la grossesse, à l'accouchement ou dans le post-partum. Un total de 93 femmes atteintes d'épilepsie n'avait pas utilisé d'anticonvulsivants en début de grossesse, 266 ont eu des médicaments utilisés en monothérapie (10 types de médicaments différents), 213 avaient 2 médicaments, 65 en 3, 8 avaient 4 et 2 avaient eu 5 médicaments. Les différences d'âge, la gravité, la parité, l'état matrimonial et les habitudes tabagiques entre les sous-groupes ont été étudiés. Il y avait une augmentation statistiquement non significative du taux de mortalité périnatale et du taux de malformation après polythérapie par rapport à la monothérapie, mais cela peut, au moins en partie, être un biais de sélection et non pas un effet de la drogue.
1987	Winter RM, Donnai D, Burn J, Tucker SM. Fetal valproate syndrome: is there a recognisable phenotype? J Med Genet. 1987 Nov;24(11):692-5. Quatre nourrissons qui ont été exposés au valproate de sodium ou de l'acide valproïque pendant la grossesse sont décrits. Les traits du visage communs dans les trois enfants survivants comprennent épicanthus, un pont plat nasale, une large base nasale, narines

antéversées, un philtrum peu profonde, et une lèvre supérieure mince avec une lèvre inférieure épaisse. Le buttage de la suture métopique, malformation congénitale du cœur, une polydactylie post-axiale, et hypospadias étaient fonctionnalités supplémentaires dans des cas individuels. En accord avec les auteurs précédents, nous nous sentons qu'il ya un phénotype distinctif « de valproate fœtal ».

1988

Ardinger HH, Atkin JF, Blackston RD, Elsas LJ, Clarren SK, Livingstone S, Flannery DB, Pellock JM, Harrod MJ, Lammer EJ, et al.

Verification of the fetal valproate syndrome phenotype.

Am J Med Genet. 1988 Jan;29(1):171-85. Review.

Nous avons évalué 19 enfants qui ont été exposés à l'acide valproïque (VPA) in utero à la recherche de manifestations d'un syndrome de valproate fœtal (FVS), tel que proposé par Di Liberti et al. [1984]. Nous avons trouvé aucune altération cohérente de la croissance pré ou post natal à l'exposition au VPA en monothérapie. Un retard de croissance et de microcéphalie postnatale étaient présents. Toutefois, les deux tiers des enfants exposés au VPA l'étaient en combinaison avec d'autres médicaments anticonvulsivants. Le retard de développement ou une anomalie neurologique a été trouvé dans 71% des personnes exposées au VPA en monothérapie, et dans 90% des personnes exposées au VPA associé à d'autres anticonvulsivants. Les anomalies crânio-faciales, qui peuvent être vues avec l'exposition à d'autres anticonvulsivants, y compris hypoplasie médio-faciale, nez court avec un pont large et / ou plat, épicanthus, des anomalies mineures de l'oreille, philtrum ou de la lèvre, et micrognathie ont également été trouvés chez les nourrissons dont les mères ont utilisé le VPA. La crête métopique saillante, la carence en crête orbitale externe ou un rétrécissement bi-frontal et certaines anomalies majeures telles que trachéomalacie, pied bot varus (avec la colonne vertébrale intacte) et myéloméningocèle lombo-sacrées semblent être particulière pour les nourrissons avec l'exposition de l'APV. D'autres défauts tels que des anomalies génito-urinaires, des hernies inguinales ou ombilicales, et des anomalies mineures numériques (doigts surnuméraires) qui sont communes à d'autres expositions prénatales aux anticonvulsivants se trouvent parfois aussi chez ceux exposés au VPA. Les malformations cardiaques ont été trouvées chez les nourrissons exposés à presque toutes les classes d'anticonvulsivant bien que les types de défauts associés à l'utilisation maternelle du VPA peuvent être clarifiées lorsqu'elles sont classées par le mécanisme pathogénique. Nos résultats sont globalement en accord avec le rapport du Di Liberti et al. [1984]

1994

Christianson AL, Nicole Chester N, Kromberg J. Fetal Valproate Syndrome:

Clinical and Neuro-developmental Features in Two Sibling Pairs

Developmental Medicine & Child Neurology. Volume 36, Issue 4, pages 361–369, April 1994

Le « syndrome valproate »: données cliniques et neuro-développementales dans deux paires de même fratrie

Les données cliniques et neuro-développementales de quatre enfants, deux paires de même fratrie, exposés in utero à l'acide valproïque, sont présentées. Dans chaque paire, un enfant fut examiné initialement pour le diagnostic et l'évaluation d'un retard de développement; l'autre membre de la fratrie étant examiné ultérieurement. Chez trois des enfants, il fut noté un trouble net du langage, des caractères dysmorphiques en rapport avec le syndrome fœtal du valproate. Un enfant présentait en outre le tableau d'un autisme infantile. Le quatrième enfant présentait quelques éléments dysmorphiques caractéristiques du syndrome foetal du valproate mais son intelligence était normale, bien que ses capacités verbales aient été manifestement inférieures à ses capacités non verbales. Il fréquente actuellement une école pour enfants en difficultés d'apprentissage.

Epilepsia. 1994;35 Suppl 4:S19-28.

Teratogenic effects of antiepileptic drugs: implications for the management of epilepsy in women of childbearing age.

Lindhout D1, Omtzigt JG.

L'exposition in utero aux traitements antiépileptique (AE) survient 1 fois pour 250 nouveau-nés. Le risque absolu de malformations majeures chez ces nourrissons est d'environ 7-10%, environ 3-5% plus élevé que dans la population générale. Les facteurs de risque spécifiques comprennent des dosages ou des concentrations sériques maternels élevés quotidiennes d'AE, des niveaux de folate bas, des polythérapies, et des crises généralisées pendant la grossesse. Les résultats défavorables de la grossesse, y compris les malformations cardiaques congénitales, fentes faciales, spina bifida aperta, hypospadias, retard de croissance et psychomoteur et le retard mental, sont associés, bien que pas nécessairement causée par l'exposition aux AE. Les déficiences cognitives spécifiques, hypertélorisme, hypoplasie des ongles peuvent être causalement liés à des expositions spécifiques de AE.

Pour prévenir les effets tératogènes secondaires, la future mère doit être traitée avec des AE seulement quand absolument nécessaire. Une monothérapie avec l'AED qui est le plus efficace dans la dose la plus faible possible quotidienne (divisé en au moins deux ou trois administrations) doit être prescrite. Une supplémentation à haut-dose en folates (4-5 mg / jour) réduit le risque d'un défaut de fermeture du tube neural chez un enfant dont le frère a eu un tel défaut, mais son impact sur les risques tératogènes spécifiques des DEA est inconnu. Une proportion importante de malformations fœtales peut être secondairement empêchée par le diagnostic prénatal, consistant en un examen structurel fœtal par ultrasons aux semaines 18 et 20 de la gestation et, avec VPS ou l'administration de CBZ, une analyse de l'alpha 1-foetoprotéine du liquide amniotique à la semaine 16. La détermination d'une stratégie spécifique de prévention des défauts dépend largement de l'attitude des parents envers le diagnostic prénatal et l'interruption de grossesse, qui devrait être discuté avant la conception.

1994

Steinhausen HC, Lösche G, Koch S, Helge H.

The psychological development of children of epileptic parents. Study design and comparative findings.

Acta Paediatr. 1994 Sep;83(9):955-60.

Résumé

Nous avons étudié les risques génétiques, neurobiologiques, tératogènes et psychosociaux pour le développement des enfants nés de parents épileptiques chez (a) les enfants de mères épileptiques avec exposition intra-utérine à des anticonvulsivants, (b) les enfants de mères épileptiques sans exposition intra-utérine à des anticonvulsivants et (c) enfants de pères épileptiques. En outre, trois groupes témoins appariés ont aussi été considérés. La conception de l'étude longitudinale incluse des nouveau-nés et des enfants jusqu'à six ans. Une large gamme de tests de développement et psychologiques et une entrevue structurée pour l'évaluation des symptômes psychiatriques ont été utilisés.

Il a été montré que les facteurs tératogènes sont opérants, alors qu'il n'y avait aucune indication que l'épilepsie des parents avait un effet sur les résultats de développement des enfants. Le possible effet tératogène des anticonvulsivants devrait être étudiée plus en détail.

1995

Reinisch JM, Sanders S, Mortensen EL, Rubin DB.

In utero exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men.

JAMA. 1995;274:1518-1525.

Objectifs

Tester si l'exposition au phénobarbital in utero est associée à des déficits dans les scores de renseignement dans les hommes adultes et si la magnitude de l'effet post-natale est médiée par les paramètres d'exposition et / ou des facteurs de l'environnement post-natale.

Méthode

Deux études en double aveugle ont été réalisées sur des échantillons indépendants des hommes adultes exposés avant la naissance au phénobarbital et des échantillons témoins appariés en utilisant différentes mesures de l'intelligence générale.

Participants

Les sujets exposés étaient des hommes adultes nés au plus grand hôpital de Copenhague entre 1959 et 1961 qui ont été exposées au phénobarbital pendant la gestation par un traitement médical maternelle et dont les mères sans antécédents d'un trouble du système nerveux central et l'absence de traitement pendant la grossesse avec tout autre médicament psychopharmacologique. L'étude 1 inclus 33 hommes et l'étude 2, 81 hommes. Les contrôles étaient membres non exposés de la même cohorte de naissance égalés sur un large éventail de variables maternelles enregistrées pendant la période prénatale et périnatale. Les groupes contrôle d'études 1 et 2 inclus 52 et 101 hommes, respectivement.

Mesure des résultats :

Dans l'étude 1: Wechsler Adult Intelligence Scale (Danish version); Dans l'étude 2: Danish Military Draft Board Intelligence Test.

Résultats

Les hommes exposés avant la naissance au phénobarbital avaient des scores de performances verbales significativement plus faibles (environ 0,5 SD) que prévu. Un statut socio-économique plus faible et le fait d'être la progéniture d'une grossesse «indésirables» ont augmenté l'ampleur des effets négatifs. L'exposition qui incluait le dernier trimestre a été le plus préjudiciable.

Conclusions

L'exposition phénobarbital pendant le développement précoce peut avoir des effets délétères à long terme sur les performances cognitives. Des conditions environnementales néfastes peuvent interagir avec l'agression biologique prénatale et amplifier des résultats négatifs. Les médecins sont invités à faire preuve de prudence accrue dans prescrire les médicaments pendant la grossesse.

1995

Clayton-Smith J, Donnai D.

Fetal valproate syndrome.

J Med Genet. 1995;32:724-727

1997

Susan S. Jick D.Sc.* and Barbara Z. Terris M.P.H.

Anticonvulsants and Congenital Malformations

Volume 17, Issue 3, pages 561-564, May-June 1997

Des études antérieures ont indiqué que la prévalence des anomalies congénitales est supérieure chez les nourrissons de mères épileptiques traités avec des anticonvulsivants que chez les nourrissons de mères non épileptiques. Nous avons réalisé une étude sur les femmes dans la General Practice Research Database qui a enregistré les enfants nés vivants entre Janvier 1988 et Mars 1993 et qui ont été exposés à un médicament anticonvulsivant pendant le premier trimestre de la grossesse, et les femmes avec épilepsie non traité avec des

anticonvulsivants pendant la grossesse. Nous avons jumelé deux femmes non exposées sans épilepsie à chaque femme exposée pour l'âge à l'accouchement, la date de la naissance de bébé, et la pratique générale. Deux cent quatre vingt dix sept femmes traitées pour épilepsie ont eu 10 enfants nés vivants avec anomalies majeures (3,4%) comparativement à 6 des 594 des femmes non exposées (1,0%, RR = 3,3, IC à 95% 01.02 à 09.02). **Nous concluons que les enfants de femmes atteintes d'épilepsie qui sont traités avec un anticonvulsivant pendant le premier trimestre de la grossesse ont un risque accru d'anomalies congénitales majeures.**

1997

Williams PG1, Hersh JH.

A male with fetal valproate syndrome and autism.

Dev Med Child Neurol. 1997 Sep;39(9):632-4.

Le syndrome d'exposition fœtale au valproate (FVS) se caractérise par des anomalies mineures cranio-faciales, des malformations majeures d'organes, et un retard de développement. Nous rapportons le cas d'un patient qui a un phénotype clinique compatible avec les FVS et un autisme. La présence d'un trouble autistique dans un cas précédemment signalé de FVS et des résultats similaires chez notre patiente suggèrent qu'une relation entre cette tératogène et l'autisme connu peut exister.

1999

Crawford P, Appleton R, Betts T et al. CRAWFORD P, APPLETON R, BETTS T et al

Best practice guidelines for the management of women with epilepsy.

Seizure 8, 201-217.

GROSSESSE:

« La dose efficace la plus faible de l'AE le plus approprié doit être utilisé, visant la monothérapie lorsque cela est possible.

Les bases de données récentes ont suggéré que le valproate soit nettement plus tératogène que la carbamazépine, et que la combinaison de valproate de sodium et de lamotrigine soit particulièrement tératogène.

La plupart des grossesses se déroule sans incident chez les femmes atteintes d'épilepsie, et la plupart des bébés sont normaux avec aucun risque accru de complications obstétricales chez les femmes ».

1999

Kaneko S1, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, Nakane Y, Ogawa Y, Avanzini G, Fumarola C, Granata T, Molteni F, Pardi G, Minotti L, Canger R, Dansky L, Oguni M, Lopes-Cendas I, Sherwin A, Andermann F, Seni MH, Okada M, Teranishi T.

Congenital malformations due to antiepileptic drugs.

Epilepsy Res. 1999 Feb;33(2-3):145-58.

Pour identifier les principaux facteurs de risque d'augmentation de l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés de mères traitées pour une épilepsie avec des médicaments antiépileptiques (AED) pendant la grossesse et pour déterminer le risque tératogène relatif des AE, nous avons analysé prospectivement 983 enfants nés au Japon, en Italie, et au Canada. L'incidence des malformations congénitales chez les descendants, sans exposition au médicament, a été de 3,1%, par rapport à une incidence avec l'exposition au médicament de 9,0%.

La plus forte incidence chez la descendance exposée à un seul AE a eu lieu avec la primidone (PRM; 14,3%), qui a été suivie par le valproate (VPA; 11,1%), la phénytoïne (PHT; 9,1%), la carbamazépine (CBZ; 5,7%), et le phénobarbital (PB; 5,1%). La dose de VPA et corrélé positivement avec l'incidence des malformations. Cette étude a d'abord déterminé une valeur seuil de dosage de à 1000 mg / jour et 70 microg / mL, respectivement, pour éviter l'apparition de malformations. L'incidence des malformations augmente à mesure que

le nombre de médicaments augmente, et que la dose totale quotidienne augmente. Des combinaisons spécifiques de médicaments antiépileptiques tels que la VPA + CBZ et PHT + PRM + PB produit une incidence plus élevée de malformations congénitales. L'incidence de malformations n'a pas été associée à des facteurs de terrain sauf pour la présence de malformations dans la fratrie.

Ces résultats indiquent que l'augmentation de l'incidence des malformations congénitales a été causée principalement par les AE, ce qui suggère que les malformations peuvent être évitées par des améliorations dans le schéma thérapeutique, en évitant la polymédication et les niveaux élevés de VPA (plus de 70 microg / ml) dans le traitement des femmes épileptiques en âge de procréer.

1999

Samrén EB, van Duijn CM, Christiaens GC, Hofman A, Lindhout D.

Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring.

Ann Neurol. 1999 Nov;46(5):739-46.

Pour évaluer le risque d'anomalies congénitales majeures associées à des régimes spécifiques de médicaments antiépileptiques, une grande étude de cohorte rétrospective a été réalisée. L'étude comprend 1 411 enfants nés entre 1972 et 1992 dans quatre provinces des Pays-Bas qui sont nés de mères atteintes de l'épilepsie et utilisant des médicaments antiépileptiques pendant le premier trimestre de la grossesse, et 2000 témoins non témoins sont appariés. Nous avons trouvé augmenté de manière significative les risques de malformations congénitales graves pour la carbamazépine et le valproate en monothérapie, avec **la preuve d'une relation dose-réponse significative pour valproate**. Le risque d'anomalies congénitales majeures a été non significativement augmenté pour la monothérapie au phénobarbital lorsque la caféine en co-médication a été exclue, mais une augmentation significative du risque a été trouvée lorsque la caféine a été inclus. La phénytoïne en monothérapie n'a pas été associée à un risque accru d'anomalies congénitales majeures.

2000

Arpino C, Brescianini S, et al.

Use an international database of malformations and drug exposure (MADRE).

Epilepsia, 41(11):1436-1443, 2000

Contexte : Le but de l'étude était d'évaluer les effets tératogènes des antiépileptiques à l'aide d'un système de surveillance des enfants atteints de malformations (MADRE).

Méthodes : les informations sur tous les enfants atteints de malformation (1990-1996) exposé aux médicaments antiépileptiques pendant le premier trimestre de la grossesse furent collectées par l'ICBDMS. Le groupe des cas étaient définis par les nourrissons avec une malformation spécifiques et le groupe témoin composé des nourrissons avec toutes autres anomalies congénitales.

L'exposition était définie par l'usage d'un médicament antiépileptique pendant le premier trimestre de la grossesse.

L'association d'un antiépileptique avec des malformations était estimée par le calcul des odds ratios avec 95% d'intervalle de confiance.

Résultats : parmi 8005 cas de malformations, 299 nourrissons furent exposés in utero aux antiépileptiques. Parmi ceux exposés à une monothérapie, 65 furent exposés au phénobarbital, 10 au méthylphénobarbital, 80 à l'acide valproïque, 46 à la carbamazépine, 24 phénytoïne, et 16 à d'autres antiépileptiques.

Une association fut trouvée entre acide valproïque et spinabifida.

Les nourrissons exposés au phénobarbital et au méthylphénobarbital montrent une augmentation du risque de fente palatine.

Des malformations cardiaques furent trouvées associées avec le phénobarbital, le méthylphénobarbital, l'acide valproïque et la carbamazépine.

Des hypospadias sont associés à l'acide valproïque.
 Porencéphalie et autres anomalies du cerveau, anomalies de la face, coarctation de l'aorte, défauts de réduction de membres furent trouvées comme associées à l'acide valproïque.
 Conclusion : en utilisant le système de MADRE, nous confirmons les effets tératogènes connus des antiépileptiques. Nous avons également constaté un risque accru de malformations qui n'a jamais été rapporté avec le DEA ou pour lesquelles l'association a été suggérée par les études de cas.

2000

Moore SJ, Turnpenny PD, Quinn A, et al.

A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes.

J Med Genet. 2000;37:489–497

Résumé

Contexte

Les anticonvulsivants pris pendant la grossesse sont associées à un risque accru de malformations et de retard de développement chez les enfants. Pour évaluer le type d'anomalies associées à l'exposition prénatale aux anticonvulsivants plus loin, nous avons entrepris une étude clinique de 57 enfants atteints de syndromes fœtales des anticonvulsivants.

Méthode

Cinquante-deux enfants ont été constatées par la « Fetal Anticonvulsant Syndrome Association » et cinq ont été adressés par le Service de génétique médicale d'Aberdeen. Grossesse et antécédents médicaux ont été obtenus grâce à un questionnaire et l'interview standardisée et les enfants ont été examinés.

Résultats

Trente-quatre (60%) ont été exposés in utero au valproate seul, quatre (7%) à la carbamazépine seul, quatre (7%) à la phénytoïne seul, et 15 (26%) à plus d'un anticonvulsivant. Quarante-six (81%) ont signalé des problèmes de comportement, 22 (39%) avec l'hyperactivité ou le manque de concentration dont quatre (7%) avaient un diagnostic de déficit de l'attention et de l'hyperactivité. Trente-quatre (60%) a signalé deux ou plusieurs caractéristiques autistiques, dont quatre avaient reçu un diagnostic d'autisme et deux du syndrome d'Asperger. Quarante-quatre (77%) avaient des difficultés d'apprentissage, 46 (81%) ont eu retard de langage, 34 (60%) ont eu retard de motricité globale, et 24 (42%) avaient bien retard de motricité fine. Dix-neuf (33%) ont les oreilles décollées et 40 (70%) avaient une laxité articulaire impliquant toutes les tailles d'articulations. Sur les 46 qui avaient eu un examen ophtalmique, 16 (34%) avaient une myopie.

Conclusions

Les retards de langage, une laxité articulaire, des oreilles décollées, et la myopie sont courants dans les syndromes générés par une exposition in utero aux anticonvulsivants et des traits autistiques et des formes d'hyperactivité font partie du phénotype comportemental.

2001

L.B. Holmes, E.A. Harvey, B.A. Coull, K.B. Huntington, S. Khoshbin, A.M. Hayes, et al.

The teratogenicity of anticonvulsant drugs

N Engl J Med, 344 (2001), pp. 1132–1138

Contexte

La fréquence des malformations majeures, des retard de croissance, et une hypoplasie du milieu du visage et des doigts, appelés embryopathie aux anticonvulsivants, est augmentée chez les nourrissons exposés à des médicaments anticonvulsivants in utero. Cependant, on sait si les anomalies sont provoquées par l'épilepsie de la mère elle-même ou par l'exposition à des médicaments anticonvulsivants.

Méthodes

Nous avons examiné le résultat de l'accouchement de 128 049 femmes et identifier trois groupes de nourrissons: ceux qui sont exposés à des médicaments anticonvulsivants, ceux non exposés à des médicaments anticonvulsivants, mais avec une histoire maternelle de convulsions, et ceux non exposés à des médicaments anticonvulsivants sans antécédents maternels de convulsions (groupe de contrôle). Les nourrissons ont été examinés systématiquement avec recherche de la présence de malformations majeures, de signes d'hypoplasie du milieu du visage et des doigts, de microcéphalie, et de petite taille du corps.

Résultats

La fréquence combinée des embryopathies aux anticonvulsivants était plus élevée chez 223 nourrissons exposés à un médicament anticonvulsivant que chez les 508 nourrissons témoins (20,6 pour cent vs 8,5 pour cent; odds ratio, 2,8; intervalle de confiance de 95 pour cent, 1,1 à 9,7). La fréquence était également plus élevée chez 93 nourrissons exposés à deux ou plusieurs médicaments anticonvulsivants que chez les témoins (28,0 pour cent contre 8,5 pour cent; odds ratio, 4,2; intervalle de confiance de 95 pour cent, 1,1 à 5,1). Les 98 nourrissons dont les mères avaient des antécédents d'épilepsie, mais n'a pris aucune médicaments anticonvulsivants pendant la grossesse ne présentaient pas une fréquence plus élevée de ces anomalies que pour les nourrissons de contrôle.

Conclusions

Un modèle distinctif d'anomalies physiques chez les nourrissons de mères souffrant d'épilepsie est associé à l'utilisation de médicaments anticonvulsivants pendant la grossesse, plutôt que de l'épilepsie elle-même.

2001

E. Bettina Samrén,, Cornelia M. Van Duijn et al.

Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring

Annals of Neurology Volume 46, Issue 5, pages 739–746, November 1999

Pour évaluer le risque d'anomalies congénitales majeures associées à des régimes spécifiques de médicaments antiépileptiques, une grande étude de cohorte rétrospective a été réalisée. L'étude comprend 1411 enfants nés entre 1972 et 1992 dans quatre provinces des Pays-Bas qui sont nés de mères atteintes de l'épilepsie utilisant des médicaments antiépileptiques pendant le premier trimestre de la grossesse. 2.000 cas témoins non épileptiques sont appariés. Les risques de malformations congénitales graves sont augmentés de manière significative pour la carbamazépine et le valproate en monothérapie, avec la preuve d'une relation dose-réponse significative pour valproate.

Le risque d'anomalies congénitales majeures a été non significative a augmenté pour la monothérapie phénobarbital lorsque la caféine comédication a été exclue, mais une augmentation significative du risque n'a été trouvé lorsque la caféine a été inclus. La Phénytoïne en monothérapie n'a pas été associée à un risque accru d'anomalies congénitales majeures. En ce qui concerne les polythérapies, des risques accrus ont été trouvés pour plusieurs combinaisons de médicaments antiépileptiques. Le clonazépam, en combinaison avec d'autres médicaments antiépileptiques, a montré une augmentation significative du risque relatif. En outre, sont augmentés de manière significative les risques relatifs à la combinaison carbamazépine et valproate et la combinaison de la caféine et du

phénobarbital avec d'autres médicaments antiépileptiques.

Cette étude montre que la plupart des traitements antiépileptiques ont été associés à un risque accru d'anomalies congénitales majeures chez la progéniture, en particulier pour le valproate (relation dose-réponse) et la carbamazépine en monothérapie, les benzodiazépines en polythérapie, et la caféine en combinaison avec le phénobarbital.

2001

Kozma C. Valproic acid embryopathy:

[Report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature.](#)

Am J Med Genet. 2001 Jan 15;98(2):168-75. Review.

Le syndrome valproate fœtal (FVS) résulte de l'exposition prénatale à l'acide valproïque (VPA). Elle se caractérise par une apparence distinctive du visage, une grappe d'anomalies mineures et majeures, et le dysfonctionnement du système nerveux central. Dans cette étude, deux frères et sœurs qui ont été exposés à la monothérapie avec l'APV sont décrits avec la documentation de long terme de suivi. Les deux enfants avaient des anomalies cranio-faciales, de multiples anomalies systémiques et orthopédiques, des anomalies numériques, et des déficits de développement. La littérature 1978-2000 est revue. Un total de 69 cas qui ont été uniquement exposée à APV avec description phénotypique adéquates ont été identifiés. Les manifestations cliniques de FVS englobent un large éventail d'anomalies y compris phénotype compatible faciale, atteinte systémique et orthopédique multiple, un dysfonctionnement du système nerveux central, et la croissance physique altérée. L'apparence faciale est caractérisée par un petit nez large, de petites oreilles, philtrum plat, une longue lèvre supérieure avec philtrum peu profonde, et micro / rétrognathie. Dans cette revue, 62% des patients avaient des anomalies musculo-squelettiques, 30% avaient des défauts mineurs de la peau, 26% avaient des anomalies cardiovasculaires, 22% avaient des anomalies génitales, et 16% avaient des anomalies pulmonaires. Des anomalies rencontrées moins fréquemment incluent le cerveau, les yeux, les reins, et les défauts auditifs. Les anomalies du tube neural ont été observées chez 3% de l'échantillon. Douze pour cent des enfants touchés sont morts en bas âge et 29% des patients survivants eu déficits de développement / retard mental. Bien que 15% des patients avaient un retard de croissance, un modèle de prolifération a été vu dans 9%. Les données de cette étude exhaustive, en particulier le résultat de développement devrait être ajouté aux risques tératogènes, qui se pose en association avec l'utilisation de l'APV durant la grossesse.

2001

Williams G, King J, Cunningham M, et al.

Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association.

Dev Med Child Neurol. 2001;43:202-206

L'autisme a été décrit en liaison avec une variété de conditions médicales et génétiques. Nous avons précédemment rapporté chez un patient dont le phénotype clinique était compatible à la fois avec le syndrome de valproate fœtal (FVS) et l'autisme. Nous présentons ici cinq patients supplémentaires avec FVS et l'autisme. Dans tous les cinq de nos patients, il y avait des preuves de déficits cognitifs, les manifestations de l'autisme et des caractéristiques phénotypiques typiques de FVS. L'association entre cette tératogène et l'autisme connue a des implications cliniques et de recherche.

2001

Adab N, Jacoby A, Smith D, Chadwick D.

Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001;70:15-21

Objectifs

Evaluer les risques relatifs de besoins éducatifs supplémentaires (AENS) chez les enfants exposés à des médicaments antiépileptiques (AE) en monothérapie et polythérapie in utero.

Méthode

Une enquête rétrospective des femmes âgées de 16 à 40 ans inscrites à la clinique régionale d'épilepsie Mersey, qui ont reçu un questionnaire postal sur leur expérience de la grossesse et de la scolarité ultérieure des enfants nés vivants.

Résultats

721 femmes sur les 1267 contactées (57%) ont retournés un questionnaire rempli presque correctement ; 330 (46%) avaient donné naissance à au moins un enfant né vivant. Des informations ont été recueillies sur 594 enfants, dont 400 étaient d'âge scolaire (4-18). 150 (37,5%) avaient été exposés à la monothérapie in utero, 74 (18,5%) ont été exposés à une polythérapie, et 176 ont été exposés à des AE. Les odds ratios de AENS pour tous les enfants exposés in utero aux AE par rapport à ceux non exposés était de 1,49 (intervalle de confiance de 95% (IC à 95%) 0,83 -2,67). Les odds ratios pour AENS pour chaque sous-groupe de la thérapie par rapport à ceux non exposés ont également été calculées pour tous les enfants. Ceux qui sont exposés au valproate en monothérapie avaient un odds ratio de 3,4 (IC 95% 1,63 à 7,10) par contraste avec un odds ratio de 0,26 (IC à 95% 0,06- 1,15) pour la carbamazépine. Les polythérapies comprenant du valproate avait des odds ratios aussi élevés pour AENS par rapport à ceux non exposés de 2,51 (IC 95% 1,4 à 6,7) en fonction des odds ratios de 1,51 (IC à 95% 0,56 à 4,07) pour la polythérapie exclusion valproate.

Conclusions

Bien que les résultats doivent être traités avec prudence, ils suggèrent que les monothérapies ou polythérapies avec du valproate durant la grossesse comportent des risques particuliers pour le développement des enfants exposés in utero.

2002

Mawer G, Clayton-Smith J, Coyle H, Kini U.

[Outcome of pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate.](#)

Seizure. 2002;11:512-518.

Le risque d'une issue défavorable de la grossesse est augmenté chez les femmes avec l'épilepsie. Ceci est en partie attribuable aux médicaments antiépileptiques. Lignes directrices pour la gestion de la grossesse chez les femmes atteintes d'épilepsie déconseillent généralement la polythérapie mais ne font aucune distinction entre les risques des différentes drogues. Plusieurs études récentes ont cependant montré un plus grand risque d'issue défavorable dans la progéniture exposée à valproate de sodium in utero, en particulier à des doses élevées. L'issue de la grossesse a été suivie pour identifier traitement antiépileptique du médicament associé à un mauvais résultat dans une étude prospective principalement des femmes fréquentant une clinique externe. De Janvier 1990 à Décembre 1999, les 69 grossesses chez les femmes suivies à la clinique ont été surveillées. Les traitements médicamenteux et d'autres facteurs de risque ont été enregistrés. Pour chaque enfant les dysmorphies, retards de développement et anomalies structurelles ont été évalués et classés. Les données ont été analysées pour différences drogue et de dosage dépendant de résultat. Dans chaque domaine d'évaluation une association positive entre les résultats défavorables et la dose a été trouvé pour le valproate de sodium, mais pas pour la carbamazépine. Des résultats indésirables graves ont été trouvés seulement chez les enfants exposés au valproate de sodium à des doses maternelles supérieures à 1000 mg par jour.

2002

Dean JCS, Hailey H, Moore SJ, et al.

Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth.

J Med Genet. 2002;39:251–259

Objectif

Etudier la fréquence de la morbidité néonatale et plus tard l'enfance chez les enfants exposés à des médicaments antiépileptiques in utero

Méthode :

Etude de cohorte rétrospective sur la population de «Grampian region of Scotland ».

Participants: Les mères qui prennent des médicaments antiépileptiques pendant la grossesse entre 1976 et 2000 ont été déterminés à partir des dossiers hospitaliers d'obstétrique et 149 (58% des personnes éligibles) ont pris part. Ils avaient 293 enfants dont la santé et le développement neurologique ont été évalués.

Principaux résultats mesurés : Fréquences du sevrage néonatal, les malformations congénitales, les problèmes médicaux apparus dans l'enfance, les retard de développement, et les troubles du comportement.

Résultats

Un sevrage néonatal a été observé dans 20% des personnes exposées à des médicaments antiépileptiques. Les malformations congénitales sont survenues dans 14% des grossesses exposées, comparativement à 5% des frères et sœurs non exposées, et un retard de développement dans 24% des enfants exposés, comparativement à 11% des frères et sœurs non exposés. Après exclusion des cas avec une histoire familiale de retard de développement, 19% des enfants exposés et 3% des frères non exposés ont eu un retard de développement, 31% des enfants exposés avaient soit malformations majeures ou un retard de développement, 52% des enfants exposés avait une dysmorphie faciale en rapport avec 25% de personnes non exposées, 31% des enfants exposés avaient des problèmes médicaux de l'enfance (13% des frères et sœurs non exposés), et 20% ont des troubles du comportement (5% des non-exposée).

Conclusion: L'exposition prénatale aux médicaments antiépileptiques dans le cadre de l'épilepsie maternelle est associée à un retard de développement et de morbidité plus tard dans l'enfance, en plus des malformations congénitales.

2002

Wide K, Winblad B, Kallen B.

Major congenital malformations after intrauterine exposure to antiepileptic drugs especially carbamazepine and valproic acid.

Epilepsia. 2002; 43:513.

Objectif

Les médicaments antiépileptiques (DEA) sont connus comme tératogènes. Certains spécificité entre les différents AE a été noté dans la littérature. L'objectif était de comparer l'effet tératogène de l'acide valproïque (VPA) et la carbamazépine (CBZ) en monothérapie.

Méthode

Les nourrissons exposés au AE (n = 1398) en début de grossesse ont été identifiés à partir du Registre médical suédois des naissances. Le nombre d'enfants atteints de malformations congénitales et exposés aux AE a été comparé avec le nombre prévu estimatif provenant de tous les nourrissons nés (n = 582 656).

Résultats

90% (1256) des enfants exposés ont été exposés à un AE en monothérapie, 56% ont été exposés à la CBZ et 21% au VPA. L'odds ratio (OR) pour avoir une malformation dans le groupe exposé AE était de 1,86 [intervalle de 95% de confiance (IC à 95%) de 1,42 à 2,44]. L'exposition au VPA en monothérapie par rapport à CBZ en monothérapie a donné OR = 2,51 (IC à 95% 1,43 à 4,68) pour un

diagnostic néonatal de malformations. Cependant, il n'y a pas d'information disponible sur le nombre d'avortements thérapeutiques, ou les différents types d'épilepsie ou de dosage de médicament dans les deux groupes de traitement.

Conclusion

Il y avait une petite augmentation du risque d'avoir une malformation majeure après l'exposition aux AE en monothérapie. L'exposition au VPA semble porter un risque plus élevé que l'exposition à CBZ.

2002

Meador KJ.

Neurodevelopmental effects of antiepileptic drugs.

Curr Neurol Neurosci Rep. 2002 Jul;2(4):373-8.

Bien que la grande majorité des enfants nés de femmes atteintes d'épilepsie soient normaux, ces enfants sont plus à risque pour les deux déficiences : anatomiques et cognitives. Les données actuelles suggèrent que les défauts sont le résultat de l'exposition in utero à des médicaments antiépileptiques (AED) combiné à une prédisposition génétique. Cependant, les mécanismes exacts qui sous-tendent ces effets doivent encore être recherchés. Une polythérapie augmente le risque, mais il n'est pas encore certain que des AE spécifiques constituent une plus grande menace globale. La plupart des femmes atteintes d'épilepsie ne peuvent pas éviter les antiépileptiques pendant la grossesse en raison des risques plus importants posés par les crises pour la mère et le fœtus. Par conséquent, les recommandations actuelles mettent l'accent sur le diagnostic définitif et l'utilisation des AE en monothérapie à la dose efficace la plus faible si le traitement est indiqué. Folates et multivitamines prénatales devraient aussi être systématiquement prescrits à des femmes en âge de procréer qui ont besoin d'un traitement AE.

2003

Erja Kaaja, Risto Kaaja, Vilho Hiilesmaa,

Major malformations in offspring of women with epilepsy

Neurology February 25, 2003 vol. 60 no. 4 575-579

Suivi de 641 femmes souffrant de différentes formes d'épilepsie au début de leur grossesse, qui ont donné naissance à un total de 979 enfants entre 1980 et 1998. Dans 733 grossesses, les femmes prenaient au moins un antiépileptique au cours du premier trimestre, principalement la carbamazépine (Tégrétol*, Novartis Pharma), la phénytoïne (Dilantin*, Pfizer) et le valproate (Dépakine*, Sanofi-Synthelabo), tandis que pour les 237 autres, elles n'avaient aucun médicament.

Une malformation majeure a été détectée chez 28 des 740 enfants (3,78%) exposés in utero à un antiépileptique (anomalies du système nerveux central, fente palatine, malformations cardiovasculaires ou viscérales) contre 2 des 239 enfants non-exposés (0,84%), rapportent les auteurs.

Ces résultats suggèrent que la survenue de crises épileptiques au cours du premier trimestre de grossesse n'est pas un facteur de risque indépendant de malformations.

En revanche, le risque tératogène, même s'il était plus important avec deux (5,8%), trois ou quatre médicaments (8,3%), était déjà augmenté avec un seul antiépileptique (3,1%).

L'analyse des résultats indique que la carbamazépine, le valproate et l'oxcarbazépine (Trileptal*, Novartis Pharma), mais pas la phénytoïne, sont des facteurs de risque indépendants de malformations majeures, remettant en question leur utilisation, même en monothérapie, au cours du premier trimestre de grossesse.

Selon les informations publiées dans le Vidal, les données sur la carbamazépine indiquent "une possibilité d'augmentation des

anomalies de fermeture du tube neural" sans pouvoir tirer de "conclusion précise" et le valproate semble avoir un risque de malformations similaire à celui des autres antiépileptiques.

Quant à l'oxcarbazépine, les auteurs écrivent que son effet tératogène n'a jamais été rapporté chez l'homme auparavant, alors que, selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP), de graves malformations ont déjà été décrites.

Les résultats pour les femmes sous phénytoïne ne mettent pas en évidence d'effet tératogène pour cet antiépileptique, confirmant un faible risque, ajoutent les auteurs.

L'évaluation des autres facteurs de risque supposés montre une association entre notamment un faible taux sérique en folates et des malformations majeures.

Les auteurs estiment prudent de recommander une supplémentation en folates à toutes les femmes épileptiques envisageant une grossesse, en particulier celles sous traitement. La quantité appropriée reste à déterminer, font-ils observer.

2003

Vajda FJ1, O'Brien TJ, Hitchcock A, Graham J, Lander C.

The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months.

J Clin Neurosci. 2003 Sep;10(5):543-9.

La plupart des femmes atteintes d'épilepsie ont besoin de prendre des médicaments antiépileptiques (AE) dans la grossesse pour prévenir les effets potentiellement nocifs des crises. Des études rétrospectives ont montré un risque accru d'avoir un enfant avec un défaut de naissance (BD) chez les femmes atteintes d'épilepsie prenant des AE. La mesure de ce risque directement liée aux AE est incertaine de même que si certains médicaments ou combinaisons sont associés à un risque plus élevé.

Objectifs

Etablir un registre pour évaluer prospectivement l'incidence de résultats défavorables de la grossesse chez les femmes exposées à des AE spécifiques; afin de déterminer si certains médicaments antiépileptiques ou des combinaisons ont été associés à un risque plus élevé; et de déterminer si d'autres facteurs ont influé sur le risque.

Méthodes

Dans un registre d'observation prospectif couvrant l'ensemble de l'Australie, sur la base du volontariat, d'entrevue téléphonique, trois groupes de femmes enceintes ont été inscrits: celles souffrant d'épilepsie prenant des EA, personnes atteintes d'épilepsie n'en prenant pas, et celles qui prennent des antiépileptiques pour une indication non-épileptique. Les résultats de la grossesse ont été évalués par des entretiens de suivi et à l'hôpital par référence aux dossiers médicaux.

Résultats

Au cours des 30 premiers mois de l'étude (à Décembre 2001) 334 femmes admissibles étaient inscrites, avec tous les Etats et territoires représentés. Deux cent quatre-vingt deux grossesses avaient été achevées, dont 256 (88%) ont abouti à une naissance vivante en bonne santé, 19 (6,5%), une naissance vivante avec une malformation à la naissance, quatre avortements provoqués en raison d'une malformation détectée à l'échographie, un accouchement prématuré avec un mort né et 12 (4%) avortements spontanés. Des grossesses achevées, 269 ont été exposées à au moins un AE pendant le premier trimestre.

L'incidence d'anomalies congénitales par rapport à AE spécifiques était: valproate (16,7%), la phénytoïne (10,5%), la lamotrigine (7,7%) et la carbamazépine (3,3%), dont aucune n'a été significativement différente de celle chez les femmes atteintes d'épilepsie ne pas prenant pas d'AE (4,3%, ns).

La dose de valproate prise était plus élevée pour les grossesses ayant MC par rapport à celles sans (moyenne 2,081 mg vs 1 149 mg, $p < 0,0001$). L'incidence de la supplémentation en folates étant prise avant la conception ne diffère pas pour les résultats de la grossesse, avec ou sans MC (70% vs 66%, NS).

Conclusions

Le modèle Registre australien pour la grossesse semble être un succès, avec une forte participation de toutes les régions au cours des 30 premiers mois. L'étude est prospective et comporte des références à tous les nouveaux antiépileptiques approuvés en Australie au cours de la dernière décennie. L'analyse de l'issue de la grossesse à ce jour peut révéler les premières tendances, mais les chiffres sont encore trop petits pour tirer des conclusions définitives concernant le risque relatif des AE individuellement pendant la grossesse.

2004 MA N. Adab, S.C. Tudur, J. Vinten, P. Williamson, J. Winterbottom

Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy (Cochrane review)

John Wiley & Sons Ltd, Cochrane Library, Chichester, UK (2004) Issue 3

Résumé

Antiépileptiques courants chez les femmes enceintes atteintes d'épilepsie

Contexte

Les effets indésirables potentiels associés à une exposition à des médicaments antiépileptiques (MAE) pendant la grossesse sont reconnus, mais les risques relatifs des différents médicaments ne sont pas clairement identifiés.

Objectifs

Évaluer les effets indésirables des antiépileptiques couramment utilisés sur les résultats maternels et fœtaux chez les femmes enceintes atteintes d'épilepsie. Les comparaisons des résultats après l'exposition à un antiépileptique spécifique in utero par rapport à des grossesses non exposées chez une population générale ou des femmes épileptiques sont décrites. Le présent manuscrit concerne la première phase de cette revue, qui étudie les résultats du développement neurologique des enfants exposés à des antiépileptiques in utero.

Stratégie de recherche documentaire

Nous avons consulté MEDLINE, Pharmline, EMBASE, Reprotox et TERIS de 1966 à décembre 2003. Les articles de revue et les abstracts de congrès ont également fait l'objet d'une recherche manuelle.

Critères de sélection

Tous les essais contrôlés randomisés et études de cohorte prospectives portant sur des enfants nés de femmes atteintes ou non d'épilepsie, ainsi que les études cas-témoins (cas : retard de développement ou troubles cognitifs, témoin : développement normal) ont été inclus.

Recueil et analyse des données

La qualité méthodologique a été évaluée à l'aide d'une version adaptée de l'échelle de Newcastle-Ottawa. La grande variété des mesures de résultats et des approches méthodologiques ne nous a pas permis d'effectuer de méta-analyse, et les résultats sont présentés de manière descriptive.

Résultats Principaux

PARTIE A 1b - Résultats du développement

La plupart des études étaient de faible qualité. Il existait peu de preuves permettant d'identifier les médicaments présentant plus de risques

que d'autres pour le développement des enfants exposés au traitement in utero. Les résultats des études sont contradictoires et, bien que la plupart n'identifient aucun effet adverse significatif associé à une exposition in utero à de la carbamazépine, de la phénytoïne ou du phénobarbital en monothérapie, cette conclusion devrait être interprétée avec précaution. Très peu d'études examinaient l'exposition au valproate de sodium. L'exposition à une polythérapie in utero était plus fréquemment associée à des résultats défavorables, de même que l'exposition à n'importe quel AE lorsque l'analyse ne tenait pas compte du type d'AE. Ce résultat pourrait refléter le grand nombre d'enfants inclus dans ces études qui avaient été en réalité exposés à une polythérapie.

Conclusions des auteurs

PARTIE A 1b - Résultats du développement

Sur la base des meilleures preuves actuellement disponibles, les femmes devraient probablement poursuivre la monothérapie pendant la grossesse à la dose la plus faible permettant de contrôler les crises épileptiques. Dans la mesure du possible, il semble recommandé d'éviter une polythérapie. Davantage d'études basées sur la population et présentant une puissance statistique suffisante sont nécessaires afin d'examiner les effets d'une exposition in utero aux différentes monothérapies utilisées dans la pratique de routine.

2004

L.B. Holmes, D.F. Wyszynski, E.S. Lieberman

The AED (antiepileptic drug) Pregnancy Registry: a 6-year experience

Arch Neurol, 61 (2004), pp. 673–678

CONTEXTE:

Les registres de grossesse sont une nouvelle méthode d'évaluation des risques de l'exposition pendant la grossesse pour le fœtus. Nous présentons les résultats de registre des grossesses d'Amérique du Nord pour les grossesses exposées au phénobarbital.

OBJECTIF:

Pour déterminer si l'exposition pendant la grossesse aux médicaments anticonvulsivants en monothérapie, le phénobarbital en particulier, est associé à un risque accru de malformations majeures par rapport aux témoins non exposés.

Méthode :

A partir de l'évaluation des données du registre des grossesses sous antiépileptique d'Amérique du Nord,

Sont inscrites les femmes enceintes à travers les États-Unis et au Canada qui prenaient un médicament anticonvulsivant et qui ont appelé un numéro de téléphone gratuit pour s'inscrire.

Chaque femme a été interviewée par téléphone à l'inscription, à 7 mois de gestation, et après l'accouchement. Avec la permission écrite de la mère, son dossier médical et celui de son enfant ont été obtenus.

Principaux critères de jugement:

Malformations majeures identifiées à 5 jours d'âge. Les critères pour la publication des résultats ont été établis par un Comité consultatif scientifique indépendant sur la base des malformations identifiés chez les nourrissons des femmes inscrites prospectivement avant d'avoir eu de dépistage prénatal (des inscrits "purs").

RÉSULTATS:

Cinq (6,5%) de 77 grossesses pures avec l'exposition à la monothérapie phénobarbital ont été associés à des malformations majeures (95% de l'intervalle de confiance de proportion, 2.1% -14.5%). En comparaison avec le taux de base (1,62%), il y avait une augmentation significative du risque (risque relatif, 4,2; intervalle de confiance à 95%, 1.5 à 9.4).

CONCLUSIONS:

Un registre des grossesses en milieu hospitalier peut établir le risque pour le fœtus des malformations majeures pour un médicament couramment utilisé. L'exposition prénatale au phénobarbital est associée à un risque significativement accru d'anomalies fœtales.

2004

Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V, et al.

Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine.

Neurology 2004 ; 62 : 28-32.

Objectifs

Etudier l'effet de médicaments antiépileptiques, en particulier la carbamazépine et le valproate, sur l'intelligence des enfants de mères atteintes d'épilepsie exposés avant la naissance.

Méthodes

L'intelligence de 182 enfants de mères épileptiques (groupe d'étude) et 141 enfants de contrôle a été testé en aveugle à l'école maternelle ou à l'école en utilisant la Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-révisée ou la Wechsler Intelligence Scale for Children-révisées. Les données sur le traitement antiépileptique maternel et les crises pendant la grossesse ont été recueillies de façon prospective. Le groupe d'étude a représenté environ 50% des enfants nés de mères atteintes d'épilepsie dans la province d'Uusimaa en 1989 à 1994. Cent sept enfants ont été exposés à la monothérapie antiépileptique: 86 à la carbamazépine et 13 au valproate. Trente enfants ont été exposés à une polythérapie: 23 combinaisons incluent la carbamazépine et 17 le valproate. La médiane des doses maternelles et les niveaux de sang au cours de la deuxième moitié de la grossesse étaient de 600 mg et de 26 micro mole / L pour la carbamazépine et 950 mg et 300 micro mole / L pour le valproate.

Résultats

Les scores de QI verbaux et non verbaux moyens chez les enfants exposés in utero à la carbamazépine en monothérapie était de 96 (IC 95%, 93-100) et 103 (95% CI, 100-106). Ils ne diffèrent pas des sujets de contrôle, dont les scores de QI verbaux et non verbaux moyenne était de 95 (IC 95%, 92-97) et 102 (95% CI, 100-105). Une réduction significative des scores de QI verbaux ont été trouvés chez les enfants exposés au valproate (moyenne, 82; IC 95%, 78-87) et de la polythérapie (moyenne, 85; IC 95%, 80-90) par rapport aux autres enfants du groupe de contrôle de l'étude..

Conclusions

La carbamazépine en monothérapie avec des niveaux sériques maternels dans la plage de référence ne porte pas atteinte à l'intelligence chez les descendants exposés avant la naissance. Les expositions à la polythérapie et au valproate durant la grossesse ont été associées à une intelligence verbale considérablement réduite. Les effets indépendants du valproate restent non confirmés parce que les résultats ont été confondus par une faible éducation maternelle et la polythérapie.

Carbamazepine monotherapy with maternal serum levels within the reference range does not impair intelligence in prenatally exposed offspring. Exposures to polytherapy and to valproate during pregnancy were associated with significantly reduced verbal intelligence. The independent effects of valproate remain unconfirmed because the results were confounded by low maternal education and polytherapy.

2004

Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, Coyle H, Fryer A, Gorry J, Gregg J, Mawer G, Nicolaides P, Pickering L, Tunnicliffe L, Chadwick DW.

The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy.

J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Nov;75(11):1575-83.

Objectifs

Déterminer la prévalence de retard cognitif et dysmorphies associés possibles chez les enfants exposés à des médicaments antiépileptiques (AED) in utero.

Méthode

Étude rétrospective des enfants nés de mères atteintes d'épilepsie.

Contexte

Cliniques régionales d'épilepsie à Liverpool et Manchester, au Royaume-Uni.

Participants

Les enfants âgés entre 6 mois et 16 ans nés de mères atteintes d'épilepsie.

Principaux critères de jugement: Les entretiens structurés, les dossiers de l'hôpital, l'examen clinique et des tests psychométriques (Wechsler) ont été utilisés pour évaluer l'exposition et le quotient intellectuel (QI). Une évaluation en aveugle de photographies a été utilisée pour marquer les enfants dont les dysmorphies caractéristiques.

Résultats

Un total de 249 enfants âgés de 6 ans et plus ont été étudiés: 41 ont été exposés au valproate de sodium, 52 à la carbamazépine, 21 à la phénytoïne, 49 à une polythérapie, et 80 étaient non exposées. Le QI verbal moyen était significativement plus faible dans le groupe de valproate par rapport aux groupes de monothérapies non exposées et d'autres. Les analyses de régression multiple ont montré que l'exposition de valproate et à des convulsions tonico-cloniques fréquentes pendant la grossesse ont été associés de façon significative avec un faible QI verbal malgré ajustement pour les autres facteurs de confusion. Il y avait une corrélation négative significative entre les caractéristiques de dysmorphie et QI verbal chez les enfants exposés au valproate.

Conclusions

Cette étude identifie le valproate comme une drogue portant des risques potentiels de retard de développement et de troubles cognitifs et est la première à suggérer que les crises tonico-cloniques fréquentes ont un effet similaire. Nos résultats doivent être interprétés avec prudence compte tenu de leur caractère rétrospectif. Les femmes atteintes d'épilepsie ont besoin de conseils prudents sur le risque individuel de traitement AE avant la grossesse.

Wide K1, Winblad B, Källén B.

Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study.

Acta Paediatr. 2004 Feb;93(2):174-6.

Objectif

Les médicaments antiépileptiques (DEA) sont connus comme tératogènes. Certaines spécificités entre les différents AE a été noté dans la littérature. L'objectif était de comparer l'effet tératogène de l'acide valproïque (VPA) et la carbamazépine (CBZ) en monothérapie.

Méthode

Les nourrissons exposés au AE (n = 1398) en début de grossesse ont été identifiés à partir du Registre médical suédois des naissances. Le

nombre d'enfants atteints de malformations congénitales et exposés aux AE a été comparé avec le nombre prévu estimatif provenant tous les nourrissons nés (n = 582 656).

Résultats

90% (1 256) des enfants ont été exposés à un AE en monothérapie, 56% ont été exposés à CBZ et 21% au VPA. L'odds ratio (OR) pour avoir une malformation dans le groupe exposé AED était de 1,86 [intervalle de 95% de confiance (IC à 95%) de 1,42 à 2,44]. L'exposition au VPA en monothérapie par rapport à la CBZ en monothérapie a donné OR = 2,51 (IC à 95% 1,43 à 4,68) pour un diagnostic néonatal de malformations. Cependant, il n'y a pas d'information disponible sur le nombre d'avortements thérapeutiques, ou les différents types d'épilepsie ou de dosage de médicament dans les deux groupes de traitement.

Il y avait une petite augmentation du risque d'avoir une malformation majeure après l'exposition aux AE en monothérapie.

L'exposition à la VPA semble porter un risque plus élevé que l'exposition à CBZ.

2005

Eriksson K, Viinikainen K, Mönkkönen A, et al.

Children exposed to valproate in utero: population based evaluation of risks and confounding factors for long-term neurocognitive development.

Epilepsy Res 2005 ; 65 : 189-200.

Objectifs

Evaluer le fonctionnement neurologique et cognitif des enfants en âge scolaire (> ou = 6 ans) exposés au valproate en monothérapie in utero dans une population sur la base, évaluateur aveugle, étude contrôlée.

Méthodes:

Les enfants étudiés (N = 39, âgés de 6,6-13,4 ans) et leurs mères ont été identifiés sur la base d'un registre de grossesse.

Le groupe des mères avec la carbamazépine en monothérapie et des mères atteintes d'épilepsie mais sans médicament antiépileptique, standardisé sur l'âge et le sexe des enfants, a servi de groupe témoin.

L'examen des dossiers hospitaliers et l'examen neurologique (test Touwens), la mesure des quotients intellectuels (QI) des mères (WAIS), et des enfants (WISC-III) et l'évaluation neuropsychologique des enfants (NEPSY) ont été effectuées en aveugle.

Résultats

La prévalence de faible intelligence (FIQ <80) était de 19% (4/21) et la prévalence de l'intelligence exceptionnellement basse (FIQ <70) 10% (2/21) dans le groupe des enfants exposés au valproate (VPA) en monothérapie. Les enfants exposés à la carbamazépine (CBZ) et les enfants de femmes atteintes d'épilepsie, mais sans exposition pendant la grossesse, avaient tous au moins une faible intelligence moyenne. Les mères utilisant valproate étaient significativement plus faible (p <0,05) dans FIQ, VIQ et des tests de PIQ et a également eu significativement plus faible (p = 0,035) le niveau d'éducation. Au total, 21% (8/39) des enfants avaient des dysfonctionnements neurologiques mineurs.

Conclusions

Dans une population donnée l'hérédité et le cumul de facteurs environnementaux peuvent expliquer en partie l'augmentation de la prévalence des symptômes neurocognitifs chez les enfants exposés in utero au valproate, bien que des interrogations existent sur les effets possibles de long terme de l'exposition intra-utérine au valproate.

2005

Vinten J, Adab N, Kini U, et al.

Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero.

Neurology. 2005;64:949–954

Objectif

Etudier les effets à long terme de médicaments différentiel sur le fonctionnement cognitif chez les enfants d'âge scolaire exposés à des médicaments antiépileptiques (AED) in utero.

Méthode

Les mères atteintes d'épilepsie ont été recrutés dans les cliniques de l'épilepsie et les cliniques obstétriques spécialisés de la région de Liverpool et de Manchester. Les mères et leurs enfants ont été recrutés sans connaissance préalable de leur traitement AED pendant la grossesse ou la santé de la progéniture. Une batterie de tests neuropsychologiques a été appliquée à chaque paire mère-enfant afin d'obtenir un profil neuropsychologique pour chaque enfant.

Résultats

L'enquête neuropsychologique a été réalisée sur 249 enfants entre les âges de 6 et 16. Les enfants exposés au valproate de sodium avaient un QI verbal significativement plus faible par rapport aux enfants exposés à d'autres médicaments antiépileptiques ou non exposés à tous. Les mêmes enfants étaient plus susceptibles d'avoir un QI inférieur à 69 et plus susceptibles d'avoir troubles de la mémoire par rapport aux autres groupes. Le QI de la mère, l'exposition au valproate de sodium, et le nombre de crises tonico-cloniques pendant la grossesse étaient des prédicteurs significatifs de QI verbal dans cette population.

Conclusion

Cette étude rétrospective met en lumière les effets nocifs potentiels de l'exposition de valproate de sodium in utero sur le développement neuropsychologique.

2005

Vajda FJ, Eadie MJ.

Maternal valproate dosage and foetal malformations.

Acta Neurol Scand. 2005;112(3):137–143.

Objectifs

Etudier la dépendance possible entre le dosage du médicament et le taux de malformation après exposition au valproate de sodium dans la grossesse

Méthode

L'analyse des dossiers de tous les fœtus dans le Registre australien des médicaments antiépileptiques pendant la grossesse exposée au valproate, carbamazépine, lamotrigine ou la phénytoïne, en l'absence de valproate, et pas de médicaments antiépileptiques.

Résultats

Le taux de malformation était plus élevée ($P < 0,05$) dans les 110 fœtus exposés au valproate seul (17,1%), et dans le 165 exposée au valproate, seul ou en collaboration avec les autres médicaments antiépileptiques (15,2%), que dans le 297 exposée aux autres médicaments sans valproate (2,4%). Il était également plus élevée ($P < 0,10$) que dans le 40 pas exposé à des médicaments antiépileptiques (2,5%). Contrairement à la situation pour les autres drogues, le taux de malformation chez les personnes exposées au valproate augmentait avec la dose maternelle de drogues ($P < 0,05$). Le taux n'a pas été modifié par l'exposition simultanée aux autres médicaments. Des doses

de valproate dépassant 1400 mg par jour semblaient être associées à des taux de malformation plus fort qu' à des doses plus faibles et avec un modèle différent de malformations fœtales.

Conclusions

L'exposition du fœtus au valproate pendant la grossesse est associée à des risques particulièrement élevés, et dose-dépendante de malformations comparativement à d'autres médicaments antiépileptiques, et peut éventuellement impliquer des mécanismes de tératogènes différents.

2005

Cunnington M, Tennis P.

Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy.

Neurology. 2005;64(6):955-960.

Objectifs:

Signaler la fréquence des malformations majeures dans les grossesses exposées à la lamotrigine à partir du 1er Septembre 1992, au 31 Mars 2004, dans le registre international des grossesses sous lamotrigine.

Méthodes :

Les professionnels de soins de santé à travers le monde peuvent inscrire volontairement les grossesses exposées à la lamotrigine dans cette étude observationnelle. Seules les grossesses avec des résultats inconnus au moment de l'inscription ont été incluse dans l'analyse. Le pourcentage de résultats avec des malformations congénitales importantes = le nombre total de résultats avec des malformations congénitales majeures divisée par la somme du nombre de résultats avec des malformations congénitales majeures + nombre de naissances vivantes sans défauts.

Résultats :

Parmi 414 premiers trimestres d'expositions à la lamotrigine en monothérapie, 12 cas avec malformations congénitales majeures ont été rapportés (2,9%, IC 95%: 1,6% à 5,1%). Parmi les 88 premiers trimestres d'expositions à la lamotrigine en polythérapie, y compris le valproate, 11 cas avec malformations congénitales majeures ont été signalées (12,5%; IC 95%: 6,7% à 21,7%). Parmi 182 premiers trimestres d'expositions à la lamotrigine en polythérapie excluant le valproate, 5 résultats avec malformations congénitales majeures ont été rapportés (2,7%, IC 95%: 1,0% à 6,6%). Aucun modèle distinctif de malformations congénitales majeures était apparent chez la progéniture exposée à la lamotrigine en monothérapie ou en polythérapie

Conclusions :

Le risque des principales malformations congénitales après exposition au premier trimestre à la lamotrigine en monothérapie (2,9%) était similaire à celle de la population générale et dans d'autres registres qui enregistrent les femmes exposées à une monothérapie antiépileptique (de 3,3% à 4,5%). Cependant, la taille de l'échantillon était trop petit pour détecter tout mais seulement les très fortes augmentations des malformations congénitales spécifiques.

2005

Tomson T, Battino D.

Teratogenicity of antiepileptic drugs: state of the art.

Curr Opin Neurol. 2005 Apr;18(2):135-40

Objet de l'étude :

L'information sur les risques associés aux antiépileptiques (AED) et à la grossesse est nécessaire pour une approche rationnelle de

la gestion des femmes épileptiques en âge de procréer. Ce document examine les récents rapports sur le risque de malformations congénitales et de développement postnatal déficience attribuable à l'exposition prénatale aux DEA.

Des découvertes récentes :

Certaines études ont indiqué un risque accru de malformations congénitales et de faible QI verbal associés à l'exposition à l'acide valproïque, par rapport à certains autres médicaments antiépileptiques. Le risque semble être supérieure à des doses supérieures 800-1000 mg / jour ; des doses plus faibles peuvent ne pas comporter des risques plus élevés que ceux associés à d'autres médicaments antiépileptiques. Cette observation est une cause de préoccupation, mais davantage de données sont nécessaires à partir des études prospectives pour évaluer l'impact possible des facteurs de confusion afin de préciser si il ya un lien de causalité. Registres de grossesses à grande échelle ont été lancés et devraient fournir des données comparatives plus concluantes sur les antiépileptiques les plus fréquemment utilisés dans un avenir proche.

Résumé:

Bien que d'autres études soient nécessaires, il semble raisonnable d'utiliser l'acide valproïque avec prudence chez les femmes atteintes d'épilepsie qui ont l'intention de devenir enceinte, et à envisager de prescrire d'autres médicaments antiépileptiques aussi efficaces et plus sûres s'il sont disponibles. L'importance du contrôle des crises pendant la grossesse ne doit pas être négligé, et toute tentative de modifier le traitement doit être effectué avant la conception. Le retrait du médicament pendant la grossesse doit être évité, et les patients doivent être informés que la preuve définitive sur la sécurité relative des antiépileptiques est absente.

2005

D.F. Wyszynski, M. Nambisan, T. Surve, R.M. Alsdorf, C.R. Smith, L.B. Holmes

Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy

Neurology, 64 (2005), pp. 961-965

Objectifs

Déterminer le taux de survenue de malformations majeures chez les nourrissons dont les mères avaient pris de l'acide valproïque (VPA) en monothérapie au cours du premier trimestre de la grossesse et qui étaient inscrites dans le Registre d'Amérique du Nord des grossesses sous antiépileptique.

Méthodes

Les données ont été recueillies auprès de femmes enceintes (3 441) à travers les États-Unis et au Canada au moyen d'entrevues téléphoniques. Chaque femme a été interviewée à l'inscription, à 7 mois de gestation et après l'accouchement. Les dossiers médicaux de chaque mère et de son enfant ont été obtenus (avec permission écrite). Les malformations majeures totalisées étaient celles identifiées au plus tard à 5 jours d'âge. La prévalence des malformations congénitales dans la descendance des femmes exposées à une monothérapie par valproate a été comparée à celle chez les nourrissons de femmes exposées à tous les autres médicaments antiépileptiques (groupe de comparaison interne) et aux nouveau-nés du Programme de surveillance des malformations active au Brigham and Women's Hospital (externe groupe de comparaison).

Résultats

Seize cas de malformations majeures ont été identifiés parmi 149 femmes VPA-exposées (proportion: 10,7%; IC 95%: 6,3 à 16,9%). La prévalence dans le groupe de comparaison interne a été de 2,9% (IC 95%: 2,0 à 4,1%; odds ratio: 4,0, IC à 95%: 02.01 à 07.04; p <0,001). En supposant une prévalence de 1,62% dans le groupe de comparaison externe, le risque relatif d'avoir une descendance

atteinte pour les femmes VPA-exposés était de 7,3 (IC 95%: 04.04 à 12.02; p <0,001).

Conclusions

L'exposition maternelle à l'acide valproïque pendant le premier trimestre de la grossesse a augmenté de manière significative le risque de malformations majeures.

2005

Rasalam AD, Hailey H, Williams JH, et al.

Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder.

Dev Med Child Neurol. 2005;47:551–555

Résumé

Le but de cette étude était d'évaluer les caractéristiques cliniques et la fréquence des troubles autistiques ou du syndrome d'Asperger 'AS) selon les critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4e édition [DSM-IV]) chez les enfants exposés à des médicaments anticonvulsivants in utero. Pendant une période d'étude de 20 ans, 626 enfants sont nés à Aberdeen de mères prenant des médicaments antiépileptiques (AE). L'étude a examiné les effets à long terme de l'exposition prénatale aux AE chez 260 enfants (122 hommes, 138 femmes). Parmi ceux-ci, 26 (16 hommes) ont été signalés par les parents à avoir des difficultés sociales ou comportementales. Onze enfants (6 hommes et 5 femmes) répondaient aux critères du DSM-IV pour le trouble autistique et une (femme) remplissaient les critères du DSM-IV pour AS. Ces enfants représentaient 4,6% des enfants exposés étudiés, et 1,9% de tous les enfants nés exposés au cours de la période d'étude. L'âge moyen de ces enfants au moment du diagnostic était de 5 ans 4 mois (SD 11Mo 2a) et 9 ans 10 mois (SD 10Mo 3a) au moment de cette étude. D'autres enfants du groupe des 26 ont eu des difficultés dans les domaines de la parole et le développement du langage et de la communication sociale, mais ne répondent pas aux critères d'un trouble du spectre autistique (TSA). Le valproate de sodium a été le médicament le plus couramment associée aux troubles autistiques, cinq des 56 (8,9%) des enfants de l'étude exposés au valproate de sodium seul avait soit un trouble autistique ou AS. Il a été conclu que l'exposition prénatale aux médicaments anticonvulsivants est un facteur de risque pour le développement d'un TSA.

L'association de trouble autistique et d'un syndrome d'exposition fœtale aux anticonvulsivants est caractérisée par un même sexe ratio, une absence de régression de la perte de compétences, et un retard de langage en l'absence de retard global.

2005

Artama M1, 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.

Objectifs

Comparer le risque de malformations congénitales dans la descendance entre les femmes avec épilepsie traitée par des médicaments antiépileptiques (AE) pendant la grossesse et celles qui ont interrompu un traitement antiépileptique avant la grossesse dans une cohorte de femmes atteintes d'épilepsie.

Méthodes:

Toutes les patientes atteintes d'épilepsie (n = 20 101) admissibles à un remboursement d'AE pour la première fois au cours de 1985 à 1994 ont été identifiés à partir de l'Institution d'assurance sociale de Finlande. Les informations sur les naissances de 1991 à 2000 ont été obtenues à partir du registre médical national des naissances. Les informations sur l'utilisation d'AE pendant la grossesse et sur les résultats de la grossesse ont été extraites des dossiers médicaux.

Résultats:

Les malformations congénitales sont plus fréquentes chez les enfants de femmes avec médicament antiépileptique (65/1411; 4,6%) que chez les descendants des patients non traités (26/939; 2,8%) ($p = 0,02$). Le risque de malformations était sensiblement plus élevé dans la descendance des patients utilisant le valproate en monothérapie (OR = 4,18; IC à 95%: 2,31, 7,57) ou le valproate en polythérapie (OR = 3,54; IC à 95%: 1,42, 8,11) que chez des patients non traités. Les polythérapies sans valproate n'ont pas été associée à un risque accru de malformations.

Conclusions

L'excès de risque a été limité à des patients utilisant le valproate durant la grossesse. Le risque de malformations n'a pas été élevé dans la progéniture de mères utilisant la carbamazépine, l'oxcarbazépine, ou la phénytoïne (en monothérapie ou polythérapie sans valproate).

2006

Morrow J, Russel A, Guthrie E, Parson L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, McGiven RC, Morrison PJ, Craig J. (2006)

[Malformations risk of antiepileptic drugs in pregnancy : a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Registry.](#)

J Neurol Neurosurg Psychiatry 77 : 193-198

Objectif

Evaluer le risque relatif de malformation congénitale majeure (MCM) de l'exposition in utero au médicament antiépileptique (AE).

Méthodes

Les données prospectives collectées par le registre Epilepsie Grossesse du Royaume-Uni ont été analysées. La présence de MCM enregistrées au cours des trois premiers mois de vie était la principale mesure de résultat.

Résultats

Les données complètes de résultats ont été recueillies sur 3 607 cas. Le taux de MCM globale pour tous les cas exposés aux médicaments antiépileptiques était de 4,2% (95% d'intervalle de confiance (IC), de 3,6% à 5,0%). Le taux de MCM était plus élevé pour les polythérapies (6,0%) ($n = 770$) que pour la monothérapie (3,7%) ($n = 2\ 598$) (odds ratio bruts (OR) = 1,63 ($p = 0,010$), OR ajusté = 1,83 ($p = 0,002$)). Le taux de MCM pour les femmes atteintes d'épilepsie qui n'avaient pas pris de médicament antiépileptique pendant la grossesse ($n = 239$) était de 3,5% (1,8% à 6,8%). Le taux de MCM était plus élevé pour les grossesses exposées seulement au valproate (6,2% (IC 95%, de 4,6% à 8,2%)) que celles exposées seulement à la carbamazépine (2,2% (1,4% à 3,4%)) (OR = 2,78 ($p < 0,001$); ajusté OR = 2,97 ($p < 0,001$)). Il y avait moins de MCM pour les grossesses exposées seulement à la lamotrigine que celles exposées seulement au valproate. Une relation dose-réponse positive pour MCM a été trouvée pour la lamotrigine ($p = 0,006$). Les polythérapies contenant du valproate portaient un risque plus élevé de MCM que celles ne contenant pas de valproate (OR = 2,49 (1,31 à 4,70)).

Conclusions

Seulement 4,2% des naissances vivantes femmes atteintes d'épilepsie avaient une MCM. Le taux de MCM pour l'exposition aux polythérapies était plus important que pour l'exposition de la monothérapie. Les polythérapies contenant valproate avaient significativement plus de MCM que ceux ne contenant pas de valproate. Pour les expositions en monothérapie, la carbamazépine a été associée à un risque plus faible de MCM.

2006

Vajda FJ, Hitchcock A, Graham J, Solinas C, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ.

Foetal malformations and seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry.

Eur J Neurol. 2006 Jun;13(6):645-54.

Le registre des grossesses australiennes, affilié au Registre européen des médicaments antiépileptiques pendant la grossesse (EURAP), recrute des femmes informées, consentantes, avec épilepsie traitée par des médicaments antiépileptiques (AE), des femmes non traitées et des femmes sous AE pour d'autres indications. L'inscription est considérée comme prospective si elle a eu lieu avant que la présence ou l'absence de malformations fœtales majeures (MFM) soit connue, ou rétrospectives, si elles avaient eu lieu après la naissance de bébé ou la détection de grande MFM.

Des entretiens téléphoniques sont menés pour déterminer le résultat de la grossesse et recueillir des données sur les crises. A ce jour 630 femmes ont été inscrites, avec 565 issues de grossesse connues.

Des doses de valproate (VPA) supérieure à 1100 mg / jour ont été associées à une incidence significativement plus élevée de MFM que d'autres médicaments antiépileptiques ($P < 0,05$). C'était indépendant de toute autre utilisation de l'AE ou de potentiels facteurs de confusion sur l'analyse multivariée ($OR = 7,3$, $p < 0,0001$). La lamotrigine (LTG) en monothérapie ($n = 65$), a jusqu'ici été libre de malformations.

Bien que le contrôle des crises n'était pas un résultat attendu, nous avons constaté que plus de patients sur LTG que sur VPA nécessitaient des ajustements de dose pour contrôler les convulsions. Les données indiquent un risque accru de MFM chez les femmes prenant du VPA à des doses $> 1\ 100$ mg / jour par rapport à d'autres médicaments antiépileptiques. Le choix de l'AE pour les femmes enceintes atteintes d'épilepsie nécessite une évaluation de la balance des risques entre tératogénicité et le contrôle des crises.

2006

Artama M, Ritvanen A, Gissler M, Isojarvi J, Auvinen A.

Congenital structural anomalies in offspring of women with epilepsy – a population-based cohort study in Finland.

Int J Epidemiol. 2006;35(2):280–287.

Contexte

La progéniture de femmes atteintes d'épilepsie peut avoir un risque accru de malformations congénitales, probablement attribuable à un médicament antiépileptique maternel. Nous avons mené cette étude basée sur la population pour obtenir des estimations valides et précises sur les principales malformations congénitales dans la descendance des femmes atteintes d'épilepsie, basé sur une vaste et représentative cohorte de patients.

Méthodes

Pour la première fois, nous avons identifié toutes les femmes ($n = 6\ 535$) ayant droit au remboursement intégral des médicaments antiépileptique pour l'épilepsie entre 1985 et 1994 dans la base de données de l'Institut d'assurance sociale de Finlande. Une cohorte de référence ($n = 14\ 704$) a été identifiée à partir du registre central de la population finlandaise. L'information sur les enfants nés entre 1993 et 2000 (cohorte de patients, $n = 2162$; cohorte de référence, $n = 5413$) a été obtenu à partir du registre médical des naissances. L'information sur les enfants nés avec une malformation (cohorte de patients, $n = 116$; cohorte de référence, $n = 151$) ont été obtenues à partir du Registre finlandais des malformations congénitales.

Résultats

La prévalence des malformations majeures était de 54 / 1 000 naissances chez les patients souffrant d'épilepsie et 28 / 1 000

naissances chez les mères sans épilepsie, correspondant à un doublement du risque global de malformations dans la progéniture de femmes atteintes d'épilepsie. Le risque de spina bifida [odds ratio (OR) = 11,3, intervalle de confiance à 95% (IC) de 2,34 à 108] et les anomalies congénitales des organes génitaux (OR = 8,38, IC 95% 2,15 à 47,4) a été sensiblement élevé dans la progéniture de mères atteintes d'épilepsie.

Conclusions

L'excédent absolu de la prévalence des malformations majeures était de 26 / 1 000 naissances dans la progéniture de mères souffrant d'épilepsie par rapport à la progéniture des mères de référence. Le risque relatif le plus élevé a été observé dans le spina-bifida et les anomalies congénitales des organes génitaux. Cependant, ces malformations ne couvrent qu'une petite proportion de l'ensemble des malformations majeures.

2006

Kini U, Adab N, Vinten J, Fryer A. Clayton-Smith J

[Dysmorphic features: an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes.](#)

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2006;91:F90-F95

Contexte

L'exposition in utero à des médicaments antiépileptiques (AED) peut entraîner plusieurs effets tératogènes différents incluant malformations majeures, dysmorphie faciale, troubles de l'apprentissage et problèmes de comportement. On estime qu'il y a une augmentation de 2 à 3 fois du risque de malformations par rapport à la population générale. Le risque de troubles cognitifs et des problèmes de comportement est moins clair.

Objectif

Signaler la fréquence et la spécificité de dysmorphie individuelle et de relier le phénotype de dysmorphie faciale aux résultats sur le développement.

Méthode

Une étude rétrospective de 375 enfants nés de 219 mères épileptiques. L'âge du groupe d'étude variait de 6 mois à 16 ans. Chaque enfant a subi un examen physique et une batterie de tests neuropsychologiques. La dysmorphie faciale a été identifiée à partir de photographies, en aveugle, par un panel de dysmorphologues.

Resultats

Un total de 274 enfants ont été exposés aux AE (63 au valproate, 94 à la carbamazépine, 26 à la phénytoïne, 15 à d'autres monothérapies, et 76 à la polythérapie). Des malformations majeures ont été identifiées dans 14% des enfants exposés in utero au valproate, 5% exposée à la carbamazépine, et 4% dans le groupe non exposé. Globalement, 47% des enfants exposés ont été correctement identifiés comme ayant été exposés à des AE in utero. Il y avait une corrélation significative entre le quotient intellectuel verbal et dysmorphie faciale chez les seuls enfants exposés au valproate.

Conclusion

Les enfants exposés à valproate ont les traits du visage les plus distinctifs, mais un phénotype facial subtil et distinctif est également observé chez les enfants exposés à la carbamazépine. Près de la moitié (45%) des enfants non exposés ont eu quelques-uns des traits faciaux associés à l'exposition aux AE, montrant que beaucoup de ces caractéristiques peuvent être considérés comme faisant partie de la variation normale et que le diagnostic du syndrome anticonvulsivant fœtale est difficile de faire sur la base de la forme du visage

seul. La surveillance du développement devrait être offert aux enfants à l'exposition prénatale aux AE, en particulier ceux exposés à de fortes doses de valproate.

2006

Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, Kalayjian LA, Liporace JD, Loring DW, Mawer G, Pennell PB, Clayton Smith J, Wolff MC, NEAD Study Group.

[In utero antiepileptic drug exposure. Fetal death and malformations.](#)

Neurology. 2006 Aug 8;67(3):407-12.

Contexte

Les résultats de la grossesse après une exposition in utero aux médicaments antiépileptiques (AE) sont incertains, nécessitant une approche fondée sur des données probantes.

Objectif

Déterminer si des résultats fœtaux varient en fonction des différentes expositions in utero aux AE.

Méthodes

Cette étude observationnelle prospective en cours dans 25 centres de l'épilepsie aux USA et au Royaume-Uni inscrits des femmes enceintes souffrant d'épilepsie d'Octobre 1999 à Février 2004 pour déterminer s'il existe des différences dans les effets neurodéveloppementaux, cognitifs et comportementaux, à long terme entre les quatre antiépileptiques les plus couramment utilisés. Ce premier rapport se concentre sur l'incidence des effets indésirables graves, y compris des malformations congénitales majeures (qui pourrait être attribuable aux antiépileptiques) ou la mort fœtale. Un total de 333 couples mère / enfant ont été analysés pour les expositions en monothérapie: carbamazépine (n = 110), la lamotrigine (n = 98), la phénytoïne (n = 56), et le valproate (n = 69).

Résultats

La fréquence des effets indésirables graves sur le fœtus se répartit comme suit pour chaque antiépileptique : pour la carbamazépine : 8,2%, pour la lamotrigine : 1,0%, pour la phénytoïne 10,7%, et pour le valproate de 20,3%. La répartition des résultats indésirables graves différait considérablement entre antiépileptiques et n'a pas été expliqué par des facteurs autres que l'exposition in utero. Le valproate a montré un effet dose-dépendante.

Conclusions:

Plus de résultats négatifs ont été observés dans les grossesses avec exposition in utero au valproate vs les autres médicaments antiépileptiques. **Ces résultats, combinés aux résultats de plusieurs études récentes alimentent un faisceau de preuves considérables comme quoi le valproate pose le plus grand risque pour le fœtus.** Pour les femmes qui ne parviennent d'autres médicaments antiépileptiques et nécessitent valproate, la dose doit être limitée si possible.

2006

The EURAP Study Group

[Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry](#)

Neurology, 66 (2006), pp. 354–360

Objectif

Analyser le contrôle des crises et du traitement chez les femmes enceintes atteintes d'épilepsie.

Méthodes

Le contrôle et le traitement des crises ont été enregistrés prospectivement dans 1 956 grossesses de 1 882 femmes atteintes

d'épilepsie participant à EURAP, un registre international de suivi des grossesses des femmes épileptiques.

Résultats

Parmi tous les cas, 58,3% des grossesses se sont déroulées sans crise. La survenue des crises a été associée à une épilepsie focale (OR: 2,5; 1/7 à 3/9), à une polythérapie (OR: 9,0; 5,6 à 14,8) et des crises tonico-cloniques, avec l'oxcarbazépine en monothérapie (OR: 5,4; 1,6 à 17,1). En utilisant comme référence le premier trimestre, le contrôle des crises est resté inchangé tout au long de la grossesse dans 63,6%, 92,7% d'entre eux étaient indemnes de crises durant toute la grossesse. Pour ceux avec un changement dans la fréquence des crises, 17,3% ont eu une augmentation de 15,9% et une diminution. Les crises ont eu lieu lors de l'accouchement dans 60 grossesses (3,5%), plus communément chez les femmes souffrant de crises pendant la grossesse (OR: 4,8; 2,3 à 10,0). Il y avait 36 cas d'état de mal épileptique (12 convulsives), qui ont abouti à un enfant mort-né dans un cas, mais aucun cas de fausse couche ou de mortalité maternelle. Le traitement AE est resté inchangé dans 62,7% des grossesses. Le nombre ou le dosage des médicaments antiépileptiques ont été le plus souvent augmenté dans les grossesses avec des crises (OR: 3,6; 2,8 à 4,7) et avec la lamotrigine en monothérapie (OR: 3,8; 2,1 à 6,9) ou l'oxcarbazépine (OR: 3,7; 01/01 au 12/09).

Conclusions

La majorité des patientes atteintes d'épilepsie ont pu contrôler les crises pendant la grossesse. Le risque de crises est apparemment plus élevé chez les femmes traitées avec l'oxcarbazépine et les augmentations de dose de médicament plus fréquentes dans les traitements par oxcarbazépine et lamotrigine invitent à d'autres études en relations avec les modifications pharmacocinétiques. Les risques associés à un état de mal semblent inférieurs à celles présentées précédemment.

2007

Torbjörn Tomson, Dina Battino.

Teratogenic effects of antiepileptic drugs.

2007 British Epilepsy Association. Published by Elsevier Ltd.

L'utilisation de médicaments antiépileptiques d'ancienne génération pendant la grossesse est connue pour être associée à un risque accru (2 à 3 fois) de malformations congénitales dans la descendance et il est possible aussi qu'il existe d'autres effets indésirables chez le nourrisson exposé.

On en sait beaucoup moins à propos des antiépileptiques de nouvelle génération à cet égard. Des études récentes basées sur des registres nationaux spécifiques à l'épilepsie et à la grossesse commencent à fournir des informations sur les effets tératogènes comparatifs des différents antiépileptiques. Ainsi, la prévalence des malformations congénitales semble être plus élevée avec une exposition au valproate par rapport à la carbamazépine et éventuellement aussi en comparaison avec la lamotrigine. D'autres études basées sur des cohortes plus importantes sont nécessaires pour comparer les antiépileptiques à différents dosages et analyser l'impact possible des facteurs de confusion. En outre, les données sont insuffisantes pour évaluer le potentiel tératogène humain des nouveaux antiépileptiques autre que la lamotrigine.

Quelques petites études rétrospectives et prospectives suggèrent que l'exposition au valproate pourrait également être associée à un faible QI verbal à l'âge scolaire, mais d'autres études prospectives sont nécessaires pour tirer des conclusions définitives.

2007

Kimford J. Meador, Gus Baker, Morris J. Cohen, Eija Gaily, and Michael Westerveld

Cognitive/behavioral teratogenic effects of antiepileptic drugs

Epilepsy Behav. 2007 Nov; 11(3): 292–302.

La majorité des enfants de mères souffrant d'épilepsie sont normaux, mais ils sont à risque accru de retard de développement. Les médicaments antiépileptiques (AE) semblent jouer un rôle. Nos connaissances actuelles sont examinées, y compris les questions et les recommandations de conception de recherche pour la recherche future. Chez les animaux, l'exposition du cerveau immature pour certains antiépileptiques peut produire l'apoptose neuronale généralisée et les déficits comportementaux. Les risques des AE dans les humains sont moins clairs, mais des études récentes soulèvent des préoccupations, en particulier pour le valproate. Il ya un besoin critique pour une recherche systématique bien conçue pour améliorer notre compréhension des effets des AE sur le cerveau du fœtus.

2007

Kantola-Sorsa E, Gaily E, Isoaho M, Korkman M.

[Neuropsychological outcomes in children of mothers with epilepsy.](#)

J Int Neuropsychol Soc. 2007;13:642–652

Résumé

L'étude a examiné la nature des effets de l'épilepsie maternelle sur les performances cognitives de la progéniture. Cent cinquante-quatre enfants de mères épileptiques âgés de 5 à 11 ans (groupe d'étude), avec 130 enfants de contrôle, comparables par rapport au QI, au statut socio-économique, à l'âge et au sexe ont subi une évaluation neuropsychologique en utilisant des sous-tests de la NEPSY : évaluation neuropsychologique du développement, des capacités attentionnelle, auditive-verbale, visuo-motrice, la motricité fine et les capacités de mémoire.

Le groupe d'étude a des résultats significativement plus faible que le groupe contrôle sur les mesures de l'attention, de la mémoire, et la fonction de la motricité fine.

Les déficits sont plus marquées mais ne se limitent pas au sous-ensemble du groupe des exposés. Les différences de groupe sur l'attention auditive ont été trouvées seulement chez les enfants plus jeunes.

Les enfants exposés au valproate ont obtenu des scores plus faibles sur la répétition, ainsi que sur la partie la plus exigeante d'un test d'attention auditive, que les autres enfants du groupe d'étude, ce qui suggère des faiblesses dans la mémoire de travail.

Le type de l'épilepsie et les polythérapies peuvent compliquer l'interprétation de cette constatation. Les différences entre les sous-ensembles d'enfants non exposés à des médicaments anti-épileptiques in utero et contrôles suggèrent que l'exposition de la drogue et les facteurs génétiques peuvent contribuer à des déficits cognitifs associés à l'épilepsie maternelle.

2007

A. H. Knight and E. G. Rhind

[Epilepsy and Pregnancy: A Study of 153 Pregnancies in 59 Patients](#)

Epilepsia Volume 16, Issue 1, pages 99–110, March 1975

Les relations entre grossesse et épilepsie ont été étudiées chez 59 sujets au cours de 153 grossesses. Chez les patientes avec une épilepsie idiopathique, les crises pendant la grossesse étaient plus nombreuses dans 45% des cas, non modifiées dans 50% et moins nombreuses dans 5%. Chez les sujets avec une épilepsie symptomatique, les résultats étaient analogues. Les sujets, avec habituellement des crises nombreuses, ont plus de probabilité de voir leurs crises augmenter au cours d'une grossesse. On a eu deux états de mal

épileptiques, traités avec succès, sans besoin d'interrompre la grossesse. Parmi 14 sujets dont les crises étaient nettement ou exclusivement favorisées par la grossesse ("gestational epilepsy"), 4 avaient une maladie organique. Chez les enfants des femmes en traitement anti-épileptique, il y avait 2% avec des maladies cardiaques congénitales, un bec de lièvre isolé ou associé à une fissure palatine dans 1% des cas. Chez les sujets qui font leur première crise pendant la grossesse, il faut essayer de contrôler efficacement les crises pendant la gestation, donner de l'acide folique, prévenir l'accumulation hydrique et rechercher une étiologie organique.

2007

Vajda FJ1, Hitchcock A, Graham J, O'Brien T, Lander C, Eadie M.

[The Australian Register of Antiepileptic Drugs in Pregnancy: the first 1002 pregnancies.](#)

Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2007 Dec;47(6):468-74.

Contexte

Des études prospectives sont nécessaires pour évaluer les risques maternels et fœtaux de traitement antiépileptique (AED) pendant la grossesse.

Objectifs

Améliorer la connaissance de la communauté obstétricale australienne en présentant les résultats qui découlent du registre australien des grossesses sous AE.

Méthodes

L'analyse des données collectées par le registre entre 1999 et Décembre 2006.

Résultats

Le registre contient des données sur 1 002 grossesses de femmes épileptiques traitées par AED, 992 avec des résultats connus, 83 ne sont pas exposés aux AE dans au moins leur premier trimestre, et 30 antiépileptiques ont été prescrits pour des indications autres que l'épilepsie. Des résultats statistiquement significatifs incluent de plus fréquentes supplémentation en acide folique et une diminution de la consommation d'alcool pendant la grossesse chez les femmes atteintes d'épilepsie; un risque accru lié à la dose de malformation fœtale associée à la thérapie valproate; une tendance à un petit poids de naissance chez les malformés nés vivants avec malformations; et une réduction sensible du risque de convulsions pendant la grossesse s'il n'y a pas eu de crises dans l'année précédent d'un an avant la grossesse. Les petits nombres de patients ont peut-être empêché d'autres différences d'atteindre un $P < 0,05$ valeur.

Conclusions

Le registre a déjà fourni des informations importantes pour la gestion des femmes enceintes atteintes d'épilepsie en Australie, mais des taux plus élevés de recrutement dans le registre sont souhaitables pour lui permettre d'atteindre son plein potentiel.

2008

Thomas SV, Ajaykuma B, Indhu K, et al.

[Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero.](#)

Epilepsy Behav. 2008;13:229-236

Résumé

Nous évalué prospectivement les quotients de développement mental (MeDQ) et moteur (MoDQ) de 395 (67,5% des éligibles) nourrissons de mères souffrant d'épilepsie (IME) (âge moyen: 15 mois) inscrit dans le Registre Kerala de l'épilepsie et la grossesse entre 1998 et 2004.

Les pédiatres, ont évalué en aveugle (par rapport à l'exposition aux EA) les enfants en utilisant l'adaptation indienne de l'Échelle

Bayley du développement du nourrisson: Leur moyenne était de 89,1 +/- MeDQ 29,9 et la moyenne était de 90,7 +/- MoDQ 26,9. Le MeDQ et MoDQ ont été respectivement altérées (<84) pour 150 (37,6%) et 133 (33,5%) IME. L'âge de la mère, le type de l'épilepsie, la fréquence des crises, ou l'utilisation de l'acide folique ne sont pas corrélés avec le MeDQ moyenne ou MoDQ. L'éducation maternelle était significativement corrélée avec le MoDQ, mais pas avec la MeDQ, des nourrissons. Les nourrissons non exposés aux AE (n = 32) avaient un MeDQ supérieur (moyenne: 92,3, IC à 95%: 81,4 à 103,2) et MoDQ (moyenne 94,7; IC à 95% de 84,9 à 104,5) aux exposés (MeDQ - moyenne : 88,6, IC à 95%: 85,5 à 91,6; MoDQ - moyenne: 90,0, IC à 95%: 87,3 à 92,8). Ceux qui sont exposés à la polythérapie avaient quotients de développement significativement plus faibles que ceux qui sont exposés à la monothérapie.

Les doses d'AE pendant la grossesse avaient une relation inverse avec les quotients de développement. En analyse de régression multiple, la polythérapie était un prédicteur des quotients de développement plus faibles que le dosage. Comparé avec la carbamazépine en monothérapie, le valproate en monothérapie a été associée à MeDQ significativement plus faibles et MoDQ pour les mères épileptiques (93.1 et 95 vs 86,9 et 86,1), mais les différences avec les autres médicaments antiépileptiques ne sont pas significatives pour les mères exposées au valproate en monothérapie. Une limite de l'étude est que l'influence de l'intelligence maternelle sur les quotients de développement n'a pas été évaluée.

2008

Titze K, Koch S, Helge H, et al.

[Prenatal and family risks of children born to mothers with epilepsy: effects on cognitive development.](#)

Dev Med Child Neurol. 2008;50:117-122

Résumé

La progéniture de mères atteintes d'épilepsie est considérée comme soumise à risque de développement pendant la grossesse pour cause de convulsions maternelles (1) généralisées (hypoxie); (2) tératogénicité de médicaments antiépileptiques (DEA); et (3) de conditions socio-familial indésirables associés à une mère malade chronique. Soixante-sept enfants de mères souffrant d'épilepsie et 49 enfants de mères non-affectés, appariés pour les variables de contrôle, ont été suivis de la naissance à l'adolescence (53 hommes, 63 femmes, âge moyen 14ans et 2 mois, entre 10 et 20 ans). La prédiction de la performance intellectuelle de ces enfants pendant l'adolescence a été calculée à partir des variables suivantes: convulsions généralisées maternelle, l'exposition prénatale aux AE et la qualité de la stimulation de la famille évaluée chez les enfants à 2 ans. Les enfants qui ont été exposés avant la naissance aux AE ont un QI inférieurs à ceux des enfants témoins à l'adolescence. Cet effet était modérément important pour les enfants qui avaient été exposés à la monothérapie (6 points de QI inférieur), mais était considérable chez ceux exposés à polythérapie (12 points de QI inférieurs). Les crises généralisées pendant la grossesse, observées dans la moitié des mères, ne font qu'exacerber cet effet. Par rapport à la situation de risques prénataux, la qualité de l'environnement de la famille a eu des effets variés sur le développement intellectuel. Les enfants atteints de risques prénataux semblent être plus vulnérables aux désavantages de l'environnement que les enfants de contrôle, mais ils ont aussi montré des effets plus durables du soutien environnemental.

2008

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

Objectif

Procéder à un examen systématique et une méta-analyse pour quantifier l'incidence des malformations congénitales et d'autres

résultats de la grossesse en fonction de l'exposition in utero à un médicament antiépileptique.

Méthode

Revue systématique de la littérature afin d'identifier toutes les publications de registres et d'études de cohortes de naissances chez les femmes enceintes atteintes d'épilepsie qui ont déclaré des malformations congénitales. Les taux d'incidences globales ont été calculés en utilisant un modèle à effets aléatoires.

Résultats

L'examen a porté sur 59 études qui répondaient aux critères d'inclusion / exclusion, impliquant 65 533 grossesses de femmes épileptiques et 1 817 024 femmes en bonne santé. L'incidence calculée des naissances avec malformations congénitales chez les femmes épileptiques [7,08%; IC à 95% 5,62, 8,54] était plus élevée que les femmes en bonne santé [2,28% de; IC 1,46, 3,10]. L'incidence était la plus élevée pour la polythérapie AED [16,78%; IC 0,51, 33,05]. L'AE avec l'incidence la plus élevée de malformations congénitales était le valproate, elle était de 10,73% [IC 8,16, 13,29] pour valproate en monothérapie.

Conclusions

Les résultats de cette revue systématique de la littérature suggèrent que l'incidence globale de malformations congénitales chez les enfants de mère épileptique est d'environ trois fois celle des femmes en bonne santé. Le risque est élevé pour toutes les monothérapies et plus élevé pour les poly-thérapies par rapport aux femmes non épileptiques. Le risque était significativement plus élevé pour les enfants exposés au valproate en monothérapie et en poly-thérapie de 2 ou plusieurs médicaments lorsque la combinaison de polythérapie inclus le phénobarbital, la phénytoïne ou le valproate. Des recherches complémentaires sont nécessaires pour délimiter le risque spécifique pour chaque antiépileptique et pour déterminer les mécanismes sous-jacents, y compris les facteurs de risque génétiques.

2008

Meador KJ, Pennell PB, Harden CL, et al.

[Pregnancy registries in epilepsy: a consensus statement on health outcomes.](#)

Neurology. 2008;71(14):1109–1117.

Méta-analyse :

La plupart des femmes enceintes souffrant d'épilepsie exigent un traitement par médicament antiépileptique (AE). Les recommandations actuelles recommandent l'optimisation du traitement avant la conception, par le choix de l'AE le plus efficace en fonction du type d'épilepsie, en monothérapie, à la plus faible dose efficace, et en complétant avec du folate.

Le « Epilepsy Therapy Project » a organisé un débat : les « Health Outcomes in Pregnancy and Epilepsy » (HOPE) pour en savoir plus sur l'impact des AE sur le fœtus en développement, notamment sur le modèle des registres de grossesse dans l'étude de la tératogénicité des AE.

Le principal intérêt et résultat de ces registres est le taux d'apparition de malformations congénitales majeures, avec des données collectées sur les malformations mineures. Les effets cognitifs et comportementaux se manifestent souvent au-delà de la période de suivi de ces registres et nécessitent une étude indépendante.

Le rapport de consensus HOPE décrit l'état actuel des connaissances et les limitations à l'interprétation d'informations provenant de différentes sources. Les données concernant les risques spécifiques pour les anciens et les nouveaux antiépileptiques doivent être analysées avec soin, compte tenu de la conception des études et des facteurs de confusion. Il ya un besoin critique d'enquêtes pour définir les mécanismes sous-jacents et expliquer la variance vu dans les résultats à travers les AE et dans un seul AE.

2008

Torbjörn Tomsona, Dina Battinob

[Teratogenic effects of antiepileptic drugs](#)

Seizure : Volume 17, Issue 2, March 2008, Pages 166–171

L'utilisation de médicaments antiépileptiques d'ancienne génération (DEA) pendant la grossesse est connue pour être associée avec un double ou au triple risque accru de malformations congénitales dans la descendance et aussi d'autres effets indésirables possibles chez l'enfant exposé. On en connaît beaucoup moins à propos des antiépileptiques de nouvelle génération à cet égard. Des études récentes basées sur des registres nationaux ainsi que des registres spécifiques sur l'épilepsie et la grossesse commencent à fournir des informations sur les effets tératogènes comparatifs des différents AE. Ainsi, la prévalence des malformations congénitales semble être plus élevée avec une exposition au valproate

rapport avec la carbamazépine et éventuellement aussi en comparaison avec la lamotrigine.

D'autres études basées sur des cohortes plus importantes sont nécessaires pour comparer les AE à différents dosages et d'analyser l'impact possible des facteurs de confusion. En outre, les données sont insuffisantes pour évaluer le potentiel tératogène humain des autres médicaments antiépileptiques de nouvelle génération que la lamotrigine.

Une rétrospective et quelques petites études prospectives suggèrent que l'exposition au valproate pourrait également être associée à un faible QI verbal à l'âge scolaire, mais d'autres études prospectives sont nécessaires pour tirer des conclusions définitives

2008

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

Le groupe neurodéveloppement Liverpool et Manchester conduit actuellement une étude prospective pour étudier les effets de l'exposition à des médicaments antiépileptiques in utero (AE). Entre 2000 et 2006, 620 femmes ont été recrutées dans des cliniques prénatales à la fois à Liverpool et à Manchester. Les informations ont été recueillies sur 632 naissances vivantes; 296 naissances sont issues de femmes souffrant d'épilepsie (dont 6 paires de jumeaux), 249 d'entre eux ont été exposés à des AE au début de la gestation. Dans le groupe exposé, 64 enfants ont été exposés au valproate de sodium (VPA), 44 à la lamotrigine (LTG), 76 à la carbamazépine (CBZ), 14 à d'autres traitements en monothérapie, et 51 à des polythérapies. Les 47 naissances restantes sont de femmes atteintes d'épilepsie qui ne prennent pas des médicaments. En outre, des informations ont été recueillies sur 336 naissances vivantes (y compris les deux paires de jumeaux) nés de femmes non épileptiques qui ne prenaient aucun médicament.

Neuf enfants de la cohorte prospective ont été diagnostiqués avec des troubles du spectre autistique (TSA) identifiés sur selon les critères du DSM-IV et un enfant supplémentaire avec des "caractéristiques de l'autisme" a été ajouté. Trois de ces enfants étaient nés de femmes non épileptiques résultant en une incidence ASD de 0,9% dans la population témoin.

Sept ont été exposés à des AE (2,8% du groupe exposé) et parmi ceux-ci, cinq avaient été exposés à l'acide valproïque (quatre en monothérapie, une en polythérapie avec la lamotrigine), ont été exposés à la phénytoïne en monothérapie et un à la lamotrigine en monothérapie. L'incidence des TSA ou des traits autistiques dans le groupe de 64 enfants exposés à la monothérapie par l'acide valproïque a été de 6,3%, soit sept fois le taux dans la population témoin.

Comme les auteurs le signalent, ceci est une étude préliminaire et la plupart des enfants étaient en dessous de l'âge où l'autisme est cliniquement détecté. Il est également difficile de savoir si tous les enfants ont été systématiquement examinés pour les TSA. Le

document indique que les neuf cas de TSA ont été diagnostiqués dans le cadre d'une «dépistage clinique indépendant de l'étude». Si le dépistage systématique n'a pas été effectué, cela peut introduire un biais dans les résultats. L'étude est également limitée par la taille relativement petite de l'échantillon qui limite la puissance statistique et la capacité de contrôler les variables de confusion potentielles. Par exemple, dans la cohorte des femmes sous AE, des crises convulsives ont eu lieu dans 6 des 7 grossesses atteints de TSA. Des études prospectives en cours devraient inclure le dépistage systématique des TSA et l'examen de type de l'épilepsie, les dosage d'AE et de contrôle des crises pendant la grossesse.

Malgré certaines limites, cette étude conforte l'hypothèse que l'exposition à l'acide valproïque a des effets importants sur le développement neurologique. De concert avec l'évident effet tératogène de l'acide valproïque, ces études sur l'effet délétère potentiel de l'acide valproïque sur le développement neurologique devraient donner aux cliniciens des arguments supplémentaires lors du choix d'un AE pour une femme en âge de procréer.

2008

Nicolai J, Vles JS, Aldenkamp AP.

Neurodevelopmental delay in children exposed to antiepileptic drugs in utero: a critical review directed at structural study-bias.

J Neurol Sci. 2008;271:1–14

Contexte

La question générale de savoir si l'exposition in utero à des médicaments antiépileptiques (AE) cause des malformations congénitales (tératogénicité) a été soulevée dès 1968. Le «syndrome de hydantoïne congénitale» après une exposition intra-utérine à la phénytoïne (PHT) a été décrite la première fois en 1975. En 1984, Diliberti proposa le label «syndrome fœtal valproate (FVS) pour les enfants avec un groupe d'anomalies congénitales mineures sous la forme d'apparitions faciales dysmorphiques avec ou sans anomalies majeures après une exposition intra-utérine au valproate (VPA). Plus tard, également la présence de dysfonctionnement du système nerveux central a complété la description. La question de savoir si un retard du développement, troubles de l'apprentissage, ou des troubles du comportement sont également une caractéristique de l'exposition intra-utérine aux DEA et en particulier VPA, est d'une importance majeure pour de nombreuses femmes atteintes d'épilepsie, les parents et les médecins impliqués.

Méthode

La recherche bibliographique a été faite en utilisant MEDLINE et d'autres bases de données pertinentes: 56 études ont été identifiées et interprétées.

Résultats

Les études identifiées ne permettent pas de tirer des conclusions définitives. La possibilité d'un retard neurodéveloppemental, de troubles du comportement, ou de troubles de l'apprentissage suite à l'exposition in utero aux AE et en particulier VPA, doit être sérieusement envisagée. Mais la littérature ne fournit pas la preuve d'une estimation du risque valide. En outre, la preuve trouvée pour un risque spécifique accrue pour VPA pourrait être structurellement biaisée.

Discussion

Le problème majeur dans ce domaine est la méthodologie et en particulier l'existence de facteurs de confusion importants qui compliquent toute tentative de mettre en corrélation l'exposition intra-utérine aux AE avec un retard neurodéveloppemental. Nous proposons un certain nombre de lignes directrices pour les études sur la tératogénicité de comportement.

2009

C. L. Harden, K. J. Meador, P. B. Pennell, W. A. Hauser, G. S. Gronseth, J. A. French, S. Wiebe, D. Thurman, B. S. Koppel, MD, P. W. Kaplan, MB, J. N. Robinson, J. Hopp, T. Y. Ting, B. Gidal, C. A. Hovinga, A. N. Wilner, B. Vazquez, L. Holmes, A. Krumholz, R. Finnell, D. Hirtz, MD and C. Le Guen
[Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy \(an evidence-based review\): Teratogenesis and perinatal outcomes : report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society.](#)

Published online before print April 27, 2009, Neurology July 14, 2009 vol. 73 no. 2 133-141

Objectif

Réévaluer la preuve pour les questions de gestion liées à la prise en charge des femmes avec l'épilepsie (WWE) pendant la grossesse.

Méthodes:

Revue systématique des articles pertinents publiés entre Janvier 1985 et Juin de 2007.

Résultats:

Il est très probable que l'exposition intra-utérine au premier trimestre au valproate (VPA) expose à un risque plus élevé de malformations congénitales majeures (MCM) par rapport à la carbamazépine et probablement par rapport à la phénytoïne ou la lamotrigine. Comparativement aux femmes épileptiques non traitées, il est probable que le VPA dans le cadre d'une polythérapie et possiblement que le VPA en monothérapie contribue au développement de MCM. Il est probable qu'une polythérapie par médicament antiépileptique, comparativement aux monothérapies contribue au développement de MCM et résultats cognitifs réduits. En monothérapie, l'exposition intra-utérine au VPA réduit probablement les résultats cognitifs. En outre, l'exposition à une monothérapie par phénytoïne ou phénobarbital réduit éventuellement les résultats cognitifs de l'enfant. Les nouveau-nés de la femme épileptique prenant des AE ont probablement un risque accru d'être petits pour l'âge gestationnel et éventuellement avoir un risque accru de score d'Apgar à 1 minute <7.

2009

Meador KJ, Penovich P, Baker GA, et al.

[Antiepileptic drug use in women of childbearing age.](#)

Epilepsy Behav 2009;15(3):339-43

Résumé

La recherche sur le risque tératogène des médicaments antiépileptiques a démontré un risque accru par le valproate. L'impact de ces résultats sur les tendances actuelles de prescription des antiépileptiques pour les femmes en âge de procréer avec l'épilepsie est incertain.

L'étude des effets neuro-développementaux des médicaments antiépileptiques (NEAD) est une enquête multicentrique prospective en cours qui a inclus des femmes enceintes souffrant d'épilepsie sous les monothérapies antiépileptiques les plus courantes de Octobre 1999 à Février 2004 (carbamazépine, lamotrigine, valproate, et la phénytoïne).

Une enquête de 2007 sur l'utilisation des AE chez les femmes en âge de procréer dans huit centres de Nead a trouvé un total de 932 femmes épileptique en âge de procréer (6% ne prenant pas AE, 53% en monothérapie, 41% polythérapie). Les monothérapies les plus courantes étaient la lamotrigine ou le lévétiracétam. Depuis 2004, les ordonnances de carbamazépine, de phénytoïne et de valproate ont diminué, tandis que celles pour le lévétiracétam ont augmenté.

Sauf pour les deux premières monothérapies, il y avait des différences marquées entre les centres des États-Unis et ceux du Royaume-Uni. De nouvelles investigations sont nécessaires pour examiner les raisons du choix du médicament.

2009

Bromley RL1, Baker GA, Meador KJ.

[Cognitive abilities and behaviour of children exposed to antiepileptic drugs in utero.](#) Curr Opin Neurol. 2009 Apr;22(2):162-6

Objet de l'étude

Les deux dernières décennies ont vu une préoccupation croissante à propos du traitement de l'épilepsie chez les femmes en âge de procréer, avec un risque accru de malformations congénitales majeures et de possibles difficultés cognitives associées à certains médicaments antiépileptiques. Le but ici est d'examiner la littérature concernant l'éventuel impact cognitif et comportemental de l'exposition aux médicaments antiépileptiques in utero.

Des découvertes récentes

Des données récentes provenant de grandes cohortes prospectives indique qu'il ya un risque à plus long terme pour le développement cognitif et comportemental de l'enfant exposé in utero au valproate de sodium. Les informations sur les autres agents antiépileptiques sont contradictoires ou inexistantes et plus de recherche dans ce domaine est urgente.

Conclusions

Malgré les lacunes méthodologiques de certaines des recherches dans ce domaine, il ya une accumulation de preuves mettant en évidence un risque accru de troubles cognitifs et comportementaux chez les enfants exposés au valproate de sodium in utero. Bien que moins certain, il peut aussi y avoir des risques associés à l'exposition au phénobarbital et la phénytoïne. Les informations concernant ces risques doit être communiquée à la mère épileptique en âge de procréer.

2009

Kimford J. Meador, Gus A. Baker, Nancy Browning., Jill Clayton-Smith., Deborah T. Combs-Cantrell, Morris Cohen, Laura A. Kalayjian,, Andres Kanner, Joyce D. Liporace, Page B. Pennell, Michael Privitera, and David W. Loring, for the NEAD Study Group*.

[Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs.](#) N Engl J Med 2009;360:1597-605.

Contexte

L'exposition de fœtus d'animaux aux médicaments antiépileptiques à des doses inférieures à celles requises pour produire des malformations congénitales peuvent produire des anomalies cognitives et comportementales, mais les effets cognitifs de l'exposition du fœtus humains à des médicaments antiépileptiques sont incertaines.

Méthodes

Entre 1999 et 2004, nous avons inscrit les femmes enceintes atteintes d'épilepsie qui prenaient un seul agent antiépileptique (carbamazépine, lamotrigine, la phénytoïne ou le valproate) dans une étude observationnelle prospective, multicentrique aux États-Unis et au Royaume-Uni. L'analyse cible est une comparaison des résultats du développement neurologique à l'âge de 6 ans après l'exposition à différents médicaments antiépileptiques in utero. Ce rapport se concentre sur une analyse intérimaire planifiée des résultats cognitifs de 309 enfants de 3 ans.

Résultats

A 3 ans, les enfants qui avaient été exposés in utero au valproate avaient des scores de QI significativement plus faibles que ceux qui avaient été exposés à d'autres médicaments antiépileptiques. Après ajustement pour le QI maternel, l'âge maternel, la dose antiépileptique-médicament, l'âge gestationnel à la naissance, et l'utilisation de la préconception maternelle de l'acide folique, le QI moyen

était de 101 pour les enfants exposés à la lamotrigine, 99 pour les personnes exposées à la phénytoïne, 98 pour les personnes exposées à la carbamazépine, et 92 pour les personnes exposées au valproate. En moyenne, les enfants exposés au valproate avaient un QI 9 points de moins que le score de ceux qui sont exposés à la lamotrigine (95% intervalle de confiance [IC], de 3,1 à 14,6; $P = 0,009$), 7 points de moins que le score de ceux qui sont exposés à phénytoïne (IC à 95%, de 0,2 à 14,0; $P = 0,04$), et 6 points de moins que le score de ceux qui sont exposés à la carbamazépine (IC à 95%, de 0,6 à 12,0; $P = 0,04$). L'association entre l'utilisation de valproate et le QI était dépendante de la dose. Le QI des enfants étaient significativement liés à QI maternels chez les enfants exposés à la lamotrigine carbamazépine, ou la phénytoïne, mais pas chez les personnes exposées au valproate.

Conclusions

L'exposition in utero au valproate, par rapport à d'autres médicaments antiépileptiques couramment utilisés, est associée à un risque accru de troubles de la fonction cognitive à 3 ans. Cette constatation appuie une recommandation pour que le valproate ne soit pas utilisé comme un médicament de première intention chez les femmes en âge de procréer.

2009

McVearry KM, Gaillard WD, VanMeter J, Meador KJ.

[A prospective study of cognitive fluency and originality in children exposed in utero to carbamazepine, lamotrigine, or valproate monotherapy.](#)

Epilepsy Behav. 2009;16:609–616

Objectif

Etudier les effets différentiels de l'exposition du fœtus aux médicaments antiépileptiques (AE) sur la fluidité et la flexibilité cognitive dans un échantillon prospectif des enfants.

Méthode

Cette sous-étude du groupe NEAD (Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs) inclus des femmes enceintes souffrant d'épilepsie traitée par AE en monothérapie (carbamazépine, lamotrigine et valproate).

Sans connaître l'exposition au médicament, 54 enfants ont été testés pour leur capacité à générer des idées en termes de quantité (maîtrise / flexibilité) et la qualité (originalité). 42 enfants remplissent les critères d'inclusion (âge moyen = 4,2 ans; SD = 0,5) pour des analyses statistiques des différences entre les groupes.

Résultats

La maîtrise était plus faible dans le groupe de valproate (moyenne = 76,3; SD = 7,53) vs.lamotrigine (moyenne = 93,76; SD = 13,5; ANOVA $p < 0,0015$) et carbamazépine (moyenne = 95,5; SD = 18,1; ANOVA $p < 0,003$). La créativité était plus faible dans le groupe valproate (moyenne = 84,2; SD = 3,23) par rapport à la lamotrigine (moyenne = 103,1; SD = 14,8; ANOVA $p < 0,002$) et la carbamazépine (moyenne = 99,4; SD = 17,1; ANOVA $p < 0,01$). Ces résultats ne sont pas expliqués par des facteurs autres que l'exposition aux AE.

Conclusion

Les enfants exposés avant la naissance au valproate montrent une altération de la maîtrise des processus cognitifs par rapport aux deux autres antiépileptiques.

2010

Banach, Boskovic R, Einarson T, Koren G.

Long-term developmental outcomes of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs : a meta-analysis of cohort studies. Drug saf 2010 January 1 ; 33(1) : 73-9

Résumé

Les résultats des études portant sur les effets à long terme de l'exposition intra-utérine aux médicaments antiépileptiques (AE) sur le fonctionnement cognitif sont limités et contradictoires. Pour estimer le développement intellectuel des enfants exposés avant la naissance ou non exposés aux AE les scores de QI ont été évalués par une revue systématique avec méta-analyse.

Une recherche documentaire à l'aide Pubmed, Embase et Google Scholar depuis sa création au 30 Avril 2009 a été effectuée afin d'identifier toutes les études de cohorte initiale qui ont enquêté sur le fonctionnement cognitif après exposition in utero aux antiépileptiques.

Des études devaient inclure au moins un groupe exposé à un antiépileptique et un groupe non exposé. Les données des malades exposés et des témoins non exposés ont été combinées en utilisant un modèle à effets aléatoires. Onze études répondaient aux critères d'inclusion. Huit études (trois pour l'acide valproïque et cinq pour la carbamazépine) ont évalué le QI comme une mesure du développement cognitif. Le QI a été évalué par les échelles d'intelligence de Wechsler, Bayley ou McCarthy, en fonction de l'âge. Une étude a examiné la phénytoïne et une étude a étudié le phénobarbital. Une étude ayant été signalée dans deux publications différentes, sept études ont été incluses dans la méta-analyse. Au total, les sept études sélectionnées inclus 67 enfants exposés in utero à l'acide valproïque et 151 exposés à la carbamazépine, et 494 témoins non exposés nés de femmes en bonne santé ou atteintes d'épilepsie non traitée. Le QI global (FSIQ), le QI verbal (VIQ) et le QI de performance (PIQ) scores chez les enfants exposés à l'acide valproïque in utero étaient de 83,9 (IC à 95% 64,2, 103,6), 93,7 (IC à 95% 72,6, 114,7) et 88,3 (IC à 95% 69,9, 106,9), respectivement. Les scores moyens FSIQ, ViQ et PIQ dans le groupe de contrôle était de 102 (95% CI 90, 116), 101 (95% CI 87, 114) et 99 (95% CI 90, 117), respectivement. La moyenne FSIQ, VIQ et MIS étaient tous significativement plus faible dans le groupe de l'acide valproïque par rapport au groupe non exposé. Le FSIQ et VIQ des enfants exposés à la carbamazépine ne sont pas statistiquement différents de ceux du groupe témoin non exposé. Dans une sous-analyse de l'exposition de la carbamazépine dans trois études utilisant l'échelle d'intelligence de Wechsler, PIQ était significativement plus faible chez les enfants exposés à la carbamazépine que chez les enfants non exposés. Bien que notre analyse n'a révélé aucune preuve que l'épilepsie maternelle non traitée a été associée à une baisse du QI chez l'enfant, il peut y avoir eu des facteurs de confusion tels qu'une épilepsie peu grave dans ce groupe. L'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse est associée à considérablement réduit l'intelligence chez les enfants dont les mères ont été traitées pour l'épilepsie. L'exposition à la carbamazépine dans la grossesse ne semble pas être associée à FSIQ VIQ réduite et chez les enfants, bien que PIQ était plus faible dans la sous-analyse. Les cliniciens doivent informer les familles sur les effets indésirables potentiels cognitifs de l'acide valproïque. D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

2010 Janneke Jentink, M.Sc., Maria A. Loane, M.Sc., Helen Dolk, Dr.P.H., Ingeborg Barisic, Dr.P.H., Ester Garne, M.D., Joan K. Morris, Ph.D., and Lolkje T.W. de Jong-van den Berg, Ph.D. for the EUROCAT Antiepileptic Study Working Group
Valproic Acid Monotherapy in Pregnancy and Major Congenital Malformations
N Engl J Med 2010; 362:2185-2193
Contexte

L'utilisation de l'acide valproïque dans le premier trimestre de la grossesse est associée à un risque accru de spina bifida, mais les données sur les risques d'autres malformations congénitales sont limitées.

Méthodes

Nous avons d'abord combiné les données de huit études de cohorte publiées (1565 grossesses dans lesquelles les femmes ont été exposés à l'acide valproïque, parmi lesquels 118 malformations majeures ont été observées) et identifié 14 malformations qui étaient significativement plus fréquentes chez les enfants de femmes qui avaient reçu de l'acide valproïque cours du premier trimestre. Sur cette base nous avons ensuite évalué les liens entre l'utilisation de l'acide valproïque pendant le premier trimestre et ces 14 malformations en effectuant une étude cas-contrôle avec l'utilisation de la base de données du réseau de surveillance européen des anomalies congénitales (EUROCAT) antiépileptique-étude, qui est dérivé de registres congénitale-anomalie.

Les enregistrements (résultats de la grossesse avec des malformations inclus dans EUROCAT) avec l'une de ces 14 malformations ont été comparées à deux groupes témoins, l'un composé de nourrissons atteints de malformations non liées à l'usage de l'acide valproïque (groupe de contrôle 1), et l'autre composé de nourrissons avec anomalies chromosomiques (groupe de contrôle 2). L'ensemble de données comprenait 98 075 naissances vivantes, enfants mort-nés, ou interruption de grossesse avec des malformations parmi 3,8 millions de naissances dans 14 pays européens de 1995 à 2005.

Résultats

L'exposition à la monothérapie par l'acide valproïque a été enregistré pour un total de 180 inscriptions, avec 122 inscriptions dans le groupe de cas, 45 dans le groupe témoin 1, et 13 dans le groupe témoin 2. En comparaison avec aucune utilisation d'un médicament antiépileptique pendant le premier trimestre (contrôle groupe 1), l'utilisation d'une monothérapie d'acide valproïque a été associée à une augmentation significative des risques pour 6 des 14 malformations à l'étude; les odds ratios ajustés aviez comme suit: le spina-bifida, 12,7 (95% intervalle de confiance [IC], de 7,7 à 20,7); communication inter-auriculaire, 2,5 (IC 95%, 01/04 à 04/04); fente palatine, 5,2 (IC 95%, 02/08 à 09/09); hypospadias, 4,8 (IC 95%, 02/09 à 08/01); polydactylie, 2,2 (IC 95%, 1,0 à 4,5); et craniosténose, 6,8 (IC 95%, de 1,8 à 18,8). Résultats pour l'exposition à l'acide valproïque étaient similaires aux résultats de l'exposition à d'autres médicaments antiépileptiques.

Conclusions

L'utilisation de la monothérapie d'acide valproïque dans le premier trimestre a été associée à une augmentation significative du risque de plusieurs malformations congénitales, comparativement à aucune utilisation de médicaments antiépileptiques ou avec l'utilisation d'autres médicaments antiépileptiques.

2010

Denise S Hill,¹ Bogdan J Wlodarczyk,¹ Ana M Palacios,¹ and Richard H Finnell^{1,2,†}

[Teratogenic effects of antiepileptic drugs](#) Expert Rev Neurother. 2010 Jun; 10(6): 943–959.

Résumé :

Beaucoup de médicaments antiépileptiques (AE) ont des applications thérapeutiques qui vont au-delà de l'épilepsie pour inclure les douleurs neuropathiques, les migraines et les troubles psychiatriques. Le risque de certains antiépileptiques a été clairement établi, mais pour les nouveaux médicaments, la petite taille des échantillons et les expositions aux polythérapies empêchent une détermination concluante de leur potentiel tératogène.

La plupart des femmes atteintes d'épilepsie vont nécessiter une thérapie AE tout au long de leur grossesse pour contrôler les convulsions ; la grande majorité des grossesses chez les femmes atteintes d'épilepsie ont des résultats positifs. Une estimation prudente suggère que les AE en monothérapie doublent, en polythérapie triplent, le risque de malformations congénitales majeures.

En outre, alors que la preuve est encore accumulée, des études récentes suggèrent que l'exposition pour choisir un AE oivent prendre en compte le risque d'altération des fonctions cognitives apparaissant tardivement dans le développement.

Il n'y a aucune preuve suggérant que la supplémentation en acide folique supplémentaire améliore le risque accru de malformations congénitales conférés par l'exposition in utero AED.

2010

G. Mawer, M. Briggs, G.A. Baker, R. Bromley, H. Coyle, J. Eatock, L Kerr, U. Kini, L. Kuzmyshcheva, S.B. Lucas, L. Wyatt, J. Clayton-Smith, and Liverpool & Manchester Neurodevelopment Group**

[Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study](#) Seizure. 2010 Mar; 19(2): 112–119. Published online 2009 Dec 24.

Objectif

Déterminer l'influence de l'épilepsie et son traitement sur la grossesse et de son résultat.

Conception

Etude observationnelle contrôlée.

Cadre

Service national de santé des maternités des régions de Liverpool et de Manchester.

Population

277 femmes atteintes d'épilepsie (WWE) et 315 femmes témoins.

Méthodes

Les femmes atteintes d'épilepsie ont été recrutées dans les cliniques prénatales. Les témoins ont été appariés pour l'âge et la parité, mais pas l'âge gestationnel. L'information a été obtenue en entrevue et à partir des dossiers cliniques. Principaux critères observés : complications obstétricales, mode d'accouchement, état du nouveau-né.

Résultats

La répartition des syndromes épileptiques était similaire aux enquêtes précédentes. La plupart des femmes avec épilepsie (WWE) (67%) ont reçu une monothérapie par la carbamazépine, le valproate de sodium ou la lamotrigine. La moitié n'ont eu aucune crise pendant la grossesse, mais 34% ont eu des crises tonico-cloniques. Les blessures liées aux crises étaient rares. Les grossesses avec complications obstétricales ont augmenté chez les femmes atteintes d'épilepsie traitée (WWE 45%, contrôle 33%; $p = 0,01$). La plupart avait accouchement vaginal normal (WWE 63%, contrôle 61%; $p = 0,65$). Le nombre de faible poids de naissance n'a pas été augmenté (WWE 6,2%, contrôle 5,2%; $p = 0,69$). Il y avait plus de malformations congénitales majeures (MCM) (WWE 6,6%, contrôle 2,1%; $p = 0,02$) et de morts fœtales / de nourrissons (WWE 2,2%, contrôle 0,3%; $p = 0,09$). Parmi les monothérapies, la prévalence de MCM était la plus élevée avec le valproate (11,3%; $p = 0,005$). La lamotrigine (5,4%; $p = 0,23$) et la carbamazépine (3,0%; $p = 0,65$) étaient plus proches des contrôles (2,1%). Il n'y avait aucune association entre MCM et la dose d'acide folique en préconception.

Conclusions

Les MCM étaient plus fréquentes chez les bébés de femmes épileptiques en particulier chez celles recevant du valproate de sodium.

2011	Meador KJ1, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Cohen MJ, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW. Relationship of child IQ to parental IQ and education in children with fetal antiepileptic drug exposure. Epilepsy Behav. 2011 Jun;21(2):147-52 La conception des essais cliniques ont besoin pour contrôler les influences génétiques et environnementales lors de l'examen des résultats cognitifs chez les enfants pour lesquels des considérations cliniques empêchent la randomisation. Cependant, les contributions des QI et de l'éducation maternelle et paternelle à des résultats cognitifs pédiatriques sont incertaines dans les populations de malades. L'étude (NEAD) est une étude prospective observationnelle multicentrique en cours dans les États-Unis et Royaume-Uni, qui a inclus des femmes enceintes souffrant d'épilepsie pour déterminer si les effets neurodéveloppementaux différentiels à long terme existent à travers quatre médicaments antiépileptiques couramment utilisés. Ici, nous avons examiné la relation entre le QI, l'éducation des deux parents et le QI de l'enfant à l'âge de 3 ans. Le QI et l'éducation pour les deux parents ont été statistiquement corrélés au QI de l'enfant. Toutefois, le QI et l'éducation paternelle ne sont pas significatifs en tenant compte des effets du QI maternels. Parce que le QI et l'éducation maternelle sont indépendamment reliés à résultats cognitifs de l'enfant, les deux doivent être évalués dans les études portant sur les effets de l'exposition aux médicaments fœtales ainsi que d'autres facteurs environnementaux qui pourraient influencer sur le pronostic cognitif de l'enfant.
2011	FDA drug safety communication : children born to mother who took valproate products while pregnant may have impaired cognitive development⁴ références à l'appui de l'annonce : 1. Kimford J. Meador, Gus A. Baker, Nancy Browning., Jill Clayton-Smith., Deborah T. Combs-Cantrell, Morris Cohen, Laura A. Kalayjian., Andres Kanner, Joyce D. Liporace, Page B. Pennell, Michael Privitera, and David W. Loring, for the NEAD Study Group*. Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. N Engl J Med 2009;360:1597-605. 2. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V, et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. Neurology 2004 ; 62 : 28-32. 3. Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, Coyle H, Fryer A, Gorry J, Gregg J, Mawer G, Nicolaides P, Pickering L, Tunnicliffe L, Chadwick DW. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Nov;75(11):1575-83. 4. Adab N, Jacoby A, Smith D, Chadwick D. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001;70:15–21
2011	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 Objectif Etablir les risques relatifs à l'exposition in utero à la lamotrigine (LTG), au valproate de sodium (VPA) et à la carbamazépine (CBZ) en monothérapie pour le développement neurologique. Méthode Étude de cohorte observationnelle. L'évaluation de neurodéveloppement est faite avec the Bayley Scales of Infant Development

ou the Griffiths Mental Development Scales.

Résultats

210 enfants ont subi une évaluation par un seul chercheur ne connaissant pas l'exposition au médicament antiépileptique. 23 (39,6%) des enfants exposés in utero à VPA, 10 (20,4%) exposés à CBZ et un (2,9%) exposés à LTG avait des preuves de retard de développement légers ou importants, par rapport à deux (4,5%) enfants dans le groupe de contrôle. L'analyse multi variée, démontre que l'exposition in utero au VPA (OR 26,1; IC 95% 4,9 à 139; $p < 0,001$) et à la CBZ (OR 7,7, IC à 95% de 1,4 à 43,1; $p < 0,01$) ont un effet néfaste significatif sur le neurodéveloppement, ce qui n'est constaté pour LTG.

Conclusion

Dans l'exposition in utero à LTG n'a pas eu l'effet néfaste sur le développement de l'enfant qui a été vu avec VPA et CBZ.

2011

Tomson T1, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F; EURAP study group.

[Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry.](#) Lancet Neurol. 2011 Jul;10(7):609-17.

Objectifs

L'exposition prénatale aux médicaments antiépileptiques est associée à un risque accru de malformations congénitales majeures, mais il y a un manque d'informations sur la tératogénicité comparative des médicaments antiépileptiques individuels et sur l'effet dose. Nous avons cherché à établir les risques de malformations congénitales majeures après exposition aux quatre principaux médicaments antiépileptiques à différentes dose en monothérapie.

Méthode

Le registre EURAP de l'épilepsie et la grossesse est une étude de cohorte observationnelle résulte de la collaboration des médecins de 42 pays. Les grossesses exposées à une monothérapie avec différentes doses de quatre médicaments courants (carbamazépine, lamotrigine, acide valproïque, phénobarbital) a fait l'objet d'une étude prospective contrôlée. Notre critère principal était le taux de malformations congénitales majeures détectées jusqu'à 12 mois après la naissance. Nous avons évalué les résultats de la grossesse selon la dose au moment de la conception indépendamment des changements des doses ultérieures.

Résultats

Après exclusion des grossesses qui se sont terminées par un avortement spontané, avec des anomalies chromosomiques ou génétiques, celles dans lesquels les femmes avaient eu des changements de traitement dans le premier trimestre, et celles impliquant d'autres maladies ou des traitements qui pourraient influencer sur le pronostic fœtal, nous avons évalué les taux de malformations congénitales majeures de 1402 grossesses exposée à la carbamazépine, 1280 exposées à la lamotrigine, 1010 exposées à l'acide valproïque et 217 au phénobarbital. Une augmentation des taux de malformation avec la dose au moment de la conception a été enregistrée pour tous les médicaments. En analyse multivariée, y compris les dix variables en complément d'un traitement avec des médicaments antiépileptiques a montré que le risque de malformations était plus grande avec une histoire parentale de malformations congénitales majeures (odds ratio 4 • 4, IC à 95% 2 • 06-9 • 23). Nous avons relevé les taux les plus bas de malformation de moins de 300 mg par lamotrigine jour (2 • 0% [17 événements], 95% CI 1 • 19-3 • 24) et moins de 400 mg par carbamazépine jour (3 • 4% [5 événements], 95% CI 1 • 11-7 • 71). Par rapport à la lamotrigine en monothérapie à des doses inférieures à 300 mg par jour, les risques de malformation étaient significativement plus élevés avec de l'acide valproïque et le phénobarbital à toutes doses, et avec la carbamazépine à des doses

supérieures à 400 mg par jour.

Interprétation:

Le risque de malformations congénitales majeures est influencé non seulement par type de médicament antiépileptique, mais aussi par dose et d'autres variables, ce qui devrait être pris en compte dans la gestion de l'épilepsie chez les femmes en âge de procréer.

2011

Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW.

[Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years.](#) *Epilepsy Behav.* 2011 Oct;22(2):240-6

L'étude NEAD est une étude observationnelle prospective multicentrique en cours aux États-Unis et Royaume-Uni qui a inscrit les femmes enceintes souffrant d'épilepsie sur antiépileptique (AED) en monothérapie de 1999 à 2004. L'étude vise à déterminer s'il existe des effets neurodéveloppementaux différentiels à long-terme entre les 4 AE couramment utilisés (carbamazépine, lamotrigine, la phénytoïne, valproate).

Dans cet article, nous examinons les effets de l'exposition fœtales aux AE sur les comportements moteur, les capacités d'adaptation et le fonctionnement émotionnel / comportemental de 229 enfants qui ont terminé au moins un de ces tests à 3 ans.

Ces résultats présentent la première preuve que les résultats de fonctionnement moteur et adaptatifs peuvent être réduits chez les enfants exposés in utero à des doses élevées de valproate et la carbamazépine, comparativement à la lamotrigine, et la phénytoïne. En outre, la constatation d'un risque accru d'un diagnostic avenir de TDAH chez les enfants dont les mères ont pris du valproate durant leur grossesse soutient les études antérieures démontrant que les enfants exposés in utero au valproate peuvent être à risque accru d'anomalies comportementales.

Des recherches complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats, examiner les risques d'autres antiépileptiques, définir les risques chez le nouveau-né associée à AE pour le traitement des crises, et de déterminer les mécanismes sous-jacents des effets indésirables des AE sur le cerveau immature.

2011

Curr Neurol Neurosci Rep. 2011 Aug;11(4):423-7. doi: 10.1007/s11910-011-0194-y.

[Antiepileptic drugs and neurodevelopment: an update.](#) Palac S1, Meador KJ.

L'exposition in utero à certains médicaments antiépileptiques (AED) est associée à un risque accru de développement cognitif. Plus précisément, le valproate et l'exposition de la polythérapie sont chacun associés à un risque accru de troubles cognitifs chez les enfants par rapport aux autres médicaments antiépileptiques. Les données concernant le risque pour le développement neurocognitif imposée par l'utilisation maternelle d'autres médicaments antiépileptiques sont contradictoires ou insuffisants en ce moment pour tirer des conclusions définitives. Les dysfonctionnements comportementaux, y compris les troubles du spectre autistique sont également associés à l'utilisation maternelle d'antiépileptiques pendant la grossesse. Il reste encore à déterminer si un traitement par médicaments antiépileptiques pendant l'enfance affecte de façon permanente le développement neurologique cognitive.

2012

Bogdan J. Wlodarczyk,¹ Ana M. Palacios,¹ Timothy M. George,² and Richard H. Finnell^{1,3}

[Antiepileptic Drugs and Pregnancy Outcomes](#) *Am J Med Genet A.* 2012 Aug; 158A(8): 2071–2090.

Le traitement de l'épilepsie chez les femmes en âge de procréer reste un défi clinique. Alors que la plupart des femmes atteintes d'épilepsie exigent des médicaments anticonvulsivants pour un contrôle adéquat de leurs crises, la tératogénicité associée à certains médicaments antiépileptiques est un risque qui doit être soigneusement pris en compte. Les antiépileptiques sont également utilisés pour traiter une gamme toujours élargie d'indications médicales telles que le trouble bipolaire, la prophylaxie de la migraine, le cancer et la

douleur neuropathique.

En dépit du fait que la majorité des grossesses de femmes épileptiques qui reçoivent un traitement pharmacologique sont normales, des études ont montré que le risque d'avoir une grossesse compliquée par une malformation congénitale majeure est doublé lorsque l'on compare le risque de grossesses non traités.

En outre, lorsque des médicaments antiépileptiques (AE) sont utilisés en polythérapie, le risque est triplé, surtout quand l'acide valproïque (VPA) est inclus. Toutefois, il convient de noter que les risques sont spécifiques pour chaque médicament anticonvulsivant. Certaines études ont suggéré que le risque de tératogénicité est augmenté d'une manière dépendante de la dose. Des études plus récentes ont indiqué que l'exposition in utero aux AE peut avoir des effets néfastes sur les fonctions cognitives et les compétences linguistiques à des stades ultérieurs de la vie.

De fait, la FDA vient de publier une annonce de sécurité sur l'impact du VPA sur la cognition (Annonce de sécurité 30/06/2011). Le but de ce document est d'examiner les composés les plus couramment utilisés dans le traitement des femmes atteintes d'épilepsie, et de fournir des informations sur les dernières études épidémiologiques expérimentales et humaines sur les effets des médicaments antiépileptiques dans les embryons exposés.

Table IV

Epidemiological studies concerning Valproic Acid monotherapy during pregnancy and the risk of birth defects

Authors	Study methodology	n	Rate of MCM	OR/RR (95% CI)
Kaneko 1999	Prospective	81	11.1%	OR 4.0
Samren 1999	Retrospective	158	5.7%	RR 4.1 (1.9-8.8)
Wide 2004	Retrospective	268	9.7%	NA
Artama 2005	Retrospective	263	10.7%	OR 4.18 (2.31-7.57)
Morrow 2006	Prospective	715	6.2%	OR 2.78 (1.62-4.76) RR 2.52 (1.17-5.44)
Vajda 2006	Prospective and retrospective	113	16.8%	NA
Vajda 2007	Prospective	166	13.3%	OR 4.07 (1.18-14.0)
Meador 2008	Systematic review and meta-analysis	2097	10.7%	NA
Mawer 2010	Controlled, observational	57	11.3%	OR 5.94 (1.84-19.19)
Vajda 2012	Retrospective	215	16.3%	NA

2012

Vajda FJ1, Graham J, Roten A, Lander CM, O'Brien TJ, Eadie M.

[Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs-the Australian experience.](#) J Clin Neurosci. 2012 Jan;19(1):57-9.

Les données sur l'utilisation pendant la grossesse des nouveaux médicaments antiépileptiques (AE) sont limitées. Nous avons analysé les données recueillies par le registre australien des grossesses pour fournir des informations sur leur tératogénicité relative. Les

bases de données contenant les résultats des grossesses de 1 317 femmes atteintes d'épilepsie (WWE) ont montré que les nouveaux AE ont été largement utilisés en monothérapie dans le premier trimestre - la lamotrigine, le lévétiracétam et le topiramate. Cela a été comparé avec les résultats de WWE enceinte en monothérapie avec trois AE traditionnelle, et aux femmes non traitées.

L'incidence des malformations associées à la lamotrigine en monothérapie était 12/231 (5,2%), avec le topiramate 1/31 (3,2%) et par le lévétiracétam 0/22 (0%). Cela se compare à des taux de 1/35 (2,9%) pour la phénytoïne, 35/215 (16,3%) pour le valproate (VPA), 19/301 (6,3%) pour la carbamazépine et 6/116 (5,2%) pour les femmes non traitées. Il n'y avait pas de preuve de risques dépendant de la dose de malformation fœtale, à l'exception du VPA en monothérapie. Nous concluons que les nouveaux AE ne semble pas plus tératogène que les médicaments traditionnels en monothérapie.

2012

Pennell PB1, Klein AM, Browning N, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Liporace JD, Privitera M, Crawford T, Loring DW, Meador KJ; NEAD Study Group.

[Differential effects of antiepileptic drugs on neonatal outcomes.](#)

Epilepsy Behav. 2012 Aug;24(4):449-56. Epub 2012 Jun 29.

Résumé

Les enfants de femmes souffrant d'épilepsie traitée par AE ont des risques accrus de malformations congénitales majeures et de cognition réduite. Il peut exister des risques pour d'autres effets indésirables néonataux.

Les femmes atteintes d'épilepsie sous carbamazépine (CBZ), lamotrigine (LTG), phénytoïne (PHT), ou valproate (VPA) en monothérapie ont été inscrits dans une étude observationnelle prospective, multicentrique des effets neurodéveloppementaux des AE.

L'odds ratio pour une petite taille pour l'âge gestationnel (SGA) était plus élevé pour VPA vs PHT, VPA vs LTG, CBZ et contre PHT.

Les taux de Microcéphalie ont été élevés à 12% pour tous les nouveau-nés et à 12 mois, mais normalisées par l'âge à 24 mois.

Les scores d'Apgar réduits sont survenus plus fréquemment dans les groupes VPA et PHT à 1 min, mais les scores étaient près de la normale dans tous les groupes à 5 min.

Cette étude démontre les risques ont augmenté pour être né avec une petite taille par rapport à l'âge gestationnel dans les groupes de VPA et CBZ et réduit transitoirement les scores d'Apgar dans les groupes de l'APV et PHT.

Les risques différentiels entre les AE peuvent aider à éclairer les décisions sur la sélection de l'AE pour les femmes pendant les années de procréation.

2013

Kimford J. Meador, Gus A Baker, Nancy Browning, Morris J Cohen, Rebecca L Bromley, Jill Clayton-Smith, Laura A Kalayjian, Andres Kanner, Joyce D Liporace, Page B Pennell, Michael Privitera, and David W Loring for the NEAD Study Group.

[Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years \(NEAD study\): a prospective observational study.](#) Lancet Neurol. 2013 March ; 12(3): 244-252.

Objectifs

Beaucoup de femmes en âge de procréer prennent des médicaments antiépileptiques, mais les effets cognitifs de l'exposition du fœtus sont incertains. Nous avons cherché à évaluer les effets des médicaments antiépileptiques couramment utilisés sur les résultats cognitifs chez les enfants jusqu'à 6 ans.

Méthode

Étude de cohorte observationnelle. Le groupe d'étude comprenait des enfants en Irlande du Nord, âgés de 9 à 60 mois, nés de mères inscrites dans le registre « Epilepsie et Grossesse » du Royaume-Uni. Le groupe témoin était constitué d'enfants identifiés à partir de la base de données du système de santé des enfants à travers l'Irlande du Nord. Les données recueillies ont été des variables reconnus comme mesurant le développement des enfants.

Principaux critères de jugement: le neurodéveloppement est évalué en utilisant soit les échelles de Bayley du développement du nourrisson ou l'échelle de développement mental de Griffiths (Griffiths Scales).

Résultats

Nous avons inclus 305 mères et 311 enfants (six paires de jumeaux) dans l'analyse primaire. 224 enfants ont fait l'objet d'un suivi complet sur 6 ans. L'analyse multivariée de tous les enfants de 6 ans montre que le QI était plus faible après l'exposition au valproate (moyenne 97, 95% IC 94-101) qu'après exposition à la carbamazépine (105, 102-108; $p = 0,0015$), à la lamotrigine (108, 105-110; $p = 0,0003$), ou à la phénytoïne (108, 104-112; $p = 0 \cdot 0006$). Les enfants exposés au valproate ont de moins bons résultats sur les mesures de capacités verbales et de mémoire par rapport à ceux exposés aux autres antiépileptiques et sur des fonctions non verbale par rapport à la lamotrigine (mais pas de la carbamazépine ou la phénytoïne). Des doses élevées de valproate ont été inversement corrélées avec le QI ($r = -0,56$, $p < 0,0001$), à la capacité verbale ($r = -0,40$, $p = 0,0045$), à la capacité non-verbale ($r = -0,42$, $p = 0,0028$), à la mémoire ($r = -0,30$, $p = 0,0434$), et aux fonctions exécutives ($r = -0,42$, $p = 0,0004$), contrairement à d'autres médicaments antiépileptiques.

En comparaison avec un échantillon normatif (173 [93%] de 187 enfants), la réduction de droitiers était moins fréquente chez les enfants dans notre étude globale (185 [86%] de 215; $p = 0,0404$) et dans la lamotrigine (59 [83%] des 71; $p = 0,0287$) et le valproate (38 [79%] des 40; $p = 0,0089$) groupes.

Les aptitudes verbales étaient plus diminuées que les capacités non verbales chez les enfants des groupes lamotrigine et valproate que dans l'ensemble du groupe. Le QI global étaient plus élevées chez les enfants exposés à une supplémentation périconceptionnelle en folate (108, 95% CI 106-111) qu'ils ne l'étaient chez les enfants non exposés (101, 98-104; $p = 0 \cdot 0009$).

Interprétation

L'examen des enfants âgés de 6 ans, exposés in utero au valproate, montre une réduction des capacités cognitives dans tout un éventail de domaine. Le taux de droitiers inférieur à celui attendu et la réduction des compétences verbales peuvent être attribuées à des changements de latéralisation cérébrale induits par l'exposition aux antiépileptiques. L'association positive avec une supplémentation en folate pendant la période péri-conceptionnelle est compatible avec d'autres études récentes.

2013

Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, Vestergaard M.

[Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism](#). JAMA 2013;309(16):1696–1703.

Contexte

Le valproate est utilisé pour le traitement de l'épilepsie et d'autres troubles neuropsychologiques et peut être l'unique option de traitement pour les femmes en âge de procréer. Toutefois, l'exposition prénatale au valproate peut augmenter le risque d'autisme.

Objectif

Déterminer si l'exposition prénatale au valproate est associée à un risque accru d'autisme chez les enfants.

Méthode

Étude de la population de tous les enfants nés vivants au Danemark de 1996 à 2006. Les registres nationaux ont été utilisés pour identifier les enfants exposés au valproate durant la grossesse et pour lesquels des troubles du spectre autistique (autisme infantile, syndrome d'Asperger, autisme atypique ainsi que d'autres non spécifiés) ou des troubles envahissants du développement ont été diagnostiqués. Nous avons analysé les risques associés à tout spectre de l'autisme

Les données ont été analysées par régression de Cox avec ajustement pour les facteurs confondants potentiels (âge de la mère lors de la conception, de l'âge paternel à la conception, les antécédents psychiatriques des parents, l'âge gestationnel, le poids de naissance, le sexe, les malformations congénitales, et la parité).

Les enfants ont été suivis de la naissance jusqu'au jour du diagnostic des troubles du spectre de l'autisme, au décès, à l'émigration, ou au 31 Décembre 2010.

Résultats attendus

Risque absolu (incidence cumulée) et le hazard ratio (HR) des troubles du spectre de l'autisme et l'autisme infantile chez les enfants après l'exposition au valproate durant la grossesse.

Résultats

Des 655 615 enfants nés entre 1996 et 2006, 5 437 ont été identifiés avec un trouble du spectre autistique, y compris 2 067 avec un autisme infantile. L'âge moyen des enfants à la fin du suivi était de 8,84 ans (intervalle, 4-14; médian, 8,85). Le risque absolu estimé après 14 ans de suivi était de 1,53% (IC 95%, 1,47% -1,58%) pour les troubles du spectre autistique et 0,48% (IC 95%, 0,46% -0,51%) pour l'autisme infantile.

Dans l'ensemble, les 508 enfants exposés au valproate avaient un risque absolu de 4,42% (IC 95%, 2,59% -7,46%) pour trouble du spectre de l'autisme (RR ajusté, de 2,9 [IC à 95%, 1/7 à 4/9]) et un risque absolu de 2,50% (IC 95%, 1,30% -4,81%) pour l'autisme infantile (RR ajusté, de 5,2 [IC à 95%, de 2,7 à 10,0]).

Dans la cohorte restreinte de 6 584 les enfants nés de femmes atteintes d'épilepsie, la risque absolu de trouble du spectre de l'autisme chez les 432 enfants exposés au valproate était de 4,15% (IC 95%, 2,20% -7,81%) (RR ajusté, de 1,7 [IC à 95%, de 0,9 à 3,2]), et le risque absolu de l'autisme infantile était de 2,95% (IC 95%, 1,42% -6,11%) (HR ajusté, 2,9 [IC à 95%, de 1,4 à 6,0]) vs 2,44% (IC 95%, 1,88% -3,16%) pour les troubles du spectre autistique et de 1,02% (IC 95%, 0,70% -1,49%) pour l'autisme infantile parmi les 6 152 enfants non exposés au valproate.

Conclusions et pertinence:

L'utilisation maternelle de valproate durant la grossesse a été associée à un risque significativement accru de troubles du spectre de l'autisme et d'autisme infantile dans la descendance, même après ajustement pour l'épilepsie maternelle. Pour les femmes en âge de procréer qui utilisent des médicaments antiépileptiques, ces résultats doivent être mis en balance avec les avantages du traitement pour les femmes qui ont besoin valproate pour le contrôle de l'épilepsie.

2013

Cohen, MJ; Meador, KJ; Browning, N; May, R; Baker, GA; Clayton-Smith, J; Kalayjian, LA; Kanner, A; Liporace, JD; Pennell, PB; Privitera, M; Loring, DW; The NEAD Study Group

[Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Adaptive and Emotional/Behavioral Functioning at Age 6 Years](#)

Epilepsy Behav. 2013 Nov;29(2):308-15.

Résumé

L'étude NEAD est une étude multicentrique observationnelle prospective aux Etats-Unis et au Royaume-Uni, qui a inclus des femmes enceintes souffrant d'épilepsie sur antiépileptique (AED) en monothérapie 1999-2004.

L'étude visait à déterminer si des effets différentiels neurodéveloppementaux à long terme de quatre AE couramment utilisés (carbamazépine, lamotrigine, la phénytoïne et valproate). Dans ce rapport, nous examinons les effets de l'exposition fœtale aux AE sur le fonctionnement adaptatif et émotionnel / comportemental à six années d'âge de 195 enfants (dont trois paires de jumeaux) dont le parent (dans la plupart des cas, la mère) terminé au moins l'une des échelles de notation.

Les scores moyens, ajustés pour les quatre groupes AE, étaient dans la moyenne basse pour les évaluations des parents par le système d'évaluation du comportement adaptatif -deuxième édition (ABAS-II) et les évaluations du fonctionnement émotionnel / comportemental sur le système d'évaluation du comportement pour les enfants (BASC).

Cependant, les enfants dont les mères ont pris du valproate durant la grossesse avaient des scores significativement plus faibles que les groupes de la lamotrigine et la phénytoïne. En outre, une baisse significative de la performance liée à la dose dans le contrôle parental du fonctionnement adaptatif a été observée à la fois pour le valproate et la phénytoïne.

Les enfants dont les mères ont pris du valproate ont également été évalués par leurs parents comme présentant de manière significative des comportements plus atypiques et l'inattention que ceux dans les groupes de lamotrigine et la phénytoïne. Sur la base évaluations BASC, par les parents et les enseignants, de l'attention et de l'hyperactivité, les enfants de mères qui ont pris du valproate durant leur grossesse étaient à un risque significativement plus élevé pour un diagnostic de troubles déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH).

La probabilité accrue de difficulté avec le fonctionnement adaptatif et le TDAH à l'exposition de valproate fœtal devrait être communiquée aux femmes atteintes d'épilepsie qui ont besoin de médicaments anti-épileptiques. Enfin, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats dans des échantillons plus importants de l'étude prospective, d'examiner les risques potentiels associés à d'autres médicaments antiépileptiques, mieux définir les risques pour le nouveau-né qui sont associés aux AE pour le traitement des crises, et de comprendre les mécanismes sous-jacents des effets indésirables des AE sur le cerveau immature.

2013

E. Campbell et al.

[Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero.](#) Epilepsia, 54(1):165–171, 2013

Contexte et objectifs

L'utilisation de médicaments antiépileptiques pendant la grossesse est associée à des malformations congénitales et à des retards de développement. Des études antérieures ont suggéré que les femmes qui ont eu un enfant avec une malformation congénitale sont à risque accru d'avoir d'autres enfants atteints de malformations. Nous avons cherché à confirmer l'ampleur du risque dans une grande cohorte tirée du registre du Royaume-Uni « Epilepsie et la grossesse ».

Méthodes

Le registre du Royaume-Uni « Epilepsie et la grossesse » est un enregistrement observationnel prospectif d'étude et de suivi mis en place pour déterminer la sécurité relative de médicaments antiépileptiques pendant la grossesse. Nous avons extrait les données pour les femmes inscrites prospectivement avec plus d'une grossesse et calculés les risques de récurrence de malformations fœtales.

Principales conclusions

Les données étaient disponibles pour 1 534 grossesses de 719 mères. Pour les femmes dont le premier enfant avait une malformation congénitale il y avait un risque d'avoir un autre enfant avec une malformation congénitale de 16,8%, comparativement à 9,8% pour les femmes dont le premier enfant n'a pas eu une malformation (risque relatif 1,73, 95% intervalle de confiance [IC] de 1,01 à 2,96). Le risque de récurrence était de 50% pour les femmes qui avaient eu deux enfants précédents avec une malformation congénitale. Il y avait une tendance vers un risque plus élevé de malformations récurrentes dans les grossesses exposées au valproate (21,9%, le risque relatif de 1,47, IC 95% 0,68 à 3,20) et le topiramate (50%, le risque relatif de 4,50, IC à 95% 0,97- 20,82), mais pas pour les autres médicaments comme la carbamazépine et la lamotrigine. Les risques de récurrence étaient également plus élevés pour les femmes enceintes exposées à des régimes de polythérapie et de ceux dans lesquels la dose de traitement antiépileptique a été augmentée après la première grossesse.

Importance

Les femmes qui ont eu un enfant avec une malformation sont à risque accru d'avoir d'autres enfants atteints de malformations. Ceci est en accord avec les rapports précédents qui ont suggéré que les influences génétiques peuvent être l'un des facteurs déterminants du risque tératogène de médicaments antiépileptiques.

2013

BROMLEY RL, MAWER GE, BRIGGS M et al

[The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs.](#) J Neurol Neurosurg Psychiatry 84(6), 637-643.

Résumé

Le but de cette étude était de comparer la prévalence des troubles du développement neurologique diagnostiqués chez les enfants exposés in utero, à différents traitements antiépileptiques. Une cohorte prospective de femmes atteintes d'épilepsie et un groupe témoin de femmes sans l'épilepsie ont été recrutés dans les cliniques prénatales. Les enfants de cette cohorte ont été suivis longitudinalement jusqu'à 6 ans (n = 415).

Le diagnostic d'un trouble neurologique a été posé indépendamment de l'équipe de recherche. L'analyse de régression logistique multiple a révélé une augmentation du risque de troubles du développement neurologique chez les enfants exposés à la monothérapie par valproate de sodium (VPA) (6/50, 12,0%; ORa 6,05, IC 95% 1,65 à 24,53, p = 0,007) et chez ceux exposés à la polythérapie avec VPA de sodium (3/20, 15,0%; ORa 9,97, IC 95% 1,82 à 49,40, p = 0,005) par rapport aux enfants de contrôle (4/214; 1,87%). Les troubles du spectre autistique étaient le diagnostic le plus fréquent. Aucune augmentation significative n'a été observée chez les enfants exposés à la carbamazépine (1/50) ou la lamotrigine (2/30). Une accumulation de preuves démontre que les risques associés à l'exposition de valproate de sodium prénatale comprennent une augmentation de la prévalence des troubles du développement neurologique.

Si ces troubles sont discrets ou représentent la plus sévère forme d'un continuum de dysfonctionnement du développement neurologique ils nécessitent une enquête plus approfondie. La réplication et l'extension de cette recherche est nécessaire pour étudier le(s) mécanisme(s) qui sous-tend(ent) la relation.

Enfin, la probabilité accrue de troubles du développement neurologique doit être communiquée aux femmes pour qui le valproate de sodium est une option de traitement.

2013

Veiby G1, Daltveit AK, Schjølberg S, Stoltenberg C, Øyen AS, Vollset SE, Engelsen BA, Gilhus NE.

[Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study.](#) Epilepsia. 2013 Aug;54(8):1462-72. doi:

Les médicaments antiépileptiques peuvent causer des malformations congénitales. On connaît moins l'effet sur le développement dans la petite enfance et l'enfance. Le but de cette étude était d'examiner si l'exposition aux médicaments antiépileptiques pendant la grossesse a un effet sur le développement du jeune enfant.

Méthode

De mi-1999 à Décembre 2008, les enfants de mères recrutés à 13-17 semaines de grossesse ont été étudiés dans la cohorte d'étude prospective des enfants de mères Norvégiennes. Les informations sur l'issue des grossesses ont été obtenues à partir du Registre médical des naissances (108 264 enfants), et des mères sur le développement de leur enfant (développement moteur, du langage, des compétences sociales, et des traits autistiques) en utilisant des outils de dépistage normalisés à 18 mois (61 351 enfants) et 36 mois (44 147 enfants) d'âge. Le risque relatif d'effets indésirables chez les enfants en fonction de l'épilepsie maternelle ou paternelle avec et sans exposition prénatale à des médicaments antiépileptiques a été estimé par odds ratios (OR), en utilisant une régression logistique avec ajustement pour l'âge maternel, la parité, l'éducation, le tabagisme, la dépression / l'anxiété, la supplémentation en folates, et pour l'enfant les malformation congénitale ou un faible poids de naissance.

Principales conclusions

Un total de 333 enfants ont été exposés à des médicaments antiépileptiques in utero. À 18 mois, les enfants exposés avaient un risque accru de scores anormaux pour la motricité globale (7,1% vs 2,9%; OR 2.0, 95% intervalle de confiance [IC] 1.1-3.7) et des traits autistiques (3,5% vs 0,9%; OR 2.7, CI 01/01 au 06/07) par rapport aux enfants de parents sans épilepsie. À 36 mois, les enfants exposés avaient un risque accru anormal pour la motricité globale (7,5% vs 3,3%; OR 2,2, IC 1,1-4,2), les compétences de la langue (11,2% vs 4,8%; OR 2.1, CI 1.2- 3.6), et de traits autistiques (6,0% vs 1,5%; OR 3,4, IC de 1,6 à 7,0). Les enfants exposés aux drogues avaient aussi un risque augmenté de malformations congénitales (6,1% vs 2,9%; OR 2.1, IC 1,4-3,4), mais l'exclusion de malformations congénitales n'a pas affecté le risque d'évolution défavorable. Les enfants nés de femmes atteintes d'épilepsie qui ne consomment pas de drogues antiépileptiques n'avaient pas des risques accrus de même que les enfants de pères souffrant d'épilepsie.

Importance

L'exposition aux médicaments antiépileptiques pendant la grossesse est associée à une évolution défavorable à 18 et 36 mois d'âge, mesurée par des faibles scores dans les domaines clés du développement notés par les mères. L'exposition au valproate, à la lamotrigine, à la carbamazépine ou à plusieurs médicaments antiépileptiques ont été associés à une issue défavorable au sein de différents domaines de développement.

2014 MA Rebecca Bromley¹, Jennifer Weston², Naghme Adab, Janette Greenhalgh, Anna Sanniti, Andrew J McKay⁵, Catrin Tudur Smith, Anthony G Marson
[Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child](#)
 Editorial Group . Published Online: 30 OCT 2014

Contexte

Dans la plupart des cas, il est important que les femmes épileptiques continuent à prendre leur traitement pendant la grossesse. Toutefois, les recherches menées au cours des 25 dernières années ont montré que les enfants exposés in utero à ces médicaments risquaient davantage d'avoir une malformation congénitale ou de moins bien se développer.

Question de la revue

Cette revue visait à comprendre si l'exposition aux médicaments antiépileptiques pendant la grossesse est associée à une dégradation des niveaux de capacité pour des compétences telles que le QI, le langage ou la mémoire (développement neurologique).

Caractéristiques des études

La revue portait sur 28 études. Les participants étaient des femmes atteintes d'épilepsie prenant des médicaments antiépileptiques courants, comparées soit à des femmes non épileptiques, soit à des femmes épileptiques mais non traitées avec des antiépileptiques. Des comparaisons ont également été faites entre les enfants exposés in utero à différents antiépileptiques. Les preuves incluses dans cette revue sont à jour à la date de mai 2014.

Résultats

- Les preuves concernant les jeunes enfants exposés in utero à la carbamazépine étaient contradictoires, mais ce résultat s'explique probablement par des différences dans la manière dont ces études ont été conduites. Parmi les enfants plus âgés, ceux exposés à la carbamazépine n'avaient pas un moins bon QI que les enfants non exposés. Aucun lien n'a été trouvé entre la dose de carbamazépine et les capacités des enfants.

- Les enfants, jeunes et plus âgés, exposés in utero au valproate de sodium ont montré un moins bon développement cognitif que les enfants non exposés et que ceux exposés à d'autres médicaments antiépileptiques. Un lien entre la dose de valproate de sodium et les capacités des enfants a été trouvé dans six études, avec une association des doses plus élevées du médicament à un QI inférieur chez les enfants. Le niveau de cette différence était susceptible d'augmenter le risque d'atteindre un moins bon niveau d'éducation.

- Les enfants exposés in utero à la carbamazépine ne différaient pas dans leurs compétences des enfants exposés à la lamotrigine, mais ce dernier médicament n'a été examiné que dans très peu d'études. Il n'y avait pas non plus de différences entre les enfants exposés in utero à la phénytoïne et ceux exposés à la carbamazépine ou à la lamotrigine.

- Il n'y avait très peu de données sur les nouveaux médicaments tels que la lamotrigine, le lévétiracétam ou le topiramate.

Qualité des études

La qualité de la conception des études est variable. Les études les plus récentes tendent à être de meilleure qualité, ce qui suggère que leurs preuves sont plus fiables.

2014

Shallcross R1, Bromley RL, Cheyne CP, García-Fiñana M, Irwin B, Morrow J, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group; UK Epilepsy and Pregnancy Register.

[In utero exposure to levetiracetam vs valproate: development and language at 3 years of age.](#)

Neurology. 2014 Jan 21;82(3):213-21.

Objectif

Comparer le développement cognitif et langagier des enfants nés de femmes atteintes d'épilepsie (WWE) exposés in utero au levetiracetam (LEV) ou au valproate de sodium (VPA) et les enfants de contrôle nés de femmes sans l'épilepsie ne prenant pas de médicaments pendant la grossesse.

Méthodes

Les enfants, âgés entre 36 et 54 mois, ont été recrutés au Royaume-Uni et évalués en utilisant l'échelle de développement mental de Griffiths et l'échelle d'évaluation du langage de Reynell. Les informations démographiques et sur l'épilepsie maternelle ont également été collectées pour être utilisées dans l'étude statistique. Il s'agit d'une étude d'observation avec des chercheurs qui ne sont pas impliqués dans la gestion clinique des mères inscrites.

Résultats

Après contrôle des variables confondantes, les enfants exposés in utero à LEV (n = 53) ne diffèrent pas des enfants non exposés de contrôle (n = 131) sur toutes les échelles utilisées. Les enfants exposés au VPA (n = 44) in utero a marqué en moyenne 15,8 points en dessous des enfants exposés à LEV sur les mesures de la motricité globale (95% intervalle de confiance [IC] à -24,5 à -7,1, p <0,001), de 6,4 points ci-dessous sur les capacités de compréhension de la langue (95% CI de -11,0 à -1,8, p = 0,005), et de 9,5 points en dessous sur les capacités d'expression du langage (IC à 95% -14.7 à -4.4, p <0,001).

Conclusion

L'étude actuelle indique que les enfants exposés in utero au LEV étaient supérieures dans leur langue et le développement moteur en comparaison aux enfants exposés au VPA. Cette information devrait être utilisée par les professionnels de la santé et la femme avec épilepsie au moment de décider le choix du médicament antiépileptique des femmes.

2015

Wood AG, Nadebaum C, Anderson V, Reutens D, Barton S, O'Brien TJ, Vajda F.

[Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy](#). *Epilepsia*. 2015 Jul ; 56(7):1047-55.

Résumé

Objectifs

L'association entre les troubles du spectre autistique (TSA) et l'exposition prénatale aux anticonvulsivants est de plus en plus étudiée, mais, une évaluation en aveugle, complète, en utilisant un instrument validé pour l'autisme au sein d'une cohorte prospective bien caractérisée n'a pas été menée. Ainsi, les études existantes peuvent représenter une sous-estimation du risque réel. Ici, nous présentons une étude prospective de cohorte chez les enfants exposés à des anticonvulsivants pendant la grossesse, avec toutes les évaluations effectuées en aveugle par les examinateurs.

Méthodes

Les participants étaient 105 enfants australiens âgés de 6-8 ans qui ont été recrutés par l'intermédiaire du Registre Australien des grossesses de femmes sous médicaments antiépileptiques. L'épilepsie maternelle, la grossesse, et les données sur les antécédents médicaux ont été obtenues de façon prospective. L'autisme a été évalué en utilisant l'échelle d'évaluation de l'autisme infantile CARS (Childhood Autism Rating Scale).

Résultats

Onze enfants (10,5%) avaient élevé des scores CARS élevés. Deux ont été exposés au valproate en monothérapie (2/26; 7,7%), deux à la carbamazépine en monothérapie (2/34; 5,9%), et sept au valproate en polythérapie (7/15; 46,7%). L'analyse de régression linéaire a montré que la dose de valproate pendant la grossesse était un prédicteur important de scores CARS après contrôle des facteurs tels que polythérapie, dose moyenne de carbamazépine, utilisation de l'acide folique, convulsions pendant la grossesse, tabac et consommation de marijuana, quotient d'intelligence maternel (IQ), et statut socio-économique. Une supplémentation en acide folique au premier trimestre et la consommation de marijuana étaient également des prédicteurs significatifs de scores CARS.

Importance

Le facteur le plus important de l'association avec des traits autistiques était doses d'exposition plus élevées de valproate de sodium. L'utilisation du valproate chez les femmes qui peuvent devenir enceintes est maintenant généralement évitée; Cependant, les données sont insuffisantes en ce qui concerne le risque de TSA avec valproate à faible dose. Si ce risque ne dépasse pas avec d'autres médicaments antiépileptiques (AED) s'il peut permettre aux femmes souffrant d'épilepsie généralisée génétique à conserver le contrôle de la saisie optimale ainsi que de minimiser les dommages à leur enfant à naître.

2015

Torbjörn Tomson, Anthony Marson, Paul Boon, Maria Paola Canevini, Athanasios Covanis, Eija Gaily, Reetta Kälviäinen an Eugen Trinkla
Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential

Epilepsia. Volume 56, Issue 7, pages 1006–1019, July 2015

Ce document fournit des indications sur l'utilisation du valproate chez les filles et les femmes en âge de procréer à partir d'un groupe de travail conjoint de la Commission des Affaires européennes de la Ligue internationale contre l'épilepsie (CEA-LICE) et de l'Académie européenne de neurologie (EAN), qui suit les avertissements renforcés du Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et décentralisée procédures-humain (CMDh) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) et qui mettent en évidence le risque de malformations et de problèmes de développement chez les nourrissons qui sont exposés au valproate dans l'utérus.

Pour produire ces recommandations, le groupe de travail a examiné les risques tératogènes associés à l'utilisation du valproate et de traitement alternatifs, sur le contrôle des crises et des risques pour les patientes et le fœtus souffrant de crises, et sur l'efficacité du valproate et des traitements alternatifs dans le traitement des différentes épilepsies. Les recommandations du Groupe de travail sont les suivants:

(1) Si possible, le valproate de sodium doit être évitée chez les femmes en âge de procréer. (2) Le choix du traitement pour les filles et les femmes en âge de procréer devrait être fondée sur une décision partagée entre le clinicien et le patient, et le cas échéant, des représentants de la patiente. Les discussions devraient inclure une évaluation soigneuse du rapport bénéfice risque d'options de traitement raisonnables en fonction du type d'épilepsie du patient. (3) Pour les types de crises (ou l'épilepsie) où le valproate est le traitement le plus efficace, les risques et les avantages de valproate et d'autres alternatives thérapeutiques doivent être discutées. (4) Le valproate ne doit pas être prescrit comme traitement de première ligne pour l'épilepsie focale. (5) Le valproate peut être offert comme un traitement de première ligne pour les syndromes épileptiques où il est le traitement le plus efficace, y compris idiopathiques (génétiques) syndromes généralisés associés à des convulsions tonico-cloniques. (6) Le valproate peut être proposé comme un traitement de première ligne dans les situations où la grossesse est très peu probable. (7) Les femmes et les filles qui prennent du valproate nécessitent un suivi régulier pour réévaluer régulièrement le traitement le plus approprié.

2015

Kimford J Meador

Risks during pregnancy in women with epilepsy

www.thelancet.com Vol 386 November 7, 2015

Commentaires de l'article précédent

Depuis 2000, un grand nombre d'informations nouvelles sont devenues disponibles sur les résultats de la grossesse chez les femmes atteintes d'épilepsie. La plupart de ces informations a été liée à des risques de malformations congénitales majeures et de déficit cognitifs et comportemental chez les enfants de femmes atteintes d'épilepsie qui avait eu une exposition fœtale aux antiépileptiques.

Elles ont souligné les risques de malformations congénitales majeures, de troubles cognitifs, et de trouble du spectre autistique pour les enfants exposés in utero au valproate (9 · 3% à 1 an d'âge).

...

**ANNEXE 2 : CHRONOLOGIE DES DECISIONS
ADMINISTRATIVES RELATIVES AUX
PRINCIPALES SPECIALITES CONTENANT DU
VALPROATE DE SODIUM**

ANNEXE2

CHRONOLOGIE DES DECISIONS ADMINISTRATIVES RELATIVES AUX PRINCIPALES SPECIALITES CONTENANT DU VALPROATE DE SODIUM

Classe thérapeutique concernée	Date	Instance administrative	Objet	Contenu
Antiépileptiques	23/01/1967	Ministère de la Santé	Mise sur le marché d'Eurakene	Premier médicament commercialisé contenant du valproate de sodium, octroyée aux laboratoires Berthier
Antiépileptiques	20/11/1974	Ministère de la Santé	AMM octroyée aux laboratoires Berthier-Derol, Grenoble	- Les indications retenues sont : Épilepsies généralisées ou focalisées, troubles du caractère et de la personnalité liés à l'épilepsie - Il n'y pas d'effets secondaires signalés
Antiépileptiques	08/04/1976	Ministère de la Santé	Modification de l'AMM de Dépakine®	Ajout de l'indication « tics chez l'enfant »
Normothymiques / Antiépileptiques	10/01/1977	Ministère de la Santé	AMM de Dépamide® 300 mg	Aucun effet tératogène n'est signalé
Normothymiques / Antiépileptiques	22/07/1985	Ministère de la Santé	AMM de Dépakote® 500 mg	En cas de grossesse, réévaluer la balance bénéfice / risque
Antiépileptiques	10/10/1986	Ministère de la Santé	AMM de Dépakine®	Premier RCP de Dépakine® Mention du risque de <i>spina bifida</i> Les grossesses ne sont pas déconseillées
Antiépileptiques	19/05/1988	CTPV	Revue de littérature	Sur la base de deux publications, le CTPV relève des risques de Spina bifida et carence en zinc chez les enfants de mères traitées par Dépakine

Antiépileptiques	30/09/1988	CTPV	Cas marquant	Le CRPV de Strasbourg signale un cas de <i>spina bifida</i> et malformation crâno-faciale sous Dépakine®
Antiépileptiques	17/03/1989	CTPV	Cas marquant	Le CRPV de Toulouse signale un cas de malformation sous Dépakine®
Antiépileptiques	21/09/1989	CTPV	Cas marquant	Cinq cas de <i>spina bifida</i> sont relevés dans la littérature
Antiépileptiques	06/05/1990	CTPV	Cas marquant	Deux cas de malformations fœtales sont relevés dans la littérature
Antiépileptiques	20/05/1991	CTPV	Cas marquant	Le CRPV de Brest signale un cas de malformations (hypospadias et pied en valgus)
Antiépileptiques	23/01/1992	CTPV	Cas marquant	Le CRPV de Limoges signale un cas souffrance avec aberration chromosomique XYY, sous Dépakine et Lunetyl
Antiépileptiques	15/09/1994	CTPV	Cas marquant	Signal d'un cas de <i>spina bifida</i> , Point prévu sur l'adjonction d'acide folique par le CRPV de Tours
Antiépileptiques	27/09/1994	Agence du médicament	AMM de Dépakine®	L'AMM est transféré à Sanofi, suite à l'absorption des Laboratoires Labaz en 1993
Antiépileptiques	20/04/1995	CTPV	Cas marquant	Le CRPV de Nantes signale un cas malformation crâno-faciale chez un bébé de 8 mois, la mère était sous Trégrétol® et Dépakine®
Antiépileptiques	11/07/1995	CTPV	Cas marquant	Le CRPV de Paris Saint-Vincent-de-Paul signale trois cas cas, dont une mort subite et un dysmorphie faciale chez des nouveaux nés.
Antiépileptiques	25/09/1995	Agence du médicament	Modification du RCP et de la notice de Dépakine®	Erreur rédactionnelle dans le RCP : « conception » est remplacée par « contraception ». Renforcement des mises en garde dans la notice
Antiépileptiques	19/12/1996	CTPV	Point sur la supplémentation en acide folique	Le CTPV prévoit un groupe de travail réunissant la DGS, l'INSERM, et le groupe de travail « grossesse et

				allaitement ».
Antiépileptiques	28/04/1997	CTPV	Cas marquant	Le CRPV d'Angers signale un cas de polymalformation d'un nouveau-né, d'issue fatale, sous Dépakine® et Neurotin®
Antiépileptiques	07/08/1997	Agence du médicament	Modification du RCP de Dépakine®	La mention de cas de polymalformations et de dysmorphies faciales apparaît, ainsi que le conseil de privilégier la monothérapie à dose minimale.
Antiépileptiques	13/11/1997	CTPV	Cas marquant	Signal d'un cas de malformation cardiaque majeure chez un nouveau-né
Normothymiques / Antiépileptiques	10/09/1998	CTPV	Remarque du CRPV de Clermont-Ferrand	Alors que Depamide a pour métabolite l'acide valproïque, le CRPV relève que la rubrique « Grossesse » de son RCP est totalement différente de celle de Dépakine®.
Antiépileptiques	06/01/1999	Agence du médicament	Modification du RCP de Dépakine®	Changement de « polymalformations » par « anomalie des membres »
Antiépileptiques	16/11/1999	Agence du médicament	Examen d'une demande de modification de l'information de Sanofi	Sanofi demande de supprimer du RCP les termes « la réalité [et la fréquence de ces effets] » concernant les malformations, et la mention « sur la base d'une étude isolée », concernant la <i>spina bifida</i> .
Antiépileptiques	21/01/2000	AFSSAPS	Modification du RCP de Depakine®	Les modifications demandées par Sanofi, décrites ci-dessus sont approuvées
Antiépileptiques	03/02/2000	AFSSAPS	CR Réunion AFSSAPS	Réunion relative à la révision de la notice des antiépileptiques. Rien n'est indiqué concernant les risques tératogènes
Normothymiques	13/06/2000	AFSSAPS	Modification du RCP de Dépakote®	Suppression de l'indication « épilepsie » et « tics », et maintien de l'indication « traitement des épisodes maniaques chez les patients souffrant de troubles bipolaires en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium ». Cette modification est demandée par Sanofi le 22 février 2000. Elle est acceptée malgré un avis défavorable d'un groupe de travail de l'AFSSAPS sur

				la suppression des indications « épilepsie », au motif que le prescripteur doit rester « libre de son choix »
Antiépileptiques	29/06/2000	AFSSAPS	Modification de la notice de Dépakine®	Evocation d'une éventuelle adaptation du traitement et d'une surveillance particulière à mettre en place
Normothymiques	22/10/2001	AFSSAPS	Modification du RCP de Dépamide®	Limitation de l'indication au « traitement du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium <u>et</u> à la carbamazépine »
Antiépileptiques	06/03/2002	PhVWP	Signal de la Suède sur le risque tératogène propre au valproate	Sur la base de données suédoise et britannique, le risque malformatif du valproate de sodium apparaît 3 fois plus élevé que celui de la carbamazépine
Antiépileptiques	12/03/2002	CTPV	Revue de littérature	Le CRPV de Tours relève un article sur la crâniosténose de la métopique, effet probable de l'exposition intra-utérine à un traitement maternel par le valproate de sodium, à partir de deux cas-témoins
Normothymiques	14/05/2002	CTPV	Point sur la Dépakote® par le CRPV de Caen	Le médicament n'est effectivement commercialisé qu'en février 2001, malgré une AMM de 1985. Il n'y a pas de différence au plan pharmacodynamique avec Dépakine®. Une enquête officielle est ouverte sur les précautions d'emploi et le surdosage
Normothymiques	10/09/2002	CTPV	Cas marquant (non discuté en CTPV)	Un cas de polymalformations lié à l'usage de Dépamide® dans le traitement d'une psychose (hors AMM)
Antiépileptiques	02/10/2002	PhVWP	Communication d'un rapport Britannique sur la tératogénicité du valproate	Les retards de développement sont évoqués, bien que l'imputabilité au valproate de sodium, et la quantification de ceux-ci soient jugés difficiles.
Antiépileptiques	05/11/2002	CTPV	Cas marquant	Le CRPV de Limoges signale deux cas d'hypoglycémie néonatale. Demande d'inclure ce risque dans le RCP.
Antiépileptiques	01/05/2003	PhVWP	Rapport suédois sur la	Le rapport rappelle que les

			tératogénicité du valproate	malformations sont 3 fois plus fréquentes avec le valproate de sodium qu'avec la carbamazépine
Antiépileptiques	11/07/2003	PhVWP	Commentaires de la France sur le rapport britannique	Le France ne souligne pas le risque comparativement plus élevé du valproate de sodium
Antiépileptiques	01/09/2003	PhVWP	Compte-rendu de séance	Le PhVWP constate l'inutilité de l'acide folique. La Suède et le Royaume-Uni recommandent de ne prescrire le valproate de sodium aux femmes en âge de procréer qu'après épuisement des alternatives thérapeutiques.
Antiépileptiques	08/09/2003	AFSSAPS	Examen d'une demande de modification du RCP de Dépakine®	La modification mentionne les retards psychomoteurs, en notant leur rareté et la présence de facteurs de confusion. L'avis de l'AFSSAPS est négatif car ces constats sont jugés insuffisamment étayés. Le refus est notifié le 13/02/2004
Antiépileptiques	01/04/2004	PhVWP	Propositions d'un message commun (« <i>Key principles</i> »)	Les retards de développement ne sont pas mentionnés
Antiépileptiques	08/06/2004	CTPV	Cas marquant (non examiné en CTPV)	Le CRPV d'Amiens signale un cas de trigonocéphalie.
Antiépileptiques	02/07/2004	AFSSAPS	Modification de l'AMM de Dépakine®	Mention des risques propres au valproate de sodium : « tous AED confondus est supprimé ». Les risques de <i>spina bifida</i> sont réévalués de 1 « à 2% »
Antiépileptiques	06/07/2004	CTPV	Cas marquant	Le CRPV de Saint-Etienne signale deux cas de retards psychomoteurs chez deux frères, envoyé au GTG pour statuer
Antiépileptiques	20/10/2004	PhVWP	Signal des Pays-Bas sur les risques psychomoteurs	Le représentant des Pays-Bas signale une attention médiatique à l'issue d'un documentaire de la BBC du 14/10/2004 sur les risques psychomoteurs du valproate de sodium. La France doit examiner la question appuyée par le Royaume-Uni.
Antiépileptiques	17/11/2004	PhVWP	Rapport britannique sur les retards	Le sujet avait déjà été examiné par le

			de développement	Royaume-Uni, en interne, en 2000/2001, à partir d'une prépublication d'Adab, néanmoins jugée peu fiable. Le RCP britannique contient déjà une alerte. La firme avait été contactée pour présenter une modification déposée en 2003, par ailleurs refusée par la France La nouvelle étude d'Adab en 2004 présente des limitations, bien qu'on puisse désormais évoquer une accumulation de signaux sur le lien entre valproate de sodium et retards de développement
Normothymiques	04/01/2005	AFSSAPS/Groupe de travail « Grossesse et allaitement » (GTG)	Réunion portant sur les normothymiques et leurs risques comparés	Il est retenu de préférer la carbamazépine au valproate de sodium et au lithium.
Antiépileptiques	21/02/2005	AFSSAPS/GTG	Réunion portant sur les risques propres du valproate de sodium	Il est retenu de préférer la carbamazépine. Les retards de développement et les risques malformatifs sont liés au « risque propre » du valproate de sodium Toutefois, sur les retards de développement et l'autisme, les résultats des études sont « contradictoires ». En conséquence ils ne seront pas évoqués dans le RCP tant qu'un « groupe d'expert » n'aura pas examiné le sujet.
Antiépileptiques	05/04/2005	CTPV	Cas marquant (non présenté en CTPV)	Le CRPV Dijon signale un cas de retard psychomoteur, lié à la Dépakine® Cinq cas de retards de développement sont recensés dans la BNPV.
Antiépileptiques	10/05/2005	CTPV	Cas marquants	Le CRPV Saint-Etienne signale un cas de retards de développement avec dysmorphie faciale, et parle d'un « effet indésirable nouveau et grave » non mentionné dans le RCP. Le CRPV Grenoble rapporte un cas de littérature sur le risque malformatif propre au valproate de sodium. Le CRPV de Clermont-Ferrand rapporte

				un cas de polymalformations avec décès de l'enfant.
Antiépileptiques	21/06/2005	AFSSAPS/GTG	Examen du risque de retards de développement et d'autisme	Le groupe conclue : « à ce jour pour le valproate de sodium, il n'ya pas d'études disponibles, seuls des cas isolés ont été rapportés. Ces résultats sont suffisants pour constituer un signal d'alerte mais des études complémentaires sont nécessaires »
Antiépileptiques	00/07/2005	PhVWP	Transmission par la France de l'avis du groupe « Grossesse »	
Antiépileptiques	14/12/2005	PhVWP	Point sur la modification du RCP actée en 2004	La mention nouvelle de ces « <i>Key principles</i> » est que le valproate est l'antiépileptique le plus tératogène. Les retards de développement n'y sont pas mentionnés L'implémentation est « en cours » dans la plupart des pays, dont la Fance
Antiépileptiques	25/01/2006	AFSSAPS	Modification de l'AMM de Dépakine	Le RCP mentionne pour la première fois les retards de développement : pas de diminution du QI global mais légères diminutions des capacités verbales et une hausse du recours à l'orthophoniste, ainsi que le signalement de quelques cas d'autisme. La notice déconseille le médicament pour les femmes enceintes « sauf avis contraire de votre médecin »
Antiépileptiques	29/03/2006	HAS	Visa de la commission de la transparence	La HAS admet qu'au vue des données et de la récente réévaluation, le risque valproate est « nettement supérieur » à celui des autres thymorégulateurs et anticonvulsivants
Antiépileptiques	05/12/2006	CTPV	Cas marquant	Le CRPV de Dijon signale plusieurs cas de retards de développement associé ou non à des autismes, et relève 15 cas dans le BNPV. Il souligne faible connaissance des

				neurologues de ce risque Prévoit un groupe de travail sur l'information prescripteur
Normothymiques	12/06/2007	CTPV	Cas marquant	Le CRPV de Saint-Etienne signale un cas de retards de croissance sous Depamide®. Il renouvelle le constat d'un manque d'information des prescripteurs
Antiépileptiques	03/07/2007	CTPV	Cas marquant (non étudié en CTPV)	Le CRPV de Cochin signale trois cas de polymalformations sous Dépakine® et cas d'hypoglycémie néonatale
Normothymiques	16/04/2009	PhVWP	Procédure d'arbitrage en vertu de l'art. 31 de la directive 2001/83/CE	Procédure engagée par les Pays-Bas conduisant à une revue du rapport bénéfice / risque en psychiatrie
Normothymiques	07/09/2009	PhVWP	Rapport des Pays-Bas (rapporteur) dans le cadre de la procédure d'arbitrage	Les Pays-Bas n'ont pas approuvé l'indication du valproate de sodium en psychiatrie. Ils proposent de le réserver au traitement de la phase maniaque du troubles bipolaires en cas d'intolérance au lithium & aux antipsychotiques. Contrairement à la situation qui prévaut en épilepsie, le bénéfice / risque pourrait être négatif pour les femmes en âge de procréer.
Normothymiques	09/09/2009	PhVWP	Rapport de l'Allemagne (co-rapporteur) dans le cadre de la procédure d'arbitrage	L'Allemagne juge qu'il y a un rapport bénéfice / risque positif pour les épisodes maniaques et la prévention de la récurrence des troubles bipolaires. Toutefois le valproate de sodium ne doit pas être utilisé chez femmes envisageant une grossesse sauf en cas d'absence d'alternatives plus sûres.
Antiépileptiques	12/09/2009	AFSSAPS	Modification de la notice de Depakine®	
Normothymiques	14/09/2009	PhVWP	Commentaires de la France dans le cadre de la procédure d'arbitrage	Les risques liés à la grossesse ne sont pas évoqués
Normothymiques	17/09/2009	CHMP	Procédure d'arbitrage	On retient l'indication suivante : <i>"Treatment of manic episode in bipolar disorder when lithium is contraindicated"</i>

				<i>or not tolerated. The continuation of treatment after manic episode could be considered in patients who have responded to valproate for acute mania"</i> Le bénéfice / risque est jugé positif pour les femmes en âge de procréer.
Antiépileptiques	08/06/2010	AFSSAPS	Modification du RCP et de la notice de Dépakine®	Le RCP élargit les occurrences des cas d'autisme La notice décrit pour la première fois les risques.
	00/06/2010	HAS	Commission de la transparence	SMR jugé positif Dossier sommaire : aucune modification du 4.6 n'est relevée depuis 2004 ; mentionne qu'aucun effet indésirable nouveau et grave n'est signalé depuis 2004 Pour mémoire le premier avis de la commission de la transparence a eu lieu en 1988 sur ce principe actif
Antiépileptiques	21/06/2010	PhVWP	Signal des Pays-Bas	Ce signal attire l'attention sur l'article de Jentik de 2010 qui documente des risques de malformations du valproate de sodium 2 à 12 fois supérieurs ceux des autres antiépileptiques. Demande à connaître l'état de l'information dans le RCP des autres États membres.
Normothymiques	26/08/2010	Commission européenne	Décision sur le valproate de sodium en cas troubles bipolaires	Pour les femmes en âge de procréer, il convient ne pas prendre ce médicament sauf en cas d'absences d'alternatives
Antiépileptiques	20/09/2010	PhVWP	État de l'information figurant aux RCP	20 États membres ont répondu. Aucune action réglementaire au plan européen n'est alors jugée nécessaire.
Antiépileptiques / Normothymiques	08/11/2010	PhVWP	Réflexion sur l'harmonisation européenne des RCP	Un groupe de travail réunit la Pologne, les Pays-Bas, l'Allemagne, La Suède, l'Irlande, la France et le Royaume-Uni sur cette question.

Antiépileptiques / Normothymiques	11/03/2011	PhVWP	Réflexion sur l'harmonisation européenne des RCP	Proposition d'aligner les informations concernant l'épilepsie et troubles bipolaires
Antiépileptiques / Normothymiques	19/09/2011	PhVWP	Signal du Danemark	Le Danemark signale une annonce de la FDA du 30 juin 2011 relative aux retards de développement Il propose une revue de littérature à l'horizon novembre 2011
Antiépileptiques	15/11/2011	AFSSAPS	Modification dde l'AMM	Les mises en garde sont renforcées. Dans le RCP est noté le fait que « ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sauf en cas de réelle nécessité »
Antiépileptiques / Normothymiques	15/01/2012	PhVWP	Revue de littérature du Danemark	<i>In conclusion, the proportion of valproate-exposed children with delayed development (measured as IQ score below 84 or -1 SD) was in the range of 29-40 %</i> La revue de littérature relève l'existence d'un effet-dose
Antiépileptiques / Normothymiques	06/03/2012	PhVWP	Discussion de la revue de littérature du Danemark	Le PhVWP reconnaît que des preuves fortes de retards de développement sont imputables au valproate de sodium, comparé aux autres antiépileptiques. La majorité des prescriptions seraient en psychiatrie. Une liste de questions complémentaires (LoQ, <i>List of questions</i>) est adressée à Sanofi.
Antiépileptiques / Normothymiques	08/03/2012	AFSSAPS / GTG	Discussion sur le RCP	Le GTG propose de mentionner qu'il n'y a pas de dose (en dessous de 1000mg/j) qui garantisse l'innocuité du valproate de sodium. Il note également que l'efficacité de Dépamide dans le traitement des accès maniaques des troubles bipolaires n'est pas démontrée.
Antiépileptiques / Normothymiques	20/04/2012	PhVWP	LoQ adressée à Sanofi	Le PhVWP demande à Sanofi de juger de l'opportunité d'une modification de

				l'information et de proposer une nouvelle rédaction
Antiépileptiques / Normothymiques	01/05/2012	PhVWP	LoQ adressé aux États membres	Communication des RCP du valproate de sodium.
Antiépileptiques / Normothymiques	01/07/2012	PhVWP	Réponses des États membres	18 agences répondent. L'information n'est pas harmonisée.
Antiépileptiques	23/01/2013	Média	Dépêche AFP sur Marine Martin, présidente de l'APESAC	
Antiépileptiques	29/01/2013	Média	Question écrite au Gouvernement sur Dépakine®	
Antiépileptiques / Normothymiques	15/02/2013	PRAC	Question de l'ANSM	L'ANSM relance l'EMA pour connaître les suites données aux discussions de juillet 2012 sur les retards de développement
Antiépileptiques / Normothymiques	28/02/2013	PRAC	Le Danemark envoie un signal de pharmacovigilance	
Antiépileptiques / Normothymiques	11/03/2013	PRAC	La question du valproate de sodium repoussé à avril	
Antiépileptiques / Normothymiques	06/05/2013	PRAC	L'ANSM informe le Danemark de la contre-indication de l'utilisation du valproate de sodium pour la migraine par la FDA	
Antiépileptiques / Normothymiques	15/05/2013	PRAC	La question du valproate de sodium est repoussée à juillet / septembre	
Antiépileptiques	26/06/2013	ANSM	Modification du RCP de Dépakine®	Renforcement des mises en garde
Antiépileptiques / Normothymiques	03/09/2013	PRAC	Relance de l'ANSM	La procédure sera enclenchée par le Royaume-Uni. La France évoque une attention médiatique et un manque de réactivité de l'agence européenne.
Antiépileptiques / Normothymiques	10/10/2013	CMDH	Début de l'arbitrage européen à la demande des Britanniques (co-rapporteur de la procédure)	Le progrès des connaissances scientifiques concernant les retards de développement et les troubles du spectre de l'autisme justifient officiellement le lancement de l'arbitrage. La recommandation du PRAC au CMDH est prévue en avril 2014
Antiépileptiques / Normothymiques	04/03/2013	PRAC	Examen du rapport des titulaires d'AMM par UK	2412 cas d'exposition de femmes enceintes sont signalés dans la base de

				Sanofi. Sanofi considère, dans sa réponse à la question 4.c. qu'aucune mesure de minimisation du risque y.c. sur l'information n'est nécessaire
Antiépileptiques / Normothymiques	05/03/2013	PRAC	Rapport des Pays-Bas (rapporteur de la procédure)	Le rapport questionne la possibilité du « switch », conseille l'utilisation du lithium voire de la carbamazépine pour les troubles bipolaires, et suggère de renforcer l'information des patientes
Antiépileptiques	05/03/2013	ANSM / GTG	Discussion sur les formes de valproate de sodium à libération prolongée	Les formes à libération prolongée sont jugées inutiles. La baisse du QI verbal est, par ailleurs, encore jugée « légère » à cette date.
Antiépileptiques / Normothymiques	11/03/2013	ANSM / GTG	Discussion sur les débats du PRAC	Le valproate de sodium est considéré le plus tératogène des antiépileptiques et des thymorégulateurs. Un « solide faisceau d'arguments » permet de lui imputer les risques de retards de développement et de troubles du spectre de l'autisme. Il existe une niche de patientes uniquement réceptives au valproate de sodium pour l'épilepsie généralisée. Un changement pour l'épilepsie partielle paraît possible, de même que pour les troubles bipolaires « sauf cas très exceptionnel ». Le GTG constate en outre un manque d'information des prescripteurs
Antiépileptiques / Normothymiques	27/06/2014	PRAC	Audition des associations de patients	Les associations soulignent le manque d'information des patientes, y compris de la part des prescripteurs. Les associations formulent leur accord sur mesures de minimisation du risque, notamment l'idée d'un formulaire de consentement.
Antiépileptiques / Normothymiques	03/07/2014	PRAC	Rapport britannique et commentaires de la France sur le	La position britannique est celle d'un rapport bénéfice / risque négatif pour l'épilepsie partielle. Le groupe d'expert (SAG –scientific advisory group) sera

				consulté pour restreindre l'indication, le cas échéant à l'épilepsie généralisée Le bénéfice / risque est positif pour les troubles bipolaires, mais seulement en cas d'essai et d'échec des alternatives thérapeutiques. La position de la France est globalement alignée. Le SAG devrait se prononcer sur la question de l'épilepsie partielle, et également sur l'existence d'une niche de patientes bipolaires uniquement réceptives au valproate de sodium.
Antiépileptiques / Normothymiques	26/10/2014	PRAC / SAG	<i>Scientific advisory group</i>	Le SAG, qui ne contient aucun psychiatre, se prononce davantage sur les questions neurologiques que sur la psychiatrie. La question d'une niche de patientes bipolaires uniquement réceptives au valproate de sodium n'est pas tranchée.
Antiépileptiques / Normothymiques	10/10/2014	PRAC	Recommandation du PRAC	Le PRAC adopte par consensus un durcissement des conditions d'utilisation du valproate de sodium pour les patientes.
Antiépileptiques / Normothymiques	17/11/2014	CMDH	Validation par consensus des recommandations du PRAC	
Antiépileptiques / Normothymiques	17/04/2015	ANSM	Modification du RCP et de la notice	

ANNEXE 3 : TABLEAU COMPARATIF DE L'EVOLUTION DES RCP ET NOTICES

DEPAKINE®

	10 octobre 1986	25/09/1995	7 Aout 1997
Section 4.6	1- Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques :	1 – Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques:	1- Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques :
GROSSESSE	Tous épileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3 pour cent environ) de la population générale, bien qu'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement établie. Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardio-vasculaires. L'interruption brutale du traitement anti-épileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au fœtus.	Tous antiépileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3 pour cent environ) de la population générale, bien que l'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement établie. Les malformations le plus souvent rencontrées sont de fentes labiales et des malformations cardio-vasculaires. L'interruption brutale du traitement antiépileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au fœtus.	Tous épileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3 pour cent environ) de la population générale, bien qu'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement établie. Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardio-vasculaires. L'interruption brutale du traitement anti-épileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au fœtus.
	2- Risque lié à la Dépakine :	2- Risque lié au valproate:	2- Risque lié au valproate :
	Chez l'animal : l'expérimentation met en évidence un effet tératogène chez la souris, le rat et le lapin.	- Chez l'animal: l'expérimentation met en évidence un effet tératogène chez la souris, le rat, le lapin.	- Chez l'animal: l'expérimentation met en évidence un effet tératogène chez la souris, le rat, le lapin.
	Chez l'homme : le risque global de malformation lors de l'administration au premier trimestre, n'est pas	- Chez l'homme: le risque global de malformation lors de l'administration au premier trimestre, n'est pas	- Chez l'homme: le risque global de malformation lors de l'administration au premier trimestre, n'est pas

	supérieur à celui des autres antiépileptiques. Cependant sur la base d'une étude isolée, Dépakine semble induire préférentiellement des anomalies de fermeture du tube neural : myéloméningocèle, spinabifida, ... malformations dont le diagnostic anténatal est possible. La fréquence de cet effet est de l'ordre de 1 pour cent. 3- Compte tenu de ces données : - chez une femme épileptique traitée par Dépakine, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception. - si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antiépileptique. - pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par Dépakine ne doit pas être interrompu. Toutefois, une surveillance anténatale spécialisée doit être mise en route pour déceler l'éventuelle survenue d'une anomalie de fermeture du tube neural.	supérieur à celui des autres antiépileptiques. Cependant, sur la base d'une étude isolée, le valproate de sodium semble induire préférentiellement des anomalies de fermeture du tube neural : myéloméningocèle, spinabifida,... malformations dont le diagnostic anténatal est possible. La fréquence de cet effet est de l'ordre de 1 pour cent. 3 – Compte-tenu de ces données: - chez une femme épileptique traitée par le valproate de sodium, il ne semble pas légitime de déconseiller une contraception. - si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antiépileptique. - pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par le valproate de sodium ne doit pas être interrompu. Toutefois, une surveillance anténatale spécialisée doit être mise en route pour déceler l'éventuelle survenue d'une anomalie de fermeture du tube neural.	supérieur à celui des autres antiépileptiques. Quelques cas de polymalformations et de dysmorphies faciales ont été rapportés. La réalité et la fréquence de ces effets ne sont pas clairement établies à l'heure actuelle. Cependant, sur la base d'une étude isolée, le valproate de sodium semble induire préférentiellement des anomalies de fermeture du tube neural: myéloméningocèle, spinabifida, etc, malformations dont le diagnostic anténatal est possible. La fréquence de cet effet est de l'ordre de 1 pour cent. 3- Compte tenu de ces données : - chez une femme épileptique traitée par le valproate de sodium, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception. - si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antiépileptique. - pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par le valproate de sodium ne doit pas être interrompu ; la monothérapie est souhaitable ; il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace et de la répartir en plusieurs prises. Toutefois, une surveillance anténatale spécialisée doit être mise en route pour déceler l'éventuelle survenue d'une anomalie de fermeture du tube neural.

Section 4.6 GROSSESSE Nouveau-né		4- Chez le nouveau né Les antiépileptiques ont pu provoquer un syndrome hémorragique chez le nouveau-né. Contrairement au phénobarbital et aux inducteurs enzymatiques, ce syndrome hémorragique, dans le cas du valproate de sodium, n'est probablement pas lié à un déficit en vitamine K. Pratiquer une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (temps de céphaline activée: TCA) avant l'accouchement chez la mère. Des résultats normaux chez la mère ne permettent pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Eviter, dans la mesure du possible, un accouchement traumatique. Pratiquer à la naissance un dosage du fibrinogène, un temps de coagulation (TCA), une numération plaquettaire chez le nouveau-né.	4- Chez le nouveau né Les antiépileptiques ont pu provoquer un syndrome hémorragique chez le nouveau né. Contrairement au phénobarbital et aux inducteurs enzymatiques, ce syndrome hémorragique, dans le cas du valproate de sodium, n'est probablement pas lié à un déficit en vitamine K. Pratiquer une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (temps de céphaline activée : TCA) avant l'accouchement chez la mère. Des résultats normaux chez la mère ne permettent pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau né. Un accouchement traumatique peut majorer le risque hémorragique. Pratiquer à la naissance un dosage du fibrinogène, un temps de coagulation (TCA), une numération plaquettaire chez le nouveau né.
NOTICE	Précautions d'emploi : Prévenir votre médecin si vous êtes enceinte	GROSSESSE - ALLAITEMENT CONSULTER RAPIDEMENT VOTRE MEDECIN en cas de grossesse ou de désir de grossesse. Votre médecin jugera de l'utilité de poursuivre le traitement. CONSULTER VOTRE MEDECIN en cas d'allaitement ou de désir d'allaitement.	GROSSESSE – ALLAITEMENT CONSULTER RAPIDEMENT VOTRE MEDECIN en cas de grossesse ou de désir de grossesse. Votre médecin jugera de l'utilité de poursuivre le traitement. CONSULTER VOTRE MEDECIN en cas d'allaitement ou de désir d'allaitement.

	06 janvier 1999	21/01/2000	29/06/2000
Section 4.6 GROSSESSE	1- Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques : Tous antiépileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3 pour cent environ) de la population générale, bien que l'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement établie. Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardio vasculaires. L'interruption brutale du traitement antiépileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au fœtus. 2- Risque lié au valproate : Chez l'animal : l'expérimentation met en évidence un effet tératogène chez la souris, le rat, le lapin. Chez l'homme : le risque global de malformation lors de l'administration au premier trimestre, n'est pas supérieur à celui des autres antiépileptiques. Quelques cas de dysmorphies faciales et d'anomalies des membres ont été rapportés. La réalité et la fréquence de ces effets ne sont pas clairement établies à l'heure actuelle. Cependant, sur la base d'une étude isolée, le valproate de sodium semble induire	1- Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques : Tous antiépileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3 pour cent environ) de la population générale, bien que l'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement établie. Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardiovasculaires. L'interruption brutale du traitement antiépileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au fœtus. 2- Risque lié au valproate : Chez l'animal : l'expérimentation met en évidence un effet tératogène chez la souris, le rat, le lapin. Chez l'homme : le risque global de malformation lors de l'administration au premier trimestre, n'est pas supérieur à celui des autres antiépileptiques. Cependant, le valproate de sodium semble induire préférentiellement des anomalies de fermeture du tube neural : myéloméningocèle, spinabifida etc, malformations dont le diagnostic anténatal est possible. La fréquence de cet effet est de l'ordre de 1 pour	1- Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques : Tous antiépileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3 pour cent environ) de la population générale, bien que l'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement établie. Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardio vasculaires. L'interruption brutale du traitement antiépileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au fœtus. 2- Risque lié au valproate : Chez l'animal : l'expérimentation met en évidence un effet tératogène chez la souris, le rat, le lapin. Chez l'homme : le risque global de malformation lors de l'administration au premier trimestre, n'est pas supérieur à celui des autres antiépileptiques. Cependant, le valproate de sodium semble induire préférentiellement des anomalies de fermeture du tube neural : myéloméningocèle, spinabifida etc, malformations dont le diagnostic anténatal est possible. La fréquence de cet effet est de l'ordre de 1 pour

	préférentiellement des anomalies de fermeture du tube neural : myéloméningocèle, spinabifida etc, malformations dont le diagnostic anténatal est possible. La fréquence de cet effet est de l'ordre de 1 pour cent. 3 Compte tenu de ces données : - chez une femme épileptique traitée par le valproate de sodium, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception. - si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antiépileptique. - pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par le valproate de sodium ne doit pas être interrompu ; la monothérapie est souhaitable ; il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace et de la répartir en plusieurs prises. Toutefois, une surveillance anténatale spécialisée doit être mise en route pour déceler l'éventuelle survenue d'une anomalie de fermeture du tube neural.	cent. Quelques cas de dysmorphies faciales et d'anomalies des membres ont été rapportés. La fréquence de ces effets n'est pas clairement établie à l'heure actuelle. 3 - Compte-tenu de ces données : - chez une femme épileptique traitée par le valproate de sodium, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception. - si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antiépileptique. - pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par le valproate de sodium ne doit pas être interrompu ; la monothérapie est souhaitable ; il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace et de la répartir en plusieurs prises. Toutefois, une surveillance anténatale spécialisée doit être mise en route pour déceler l'éventuelle survenue d'une anomalie de fermeture du tube neural.	cent. Quelques cas de dysmorphies faciales et d'anomalies des membres ont été rapportés. La fréquence de ces effets n'est pas clairement établie à l'heure actuelle. 3 - Compte-tenu de ces données : - chez une femme épileptique traitée par le valproate de sodium, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception. - si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antiépileptique. - pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par le valproate de sodium ne doit pas être interrompu ; la monothérapie est souhaitable ; il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace et de la répartir en plusieurs prises. Toutefois, une surveillance anténatale spécialisée doit être mise en route pour déceler l'éventuelle survenue d'une anomalie de fermeture du tube neural.
Section 4.6 GROSSESSE Nouveau- né	4- Chez le nouveau né Les antiépileptiques ont pu provoquer un syndrome hémorragique chez le nouveau né. Contrairement au phénobarbital et aux inducteurs enzymatiques, ce syndrome hémorragique, dans le cas du valproate de sodium, n'est probablement pas lié à un déficit en vitamine K.	4 - Chez le nouveau né Les antiépileptiques ont pu provoquer un syndrome hémorragique chez le nouveau né. Contrairement au phénobarbital et aux inducteurs enzymatiques, ce syndrome hémorragique, dans le cas du valproate de sodium, n'est probablement pas lié à un déficit en vitamine K.	4 - Chez le nouveau né Les antiépileptiques ont pu provoquer un syndrome hémorragique chez le nouveau né. Contrairement au phénobarbital et aux inducteurs enzymatiques, ce syndrome hémorragique, dans le cas du valproate de sodium, n'est probablement pas lié à un déficit en vitamine K.

	Pratiquer une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (temps de céphaline activée : TCA) avant l'accouchement chez la mère. Des résultats normaux chez la mère ne permettent pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau né. Un accouchement traumatique peut majorer le risque hémorragique. Pratiquer à la naissance un dosage du fibrinogène, un temps de coagulation (TCA), une numération plaquettaire chez le nouveau né.	Pratiquer une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (temps de céphaline activée : TCA) avant l'accouchement chez la mère. Des résultats normaux chez la mère ne permettent pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau né. Un accouchement traumatique peut majorer le risque hémorragique. Pratiquer à la naissance un dosage du fibrinogène, un temps de coagulation (TCA), une numération plaquettaire chez le nouveau né.	Pratiquer une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (temps de céphaline activée : TCA) avant l'accouchement chez la mère. Des résultats normaux chez la mère ne permettent pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau né. Un accouchement traumatique peut majorer le risque hémorragique. Pratiquer à la naissance un dosage du fibrinogène, un temps de coagulation (TCA), une numération plaquettaire chez le nouveau né.
NOTICE	GROSSESSE – ALLAITEMENT CONSULTER RAPIDEMENT VOTRE MEDECIN en cas de grossesse ou de désir de grossesse. Votre médecin jugera de l'utilité de poursuivre le traitement. CONSULTER VOTRE MEDECIN en cas d'allaitement ou de désir d'allaitement.	GROSSESSE - ALLAITEMENT Consultez rapidement votre médecin en cas de grossesse ou de désir de grossesse. Votre médecin jugera de l'utilité de poursuivre le traitement. Consultez rapidement votre médecin en cas d'allaitement ou de désir d'allaitement.	GROSSESSE – ALLAITEMENT En cas de grossesse ou de désir de grossesse, prévenez votre médecin. En effet, votre traitement devra éventuellement être adapté et une surveillance particulière devra être mise en route. Au moment de la naissance, une surveillance attentive du nouveau-né sera nécessaire. Prévenez votre médecin de la prise de ce médicament si vous désirez allaiter.

	02/07/2004	25/01/2006	12/10/2009
Section 4.6 GROSSESSE	1 - Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques : Tous antiépileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3 pour cent environ) de la population générale. Bien que l'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement établie. Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardio-vasculaires. Cependant, l'interruption brutale du traitement antiépileptique doit être évitée car elle expose la patiente à la survenue de crises qui pourraient avoir des conséquences préjudiciables tant pour la mère que pour le fœtus. 2- Risque malformatif lié au valproate : Chez l'animal : l'expérimentation met en évidence un effet tératogène chez la souris, le rat, le lapin. Dans l'espèce humaine, le valproate semble induire préférentiellement des anomalies de fermeture du tube neural : myéloméningocèle, spinabifida, etc, malformations dont le diagnostic anténatal est possible. La fréquence de cet effet est de l'ordre de 1 à 2 pour	Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de valproate de sodium est déconseillée tout au long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace. Dans l'espèce humaine, le valproate de sodium entraîne un risque de malformations 3 à 4 fois supérieur à celui de la population générale qui est de 3%. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3%), des dysmorphies faciales, des fentes faciales, des crâniosténoses, des malformations cardiaques, des malformations rénales et urogénitales et des malformations de membres. Des posologies supérieures à 1000 mg/j et l'association avec d'autres anticonvulsivants sont des facteurs de risque importants dans l'apparition de ces malformations. Les données épidémiologiques actuelles n'ont pas mis en évidence de diminution du quotient intellectuel global chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. Cependant, une légère diminution des capacités verbales et/ou une augmentation de la fréquence du recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire ont été décrites chez ces enfants. Par ailleurs, quelques cas isolés d'autisme et de troubles apparentés ont été rapportés chez les enfants exposés in utero au	Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de valproate de sodium est déconseillée tout au long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace. Dans l'espèce humaine, le valproate de sodium entraîne un risque de malformations 3 à 4 fois supérieur à celui de la population générale qui est de 3%. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3%), des dysmorphies faciales, des fentes faciales, des crâniosténoses, des malformations cardiaques, des malformations rénales et urogénitales et des malformations de membres. Des posologies supérieures à 1000 mg/j et l'association avec d'autres anticonvulsivants sont des facteurs de risque importants dans l'apparition de ces malformations. Les données épidémiologiques actuelles n'ont pas mis en évidence de diminution du quotient intellectuel global chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. Cependant, une légère diminution des capacités verbales et/ou une augmentation de la fréquence du recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire ont été décrites chez ces enfants. Par ailleurs, quelques cas isolés d'autisme et de troubles apparentés ont été rapportés chez les enfants exposés in utero au

	cent. Quelques cas de dysmorphies faciales et d'anomalies des membres (en particulier réductionnelles) ont été rapportés. La fréquence de ces effets n'est pas clairement établie à l'heure actuelle. En conséquence: - Chez une femme épileptique traitée par le valproate, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception. - Si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antiépileptique. - Pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par le valproate ne doit pas être interrompu ; la monothérapie est souhaitable ; il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace et de la répartir en plusieurs prises. La prévention par l'acide folique des anomalies du tube neural, chez les femmes épileptiques enceintes traitées par le valproate, n'est pas étayée à ce jour. Pour cette raison, la surveillance anténatale du tube neural en cas d'exposition au cours du premier mois de grossesse doit être effectuée de même façon, que la patiente ait reçu, ou non, de l'acide folique.	valproate de sodium. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer l'ensemble de ces résultats. Si une grossesse est envisagée : Toutes les mesures seront mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse. Si le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative) : Il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace et de privilégier des formes à libération prolongée, ou à défaut de la répartir en plusieurs prises afin d'éviter les pics plasmatiques d'acide valproïque. L'efficacité d'une supplémentation en acide folique n'est pas étayée à ce jour chez les femmes exposées au valproate de sodium en cours de grossesse. Toutefois compte tenu de son effet bénéfique dans d'autres situations, celle-ci peut être proposée à la posologie de 5 mg/j, 1 mois avant et 2 mois après la conception. Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique. Pendant la grossesse : Si un traitement par le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative), il conviendrait d'administrer la posologie minimale efficace en évitant si possible les posologies supérieures à 1000 mg/j. Le dépistage des malformations sera identique que la	valproate de sodium. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer l'ensemble de ces résultats. Si une grossesse est envisagée : Toutes les mesures seront mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse. Si le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative) : Il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace et de privilégier des formes à libération prolongée, ou à défaut de la répartir en plusieurs prises afin d'éviter les pics plasmatiques d'acide valproïque. L'efficacité d'une supplémentation en acide folique n'est pas étayée à ce jour chez les femmes exposées au valproate de sodium en cours de grossesse. Toutefois compte tenu de son effet bénéfique dans d'autres situations, celle-ci peut être proposée à la posologie de 5 mg/j, 1 mois avant et 2 mois après la conception. Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique. Pendant la grossesse : Si un traitement par le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative), il conviendrait d'administrer la posologie minimale efficace en évitant si possible les posologies supérieures à 1000 mg/j. Le dépistage des malformations sera identique que la

		patiente ait reçu ou non de l'acide folique.	patiente ait reçu ou non de l'acide folique.
Section 4.6 GROSSESSE Nouveau né	3 Chez le nouveau né : Ce médicament peut provoquer un syndrome hémorragique chez le nouveau-né. Ce syndrome hémorragique, dans le cas du valproate n'est probablement pas lié à un déficit en vitamine K. Pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (temps de céphaline activée: TCA) avant l'accouchement chez la mère. Des résultats normaux chez la mère ne permettent pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né, aussi à la naissance un bilan comprenant au minimum une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène, un temps de coagulation (TCA) doivent être pratiqués. Un accouchement traumatique peut majorer le risque hémorragique.	Avant l'accouchement : Pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage de fibrinogène et un temps de coagulation (Temps de Céphaline Activée : TCA) chez la mère avant l'accouchement. Chez le nouveau né : Ce médicament peut provoquer un syndrome hémorragique qui n'est- pas lié à un déficit en vitamine K. Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Aussi à la naissance un bilan comprenant au minimum une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (TCA) sera pratiqué chez le nouveau-né. Par ailleurs, des hypoglycémies ont été signalées dans la première semaine de vie.	Avant l'accouchement : Pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage de fibrinogène et un temps de coagulation (Temps de Céphaline Activée : TCA) chez la mère avant l'accouchement. Chez le nouveau né : Ce médicament peut provoquer un syndrome hémorragique qui n'est pas lié à un déficit en vitamine K. Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Aussi à la naissance un bilan comprenant au minimum une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (TCA) sera pratiqué chez le nouveau-né. Par ailleurs, des hypoglycémies ont été signalées dans la première semaine de vie.
NOTICE	GROSSESSE – ALLAITEMENT En cas de désir de grossesse, prévenez votre médecin, une surveillance particulière devra être mise-en place. En cas de grossesse, votre traitement devra éventuellement être adapté. Il est important de ne pas arrêter le traitement car il existe un risque de réapparition de crises pouvant avoir des conséquences pour vous ou votre enfant.	Mises en garde spéciales En début de traitement, le médecin s'assurera que vous n'êtes pas enceinte et vous prescrira si besoin une méthode de contraception (cf rubrique Grossesse et allaitement). Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement Grossesse L'utilisation de ce médicament est déconseillée, sauf	Mises en garde spéciales En début de traitement, le médecin s'assurera que vous n'êtes pas enceinte et vous prescrira si besoin une méthode de contraception (cf rubrique Grossesse et allaitement). Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement Grossesse L'utilisation de ce médicament est déconseillée tout

	Au moment de la naissance, une surveillance attentive du nouveau-né sera nécessaire. Prévenez votre médecin de la prise de ce médicament si vous désirez allaiter.	avis contraire de votre médecin, pendant la grossesse. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez rapidement votre médecin lui seul pourrait adapter le traitement à votre état. D'une façon générale, il convient, au cours de la grossesse et de l'allaitement, de toujours demander l'avis à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre un médicament. Allaitement En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est déconseillé. D'une façon générale, il convient, au cours de la grossesse et de l'allaitement, de toujours demander l'avis à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre un médicament.	au long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace- Prévenez votre médecin de votre désir de grossesse avant d'interrompre votre contraception, afin qu'il puisse éventuellement adapter le traitement et programmer une surveillance particulière de votre grossesse. De même, prévenez immédiatement votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte. Dans tous les cas, vous ne devez pas interrompre votre traitement antiépileptique de vous-même sans l'accord de votre médecin car il existe un risque de réapparition des crises pouvant avoir des conséquences néfastes pour vous et votre enfant. Allaitement En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est déconseillé. Demandez l'avis à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ~~un~~ tout médicament.

08/06/2010		15/11/2011	26/06/2013
Section 4.6 GROSSESSE Malformatif Dvlpt	Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de valproate de sodium est déconseillée tout au long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace. Dans l'espèce humaine, le valproate de sodium entraîne un risque de malformations 3 à 4 fois supérieur à celui de la population générale qui est de 3%. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3%), des dysmorphies faciales, des fentes faciales, des crâniosténoses, des malformations cardiaques, des malformations rénales et urogénitales et des malformations de membres. Des posologies supérieures à 1000 mg/j et l'association avec d'autres anticonvulsivants sont des facteurs de risque importants dans l'apparition de ces malformations. Les données épidémiologiques actuelles n'ont pas mis en évidence de diminution du quotient intellectuel global chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. Cependant, une légère diminution des capacités verbales et/ou une augmentation de la fréquence du recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire ont été décrites chez ces enfants. Une augmentation de la fréquence des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) a	Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sauf en cas de réelle nécessité (ex : en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Dans l'espèce humaine, le valproate de sodium entraîne un risque de malformations 3 à 4 fois supérieur à celui de la population générale qui est de 3%. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3%), des dysmorphies faciales, des fentes faciales, des crâniosténoses, des malformations cardiaques, des malformations rénales et urogénitales et des malformations de membres. Des posologies supérieures à 1000 mg/j et l'association avec d'autres anticonvulsivants sont des facteurs de risque importants dans l'apparition de ces malformations. Les données épidémiologiques actuelles n'ont pas mis en évidence de diminution du quotient intellectuel global chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. Cependant, une légère diminution des capacités verbales et/ou une augmentation de la fréquence du recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire ont été décrites chez ces enfants. Une augmentation de la fréquence	Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sauf en cas de réelle nécessité (ex : en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Dans l'espèce humaine, le valproate de sodium entraîne un risque de malformations 3 à 4 fois supérieur à celui de la population générale qui est de 3%. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3%), des dysmorphies faciales, des fentes faciales, des crâniosténoses, des malformations cardiaques, des malformations rénales et urogénitales et des malformations de membres. Des posologies supérieures à 1000 mg/j et l'association avec d'autres anticonvulsivants sont des facteurs de risque importants dans l'apparition de ces malformations. Une posologie moindre n'exclut pas ce risque. Les données épidémiologiques actuelles mettent en évidence de diminution du quotient intellectuel global chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. Une légère diminution des capacités verbales et/ou une augmentation de la fréquence du recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire ont été décrites chez ces enfants. Une augmentation de la fréquence des troubles envahissants du

	également été rapportée chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. Si une grossesse est envisagée : Toutes les mesures seront mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse. Si le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative) : Il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace et de privilégier des formes à libération prolongée, ou à défaut de la répartir en plusieurs prises afin d'éviter les pics plasmatiques d'acide valproïque. L'efficacité d'une supplémentation en acide folique n'est pas étayée à ce jour chez les femmes exposées au valproate de sodium en cours de grossesse. Toutefois compte tenu de son effet bénéfique dans d'autres situations, celle-ci peut être proposée à la posologie de 5 mg/j, 1 mois avant et 2 mois après la conception. Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique. Pendant la grossesse : Si un traitement par le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative), il conviendrait d'administrer la posologie minimale efficace en évitant si possible les posologies supérieures à 1000 mg/j. Le dépistage des malformations sera identique que la	des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) a également été rapportée chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. Si une grossesse est envisagée : Toutes les mesures seront mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse. Si le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative) : Il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace et de privilégier des formes à libération prolongée, ou à défaut de la répartir en plusieurs prises afin d'éviter les pics plasmatiques d'acide valproïque. L'efficacité d'une supplémentation en acide folique n'est pas étayée à ce jour chez les femmes exposées au valproate de sodium en cours de grossesse. Toutefois compte tenu de son effet bénéfique dans d'autres situations, celle-ci peut être proposée à la posologie de 5 mg/j, 1 mois avant et 2 mois après la conception. Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique. Pendant la grossesse : Si un traitement par le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative), il conviendrait d'administrer la posologie minimale efficace en évitant si possible les posologies supérieures à 1000 mg/j.	développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) a également été rapportée chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. L'utilisation du valproate qu'il soit en monothérapie ou en polythérapie est associée à des issues de grossesses anormales. Au vue de ces données, DEPAKINE ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer sauf en cas de réelle nécessité, c'est-à-dire en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Cette évaluation doit être faite avant la 1ère prescription de Dépakine ou quand une femme en âge de procréer, traitée par DEPAKINE, envisage une grossesse. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Si une grossesse est envisagée : Si une grossesse est envisagée une consultation pré-conceptionnelle est souhaitable. Toutes les mesures seront mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse. Si le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative) : Il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace L'efficacité d'une supplémentation en acide folique n'est pas étayée à ce jour chez les femmes exposées au valproate de sodium en cours de grossesse. Toutefois compte tenu de son effet bénéfique dans d'autres situations, celle-ci peut être

	patiente ait reçu ou non de l'acide folique.	Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.	proposée à la posologie de 5 mg/j, 1 mois avant et 2 mois après la conception. Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique. Pendant la grossesse : Si un traitement par le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative), il conviendrait d'administrer la posologie minimale efficace en évitant si possible les posologies supérieures à 1000 mg/j. Une surveillance prénatale spécialisée sera requise en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations. Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique
Section 4.6 GROSSESSE Nouveau-né	Avant l'accouchement : Pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage de fibrinogène et un temps de coagulation (Temps de Céphaline Activée : TCA) chez la mère avant l'accouchement. Chez le nouveau né : Ce médicament peut provoquer un syndrome hémorragique qui n'est pas lié à un déficit en vitamine K. Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Aussi à la naissance un bilan	Avant l'accouchement : Pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage de fibrinogène et un temps de coagulation (Temps de Céphaline Activée : TCA) chez la mère avant l'accouchement. Chez le nouveau né : Ce médicament peut provoquer un syndrome hémorragique qui n'est pas lié à un déficit en vitamine K. Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Aussi à la naissance un bilan	Avant l'accouchement Pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (Temps de Céphaline Activée: TCA) chez la mère avant l'accouchement. Chez le nouveau-né Ce médicament peut provoquer un syndrome hémorragique qui n'est pas lié à un déficit en vitamine K. Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Aussi, à la naissance, un bilan comprenant au minimum une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps

	comprenant au minimum une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (TCA) sera pratiqué chez le nouveau-né. Par ailleurs, des hypoglycémies ont été signalées dans la première semaine de vie.	comprenant au minimum une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (TCA) sera pratiqué chez le nouveau-né. Par ailleurs, des hypoglycémies ont été signalées dans la première semaine de vie.	de coagulation (TCA) sera pratiqué chez le nouveau-né. Par ailleurs, des hypoglycémies ont été signalées dans la première semaine de vie chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate jusqu'à l'accouchement.
NOTICE	Mises en garde spéciales En début de traitement, le médecin s'assurera que vous n'êtes pas enceinte et vous prescrira si besoin une méthode de contraception (cf rubrique Grossesse et allaitement). Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement Grossesse L'utilisation de ce médicament est déconseillée tout au long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace. La prise de ce médicament au cours de la grossesse est susceptible d'entraîner des malformations du fœtus, des troubles de la coagulation chez le nouveau-né, des troubles du développement et des troubles autistiques chez l'enfant. Avant d'interrompre votre contraception, prévenez votre médecin de votre désir de grossesse afin qu'il puisse éventuellement adapter votre traitement et programmer une surveillance particulière de votre grossesse. De même, prévenez immédiatement votre	Mises en garde spéciales En début de traitement, le médecin s'assurera que vous n'êtes pas enceinte et vous prescrira si besoin une méthode de contraception (cf rubrique Grossesse et allaitement). Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement Grossesse Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous êtes enceinte ou en âge de procréer sauf indication contraire de votre médecin. Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement. La prise de ce médicament au cours de la grossesse est susceptible d'entraîner des malformations du fœtus, des troubles de la coagulation chez le nouveau-né, des troubles du développement et des troubles autistiques chez l'enfant. Avant d'interrompre votre contraception, prévenez votre médecin de votre désir de grossesse afin qu'il puisse éventuellement adapter votre traitement et programmer une surveillance particulière de votre grossesse. De même, prévenez immédiatement votre	Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales En début de traitement, le médecin s'assurera que vous n'êtes pas enceinte et que vous avez un moyen de contraception (voir grossesse). Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement Grossesse Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous êtes enceinte ou en âge de procréer sauf indication contraire de votre médecin. Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement. La prise de ce médicament au cours de la grossesse est susceptible d'entraîner des malformations du fœtus, des troubles de la coagulation chez le nouveau-né, des troubles du développement et des troubles autistiques chez l'enfant. Avant d'interrompre votre contraception, prévenez votre médecin de votre désir de grossesse afin qu'il puisse éventuellement adapter votre traitement et programmer une surveillance particulière de votre

médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte. Dans tous les cas, vous ne devez pas arrêter votre traitement de vous-même sans l'accord de votre médecin. Allaitement. En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est déconseillé. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.	médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte. Dans tous les cas, vous ne devez pas arrêter votre traitement de vous-même sans l'accord de votre médecin. Allaitement. En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est déconseillé. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.	grossesse. De même, prévenez immédiatement votre médecin si vous découvrez que vous êtes enceinte. Dans tous les cas, vous ne devez pas arrêter votre traitement de vous-même sans l'accord de votre médecin. Allaitement. En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est déconseillé. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

17/04/2015

Section 4.6 Grossesse

DEPAKINE ne doit pas être utilisé 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. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Si une grossesse est envisagée, toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.

Risques liés à l'exposition au valproate pendant la grossesse

L'utilisation du valproate, qu'il soit en monothérapie ou en polythérapie, est associée à des issues de grossesses anormales. Les données disponibles suggèrent qu'une polythérapie antiépileptique, incluant le valproate, est associée à un risque de malformations congénitales plus élevé qu'une monothérapie par valproate.

Malformations congénitales

Les données d'une méta-analyse (incluant des registres et des études de cohortes) montrent que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse est de 10,73 % (IC à 95 % : 8,16-13,29). Ce risque de malformations majeures est plus élevé que celui de la population générale, qui est de 2 à 3 %. Le risque est dose-dépendant mais aucune dose excluant ce

risque n'a pu être déterminée.

Les données disponibles montrent une incidence accrue de malformations mineures et majeures. Les malformations le plus souvent rencontrées incluent des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3%), des dysmorphies faciales, des fentes labiales et fentes palatines, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales et uro-génitales (notamment hypospadias), des malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius) et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps.

Troubles neuro-développementaux

Les études mettent en évidence que le valproate entraîne un risque accru des troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero*. Le risque semble dose-dépendant mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose excluant ce risque. La période à risque pourrait concerner toute la grossesse.

Des 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 de développement dans la petite enfance, tels que des retards dans l'acquisition de la parole et de la marche, des capacités intellectuelles diminuées, des capacités verbales (parole et compréhension) diminuées ainsi que des troubles de la mémoire.

Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) exposés *in utero* au valproate est en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques. Bien que le rôle des facteurs confondants ne puisse être exclu, il est prouvé que cette diminution de QI observée chez les enfants exposés *in utero* est indépendante du QI maternel.

Les données sur l'évolution de ces troubles à long terme sont limitées.

Les données disponibles montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque accru de présenter des 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 à ce jour suggèrent que les enfants exposés *in utero* au valproate sont plus susceptibles de développer des symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer (voir ci-dessus et rubrique 4.4)

DEPAKINE ne doit pas être utilisé 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. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Si une grossesse est envisagée ou en cas de grossesse :

le traitement par valproate doit être réévalué,

toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse, une consultation pré-conceptionnelle est recommandée.

Le traitement par le valproate ne doit pas être interrompu sans une réévaluation du rapport bénéfice/risque du traitement pour la patiente, par un médecin spécialiste dans la prise en charge de l'épilepsie. Pendant la grossesse, les crises tonico-cloniques et l'état de mal épileptique avec hypoxie chez la mère peuvent entraîner des conséquences graves voire mortelles pour la mère et le fœtus.

Si après évaluation attentive des risques et des bénéfices le traitement par le valproate devait absolument être maintenu pendant la grossesse (absence d'alternative), il conviendrait :

d'utiliser la dose minimale efficace et de répartir les prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques.

une supplémentation en acide folique avant la grossesse pourrait diminuer le risque d'anomalies de fermeture du tube neural inhérent à toute grossesse. Cependant, les données disponibles ne mettent pas en évidence d'action préventive de l'acide folique sur les malformations liées au valproate.

d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.

Avant l'accouchement :

Pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (Temps de Céphaline Activée : TCA) chez la mère avant l'accouchement.

Risque chez le nouveau-né

De très rares cas de syndrome hémorragique ont été rapportés chez les nouveau-nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse. Ce syndrome hémorragique est lié à une thrombopénie, une hypofibrinogénémie et/ou une diminution des autres facteurs de coagulation. Une afibrinogénémie a également été rapportée et peut être fatale. Toutefois, ce syndrome doit être distingué du déficit en facteurs de la vitamine K induit par le phénobarbital et les inducteurs enzymatiques. Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Par conséquent, à la naissance, un bilan comprenant une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène, les tests et les facteurs de coagulation sera pratiqué chez les nouveau-nés.

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate au cours du troisième trimestre de leur grossesse.

Des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant la grossesse.

Un syndrome de sevrage (en particulier agitation, irritabilité, hyperexcitabilité, nervosité, hyperkinésie, troubles du tonus, tremblements, convulsions et troubles de l'alimentation) peut survenir chez les nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant le troisième trimestre de la grossesse.

Allaitement

Le valproate est excrété dans le lait maternel à une concentration comprise entre 1 % et 10 % des niveaux sériques maternels. Des troubles hématologiques ont été observés chez des nouveau-nés/nourrissons allaités par des femmes sous traitement (voir rubrique 4.8).

La décision d'interrompre l'allaitement ou de suspendre le traitement par DEPAKINE doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Des cas d'aménorrhée, d'ovaires polykystiques et d'augmentation des taux de testostérone ont été rapportés chez des femmes traitées avec du valproate (voir rubrique 4.8). Chez l'homme, l'administration du valproate peut également nuire à la fertilité (diminution de la mobilité des spermatozoïdes en particulier) (voir rubrique 4.8). Les cas rapportés indiquent que les troubles de la fertilité sont réversibles après l'arrêt du traitement.

Notice

MISE EN GARDE

Les enfants exposés *in utero* au valproate présentent un risque élevé de troubles graves du développement (intellectuel et moteur) et du comportement (jusqu'à 30 à 40 % des cas) et/ou de malformations (environ 10 % des cas).

Si vous êtes une fille, une adolescente, une femme en âge de procréer ou une femme enceinte, votre médecin spécialiste ne pourra vous prescrire le valproate qu'en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.

Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement. Si vous envisagez une grossesse, vous ne devez pas interrompre votre traitement sans en avoir parlé avec votre médecin et convenu d'un autre traitement si cela est possible.

Votre médecin discutera de cela avec vous mais vous devez suivre les conseils donnés à la rubrique 2 de cette notice.

Contactez immédiatement votre médecin spécialiste si vous êtes enceinte ou pensez que vous pouvez l'être.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse

Conseil important à l'attention des femmes

Si vous êtes une femme en âge de procréer, votre médecin ne pourra vous prescrire le valproate qu'en cas d'échec des autres traitements. Le valproate est dangereux pour l'enfant à naître s'il est pris pendant la grossesse.

Le valproate expose à un risque s'il est pris pendant la grossesse. Plus la dose est élevée, plus les risques sont importants ; toutefois, **toutes les doses exposent à ce risque.**

Les enfants exposés *in utero* au valproate présentent des risques élevés de malformations graves et de troubles du développement (intellectuel et moteur) et du comportement. Les malformations rapportées incluent le *spina bifida* (malformation osseuse de la colonne vertébrale), des malformations de la face, de la lèvre supérieure et du palais, du crâne, du cœur, des reins, des voies urinaires et des organes génitaux ainsi que des membres.

Si vous prenez du valproate pendant la grossesse, vous avez un risque plus élevé que les autres femmes d'avoir un enfant atteint de malformations nécessitant un traitement médical. Le valproate étant utilisé depuis de nombreuses années, **il est établi que près de 10% des enfants nés de mères sous valproate présentent des malformations, contre 2 à 3 % des enfants dans la population générale.**

On estime que jusqu'à 30 à 40 % des enfants d'âge préscolaire dont les mères ont pris du valproate pendant la grossesse présentent des problèmes de développement dans leur petite enfance. Les enfants concernés marchent plus tardivement 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/ou de mémoire.

Les troubles du spectre autistique sont plus souvent diagnostiqués chez les enfants exposés au valproate.

Des données limitées à ce jour indiquent que les enfants sont plus susceptibles de développer les symptômes du **trouble de déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).**

Avant de vous prescrire ce médicament, **votre médecin spécialiste devra vous avoir expliqué les risques possibles pour votre enfant en cas de grossesse pendant la prise de valproate.** Si par la suite vous envisagez une grossesse, vous ne devez pas interrompre votre traitement sans en avoir parlé avec votre médecin et convenu d'un autre traitement si cela est possible.

Si vous essayez d'avoir un enfant, interrogez votre médecin spécialiste sur la prise d'acide folique. Une supplémentation en acide folique avant la grossesse pourrait diminuer le risque d'anomalies de fermeture du tube neural et de fausse couche précoce inhérents à toute grossesse. Cependant, la prévention par l'acide folique des malformations liées au valproate n'est pas prouvée à ce jour.

PREMIERE-PRESCRIPTION

S'il s'agit de votre première prescription de valproate, votre médecin spécialiste devra vous avoir expliqué les risques pour l'enfant à naître en cas de grossesse. **Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement.** Pour obtenir des conseils sur la contraception, adressez-vous à votre médecin généraliste ou gynécologue ou à un centre de planning familial.

Messages clés :

Assurez-vous d'utiliser une méthode de contraception efficace.

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, signalez-le immédiatement à votre médecin.

POURSUITE DU TRAITEMENT ET ABSENCE DE DÉSIR DE GROSSESSE

Si vous continuez votre traitement par le valproate et que vous n'envisagez pas une grossesse, assurez-vous d'utiliser une contraception efficace. Pour

obtenir des conseils sur la contraception, adressez-vous à votre médecin généraliste ou gynécologue ou à un centre de planning familial.

Messages clés :

Assurez-vous d'utiliser une méthode de contraception efficace.

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, signalez-le immédiatement à votre médecin.

POURSUITE DU TRAITEMENT ET GROSSESSE ENVISAGÉE

Si vous continuez votre traitement par le valproate et que vous envisagez une grossesse, vous ne devez pas interrompre votre traitement par le valproate ou votre contraceptif avant d'en avoir parlé avec votre médecin spécialiste. Avant une grossesse, vous devez discuter avec votre médecin de façon à pouvoir mettre en place les mesures nécessaires pour que votre grossesse se déroule au mieux et que les risques pour vous et l'enfant à naître soient réduits au minimum.

Votre médecin peut décider de modifier la dose de valproate ou vous prescrire un autre médicament avant que vous n'essayiez de concevoir.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte, vous serez suivie étroitement, à la fois pour le traitement de votre maladie et pour la surveillance du développement de l'enfant à naître.

Si vous envisagez une grossesse, interrogez votre médecin spécialiste sur la prise d'acide folique. Une supplémentation en acide folique avant la grossesse pourrait diminuer le risque d'anomalies de fermeture du tube neural et de fausse couche précoce inhérents à toute grossesse. Cependant, la prévention par l'acide folique des malformations liées au valproate n'est pas prouvée à ce jour.

Messages clés :

N'arrêtez pas votre contraception avant d'en avoir discuté avec votre médecin et convenu d'un traitement pour contrôler votre épilepsie et réduire les risques pour votre bébé.

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, signalez-le immédiatement à votre médecin.

GROSSESSE NON PRÉVUE PENDANT LA POURSUITE DU TRAITEMENT

Les enfants nés de mères traitées par le valproate ont un risque important de présenter des malformations et des troubles du développement intellectuel et moteur qui peuvent se révéler lourdement handicapants. Si vous prenez du valproate et pensez être enceinte, contactez immédiatement votre médecin. N'arrêtez pas votre traitement sans que votre médecin vous l'ait conseillé.

Interrogez votre médecin spécialiste sur la prise d'acide folique. L'acide folique peut diminuer le risque général de *spina bifida* et de fausse couche précoce inhérent à toute grossesse. Néanmoins, il est peu probable qu'il diminue le risque de malformations associées à l'utilisation du valproate.

Messages clés :

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, consultez en urgence votre médecin.

N'arrêtez pas votre traitement sans que votre médecin ne vous l'ait demandé.

Assurez-vous d'avoir lu et compris la brochure d'information à l'attention de la patiente et d'avoir signé le formulaire d'accord de soins qui vous sera remis par votre médecin spécialiste. Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter si vous prenez ce médicament sauf avis contraire de votre médecin.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conditions de prescription et de délivrance	Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes : Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. Renouvellement non restreint. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : la prescription initiale nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins de la patiente ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueilli.

DEPAKOTE®

	22 juillet 1985	18 août 1995	26 janvier 2000
Section 4.6 GROSSESSE	L'acide valproïque, comme d'autres anticonvulsivants, a montré des effets tératogènes chez l'animal et ce à des doses supérieures à 65 mg/kg et par jour. Il faut se souvenir que la grossesse elle-même risque d'aggraver la maladie, ainsi qu'une interruption brutale du traitement antiépileptique. En conséquences, en cas de grossesse, il y a lieu de mettre en balance les conséquences pour la mère et pour l'enfant du retour des crises favorisé par l'arrêt du traitement et les risques éventuels du maintien de la médication antiépileptique	Inchangé	1- Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques : Tous antiépileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3 pour cent environ) de la population générale, bien que l'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement établie. Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardio vasculaires. L'interruption brutale du traitement antiépileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au fœtus. 2- Risque lié au valproate : Chez l'animal : l'expérimentation met en évidence un effet tératogène chez la souris, le rat, le lapin. Chez l'homme : le risque global de malformation lors de l'administration au premier trimestre, n'est pas supérieur à celui des autres antiépileptiques. Cependant, sur la base d'une étude isolée, le valproate de sodium semble induire préférentiellement des anomalies de fermeture du tube neural : myéloméningocèle, spinabifida etc, malformations dont

le diagnostic anténatal est possible.

La fréquence de cet effet est de l'ordre de 1 pour cent.

Quelques cas de dysmorphies faciales et d'anomalies des membres ont été rapportés.

La réalité et la fréquence de ces effets n'est pas clairement établie à l'heure actuelle.

3 Compte tenu de ces données :

3-1 chez une femme épileptique traitée par le divalproate de sodium, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception.

si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antiépileptique.

pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par le valproate de sodium ne doit pas être interrompu ; la monothérapie est souhaitable ; il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace et de la répartir en plusieurs prises.

Toutefois, une surveillance anténatale spécialisée doit être mise en route pour déceler l'éventuelle survenue d'une anomalie de fermeture du tube neural.

3-2 chez une femme en âge de procréer atteinte de trouble bipolaire

Il existe des alternatives thérapeutiques pour le traitement de l'épisode maniaque, telles que les neuroleptiques par exemple.

La prescription de divalproate et les recommandations concernant le traitement de l'état maniaque doivent reposer sur une évaluation précise de la balance bénéfice-risque lorsqu'elle s'adresse à des femmes en âge de procréer. Lorsque le divalproate est prescrit en

			cours de grossesse ou si la patiente débute une grossesse alors qu'elle est traitée par divalproate la patiente devra être informée de l'existence de risques pour le fœtus. Une surveillance anténatale spécialisée doit être mise en route pour déceler l'éventuelle survenue d'une anomalie de fermeture du tube neural.
Section 4.6 Nouveau-né			4 - Chez le nouveau né Les antiépileptiques ont pu provoquer un syndrome hémorragique chez le nouveau né. Contrairement au phénobarbital et aux inducteurs enzymatiques, ce syndrome hémorragique, dans le cas du valproate de sodium, n'est probablement pas lié à un déficit en vitamine K. Pratiquer une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (temps de céphaline activée : TCA) avant l'accouchement chez la mère. Des résultats normaux chez la mère ne permettent pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau né. Un accouchement traumatique peut majorer le risque hémorragique. Pratiquer à la naissance un dosage du fibrinogène, un temps de coagulation (TCA), une numération plaquettaire chez le nouveau né.
Notice	Prévenir le médecin traitant en cas de : [...] grossesse	Grossesse : prévenez rapidement votre médecin si vous êtes enceinte ou en cas de désir de grossesse. Il pourra alors faire pratiquer la surveillance spécialisée adaptée à votre cas et au traitement que vous suivez.	CONSULTER RAPIDEMENT VOTRE MEDECIN en cas de grossesse ou de désir de grossesse. Votre médecin jugera de l'utilité de poursuivre le traitement. CONSULTER VOTRE MEDECIN en cas d'allaitement ou de désir d'allaitement.

13 juin 2000

Section 4.6

GROSSESSE

Les données cliniques suivantes sont celles obtenues sur le valproate de sodium dans le cadre du traitement de l'épilepsie.

1- Risque lié au valproate :

Chez l'animal : l'expérimentation met en évidence un effet tératogène chez la souris, le rat, le lapin.

Chez l'homme : le valproate de sodium semble induire préférentiellement des anomalies de fermeture du tube neural : myéloméningocèle, spinabifida etc, malformations dont le diagnostic anténatal est possible.

La fréquence de cet effet est de l'ordre de 1 pour cent.

Quelques cas de dysmorphies faciales et d'anomalies des membres ont été rapportés.

La réalité et la fréquence de ces effets n'est pas clairement établie à l'heure actuelle

2- Compte-tenu de ces données et en raison d'alternatives thérapeutiques :

- ce médicament est déconseillé au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse et chez les femmes susceptibles d'être enceintes ;

- en cas de survenue d'une grossesse sous traitement, une surveillance anténatale spécialisée soit être mise en route pour déceler la survenance d'une anomalie de fermeture du tube neural (en cas d'exposition au cours du premier mois) de la face ou des membres

Section 4.6

Nouveau-né

3-Chez le nouveau-né

Ce médicament peut provoquer un syndrome hémorragique chez le nouveau-né. Ce syndrome hémorragique, dans le cas du valproate de sodium, n'est probablement pas lié à un déficit en vitamine K.

Pratiquer une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (temps de céphaline activée : TCA) avant l'accouchement chez la mère. Des résultats normaux chez la mère ne permettent pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau né.

	Un accouchement traumatique peut majorer le risque hémorragique.
Notice	Ce médicament ne doit généralement pas être utilisé, sauf avis contraire de votre médecin, pendant la grossesse. Ce médicament est déconseillé sauf avis contraire de votre médecin pendant la grossesse. CONSULTER RAPIDEMENT VOTRE MEDECIN en cas de grossesse ou de désir de grossesse. Votre médecin jugera de l'utilité de poursuivre le traitement. CONSULTER VOTRE MEDECIN en cas d'allaitement ou de désir d'allaitement. D'une façon générale, il convient au cours de la grossesse et de l'allaitement, de toujours demander avis à votre médecin, à votre pharmacien avant de prendre un médicament.

A compter de la modification suivante, le 31 janvier 2006, le RCP et la notice concernant la grossesse sont identiques à ceux de la Dépakine®.

DEPAMIDE®

	3 février 1977	24 octobre 1989	22 octobre 2001
Section 4.6 GROSSESSE	Aucun effet tératogène mentionné	Il n'existe pas à ce jour de données précises sur l'utilisation de DEPAMIDE pendant la grossesse. DEPAMIDE se transforme en grande partie en acide valproïque. Compte-tenu de ces données : Des moyens contraceptifs efficaces sont indiqués pendant la durée du traitement, Cependant, si une grossesse est envisagée, ou si une grossesse est en cours, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement. Une surveillance anténatale doit alors être mise en route.	Les principaux métabolites du valpromide sont l'acide valproïque et le valproate. Les données cliniques suivantes sont celles obtenues sur le valproate de sodium dans le cadre du traitement de l'épilepsie. 1- Risque lié au valproate : Chez l'animal : l'expérimentation met en évidence un effet tératogène chez la souris, le rat, le lapin. Chez l'homme : le valproate de sodium semble induire préférentiellement des anomalies de fermeture du tube neural : myéloméningocèle, spinabifida etc, malformations dont le diagnostic anténatal est possible. La fréquence de cet effet est de l'ordre de 1 pour cent. Quelques cas de dysmorphies faciales et d'anomalies des membres ont été rapportés. La réalité et la fréquence de ces effets n'est pas clairement établie à l'heure actuelle 2- Compte-tenu de ces données et en raison d'alternatives thérapeutiques : - ce médicament est déconseillé au cours du 1^{er}

			trimestre de la grossesse et chez les femmes susceptibles d'être enceintes ; - en cas de survenue d'une grossesse sous traitement, une surveillance anténatale spécialisée soit être mise en route pour déceler la survenance d'une anomalie de fermeture du tube neural (en cas d'exposition au cours du premier mois) de la face ou des membres
Section 4.6 Nouveau-né			3-Chez le nouveau-né Ce médicament peut provoquer un syndrome hémorragique chez le nouveau-né. Ce syndrome hémorragique, dans le cas du valproate de sodium, n'est probablement pas lié à un déficit en vitamine K. Pratiquer une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (temps de céphaline activée : TCA) avant l'accouchement chez la mère. Des résultats normaux chez la mère ne permettent pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau né. Un accouchement traumatique peut majorer le risque hémorragique.
Notice			L'utilisation de ce médicament est déconseillée sauf avis contraire de votre médecin pendant la grossesse. CONSULTER RAPIDEMENT VOTRE MEDECIN en cas de grossesse ou de désir de grossesse. Votre médecin jugera de l'utilité de poursuivre le traitement. CONSULTER VOTRE MEDECIN en cas d'allaitement ou de désir d'allaitement. D'une façon générale, il convient au cours de la grossesse et de l'allaitement, de toujours demander

			avis à votre médecin, à votre pharmacien avant de prendre un médicament.

21 juillet 2004	
Section 4.6	Le principal métabolite du valpromide est l'acide valproïque.
GROSSESSE	Les données cliniques suivantes sont celles obtenues sur le valproate dans le cadre du traitement de l'épilepsie. 1- Aspect malformatif Chez l'animal : l'expérimentation met en évidence un effet tératogène chez la souris, le rat, le lapin. Chez l'homme : le valproate de sodium semble induire préférentiellement des anomalies de fermeture du tube neural : myéломéningocèle, spinabifida etc, malformations dont le diagnostic anténatal est possible. La fréquence de cet effet est de l'ordre de 1 à 2 pour cent. Quelques cas de dysmorphies faciales et d'anomalies des membres (en particulier réductionnelles) ont été rapportés. La fréquence de ces effets n'est pas clairement établie à l'heure actuelle 2- Compte-tenu de ces données : Chez une femme traitée par valpromide, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception. Si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement. En l'absence d'alternative thérapeutique, pendant la grossesse, un traitement efficace par valpromide ne doit pas être interrompu ; la monothérapie est souhaitable ; il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace et de la répartir en plusieurs prises. La prévention par acide folique des anomalies du tube neural chez les femmes enceintes traitée par le valproate n'est pas étayée à ce jour. Pour cette raison, la surveillance anténatale du tube neural en cas d'exposition au cours du premier mois de grossesse doit être effectuée de même façon, que la patiente ait reçu, ou non, de l'acide folique.
Section 4.6	3-Chez le nouveau-né Ce médicament peut provoquer un syndrome hémorragique chez le nouveau-né. Ce syndrome hémorragique, dans le cas du valproate de sodium,

Nouveau-né	n'est probablement pas lié à un déficit en vitamine K. Pratiquer une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (temps de céphaline activée : TCA) avant l'accouchement chez la mère. Des résultats normaux chez la mère ne permettent pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau né. Un accouchement traumatique peut majorer le risque hémorragique.
Notice	CONSULTER RAPIDEMENT VOTRE MEDECIN en cas de grossesse ou de désir de grossesse. Votre médecin jugera de l'utilité de poursuivre le traitement et une surveillance particulière devra être mise en place. Au moment de la naissance, une surveillance attentive du nouveau-né sera nécessaire. CONSULTER VOTRE MEDECIN en cas d'allaitement ou de désir d'allaitement. D'UNE FACON GENERALE, IL CONVIENT, AU COURS DE LA GROSSESSE ET DE L'ALLAITEMENT DE TOUJOURS DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN AVANT D'UTILISER UN MEDICAMENT.

A compter de la modification suivante, le 31 janvier 2006, le RCP et la notice concernant la grossesse sont identiques à ceux de la Dépakine®.

ANNEXE 4 : CADRE JURIDIQUE DE L'INFORMATION DES PATIENTS ET DES PRESCRIPTEURS

ANNEXE 4 : CADRE JURIDIQUE DE L'INFORMATION DES PATIENTS ET DES PRESCRIPTEURS

- [1] L'information des patients en matière de produits de santé, relative aux risques iatrogènes, emprunte en principe deux vecteurs :
- L'information délivrée directement par le professionnel de santé, laquelle doit être conforme aux « données acquises de la science »¹, appréciées notamment au regard du résumé des caractéristiques du produit (RCP) ;
 - L'information transmise par la notice, laquelle est soumise par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) à l'autorité sanitaire compétente, l'ANSM, pour validation.
- [2] La teneur de l'information et la portée de l'obligation de délivrance de celle-ci par les professionnels de santé a évolué au cours du temps. Il convient de noter que la faute liée à la non-délivrance d'information, en tant qu'elle est de nature à entraver le libre consentement du malade, est reconnue de longue date par la jurisprudence civile².
- [3] Si, à l'origine, le « statut [de l'information] était placé sous le signe d'une tutelle implicite du médecin »³, celui-ci a évolué pour devenir un véritable droit de la personne malade. Désormais, « le médecin doit satisfaire à une obligation de moyens pour le soin et de résultat pour l'information du patient »⁴.
- [4] Cette responsabilité du prescripteur est autonome de celle du titulaire de l'AMM, qui doit fournir une information actualisée via le RCP et la notice, et de celle de l'État, qui, dans ses missions de santé publique, valide lesdites informations, et assure un service de veille sanitaire et d'information.

¹ Selon la formule de la Cour de cassation, retenue en ce qui concerne les soins prodigués au patient (Cass. Civ., 20 mai 1936, Mercier)

² Cass. 28 janvier 1942, Parcelier c/ Teyssier. « Mais attendu que les juges du fond ont [...] souverainement décidé que le blessé n'avait été averti ni de la nature exacte de l'opération qu'il allait subir, et de ses conséquences possibles, ni du choix qu'il avait entre ces deux méthodes curatives ; qu'en conséquence les juges du fond ont pu estimer que le docteur Parcelier avait commis une faute engageant sa responsabilité et n'ont violé aucun des textes visés au moyen [...] ».

³ in Traité de santé publique, de François Bourdillon, Gilles Brückner, Didier Tabuteau.

⁴ in P. Gaston, *Vers un droit du médecin généraliste libéral à l'information relative au médicament*, juin 2015, Revue générale de droit médical.

1 L'INFORMATION DES PATIENTS DEPEND AU PREMIER CHEF DES PROFESSIONNELS DE SANTE

1.1 L'information des patients implique une obligation de résultat du prescripteur, dont la teneur a été progressivement précisée par la jurisprudence

1.1.1 Les fondements juridiques de l'information des patients

- [5] L'obligation d'alerter le patient sur les conséquences d'une intervention médicale et les alternatives possibles est d'origine jurisprudentielle⁵.
- [6] Les premières sources textuelles concernent le milieu hospitalier, avec la charte du patient hospitalisé⁶, qui précise que le médecin doit fournir une information « intelligible, claire et loyale », portant sur les investigations, traitements ou actions proposées ainsi que sur leurs alternatives éventuelles, de manière à assurer le consentement libre et éclairé du patient préalablement à tout acte médical. Le devoir d'information des médecins, étendu aux personnels paramédicaux, trouve une traduction législative avec la loi n°91-748 du 31 juillet 1991 portant réforme hospitalière. Le principe de consentement du patient, qui en est un des fondements, est précisé dans la loi du 20 décembre 1988 relative aux recherches biomédicales et les lois bioéthiques du 29 juillet 1994.
- [7] La norme législative de référence est la loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, qui introduit dans le code de la santé publique un article L. 1111-2 consacrant le droit du malade à être informé par les professionnels de santé. L'article L. 1110-5 introduit quant à lui la notion d'une balance bénéfice / risque en matière de thérapeutique, et traduit le principe de précaution en matière de santé⁷.
- [8] Au plan réglementaire, l'obligation d'information par le prescripteur, codifiée dans le code de la santé publique⁸, est partie du code de déontologie médicale, et partant susceptible de sanctions ordinaires en cas de méconnaissance. L'article 35 du code de déontologie précise ainsi que le médecin doit au patient « une information loyale, claire et appropriée sur son état, les investigations et les soins qu'il lui propose ».
- [9] En outre, la jurisprudence a dégagé le fondement constitutionnel de l'obligation d'information, se basant sur les principes de sauvegarde de la dignité de la personne humaine⁹ et l'intégrité du corps humain¹⁰. Le droit à l'information trouve également un fondement conventionnel¹², que la Cour européenne des droits de l'homme interprète comme une obligation faite aux États parties d'« adopter des mesures réglementaires propres à assurer le respect de l'intégrité physique des patients afin de préserver ces derniers des conséquences graves des interventions médicales, et de même pour que les médecins s'interrogent sur les conséquences prévisibles de l'intervention et en informe les patients pour obtenir leur consentement éclairé ».

⁵ Cass. 28 janvier 1942, Parcelier c/ Teyssier.

⁶ Établie en 1975, et actualisée par la circulaire n°95-22 du 6 mai 1995.

⁷ « Toute personne a, compte tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions que celui-ci requiert, le droit de recevoir les soins les plus appropriés et de **bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées**. Les actes de prévention, d'investigation ou de soins ne doivent pas, en l'état des connaissances médicales, lui faire courir de risques disproportionnés par rapport au bénéfice escompté ».

⁸ Article R. 4127-35 du code de la santé publique.

⁹ En se référant à l'article L. 16 du Code civil.

¹⁰ En se référant à l'article L.16-3 du Code civil.

¹¹ Cf. notamment Cass. Civ. 1ère, 9 octobre 2001, n° 00-14564.

¹² Cf. l'article 5 de la convention sur les droits de l'homme et la biomédecine du Conseil de l'Europe du 4 avril 1997.

- [10] Une jurisprudence récente¹³, s'appuyant sur les articles 16 et 16-3 du Code civil, montre en outre que l'information du patient est non seulement une obligation du prescripteur, mais un droit au chef des patients, qui peut être invoqué de façon indépendante de tout préjudice corporel.

1.1.2 La finalité et le contenu de l'information

- [11] La finalité de l'information est entendue de façon large par la jurisprudence, puisqu'elle a été étendue, en matière d'intervention thérapeutique, non seulement à la perte de chance du patient de refuser l'opération ou le traitement, mais également au défaut de préparation aux conséquences potentielles de l'intervention¹⁴.
- [12] Au plan du contenu, la Cour de cassation a anciennement jugé que l'information devait être « simple, intelligible et loyale »¹⁵, avant d'introduire la notion de l'adaptation de l'information délivrée au patient¹⁶. Par ailleurs, dans le contexte d'une relation contractuelle entre praticien et patient, celle-ci doit être exempte de dol.
- [13] D'abord limitée aux risques « normalement prévisibles »¹⁷, l'information relative aux conséquences des actes médicaux s'est élargie. La Cour de cassation¹⁸ en 1998 puis le Conseil d'État¹⁹ en 2000 ont ainsi jugé que le médecin n'était pas dispensé de ses obligations d'information par le seul fait que les risques revêtent un caractère exceptionnel. Pour éclairer le consentement du patient, le médecin doit en effet l'informer sur les risques pris dans leur globalité, y compris les risques statistiquement marginaux, le juge refusant de se prononcer sur un seuil quantitatif²⁰.
- [14] La loi du 4 mars 2002 introduisant l'article L.1111-2 du Code de la santé publique²¹, qui précise la notion de « risques fréquents ou graves normalement prévisibles », ne remet pas en cause cette jurisprudence, comme l'éclairent entre autres les débats parlementaires²². Le caractère « grave » d'un risque, même s'il est très rare et en tant qu'il est porté à la connaissance de la communauté médicale, implique en effet l'information du patient²³ sur son existence.
- [15] L'information doit porter sur les alternatives thérapeutiques, le médecin devant mettre en avant le meilleur choix possible²⁴. En outre, les prescriptions hors AMM impliquent un renforcement de l'obligation d'information, celles-ci devant être expressément stipulées au patient²⁵, et mentionnées sur l'ordonnance.

¹³ Cass. Civ. 1^{ère}, 3 juin 2010.

¹⁴ Cass. Civ. 1^{ère}, 23 janvier 2014, X c/ Sanofi Aventis et autres.

¹⁵ Cass. Civ. 1^{ère}, 29 mai 1951.

¹⁶ Une information « loyale, claire et appropriée » Cass. Civ. 1^{ère}, 14 octobre 1997.

¹⁷ Cass. Civ. 1^{ère}, 17 novembre 1969.

¹⁸ Cass. 1^{ère} Civ. 1^{ère}, 07 octobre 1998, dans deux arrêts : Castagnet c/ Clinique du parc et R c/ M.

¹⁹ CE, 5 janvier 2000, dans deux arrêts : APHP c/ Guilbot et Époux Telle.

²⁰ Cf. Les conclusions du commissaire du gouvernement Chauvaux sur l'arrêt Telle. Le risque en l'espèce était évalué à 0,2%.

²¹ Lequel dispose notamment : « Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. Cette information porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent ainsi que sur les autres solutions possibles et sur les conséquences prévisibles en cas de refus. Lorsque, postérieurement à l'exécution des investigations, traitements ou actions de prévention, des risques nouveaux sont identifiés, la personne concernée doit en être informée, sauf en cas d'impossibilité de la retrouver.

Cette information incombe à tout professionnel de santé dans le cadre de ses compétences et dans le respect des règles professionnelles qui lui sont applicables. Seules l'urgence ou l'impossibilité d'informer peuvent l'en dispenser.

Cette information est délivrée au cours d'un entretien individuel. »

²² Cf. p55 et 56 du rapport 3263 de l'Assemblée nationale du 26 septembre 2001.

²³ Cass. Civ. 1^{ère}, 7 octobre 1998, Castagnet.

²⁴ Cass. Civ. 1^{ère}, 3 mars 1998 ; Cass. Civ. 1^{ère}, 18 janvier 2000.

²⁵ Cass. Civ. 1^{ère}, 12 juin 2012.

- [16] Au plan formel, il revient au médecin d'informer le patient au cours d'un entretien individuel, et la charge de la preuve de l'information lui incombe²⁶.
- [17] Les orientations de l'ancienne Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, dès mars 2000²⁷, réitérée par la Haute autorité de santé en mai 2012²⁸, viennent confirmer ces éléments, en précisant notamment que l'information doit répondre aux critères de qualité suivants :
- être hiérarchisée et reposer sur des données validées ;
 - présenter les bénéfices des soins et les risques graves, y compris exceptionnels, c'est-à-dire ceux qui mettent en jeu le pronostic vital ou altèrent une fonction vitale ;
 - être compréhensible et tracée dans le dossier médical.
- [18] Au plan temporel, trois faits sont notables :
- l'obligation d'information est rétroactive, et s'applique avant même la loi du 4 mars 2002 et les jurisprudences récentes, car elle s'appuie notamment sur le principe constitutionnel de sauvegarde de la dignité humaine²⁹ ;
 - l'information, de par l'article 1111-2 de code de la santé publique, doit en principe être préalable à l'acte médical ;
 - l'information, aux termes du même article, doit de même être délivrée *ex-post* lorsque de nouveaux risques sont portés à la connaissance des professionnels de santé, sauf impossibilité de retrouver le patient. L'absence de diligence peut donner lieu à la mise en jeu de la responsabilité de l'établissement ou du praticien³⁰.

1.2 Les dérogations à cette obligation de résultats sont d'ampleur limitée

1.2.1 Les exceptions fixées par les textes et la jurisprudence

- [19] Les exceptions à l'obligation d'information sont de portée limitée et d'interprétation stricte, telles qu'énumérées à l'article L. 1111-2 du code de la santé publique. Il s'agit de l'urgence, de l'impossibilité d'informer, auxquelles on peut ajouter le refus du patient³¹.
- [20] On peut y ajouter l'exception jurisprudentielle de l'adaptation de l'information à l'état psychologique du patient³², en l'espèce dans le cas du diagnostic d'une psychose manico-dépressive, sur la base de l'ancien code de déontologie médicale, dans sa version de 1979.

²⁶ Cass, Civ. 1^{ère}, 25 février 1997, Hédreul, n°94-19685.

²⁷ ANAES, Service des recommandations et références professionnelles, Mars 2000

²⁸ Cf. art. L. 1111-2 du code de la santé publique, al. 6 : « Des recommandations de bonne pratique sur la délivrance de l'information sont établies par la Haute Autorité de Santé et homologuées par arrêté du ministre chargé de la santé ».

²⁹ Cass. Civ. 1^{ère}, 9 octobre 2011 « Attendu, cependant, qu'un médecin ne peut être dispensé de son devoir d'information vis-à-vis de son patient, qui trouve son fondement dans l'exigence du respect du principe constitutionnel de sauvegarde de la dignité de la personne humaine, par le seul fait qu'un risque grave ne se réalise qu'exceptionnellement ; que la responsabilité consécutive à la transgression de cette obligation peut être recherchée, aussi bien par la mère que par son enfant, **alors même qu'à l'époque des faits la jurisprudence admettait qu'un médecin ne commettait pas de faute s'il ne révélait pas à son patient des risques exceptionnels** ; qu'en effet, l'interprétation jurisprudentielle d'une même norme à un moment donné ne peut être différente selon l'époque des faits considérés et nul ne peut se prévaloir d'un droit acquis à une jurisprudence figée »

³⁰ CE, 2 septembre 2009, n° 292783.

³¹ Art. L. 1111-2, al. 4 : « la volonté d'une personne d'être tenue dans l'ignorance d'un diagnostic ou d'un pronostic doit être respectée, sauf lorsque des tiers sont exposés à des risques de transmission ».

³² Cf. Cass. Civ. 1^{ère}, 23 mai 2000.

1.2.2 La méconnaissance du risque eu égard aux données acquises de la science

- [21] L'information sur les risques d'un traitement étant souvent évolutive au cours du temps, l'information est appréciée au regard des données acquises de la science à la date de l'intervention, même si l'apparition d'une obligation d'information *ex-post* sur les risques nouveaux (cf. *supra*) vient désormais nuancer ce constat.
- [22] Le médecin étant tenu d'agir conformément aux données acquises de la science dans toutes les phases des soins prodiguées, sous peine de faute engageant sa responsabilité disciplinaire et civile, le contour de cette notion revêt une importance particulière. Comme l'a rappelé une jurisprudence récente³³, les documents fournis par la firme et validés par l'autorité sanitaire que sont la notice, le RCP, et les monographies du Vidal qui en reprennent le contenu, sont des éléments d'appréciation des données acquises de la science³⁴.
- [23] Il convient de noter que l'absence de mention d'un risque dans le RCP ne pourrait vraisemblablement pas exonérer le médecin de sa responsabilité. Les sources des données acquises de la science sont multiples : publications scientifiques³⁵, consensus scientifique, avis d'experts judiciaires³⁶, travaux de congrès médicaux et de sociétés savantes³⁷, normes ou recommandations des autorités sanitaires telles que la HAS sont également pris en compte. Au plan disciplinaire, des données scientifiques accréditées à l'étranger mais non reconnues en France peuvent également venir appuyer un choix thérapeutique³⁸.
- [24] On peut donc considérer qu'au-delà de la mention des risques dans les documents d'information adjoints au médicament, des diligences particulières peuvent être requises du médecin en termes de connaissance des risques et partant d'information du patient. Vont dans ce sens l'obligation générale de formation et de perfectionnement des connaissances du médecin, mentionnée à l'article 11 du code de déontologie médicale³⁹, et l'obligation particulière d'information sur l'état de santé du patient, afin d'adapter son traitement et de le renseigner au mieux⁴⁰.

³³ Cass. Civ. 1^{ère}, 23 janvier 2014, X c/ Sanofi Aventis et autres.

³⁴ « Que les experts, comme la quasi-unanimité des scientifiques actuels, écartent tout lien de causalité entre le vaccin contre l'hépatite B et l'apparition de la S.A.L. qui n'est pas une maladie auto-immune mais une dégénérescence des motoneurones ; que, dans ces conditions, ni la notice du GenHevac B, ni le Vidal ne mettent en garde contre un risque d'apparition d'une S.A.L. après une vaccination par GenHevac B ; qu'Olivier Y... ne peut donc se voir reprocher un manquement à son devoir de conseil et d'information alors qu'il n'existe aucun risque avéré de contamination de ce type ; que ce moyen ne peut donc être retenu ».

³⁵ Cass. Civ. 1^{ère}, 23 mai 1973, qui évoque « divers articles d'éminents spécialistes ».

³⁶ Cass. Civ. 1^{ère}, 23 janvier 2014, X c/ Sanofi Aventis et autres.

³⁷ Cass. Civ. 1^{ère}, 12 novembre 1985.

³⁸ CE, 19 octobre 2001, Dumas.

³⁹ Codifié à l'article R. 4127-11 du code de santé publique : « Tout médecin entretient et perfectionne ses connaissances dans le respect de son obligation de développement professionnel continu ».

⁴⁰ Cass. Civ. 1^{ère}, 5 mars 2015, n°14-13.292.

2 LES RESPONSABILITES DES FIRMES PHARMACEUTIQUES ET DES AUTORITES SANITAIRES EN MATIERE D'INFORMATION

2.1 L'édition du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et de la notice

2.1.1 Le RCP est un des documents considérés par le juge pour établir les « données acquises de la science »

- [25] En pratique, les données acquises de la science sont rarement contestés dans le contentieux médical. On peut donc considérer que le RCP constitue un élément de base d'une particulière importance pour leur appréciation. La définition adoptée en 1996 par l'agence du médicament va d'ailleurs en ce sens, puisque le RCP « est une fiche technique approuvée par les autorités compétentes qui constitue la base scientifique officielle reconnue de toute information sur le médicament »⁴¹.
- [26] Le RCP a été institué en 1983 par voie de directive européenne, transposée en France par décret en 1985 – ce qui explique que le premier RCP relatif au valproate de sodium ne date que de 1986, 19 ans après la commercialisation de la molécule⁴². Sa fonction première est d'ailleurs moins l'information des prescripteurs que celle des « autorités compétentes » sur les données concernant le médicament.
- [27] La directive instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain⁴³ vient préciser les obligations du titulaire de l'AMM. Celle-ci, valable pour cinq ans, doit comporter, au nombre des informations devant être mises à jour régulièrement⁴⁴, des annexes comportant l'emballage extérieur, la notice, le RCP⁴⁵. Celui-ci doit mentionner entre autres⁴⁶ les effets indésirables, en précisant leur fréquence et leur gravité, et les recommandations spécifiques en cas de grossesse et de lactation.
- [28] Pour des « raisons objectives et vérifiables », l'autorité administrative peut en outre suspendre la délivrance d'une AMM à des obligations ayant un impact sur le RCP, telles que des études complémentaires ou la notification d'effets indésirables du médicament.
- [29] Destinée au prescripteur, et repris comme tel par le Vidal, plutôt qu'à l'utilisateur de médicament, le RCP comporte une information qui peut être plus détaillée et technique, mais qui doit être similaire à celle contenue dans la notice, qui est une voie d'information du patient parallèle à celle fournie par le professionnel de santé.

⁴¹ Cahier de l'agence n°1, 1996.

⁴² Directive n°83/570/CEE modifiant la directive 65/65/CEE, transposée par le décret n°85-1216 du 30 octobre 1985.

⁴³ Directive n°2001/83/CE du Parlement et du Conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif au médicament à usage humain.

⁴⁴ C'est-à-dire y compris dans l'intervalle entre deux renouvellements.

⁴⁵ Art. 8 de la directive précitée.

⁴⁶ Art. 11, al. 5.3 et 5.4.

2.1.2 La notice, document informatif à l'usage des patients, doit être en conformité avec le RCP

- [30] Document d'information accompagnant le médicament et destiné à l'utilisateur, la notice a été introduite en 1975 comme une simple possibilité⁴⁷ au niveau communautaire, les États membres ayant la possibilité de rendre celle-ci obligatoire. « Sauf décision contraire des autorités compétentes », elle doit comporter entre autres les effets secondaires, contre-indications et précautions particulières d'emploi du médicament.
- [31] Rendue obligatoire en 1989⁴⁸, son contenu est précisé en 1992⁴⁹, sans, dès lors, de modifications majeures. Celle-ci doit être établie en conformité avec le RCP⁵⁰, obligation reprise à l'article R.5121-149 du code de la santé publique. Il s'agit donc d'une obligation plus importante qu'une simple compatibilité, et qui appelle une similarité, sinon une identité, de contenu. De fait, les catégories d'information devant être prises en compte dans la notice sont analogues à celles du RCP, impliquant notamment les effets indésirables observés lors de l'usage normal du médicament, mais aussi la prise en compte de certaines catégories d'utilisateurs, y compris les femmes enceintes ou allaitantes. La réserve d'une décision des autorités compétentes permettant que certaines informations peuvent ne pas figurer dans la notice, en tant qu'elles sont susceptibles d'entraîner des inconvénients graves pour le patient, est maintenue. Toutefois il apparaît que cette décision devrait être explicite et notifiée au titulaire de l'AMM, la conformité étant la norme⁵¹.
- [32] L'article 9 de la directive précitée dispose que les États membres ne peuvent s'opposer à la mise sur le marché d'un médicament pour une raison liée à la notice si celle-ci est conforme à ladite directive. *A contrario*, l'autorité administrative peut donc arguer de l'insuffisance des informations, par exemple en matière d'effets secondaires, présentes dans la notice, pour s'opposer au renouvellement de l'AMM.
- [33] Au plan du droit interne, « Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché se conforme aux bonnes pratiques de notice établies, par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé »⁵².
- [34] En pratique, au vu des documents transmis à la mission par l'ANSM, il ne semble avoir existé qu'un document de bonnes pratiques élaboré par l'autorité administrative, en date de 1996⁵³, non accessible au public et non actualisé à ce jour. Ce document révèle que la doctrine établie par l'agence diffère sensiblement de l'interprétation stricte des normes énumérées ci-dessus.
- [35] Il est ainsi conseillé de ne faire figurer l'explication des termes peu compréhensibles pour l'utilisateur, que « s'ils ne paraissent pas trop alarmistes ». Les risques en cas de grossesse doivent donner lieu à des formules-types plutôt qu'à une liste détaillée des effets secondaires⁵⁴. De façon contradictoire, il est également rappelé dans le guide que tous les effets indésirables figurant dans le RCP doivent être mentionnés, sauf cas exceptionnels, ainsi que leur fréquence. Cette injonction ne semble pas toujours avoir été respectée en pratique.

⁴⁷ Art. 6 de la directive 75/319/CEE du 20 mai 1975.

⁴⁸ Directive n°89-341/CEE du 3 mai 1989.

⁴⁹ Directive n°92/27/CEE du 31 mars 1992.

⁵⁰ Obligation rappelée en ces termes par la directive 2001/83/CE du 6 novembre 2001.

⁵¹ Art. 7 et 10 de la directive de 1992.

⁵² Disposition introduite initialement par le décret du 2 décembre 1994, à l'ancien article R. 5143-7 du code de la santé publique (« Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit se conformer à de bonnes pratiques d'étiquetage et de notice établies par le ministre chargé de la santé sur proposition de l'Agence du médicament »).

⁵³ Les cahiers de l'Agence n°1, Notice et étiquetage des médicaments à usage humain : réglementation et recommandations.

⁵⁴ Par exemple : « Si une grossesse survient pendant le traitement, consultez votre médecin. Il appréciera le risque éventuel lié à l'utilisation de ce médicament dans votre cas. »

- [36] Subsidiairement, ont été introduits par la directive 2004/27/CE et la directive 2010/84/CE, respectivement un test de lisibilité des notices et la possibilité d'un symbole sur l'emballage, dit *black symbol*, indiquant que le médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.

2.2 Des responsabilités autonomes de la responsabilité du prescripteur

- [37] Outre la responsabilité du prescripteur en matière d'information, les responsabilités de la firme et de l'autorité administrative peuvent être invoquées, sur des bases indépendantes.

2.2.1 La responsabilité du producteur

- [38] La notice peut engager la responsabilité du producteur de produits de santé en tant que son inexactitude peut être invoquée comme un élément de la défectuosité du produit. La directive n°85/374 du 25 juillet 1985, dont les dispositions transposées ont été codifiées aux articles L. 1386-1⁵⁵ à 1386-18 du code civil en constitue le fondement juridique.
- [39] Il revient à la victime de prouver le dommage, le défaut du produit, et le lien de causalité entre ce dernier et le dommage qu'elle a subi⁵⁶. Parmi les éléments de défectuosité figure la sécurité à laquelle on peut légitimement s'attendre lors de son utilisation. Ce peut être notamment le cas lorsque des effets nocifs potentiels ne sont pas indiqués sur les notices de ces produits de santé⁵⁷. Toutefois, si « l'état des connaissances scientifiques et techniques, au moment où il a mis le produit en circulation, n'a pas permis de déceler l'existence du défaut », la responsabilité du producteur ne peut être invoquée. Cette notion, dépendante de la connaissance du risque, des alertes de pharmacovigilance et des avancées scientifiques, peut être rapprochée des « données acquises de la science » en matière de responsabilité des professionnels de santé⁵⁸.
- [40] Notons que la circonstance que l'autorité administrative ne se soit pas opposée à la mise sur le marché, à la modification de la notice ou de l'étiquetage, n'exonère pas le fabricant ou le titulaire de l'AMM de sa responsabilité de droit commun⁵⁹.

⁵⁵ Qui dispose que « Le producteur est responsable du dommage causé par un défaut de son produit, qu'il soit ou non lié par un contrat avec la victime. »

⁵⁶ En termes de causalité, la Cour de cassation n'attend pas de la victime une preuve de l'imputabilité, difficile en matière de dommages causés par des médicaments, mais se contente de présomptions « graves, précises et concordantes » (Cass. Civ. 1^{ère}, 22 mai 2008).

⁵⁷ Cf. Art. L. 1386-4 du code civil : « Un produit est défectueux au sens du présent titre lorsqu'il n'offre pas la sécurité à laquelle on peut légitimement s'attendre. »

Dans l'appréciation de la sécurité à laquelle on peut légitimement s'attendre, il doit être tenu compte de toutes les circonstances et notamment de la présentation du produit, de l'usage qui peut en être raisonnablement attendu et du moment de sa mise en circulation. »

Pour une application au RCP et à la notice, cf. Cass. Civ. 1^{ère}, 9 juillet 2009, n°08-11.073.

⁵⁸ Pour une application récente, cf. TGI de Nanterre, 22 octobre 2005, n° R.G. 12/07723 : « le Médiateur présentait un défaut en ce que ses effets cardio-toxiques liés à la présence de norfenfluramine étaient avérés et en ce que, au regard des données scientifiques de l'époque et du rapport bénéfice-risque qui en était attendu, ce médicament n'offrait pas la sécurité à laquelle il pouvait légitimement s'attendre compte-tenu notamment de l'absence d'information figurant sur la notice d'utilisation quant au risque d'HTAP et de valvulopathie. »

⁵⁹ Directive 92/27/CEE, Art. 10.4.

2.2.2 La responsabilité de l'autorité administrative

- [41] Parallèlement, la faute du fabricant ne saurait exonérer l'État de sa responsabilité, liée à une faute dans le cadre de ses prérogatives, et susceptibles d'entraîner l'indemnisation des victimes de cette défaillance. Cette carence fautive de l'État, en matière de surveillance et de contrôle, mais aussi d'information des usagers en matière de risque de santé⁶⁰, relève du régime de la faute simple⁶¹.
- [42] La responsabilité de l'État s'apprécie « eu égard à l'étendue de ses pouvoirs de surveillance »⁶², qui peuvent impliquer une certaine proactivité. Dans le cas de l'ANSM, la responsabilité du système de pharmacovigilance implique ainsi l'examen des options permettant autant de réduire les risques, que de les prévenir⁶³. En vertu d'une « obligation de précaution propre à la santé publique »⁶⁴, le fait que la réalité d'un risque ne soit pas scientifiquement avérée ne justifie donc pas l'absence de mesures prises par l'autorité sanitaire.

⁶⁰ CE, 30 juillet 1997, Lucien X. c/ ministre de l'emploi et de la solidarité : il appartient au ministre de la santé, « même en l'absence de texte l'y autorisant expressément, de prendre des mesures permettant de mettre en garde le public contre des produits dont la consommation présente un risque grave pour la santé ». Concernant les prérogatives de l'ANSM en matière d'information, cf. l'art. L. 5312-4 du code de la santé publique.

⁶¹ Dans le cas de l'affaire dite du sang contaminé, cf. CE, 9 avril 1993, M.D ; dans le cas de l'amiante, cf CE, 3 mars 2004.

⁶² CE, 9 avril 1993, M.D.

⁶³ Art. L. 5121-23 du code de la santé publique.

⁶⁴ Droit de la santé, Anne Laude, Bertrand Mathieu, Didier Tabuteau. La base légale en est l'article 1110-5 du code de la santé publique : « Toute personne a, compte tenu de son état de santé et de l'urgence des interventions que celui-ci requiert, le droit de recevoir les soins les plus appropriés et de bénéficier des thérapeutiques dont l'efficacité est reconnue et qui garantissent la meilleure sécurité sanitaire au regard des connaissances médicales avérées. Les actes de prévention, d'investigation ou de soins ne doivent pas, en l'état des connaissances médicales, lui faire courir de risques disproportionnés par rapport au bénéfice escompté. »

PIECES JOINTES

Pièce jointe n°1	Enquête de faisabilité d'une étude Française à partir du SNIIRAM/PMSI sur l'exposition au valproate et ses conséquences sanitaires
Pièce jointe n°2	Aspects méthodologiques de l'évaluation des médicaments dans l'espèce humaine – article de synthèse – E. Elefant
Pièce jointe n°3	Etude du registre des malformations congénitales de Rhône-Alpes – REMERA – Emmanuelle Amar
Pièce jointe n°4	Note de présentation du centre de référence sur les affections tératogènes (CRAT)
Pièce jointe n°5	Comparatif des notices et RCP des pays de l'Union Européenne en octobre 2013
Pièce jointe n°6	Dossier EFEMERIS

**PIECE JOINTE N° 1 : ENQUETE DE
FAISABILITE D'UNE ETUDE FRANÇAISE A
PARTIR DU SNIIRAM/PMSI SUR
L'EXPOSITION AU VALPROATE ET SES
CONSEQUENCES SANITAIRES**

Enquête de faisabilité d'une étude française à partir du SNIRAM/PMSI sur l'exposition au valproate et ses conséquences sanitaires

Note technique

19 novembre 2015

Travail réalisé par:

Le Département d'études en santé publique, Direction de la stratégie, des études et des statistiques,
Caisse nationale de l'assurance maladie

et

Le Pôle Epidémiologie des produits de santé, Direction scientifique et de la stratégie européenne,
Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

Table des matières

Résumé.....	3
Liste de questions auxquelles une étude française à partir du SNIIRAM/PMSI sur l'exposition au valproate et ses conséquences sanitaires pourrait ou non répondre	5
Glossaire	9
Introduction.....	10
I. Faisabilité de la mesure de l'exposition au valproate de sodium et dérivés notamment chez les femmes en âge de procréer et chez les femmes en situation de grossesse.....	10
a. Mesure de l'exposition au valproate et dérivés dans le DCIR.....	10
b. Mesure de l'exposition au valproate et dérivés dans le DCIR chez les femmes en âge de procréer 12	
c. Définition des situations de grossesse dans le DCIR et le PMSI	15
d. Définition des dates de fin de grossesse dans le DCIR et le PMSI.....	19
e. Définition des dates de début de grossesse dans le DCIR et le PMSI	19
f. Exposition au valproate pendant la grossesse dans le DCIR et le PMSI	21
II. Faisabilité de la mesure des risques de fœtopathies chez les enfants nés après exposition au valproate de sodium et dérivés.....	21
a. Chainage mère-enfants	21
b. Chainage enfants PMSI-DCIR.....	23
c. Etude des malformations congénitales dans le PMSI	25
Calendrier prévisionnel	27

Résumé

L'objet de ce travail était d'évaluer la possibilité de faire une étude à partir du SNIIRAM/PMSI sur l'exposition au valproate et ses conséquences sanitaires. A quelles questions pourrait répondre cette étude ? A quelles questions elle ne pourrait pas répondre ? Sur quelles périodes rétrospectives les réponses seront apportées ? Dans quel délai les réponses et les rapports d'étude seront fournis ?

L'utilisation par chaînage des deux bases SNIIRAM/PMSI est relativement récente (2006), complexe et en amélioration constante tant pour les informations restituées, que pour leurs périmètres avec un élargissement progressif aux différents régimes d'assurance maladie. Chaque année les améliorations apportées permettent des possibilités d'analyses nouvelles sans toutefois permettre de répercuter ces améliorations sur la totalité des données antérieures.

La mesure de l'exposition d'une personne au valproate et dérivés¹, défini par un remboursement d'une ou plusieurs délivrances de valproate peut s'effectuer sans difficulté particulière à partir de la liste des 41 spécialités commercialisées et remboursées par l'assurance maladie entre 2006 et 2015. La période 2006-2008 porte sur les seuls assurés du régime général y compris ceux des sections locales mutualistes (soit environ 88% de la population résidente en France), la période 2009-2014 sur près de 99% de la population résidente en France. Il peut être estimé des doses moyennes journalières sous condition qu'il y ait au moins deux délivrances.

La situation de grossesse est relativement plus complexe à définir dans le SNIIRAM d'une part en raison de l'absence des informations de la déclaration de grossesse² et d'autre part en raison des différentes situations concernant l'issue de la grossesse - naissance d'un ou plusieurs enfants vivants, naissance d'un ou plusieurs enfants décédés, interruption médicale de grossesse, grossesse extra-utérine, interruption volontaire de grossesse (IVG) : par moyen médicamenteux, instrumental. Dans le SNIIRAM/PMSI la date présumée du début de grossesse est souvent difficile, voire impossible à déterminer avec précision. Ainsi pour la période 2006-2008 la date de l'accouchement, pour le cas d'une naissance d'un enfant vivant est connue seulement en mois calendaire de sortie de l'hôpital. Pour la période 2009-2014 la date exacte de l'accouchement est connue. L'âge gestationnel qui permettrait de connaître le début de grossesse commence à être renseigné partiellement dans le PMSI à partir de mars 2008, et de façon quasi-complète à partir de 2010. Pour les avortements réalisés à l'hôpital, l'âge gestationnel commence à être renseigné dans le PMSI à partir de 2012, et de façon quasi-complète à partir de 2013. L'âge gestationnel est inconnu pour les IVG ambulatoires. Lorsque l'âge gestationnel est inconnu, l'estimation du début de la grossesse sera approximative par calcul à partir des durées moyennes de grossesses rapportées dans la littérature scientifique et dans le PMSI en 2014. Cette estimation ne sera toutefois pas valide pour le cas des interruptions médicales de grossesse antérieure à 2013 (sans âge gestationnel renseigné) et pour lesquelles la durée effective de la grossesse peut avoir de fortes variations. En fonction de ces éléments il pourra être précisé des périodes d'exposition au valproate pendant la grossesse selon les dates de délivrance du médicament : exposition possible, exposition très probable, exposition quasi-certaine.

¹ Dans la suite du document les termes valproate et dérivés (acide valproïque, valpromide) sont remplacés par le seul terme valproate.

² Les informations de la déclaration de grossesse (obligatoire avant la fin du 3ème mois) sont collectées et utilisées au niveau local (CPAM) mais n'enrichissent pas à ce jour les systèmes nationaux. Cette information devrait enrichir à l'avenir le SNIIRAM..

La période initiale de la grossesse, la plus à risque, sera celle pour laquelle il persistera possiblement la plus grande incertitude en cas d'arrêt du valproate (dernière délivrance à une date proche de la date présumée de début de grossesse). En cas de délivrance répétée de valproate au cours de la grossesse il sera estimé que l'exposition était quasi-certaine à la phase initiale de la grossesse.

Concernant les enfants nés de mère exposée de façon possible, probable ou quasi-certaine au valproate les malformations congénitales pourront être étudiées pour 80% des femmes ayant accouché dans le public en 2011, et pour 88% à 95% (tous secteurs d'accouchement public ou privé) de 2012 à 2014 selon les années. Deux comparateurs pourraient être utilisés 1) enfants nés de femmes sans traitement médicamenteux pendant la grossesse 2) enfants nés de femmes épileptiques avec un traitement antiépileptique autre que le valproate. Le principal élément mesuré concernera les malformations congénitales diagnostiquées à la naissance ou dans les suites proches. Pour le spina bifida, malformation particulièrement fréquente après exposition au valproate, les données exhaustives du PMSI 2014 paraissent cohérentes avec celles des registres des malformations congénitales avec environ 1,1 enfant né vivant avec spina bifida pour 10 000 accouchements (89 cas pour 815 139 séjours de naissance à l'hôpital en 2014).

Le suivi des enfants nés de mère exposées au valproate ne pourra dépasser 4 années pour ceux nés en 2011, 3 pour 2012, 2 pour 2013, 1 pour 2014. Le suivi après la naissance, outre certaines difficultés de chaînage de l'information n'apportera que des éléments avant l'âge des apprentissages scolaires.

Sur le plan réglementaire une telle étude ne demande pas pour la Cnamts et l'ANSM d'autorisation supplémentaire à la Cnil ; elle relève de déclaration sur registre³.

³ Décision CNIL DE-2011-078 du 5 septembre 2011 autorisant la CNAMTS à mettre en œuvre un traitement de données de santé à caractère personnel ayant pour finalité la réalisation d'études de cohortes rétrospectives visant à décrire d'éventuels liens statistiques entre la consommation d'une spécialité pharmaceutiques et la survenue d'une pathologie ou d'un décès. - Décision CNIL DE-2014-116 du 8 octobre 2014 autorisant l'ANSM à mettre en œuvre un traitement de données de santé à caractère personnel ayant pour finalité la réalisation d'études de surveillance de sécurité sanitaire des produits de santé.

Liste de questions auxquelles une étude française à partir du SNIIRAM/PMSI sur l'exposition au valproate et ses conséquences sanitaires pourrait ou non répondre

<i>Questions posées (concernant uniquement les personnes résidentes en France)</i>	<i>Possibilité de l'enquête Sniiram PMSI menée par la Cnamts/ANSM de répondre à cette question</i>	<i>Délai de la réponse</i>
Combien de femmes en âge de procréer ont reçu en France chaque année du valproate ?	Réponse fournie dans le présent rapport pour la période 2006-2014	Immédiat (octobre 2015)
Quelle est l'évolution de la consommation de valproate des femmes en âge de procréer ?	Réponse fournie dans le présent rapport pour la période 2006-2014	Immédiat (octobre 2015)
Quelles sont les spécialités et/ou lieu d'exercice des médecins initiant le valproate ?	Réponse fournie dans le présent rapport pour la période 2006-2014	Immédiat (octobre 2015)
Combien de femmes en âge de procréer et avec un désir de grossesse ont reçu en France chaque année du valproate ?	Pas de possibilité de répondre à cette question qui nécessiterait de connaître notamment les situations de contraception et de sexualité	Sans objet
Combien de femmes en situation de grossesse ont reçu en France chaque année du valproate ?	Réponse selon une gradation : quasi-certitude, probable, possible. La réponse sera fournie avec une précision plus ou moins grande selon l'année (meilleure pour la période 2009-2014 que pour 2006-2008) et selon l'issue de la grossesse (meilleure pour les grossesses menées à terme que pour les IVG).	Mai 2016
Combien de femmes en situation de grossesse ont reçu en France chaque année du valproate en fonction de l'indication : épilepsie ou troubles bipolaires ?	Idem question précédente + hypothèse que l'indication de chaque produit est globalement respectée : cette	Mai 2016

	hypothèse doit être testée, validée (ALD, hospit., coprescription...)	
Combien de femmes en situation de grossesse ont reçu en France chaque année du valproate selon le terme de la grossesse (1 ^{er} trimestre, 2 ^{ème} trimestre, 3 ^{ème} trimestre et durant la totalité de la grossesse)	Réponse selon une gradation : quasi-certitude, probable, possible. La réponse sera fournie avec une précision plus ou moins grande selon l'année (meilleure pour la période 2009-2014 que pour 2006-2008) et selon l'issue de la grossesse (meilleure pour les grossesses menées à terme que pour les IVG).	Mai 2016
Quelles sont les doses de valproate administrées durant la grossesse ? doses cumulées, dose moyenne journalière, dispersion....	Réponse d'autant plus précise que les délivrances sont répétées au cours de la grossesse - La réponse sera fournie avec une précision plus ou moins grande selon l'année (meilleure pour la période 2009-2014 que pour 2006-2008) et selon l'issue de la grossesse (meilleure pour les grossesses menées à terme que pour les IVG).	Mai 2016
Combien de femmes ayant reçu du valproate au cours d'une grossesse ont eu une fausse couche ?	Pas de possibilité de répondre à cette question en l'absence d'hospitalisation	Sans objet
Combien de femmes ayant reçu du valproate au cours d'une grossesse ont subi une interruption médicale ou volontaire de grossesse ?	Certaines IVG instrumentales ne peuvent être comptabilisées en raison de la réglementation sur l'anonymisation. Réponse fournie sur la période 2009-2014 avec une précision plus ou moins grande selon l'année	Mai 2016

Combien d'enfants nés vivants ont été exposés au valproate durant la grossesse ?	Réponse fournie sur la période 2006-2014 avec une précision plus ou moins grande selon l'année	Mai 2016
Combien d'enfants mort-nés ont été exposés au valproate durant la grossesse ?	Réponse fournie sur la période 2006-2014 avec une précision plus ou moins grande selon l'année	Mai 2016
Combien d'enfants nés vivants exposés au valproate durant la grossesse ont présenté des malformations congénitales ?	Réponse fournie sur la période 2011-2014 avec des données 2011 incomplètes	Octobre 2016
Combien d'enfants nés vivants et exposés pendant la grossesse au valproate ont présenté des malformations attribuables au valproate ?	Réponse fournie sur la période 2011-2014 avec des données 2011 incomplètes	Octobre 2016
Comment évolue le risque de l'exposition au valproate avec l'augmentation de la dose journalière moyenne ?	Réponse fournie sur la période 2011-2014	Octobre 2016
Combien d'enfants nés vivants et exposés pendant la grossesse au valproate ont présenté un spina bifida? Combien de cas attribuables au valproate ?	Réponse fournie sur la période 2011-2014 avec des données 2011 incomplètes	Octobre 2016
Quelle est la nature des malformations congénitales observées chez les enfants nés vivants et exposés pendant la grossesse au valproate ?	Réponse fournie sur la période 2011-2014 avec des données 2011 incomplètes	Octobre 2016
Combien d'enfants nés vivants et exposés pendant la grossesse au valproate ont présenté un retard mental ?	En principe pas de possibilité de répondre à cette question. Le retard mental n'est pas directement évaluable à partir du SNIIRAM ; certaines ALD (ou diagnostic PMSI) peuvent être codées ainsi ; limitation due à un suivi maximal de 4 ans.	Octobre 2016
Combien d'enfants nés vivants et exposés pendant la grossesse au valproate ont présenté un retard des acquisitions scolaires à 6 ans, 11 ans, 14 ans, 17 ans.	Pas de possibilité de répondre à cette question en raison de l'âge et de l'absence de chaînage avec des données éducation nationale	Sans objet

Combien d'enfants nés vivants et exposés pendant la grossesse au valproate ont présenté un autisme ?	Pas de possibilité de répondre – âge limité à 4 ans	Sans objet
Combien d'enfants nés vivants et exposés pendant la grossesse au valproate ont eu des séances d'orthophonie par comparaison à des enfants non exposés.	Possibilité de répondre à cette question avec une limitation majeure à l'âge de 4 ans (âge où l'orthophonie est encore peu fréquente)	Octobre 2016

Glossaire

ALD : affection de longue durée

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CAVIMAC : caisse d'assurance vieillesse invalidité et maladie des cultes

CCAM : classification commune des actes médicaux

CCIP : chambre de commerce et d'industrie de Paris

CNAMTS : caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés

CRPCEN : caisse de retraite et de prévoyance des clercs et employés de notaires

DAS : diagnostic associé significatif

DCIR : données de consommation inter-régimes

DP : diagnostic principal

DR : diagnostic relié

ENIM : établissement national des invalides de la marine

IVG : interruption volontaire de grossesse

MSA : mutualité sociale agricole

PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information

RSI : régime social des indépendants

SNIIRAM : système national d'information inter-régimes de l'assurance maladie

Introduction

Le valproate de sodium (ou acide valproïque et dérivés, divalproate de sodium et valpromide) est un principe actif indiqué dans le traitement de l'épilepsie et en deuxième intention dans les épisodes maniaques des troubles bipolaires.

Le valproate est un médicament ancien, notamment dans l'épilepsie où il est utilisé en France depuis 1970 environ.

La tutelle a demandé en juin 2015 à l'ANSM et la Cnamts une étude sur l'exposition au valproate et ses conséquences sanitaires.

L'enquête de faisabilité a pour objectif de préciser les questions auxquelles l'étude pourra répondre ; les périodes sur lesquelles des réponses seront apportées, les contraintes techniques pouvant altérer la qualité des réponses, le niveau de précision des réponses qui seront apportées.

La note technique est constituée de deux parties. La première partie concerne la mesure de l'exposition au valproate de sodium et dérivés notamment chez les femmes en âge de procréer et chez les femmes en situation de grossesse. La deuxième partie concerne la mesure des risques de fœtopathies et de morbidité chez les enfants nés de femmes exposées au valproate et dérivés pendant la grossesse.

I. Faisabilité de la mesure de l'exposition au valproate de sodium et dérivés notamment chez les femmes en âge de procréer et chez les femmes en situation de grossesse

a. Mesure de l'exposition au valproate et dérivés dans le DCIR

Le DCIR est utilisable depuis 2006. Il ne comprend pas pour la période 2006 -2008 notamment les bénéficiaires du RSI et de la MSA, et en 2009 les bénéficiaires de la CRPCEN et de la CAVIMAC. Pour cette période les calculs sont soit extrapolés (données sur environ 88% de la population) à l'ensemble des régimes, soit restitués en données brutes.

A partir de 2010 environ 99% des résidents français sont dans le DCIR (absence de la SNCF, RATP, APRIA AMEXA, Mines, ENIM, CCIP, Port autonome de Bordeaux, Régime du sénat, de l'assemblée nationale).

La liste des médicaments contenant du valproate ou dérivés est la suivante ; il s'agit de l'ensemble des médicaments commercialisés au moins un jour entre le 1^{er} janvier 2006 et le 1^{er} juin 2015. Les produits DEPAKOTE® et DEPAMIDE® ont une AMM en deuxième intention dans les épisodes maniaques des troubles bipolaires.

Listes des médicaments contenant du valproate ou dérivés commercialisés et remboursés au moins un jour durant la période du 1^{er} janvier 2006 au 1^{er} juin 2015

cip13	nom_court	classe_eph	classe_atc
3400930292921	DEPAKINE 200MG CPR 40	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400932634507	DEPAKINE 200MG/3,4ML SIROP 1/150 ML	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400930293003	DEPAKINE 200MG/ML SOL BUV 1/40 ML	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400931922766	DEPAKINE 500MG CPR 40	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400933018023	DEPAKINE CHRONO 500MG CPR 30	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400934876233	DEPAKOTE 250MG CPR 30	NORMOTHYMIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400934876691	DEPAKOTE 500MG CPR 60	NORMOTHYMIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400935444271	DEPAKOTE 500MG CPR 90	NORMOTHYMIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400932070619	DEPAMIDE 300MG CPR 30	NORMOTHYMIQUES	VALPROMIDE
3400935956897	MICROPAKINE LP 0,33G/G 15G 1/15 G	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400935957030	MICROPAKINE LP 0,33G/G 45G GD DOSEUR 1/45 G	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400935956958	MICROPAKINE LP 0,33G/G 45G PT DOSEUR 1/45 G	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400936551732	MICROPAKINE LP 1000MG GRANULE SACHET 30	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400936551152	MICROPAKINE LP 100MG GRANULE SACHET 30	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400936551213	MICROPAKINE LP 250MG GRANULE SACHET 30	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400936551381	MICROPAKINE LP 500MG GRANULE SACHET 30	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400936551442	MICROPAKINE LP 750MG GRANULE SACHET 30	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400936966864	VALPROATE DE SODIUM ALTER LP 500MG CPR 30	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400949980246	VALPROATE DE SODIUM ARROW 200 MG/ML SOL BUV 1/40 ML	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400937157452	VALPROATE DE SODIUM ARROW 500 MG CPR SEC 30	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400936966925	VALPROATE DE SODIUM BIOGARAN LP 500MG CPR 30	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400934248061	VALPROATE DE SODIUM DAKOTA PHARM 500MG CPR 40	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400936965973	VALPROATE DE SODIUM EG LP 500MG CPR 30	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400934647635	VALPROATE DE SODIUM G GAM 500MG CPR 40	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400935210760	VALPROATE DE SODIUM IREX 20% SOL BUV 1/40 ML	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400935210302	VALPROATE DE SODIUM IREX 200MG CPR 40	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400935210531	VALPROATE DE SODIUM IREX 500MG CPR 40	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400936967007	VALPROATE DE SODIUM MERCK LP 500MG CPR 30	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400936966055	VALPROATE DE SODIUM QUALIMED LP 500MG CPR 30	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400936966574	VALPROATE DE SODIUM RPG LP 500MG CPR 30	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400939848532	VALPROATE DE SODIUM SANDOZ 500 MG CPR SEC 30	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400936966345	VALPROATE DE SODIUM SANDOZ LP 500MG CPR 30	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400936966406	VALPROATE DE SODIUM TEVA LP 500MG CPR 30	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400936966284	VALPROATE DE SODIUM TEVA SANTE LP 500 MG CPR SEC 30	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400936966116	VALPROATE DE SODIUM TEVA SANTE LP 500MG CPR 30	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400936107274	VALPROATE DE SODIUM WINTHROP 200 MG CPR 40	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400936107564	VALPROATE DE SODIUM WINTHROP 500 MG CPR 40	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400936738867	VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 20 P. 100 FL 1/40 ML	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400936738577	VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 MG CPR 40	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400936738638	VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 500 MG CPR 40	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE
3400936934696	VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA LP 500MG CPR 30	ANTIEPILEPTIQUES	VALPROIQUE ACIDE

En France, le nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de valproate de sodium (ou acide valproïque, divalproate de sodium et valpromide) était chaque année de l'ordre de 500 000 (tableau I). Il existe une tendance à la baisse avec près de 520 000 utilisateurs dans la période 2006-2008 pour atteindre 480 000 en 2014 (taux de décroissance annuel moyen 0,9%).

Le nombre de personnes concernées par des présentations du valproate ayant l'AMM pour l'épilepsie a baissé durant la période 2006-2014 de 276 000 à 222 000. A l'inverse pour les spécialités ayant l'AMM dans les troubles bipolaires l'effectif de patients s'est accru de 246 000 à 262 000.

Tableau I : Evolution du nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de valproate de sodium (toute indication et par indication selon l'AMM de la spécialité) – période 2006 – 2014.

Source Sniiram

Année	personnes sous acide valproïque	AMM épilepsie	AMM troubles bipolaires
2006*	517 438	275 627	245 576
2007*	519 747	271 110	252 536
2008*	518 800	265 120	257 599
2009*	498 942	251 019	251 580
2010	496 836	244 120	256 455
2011	493 758	237 947	259 903
2012	489 644	233 140	260 547
2013	483 206	227 131	260 273
2014	480 401	222 102	262 455

* Extrapolation tous régimes

b. Mesure de l'exposition au valproate et dérivés dans le DCIR chez les femmes en âge de procréer

La définition retenue pour les femmes en âge de procréer est celle classiquement utilisée 15-49 ans. Des résultats par tranches quinquennales seront fournis.

Au sein des personnes traitées par valproate de sodium l'effectif des 15-49 ans a baissé tant chez les hommes que chez les femmes (tableau II). Cependant cette diminution est beaucoup plus forte chez les femmes en âge de procréer (15-49 ans) avec un effectif diminué de 25% en 8 années (125 000 à 93 000), contre une baisse limitée à 15% chez l'homme (128 000 à 109 000). Ainsi dans la population traitée par valproate la part des femmes en âge de procréer est passée de 24,1% en 2006 à 19,4% en 2014 (tableau III).

Tableau II : Evolution du nombre de personnes ayant eu au moins un remboursement de valproate de sodium (toute indication) par tranche d'âge et selon le genre – période 2006 – 2014. Source Sniiram

	2006*	2007*	2008*	2009*	2010	2011	2012	2013	2014
Homme									
00-14	19 046	18 663	18 214	17 777	17 282	17 080	16 808	16 234	15 893
15-49	128 351	127 602	126 223	118 148	116 993	115 174	112 874	110 346	108 587
50 et +	101 494	104 403	106 083	103 460	104 340	105 430	106 738	107 680	109 752
Femme									
00-14	15 415	14 942	14 604	14 226	13 855	13 442	13 050	12 813	12 414
15-49	124 750	122 382	119 599	111 286	109 199	105 666	101 934	97 221	93 138
50 et +	128 375	131 748	134 073	133 181	134 258	136 107	137 473	138 226	139 925

* Extrapolation tous régimes

Tableau III : Part des personnes ayant eu au moins un remboursement de valproate de sodium (toute indication) selon la tranche d'âge et le genre par année calendaire – période 2006 – 2014. Source Sniiram

	2006*	2007*	2008*	2009*	2010	2011	2012	2013	2014
Homme									
00-14	3,7%	3,6%	3,5%	3,6%	3,5%	3,5%	3,4%	3,4%	3,3%
15-49	24,8%	24,6%	24,3%	23,7%	23,5%	23,3%	23,1%	22,8%	22,6%
50 et +	19,6%	20,1%	20,4%	20,7%	21,0%	21,4%	21,8%	22,3%	22,8%
Femme									
00-14	3,0%	2,9%	2,8%	2,9%	2,8%	2,7%	2,7%	2,7%	2,6%
15-49	24,1%	23,5%	23,1%	22,3%	22,0%	21,4%	20,8%	20,1%	19,4%
50 et +	24,8%	25,3%	25,8%	26,7%	27,0%	27,6%	28,1%	28,6%	29,1%

* Extrapolation tous régimes

Chez les femmes en âge de procréer la baisse annuelle du nombre d'utilisatrices a plus concerné les produits ayant l'AMM pour épilepsie (57 000 à 38 000) que ceux pour pathologies psychiatriques (68 000 à 56 000) (tableau IV). L'analyse de la pyramide des âges montre que plus de 10 000 femmes de la tranche quinquennale de 30-34 ans ont eu des remboursements d'acide valproïque ou dérivés en 2014. Cette tranche d'âge intègre l'âge moyen des femmes (30,3 ans) lors de l'accouchement tous rangs de naissance confondus. Le sex-ratio (femme/homme) est le plus faible dans la tranche d'âge 20-34 ans.

Tableau IV : Evolution du nombre de femmes en âge de procréer ayant eu au moins un remboursement de valproate de sodium (toute indication et par indication selon l'AMM de la spécialité) – période 2006 – 2014. Source Sniiram

Année	femmes de 15-49 ans sous valproate	dont AMM épilepsie			dont AMM troubles bipolaires
		Total	Princeps	Génériques	
2006*	124 750	57 376	50 406	27 570	68 335
2007*	122 382	55 077	41 727	33 317	68 335
2008*	119 599	52 823	35 489	32 606	67 749
2009*	111 286	48 661	33 578	26 926	63 492
2010	109 199	46 547	32 911	24 872	63 518
2011	105 666	44 360	32 921	21 040	62 228
2012	101 934	42 264	32 314	19 658	60 518
2013	97 221	40 094	30 563	17 188	58 011
2014	93 138	37 830	29 798	14 439	56 125

* Extrapolation tous régimes

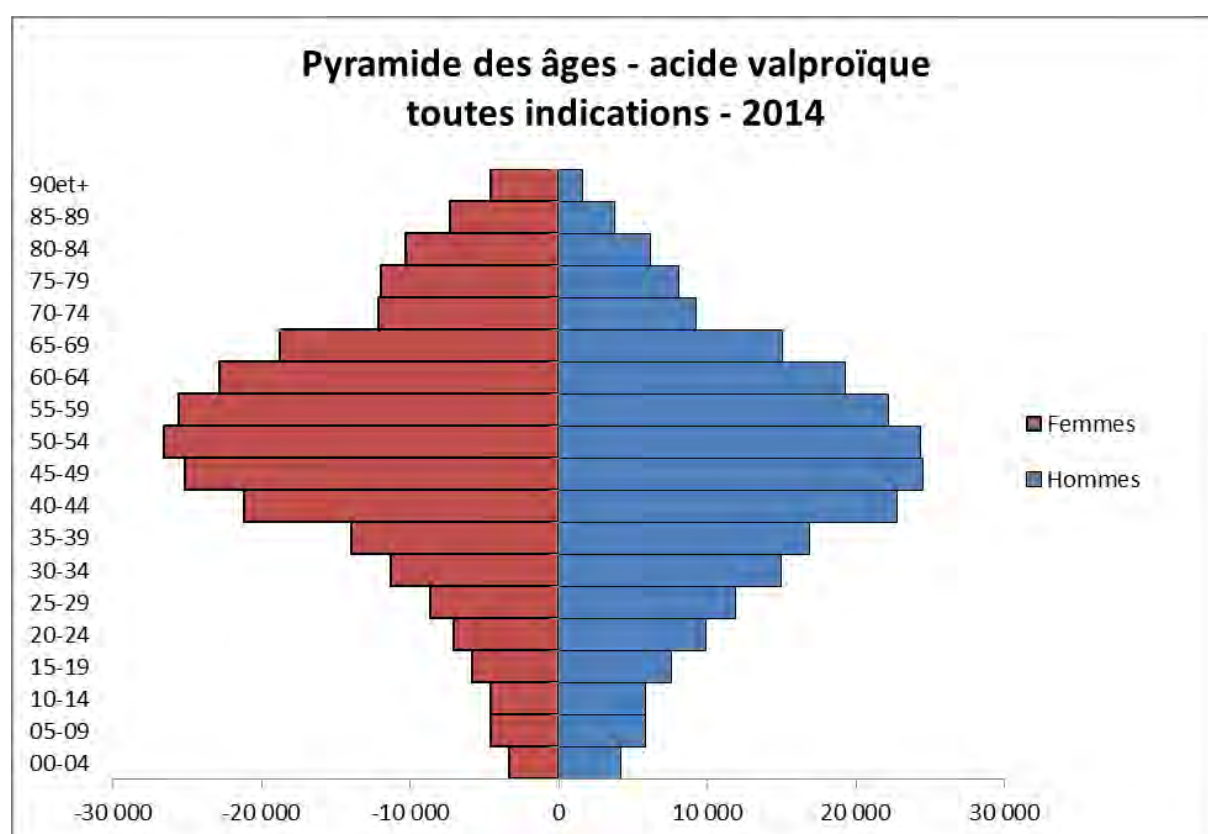


Figure 1 : Pyramide des âges des personnes ayant eu des remboursements de valproate ou dérivés en 2014. Source Sniiram

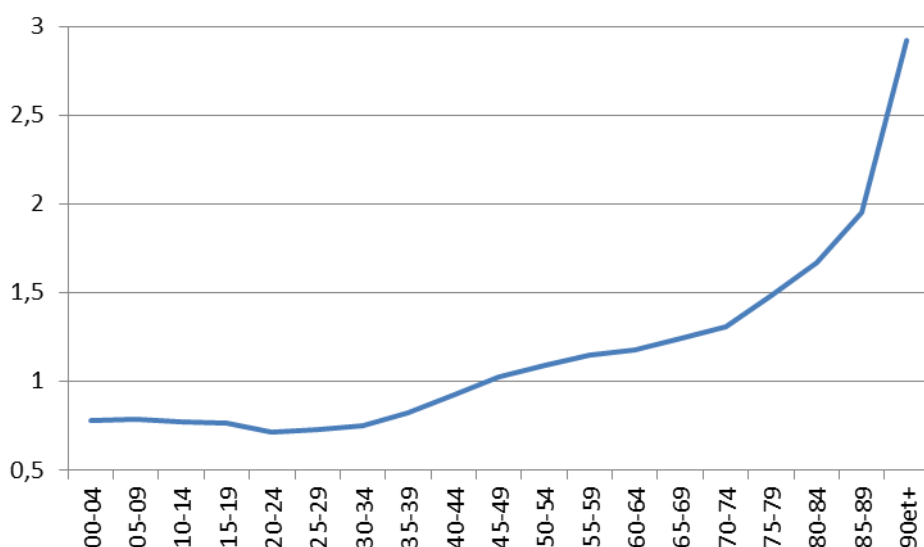


Figure 2 : Sex-ratio (femme/homme) par tranche d'âge quinquennale. Source Sniiram

La spécialité des médecins initiant du valproate de sodium et dérivés (primoprescripteur – premier prescripteur pour un patient donné - dans la base du Sniiram) a peu varié au cours du temps. En 2014 on observait 44,4% de prescripteurs exerçant en hôpital public (ordonnance hospitalière), 28,8% de médecins généralistes et 21,2% de psychiatres libéraux.

Tableau V : Spécialité des primoprescripteurs de valproate de sodium (toute indication) – période 2006 – 2014. Source Sniiram

	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Hospitalier public*	40,5%	41,2%	42,5%	42,5%	43,6%	44,4%
Omnipraticien libéral	33,0%	31,8%	30,7%	31,0%	29,4%	28,8%
Pédiatre libéral	0,6%	0,5%	0,6%	0,6%	0,6%	0,7%
Neurologue libéral	3,5%	3,4%	3,3%	3,3%	3,6%	3,4%
Psychiatre libéral	20,1%	20,9%	21,0%	20,8%	21,1%	21,2%
Autres spécialités libéral	2,3%	2,1%	2,0%	1,7%	1,7%	1,6%

* Spécialité du prescripteur exerçant en hôpital public non disponible dans le Sniiram

c. Définition des situations de grossesse dans le DCIR et le PMSI

La définition est complexe, d'une part en raison de l'absence d'information concernant les déclarations de grossesse (pas de date de début de grossesse et pas de date présumée de l'accouchement), d'autre part en raison des différentes situations concernant l'issue de la grossesse - naissance d'un ou plusieurs enfants vivants, naissance d'un ou plusieurs enfants décédés,

interruption médicale de grossesse, interruption volontaire de grossesse : par moyen médicamenteux, instrumental, grossesse extra-utérine.

Sélection des grossesses :

1. Accouchement (PMSI) :

- DP/DR/DAS en Z37 ou Z3900 (PMSI)
- DP en O80-O84 (PMSI)
- Acte CCAM d'accouchement (PMSI) : JQGD010, JQGD012, JQGD004, JQGD001, JQGD003, JQGD008, JQGD013, JQGD005, JQGD002, JQGD007, JQGA002, JQGA004, JQGA003, JQGA005)

2. Avortement :

- DP en O04-O06 (PMSI)
- Actes CCAM d'avortement (PMSI y compris actes externes) : JNJD002, JNJP001
- Forfaits IVG en ambulatoire (DCIR) : 2422, 3329, 1981, 2411, 2414, 2419, 2423, 2425, 2426

3. Avortement spontané : DP en O03 (PMSI)

4. Grossesse extra-utérine

- DP en O00 (PMSI)
- Actes CCAM (PMSI y compris actes externes) : JJFA001, JJFC001, JJJA002, JJJC002, JJJ001, JJPA001, JJPC001, JQGA001

5. Autres produits anormaux de la conception : DP en O02 (PMSI)

Motifs multiples de fin de grossesse pour un même séjour :

- Priorité à l'avortement sur tous les autres motifs
- Priorité à l'avortement spontané et aux autres produits anormaux de la conception sur l'accouchement

Le tableau suivant concerne les femmes ayant eu une ou plusieurs délivrances de valproate entre 2009 et 2014 et ayant eu une grossesse identifiée dans la même période de 6 années. Ce tableau n'indique pas que la délivrance de valproate et la grossesse étaient simultanées.

Tableau VI : Nombre de séjours identifiés entre 2009 et 2014 selon l'issue de la grossesse chez les femmes ayant eu au moins une délivrance de valproate entre 2009 et 2014. Source Sniiram

	Séjours		Femmes	
	Nombre	%	Nombre	%
Accouchement	39 011	61,9%	32 904	71,8%
Avortement	21 957	34,8%	17 533	38,2%
Avortement spontané	958	1,5%	918	2,0%
Grossesse extra-utérine	941	1,5%	826	1,8%
Autres produits anormaux de la conception	197	0,3%	191	0,4%
Total	63 064	100,0%	45 850	100,0%

Femmes avec au moins une délivrance d'acide valproïque (2 indications épilepsie et troubles bipolaires) entre 2009 et 2014 et une grossesse identifiée sur la même période de six années

Codes utilisés dans la sélection des grossesses

Accouchement	
<u>Diagnostics d'hospitalisation</u>	
Z37	Résultat de l'accouchement
Z3900	Soins et examens immédiatement après un accouchement hors d'un établissement de santé
O80	Accouchement unique et spontané
O81	Accouchement unique par forceps et ventouse
O82	Accouchement unique par césarienne
O83	Autres accouchements uniques avec assistance
O84	Accouchements multiples
<u>Actes CCAM</u>	
JQGD010	Accouchement cephalique unique par voie naturelle, chez une primipare
JQGD012	Accouchement cephalique unique par voie naturelle, chez une multipare
JQGD004	Accouchement unique par le siege par voie naturelle, chez une primipare
JQGD001	Accouchement unique par le siege par voie naturelle, chez une multipare
JQGD003	Accouchement unique par le siege par voie naturelle avec petite extraction, chez une primipare
JQGD008	Accouchement unique par le siege par voie naturelle avec petite extraction, chez une multipare
JQGD013	Accouchement unique par le siege par voie naturelle avec grande extraction, chez une primipare
JQGD005	Accouchement unique par le siege par voie naturelle avec grande extraction, chez une multipare
JQGD002	Accouchement multiple par voie naturelle, chez une primipare
JQGD007	Accouchement multiple par voie naturelle, chez une multipare
JQGA002	Accouchement par cesarienne programmee, par laparotomie
JQGA004	Accouchement par cesarienne en urgence en dehors du travail, par laparotomie
JQGA003	Accouchement par cesarienne au cours du travail, par laparotomie

JQGA005	Accouchement par césarienne, par abord vaginal
Avortement	
<u>Diagnostics d'hospitalisation</u>	
O04	Avortement médical
O05	Autres formes d'avortement
O06	Avortement, sans précision
<u>Actes CCAM</u>	
JNJD002	Evacuation d'un uterus gravide par aspiration et/ou curetage, au 1er trimestre de la grossesse
JNJP001	Evacuation d'un uterus gravide par moyen medicamenteux, au 1er trimestre de la grossesse
<u>Forfaits DCIR</u>	
1981	FORFAIT IVG HONORAIRES DE VILLE
2411	INTERVENTION IVG
2414	CONSULTATION IVG
2419	FORFAIT INTERVENTION AMBULATOIRE
2422	FORFAIT POUR IVG MEDICAMENTEUSE
2423	FORFAIT INTERVENTION AVEC NUITEE
2425	FORFAIT IVG POUR 24H SUPPLEMENTAIRES - SECTEUR PRIVE/SECTEUR PUBLIC
2426	CONSULTATION IVG SPECIALISTE
Avortement spontané	
<u>Diagnostics d'hospitalisation</u>	
O03	Avortement spontané
Grossesse extra-utérine	
<u>Diagnostics d'hospitalisation</u>	
O00	Grossesse extra-utérine
<u>Actes CCAM</u>	
JJFA001	Salpingectomie partielle ou totale pour grossesse extra-uterine, par laparotomie
JJFC001	Salpingectomie partielle ou totale pour grossesse extra-uterine, par c lioscopie
JJJA002	Expression tubaire pour evacuation tuboabdominale de grossesse extra-uterine, par laparotomie
JJJC002	Expression tubaire pour evacuation tuboabdominale de grossesse extra-uterine, par c lioscopie
JJLJ001	Injection intraovulaire d'agent pharmacologique pour grossesse extra-uterine, par voie transvaginale avec guidage echographique
JJPA001	Salpingotomie avec aspiration de grossesse extra-uterine, par laparotomie
JJPC001	Salpingotomie avec aspiration de grossesse extra-uterine, par coelioscopie
JQGA001	Extraction de grossesse extra-uterine abdominale au dela de 13 semaines d'amenorrhée, par laparotomie
Autres produits anormaux de la conception	
<u>Diagnostics d'hospitalisation</u>	
O02	Autres produits anormaux de la conception

DAS permettant l'identification des jumeaux

Z372	Naissance gémellaire, jumeaux nés vivants
Z373	Naissance gémellaire, l'un des jumeaux né vivant, l'autre mort-né
Z374	Naissance gémellaire, jumeaux morts-nés
Z375	Autres naissances multiples, tous nés vivants
Z376	Autres naissances multiples, certains enfants nés vivants
Z377	Autres naissances multiples, tous morts-nés

d. Définition des dates de fin de grossesse dans le DCIR et le PMSI

Avant 2009, la fin de la grossesse n'est connue qu'à travers le mois de sortie du séjour de la mère dans le PMSI.

A partir de 2009, la date exacte d'entrée du séjour est connue.

Accouchement : date de fin de grossesse = date d'entrée du séjour + délai de l'acte d'accouchement si renseigné, date d'entrée du séjour sinon

Avortement hospitalisé : date de fin de grossesse = date d'entrée du séjour + délai de l'acte d'avortement (hors actes externes) si renseigné, date d'entrée de l'acte externe d'avortement sinon, ou date d'entrée du séjour d'avortement sinon

IVG ambulatoire : date de fin de grossesse = date exacte de l'IVG ambulatoire (DCIR)

Grossesse extra-utérine : date de fin de grossesse = date d'entrée du séjour + délai de l'acte si renseigné, date d'entrée de l'acte externe sinon, date d'entrée du séjour sinon

Autres cas : date de fin de grossesse = date d'entrée du séjour

e. Définition des dates de début de grossesse dans le DCIR et le PMSI

Priorité à l'âge gestationnel sur le délai des dernières règles

1. Accouchement :

- si l'âge gestationnel > 21 semaines ou délai des dernières règles > 147 jours, la date de début est égale à la *date de fin de grossesse - âge gestationnel*7 + 14 jours* ou à la *date de fin de grossesse - délai des dernières règles + 14 jours*

- si l'âge gestationnel <= 21 semaines ou non renseigné ou délai des dernières règles <= 147 jours ou non renseigné :

- si naissance unique d'un enfant mort-né, la date de début est égale à la *date de fin de grossesse - 210 jours*⁴

- sinon la date de début est égale à la *date de fin de grossesse - 39⁵*7 + 14 jours*

2. Avortement, avortement spontané et grossesse extra-utérine :

- si l'âge gestationnel > 0 semaine ou délai des dernières règles > 0 jour, la date de début est égale à la *date de fin de grossesse - âge gestationnel*7 + 14 jours* ou à la *date de fin de grossesse - délai des dernières règles + 14 jours*

- sinon la date de début est égale à la *date de fin de grossesse - 8⁶*7 + 14 jours*

3. Autres cas (autres produits anormaux de la conception sur l'accouchement...) :

- si l'âge gestationnel > 0 semaine ou délai des dernières règles > 0 jour, la date de début est égale à la *date de fin de grossesse - âge gestationnel*7 + 14 jours* ou à la *date de fin de grossesse - délai des dernières règles + 14 jours*

- sinon la date de début est égale à la *date de fin de grossesse - 120⁷ jours*

Des analyses de sensibilité sur la durée de la grossesse seront effectuées lorsque l'âge gestationnel et le délai des dernières règles ne sont pas renseignés.

Tableaux VII et VIII : Age gestationnel ou délai depuis les dernières règles manquant ou nul (à l'exception des IVG ambulatoires pour lesquels l'âge gestationnel n'est jamais disponible). Source Sniiram

Avortement, avortement spontané, grossesse extra-utérine ou autres produits anormaux de la conception :

	Nombre de séjours	%
2009	3 761	96,4%
2010	3 691	96,3%
2011	3 084	85,9%
2012	528	15,2%
2013	14	0,4%
2014	9	0,3%

Femmes avec au moins une délivrance d'acide valproïque (2 indications épilepsie et troubles bipolaires) entre 2009 et 2014 et une grossesse identifiée sur la même période

⁴ Données à revoir selon publication et PMSI 2014.

⁵ idem

⁶ idem

⁷ idem

Accouchement :

	Nombre de séjours	%
2009	1 311	17,4%
2010	120	1,7%
2011	7	0,1%
2012	2	0,0%
2013	0	0,0%
2014	0	0,0%

Femmes avec au moins une délivrance d'acide valproïque (2 indications épilepsie et troubles bipolaires) entre 2009 et 2014 et une grossesse identifiée sur la même période

L'âge gestationnel ou le délai depuis les dernières règles est renseigné de façon exhaustive depuis 2010 pour les accouchements et depuis 2013 pour les avortements.

f. Exposition au valproate pendant la grossesse dans le DCIR et le PMSI

Pour déterminer la période d'exposition en fonction de la dernière délivrance une classification sera retenue dans le protocole d'étude : exposition possible ; exposition très probable ; exposition quasi certaine sur les périodes 1^{er} trimestre, 2^{ème} trimestre ; 3^{ème} trimestre et totalité de la grossesse.

Les quantités cumulée et quantité journalière moyenne seront calculées pour évaluer le risque de l'exposition au valproate avec l'augmentation de la dose globale et quotidienne.

II. Faisabilité d'une mesure des risques de fœtopathies chez les enfants nés après exposition au valproate de sodium et dérivés

a. Chainage mère-enfants

Jusqu'en 2010 les données contenues dans le PMSI et le SNIRAM ne permettaient pas de relier les séjours concernant une mère et son enfant. Les deux personnes (l'enfant et la mère) possédaient chacune un identifiant irréversiblement anonyme sans chainage possible de l'information.

Il est possible de chaîner partiellement le séjour de naissance de l'enfant au séjour de l'accouchement de la mère pour l'année 2011 (78% des accouchements à l'hôpital public, 0% dans les établissements privés). A partir de 2012, le chainage est aussi possible dans le privé pour 86% des accouchements. Le taux de chainage global en 2012 s'élève à 88% et augmente jusqu'à 95% en 2014.

Tableau IX : Taux de chaînage mère-enfant (nombre de séjours d'accouchements). Source Sniiram

	Total séjours	Avec chaînage mère-enfant	
		Effectif	%
2011			
Public	5 121	4 009	78,3%
Privé	1 603	0	0,0%
Total	6 724	4 009	59,6%
2012			
Public	4 806	4 271	88,9%
Privé	1 412	1 217	86,2%
Total	6 218	5 488	88,3%
2013			
Public	4 492	4 186	93,2%
Privé	1 261	1 154	91,5%
Total	5 753	5 340	92,8%
2014			
Public	4 436	4 267	96,2%
Privé	1 258	1 165	92,6%
Total	5 694	5 432	95,4%

Femmes avec au moins une délivrance d'acide valproïque (2 indications épilepsie et troubles bipolaires) entre 2009 et 2014 et une grossesse identifiée entre 2011 et 2014

Tableau X : Anomalies sur les séjours chaînés. Source Sniiram

	Nombre de séjours	%
Discordance entre dates de séjour mère et enfant	8	0,0%
Plusieurs identifiants de la mère pour un même identifiant de l'enfant	30	0,1%
Discordance entre l'âge gestationnel de l'enfant et de la mère	1 003	4,9%
<i>Dont plus d'une semaine de différence</i>	206	1,0%
Total	1 039	5,1%

Femmes avec au moins une délivrance d'acide valproïque (2 indications épilepsie et troubles bipolaires) entre 2009 et 2014 et une grossesse identifiée entre 2011 et 2014

Pour 5% des accouchements chaînés, l'âge gestationnel du séjour de la mère diffère de celui du séjour de l'enfant, mais dans la plupart des cas cette différence est de moins d'une semaine (4%).

Tableau XI : Nombre de jumeaux (DAS en Z372, Z373, Z374, Z375, Z376, Z377, ou plusieurs séjours de l'enfant associés à la même mère). Source Sniiram

	Nombre de séjours	%
<u>Accouchements avec chaînage</u>		
Absence de DAS et de séjours multiples (1)	19 913	98,2%
Présence de DAS et de séjours multiples (2)	333	1,6%
Présence de DAS sans séjour multiple (3)	11	0,1%
Absence de DAS avec séjours multiples (4)	16	0,1%
Total jumeaux (2)+(3)+(4)	360	1,8%
<i>Dont anomalies jumeaux (3)+(4)</i>	27	0,1%
Total (1)+(2)+(3)+(4)	20 273	100,0%
<u>Accouchements sans chaînage</u>		
Absence de DAS (5)	18 383	98,1%
Présence de DAS (jumeaux) (6)	354	1,9%
Total (5)+(6)	18 737	100,0%

Femmes avec au moins une délivrance d'acide valproïque (2 indications épilepsie et troubles bipolaires) entre 2009 et 2014 et une grossesse identifiée sur la même période

b. Chainage enfants PMSI-DCIR

Le chaînage anonyme repose sur la génération d'un numéro non significatif (dénommé clé de chaînage ou numéro anonyme) à partir du numéro d'assuré social, de la date de naissance et du sexe de chaque patient. Cette génération est automatique au moyen d'un logiciel informatique réalisant le hachage des informations selon la technique du Standard Hash Algorithme libre d'utilisation et paramétré à l'aide de clés, propriété de l'Assurance maladie. L'objet de cette partie est de répondre à la question de la faisabilité du chaînage de l'information concernant l'enfant né à l'hôpital (observation PMSI) et son parcours de soins en ville (DCIR) dans l'année qui suit.

Sur les 19 869 accouchements avec identifiant de l'enfant disponible (et après exclusion des naissances gémellaires identifiées dans le PMSI et d'autres anomalies), ont été identifiés :

- 5 anomalies sur l'année de naissance (discordance PMSI - DCIR) mais il s'agit de naissances de début ou fin d'année
- 31 naissances gémellaires dans DCIR parmi les naissances identifiées comme non gémellaire dans le PMSI (rappel : 360 naissances gémellaires dans le PMSI), la plupart au RSI, suggérant un possible mauvais renseignement des rangs gémellaires pour ce régime [problème déjà rencontré dans d'autres études].

- 50 enfants avec des soins associés à leur identifiant dans DCIR avant leur naissance (recul différent selon les années, recherche à partir de 2010)

Dans le mois suivant leur naissance, on retrouve dans DCIR des soins remboursés pour 65% à 70% des enfants chaînés à leur mère dans le PMSI, selon les années. Ce taux atteint 87% au bout de 4 mois et approche 90% après 12 mois.

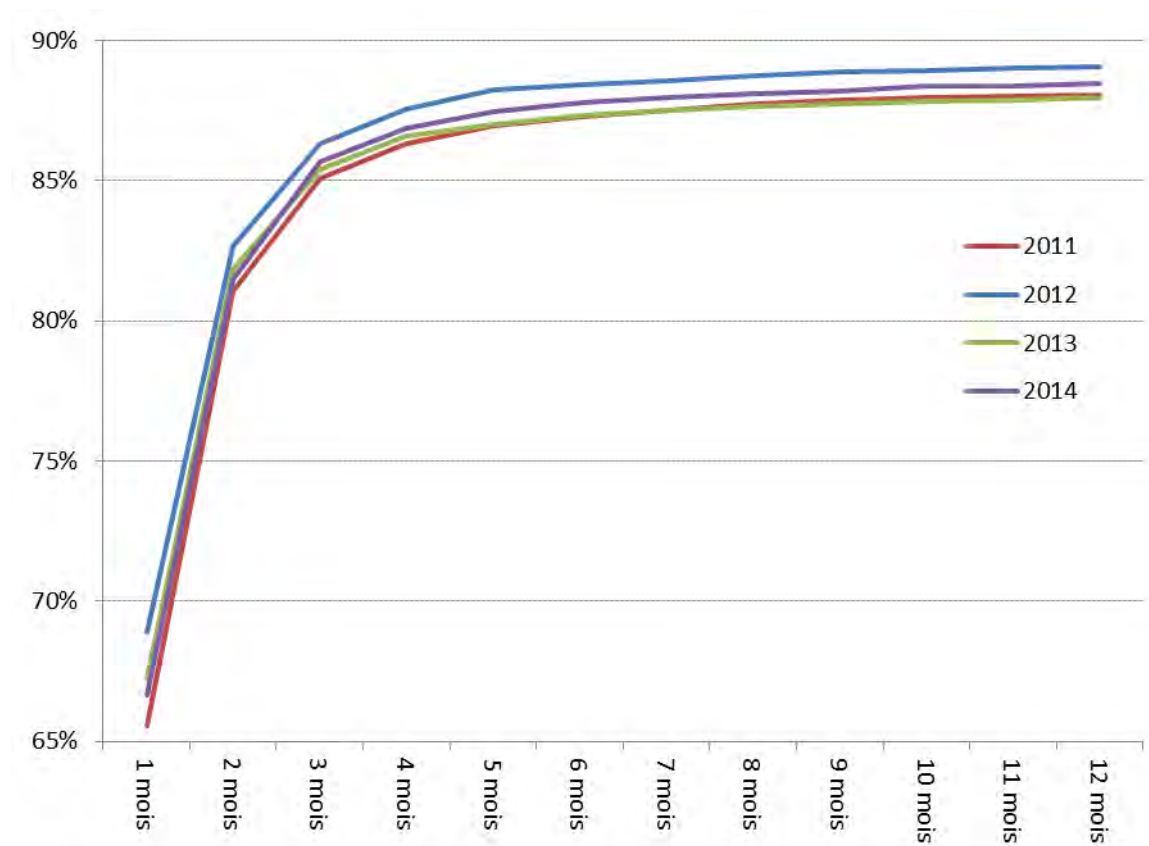


Figure 3 : Taux de chaînage PMSI-DCIR selon l'année de naissance et le nombre de mois après la naissance. Source Sniiram

c. Informations sur les malformations congénitales dans le PMSI (tests sur le PMSI 2014)

Nous avons sélectionné dans le PMSI 2014 la totalité des informations du séjour de naissance des enfants nés vivants (sans lien avec une exposition ou non au valproate).

Les résultats observés sont proches de ceux des données InVS provenant des registres français de malformations congénitales. Spina bifida (données registre français⁸ pour 10 000 naissances enfants nés vivants) : 1,5 [IC 95%1,1 - 2,0] (vs. 1,1 pour 10 000 dans le PMSI (données 2014)). Il en est de même pour les lésions de type fente palatine et labiale. Il faut noter qu'en incluant les mort-nés le nombre de malformations spina bifida passe de 89 à 242.

Tableau XII : Nombre de séjours de naissance avec malformations codées en diagnostic principal, relié ou associé. Source PMSI 2014

	Nombre de séjours	Taux pour 10 000 séjours de naissance
Q00-Q07 Malformations congénitales du système nerveux	1 167	14,3
<i>dont Q05 Spina bifida</i>	89	1,1
Q10-Q18 Malformations congénitales de l'œil, de l'oreille, de la face et du cou	1 017	12,5
Q20-Q28 Malformations congénitales de l'appareil circulatoire	6 970	85,5
Q30-Q34 Malformations congénitales de l'appareil respiratoire	547	6,7
Q35-Q37 Bec-de-lièvre et fente palatine	802	9,8
<i>dont Q35 Fente palatine</i>	343	4,2
<i>dont Q36 Fente labiale</i>	168	2,1
<i>dont Q37 Fente labio-palatine</i>	322	4,0
Q38-Q45 Autres malformations congénitales de l'appareil digestif	7 929	97,3
Q50-Q56 Malformations congénitales des organes génitaux	3 700	45,4
Q60-Q64 Malformations congénitales de l'appareil urinaire	3 515	43,1
Q65-Q79 Malformations congénitales et déformations du système ostéo-articulaire et des muscles	16 237	199,2
Q80-Q89 Autres malformations congénitales	4 193	51,4
Q00-Q89 Total malformations congénitales	42 779	524,8

Sur un total de 815 139 séjours de naissances en 2014 (âge=0 jour et mode d'entrée=domicile) après exclusion des enfants morts-nés (N=7 237). Source PMSI

⁸ <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Malformations-congenitales-et-anomalies-chromosomiques/Donnees>

Conclusion : L'ensemble des informations recueillies durant cette étape de faisabilité montre qu'il devrait être possible de mesurer l'exposition au valproate et de savoir combien de femmes en situation de grossesse effective ont reçu en France chaque année du valproate. La réponse sera fournie avec une précision plus ou moins grande selon l'année (meilleure pour la période 2009-2014 que pour 2006-2008) et selon l'issue de la grossesse (meilleure pour les grossesses menées à terme que pour les avortements).

La question du nombre d'enfants nés vivants, exposés pendant la grossesse au valproate et ayant une malformation congénitale (spina bifida...) devrait trouver une réponse sur la période de naissance 2011-2014 avec des données 2011 incomplètes. En revanche l'enquête ne pourra pas répondre avec précision à la question du retard des acquisitions et d'éventuelles capacités intellectuelles diminuées. Seul un retard mental diagnostiqué avant 4 ans et pour lequel une affection de longue durée aurait été demandée et accordée pourra faire l'objet d'une analyse.

Calendrier prévisionnel

Phase du projet	Date échéance
Etude de faisabilité – rapport d’une vingtaine de page	15 novembre 2015
Désignation définitive des membres du conseil scientifique de l’étude après vérification des déclarations de liens d’intérêt	30 novembre 2015
Première réunion du conseil scientifique de l’étude	15 décembre 2015
Finalisation du protocole de l’étude : partie 1 mesure de l’exposition au valproate de sodium et dérivés chez des femmes en situation de grossesse (période 2006 à 2014 ⁹ - France)	30 janvier 2016
Finalisation du protocole de l’étude : partie 2 mesure des risques de fœtopathies et de morbidité dans les trois première années de vie chez les enfants nés de femmes exposées au valproate et dérivés pendant la grossesse (période 2011 à 2014 - France)	15 mars 2016
Résultat de l’étude partie 1 mesure de l’exposition en France au valproate de sodium et dérivés des femmes en situation de grossesse (période 2006 à 2014 - France)	15 mai 2016
Rapport de synthèse [version française] de l’étude partie 1 mesure de l’exposition en France au valproate de sodium et dérivés des femmes en situation de grossesse (période 2006 à 2014 - France)	15 juillet 2016
Résultat de l’étude : partie 2 mesure des risques de fœtopathies et de morbidité dans les trois	30 octobre 2016

⁹ Données partielles pour la période 2006-2008 [date de l’accouchement connue en mois-année ; pas de datation précise du début de grossesse] ; données précises à partir de 2009

première années de vie chez les enfants nés de femmes exposées au valproate et dérivés pendant la grossesse (période 2011 à 2014 - France)	
Rapport de synthèse [version française] ¹⁰ de l'étude partie 2 mesure des risques de fœtopathies et de morbidité dans les trois première années de vie chez les enfants nés de femmes exposées au valproate et dérivés pendant la grossesse (période 2011 à 2014 - France)	30 novembre 2016
Rapports de synthèse en anglais	31 décembre 2016

¹⁰ Validation par le conseil scientifique

**PIECE JOINTE N° 2 : ASPECTS
METHODOLOGIQUES DE L’EVALUATION DES
MEDICAMENTS DANS L’ESPECE HUMAINE –
ARTICLE DE SYNTHESE – E. ELEFANT**

Aspects méthodologiques de l'évaluation des médicaments tératogènes dans l'espèce humaine

Teratogenic Risk Assessment of Drugs in Humans: Methodological Aspects

E. Elefant

Reçu le 21 janvier 2014 ; accepté le 27 janvier 2014
© Springer-Verlag France 2014

Résumé La détection de nouveaux agents tératogènes est une préoccupation constante des pouvoirs publics, des professionnels de santé et des futurs parents depuis la tragédie du thalidomide. Plusieurs méthodologies ont été développées depuis afin de mesurer le potentiel tératogène des médicaments, approches qui ont toutes leurs forces et leurs faiblesses. Leur complémentarité et la synthèse de leurs résultats permettent de cerner au plus près le rapport bénéfice/risque en cours de grossesse sur la base des données cliniques et précliniques existantes.

Mots clés Médicaments · Grossesse · Tératogène · Fœtus · Méthodologie

Abstract Detection of new teratogenic agents in humans is a constant concern among public authorities, health care providers, and future parents since the thalidomide tragedy. Different methodological approaches have then been set up in order to measure the potential effect drugs, each of them having its own weaknesses and strengths. Complementarity and synthesis of their designs and results allow to approach as close as possible the updated benefit/risk ratio during pregnancy on the basis of preclinical and clinical available data.

Keywords Drugs · Pregnancy · Teratogen · Fetus · Methodology

Introduction

Depuis le drame du thalidomide, le corps médical et le grand public partagent toujours une crainte vivace des thérapeutiques, en particulier médicamenteuses, en cours de grossesse.

Si la prudence est toujours légitime, en particulier dans les phases précoces du développement, les répercussions de cette catastrophe humaine considérable se font toujours sentir à travers l'inquiétude, malheureusement encore parfois excessive, que toute exposition médicamenteuse suscite en cours de grossesse.

Cette approche plutôt alarmiste mérite d'être mise en regard de l'existence de données permettant d'évaluer la réalité des craintes perçues et de restituer aux futurs parents un avis aussi documenté que possible sur les risques encourus, et les moyens de les mettre en évidence ou de les réduire, et l'histoire dramatique de la thalidomide est très liée à une demande accrue d'évaluation rigoureuse des risques qui a en droite ligne donné naissance à l'émergence d'une nouvelle discipline : l'épidémiologie.

Schématiquement, l'évaluation des risques liés à une exposition en début de grossesse repose à la fois sur des paramètres communs à toute grossesse (âge de la patiente, antécédents personnels et familiaux...), mais aussi sur des données spécifiques relatives à l'exposition médicamenteuse de chaque patiente (indications, posologies, dates d'exposition, coexpositions...). À ce contexte individuel s'ajoute l'évaluation du risque issu de l'analyse de données disponibles (publiées ou non publiées) que sont les résultats d'études précliniques et l'expérience clinique chez la femme enceinte, si elle existe.

Cet exercice relativement délicat est paradoxalement de plus en plus fréquent, puisqu'en France où l'on estime à environ 33 % le nombre de grossesses non programmées [1], la consommation médicamenteuse est importante chez la femme enceinte (3 à 13 médicaments par grossesse) [2], et croissante aux États-Unis avec une augmentation d'environ 60 % de la consommation de médicaments au premier trimestre en 30 ans, en particulier pour certaines classes (comme les antidépresseurs) [3,4].

Rappels

Dans sa définition classique, la tératogenèse ou science des monstres étudie les malformations congénitales. Un agent

E. Elefant (✉)

Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT),
hôpitaux universitaires Est-Parisien (AP-HP),
hôpital Armand-Trousseau, 26, avenue du Docteur-Arnold-Netter,
F-75571 Paris cedex 12, France
e-mail : elisabeth.elefant@trs.aphp.fr

tératogène est donc susceptible d'entraîner des « malformations ». Cependant, la nature de ces effets n'est pas univoque, et elle englobe autant des atteintes morphologiques, souvent considérées à tort comme les seuls effets tératogènes (cardiopathie congénitale, fente faciale...), que des atteintes fonctionnelles dues à des impacts tissulaires, voire cellulaires ou moléculaires induits par un agent exogène pendant le développement intra-utérin [5]. Les atteintes morphologiques, plus aisées à identifier, sont répertoriées dans la population générale grâce à des registres de malformations congénitales. Celles-ci sont réparties en malformations majeures ou mineures en fonction de la gravité du préjudice fonctionnel et/ou esthétique qu'elles provoquent. D'une manière générale, l'appréciation du risque malformatif global observé dans la population générale est basée sur l'incidence des malformations majeures, qui s'élève à environ 2 % des naissances [6,7]. Par ailleurs, un agent tératogène n'entraîne jamais 100 % de malformations dans l'espèce humaine. Les agents tératogènes considérés comme « puissants » provoquent environ 20 à 25 % de malformations parmi les enfants exposés in utero, tandis que des agents de puissance tératogène « modérée » multiplient ce risque global d'un facteur moindre ou augmente des malformations spécifiques d'un facteur 5 à 20 [8].

En second lieu, le déroulement de la vie intra-utérine se produit selon un calendrier bien connu qui permet schématiquement de considérer que la mise en place des organes et de la morphologie du futur enfant se déroule pendant les deux premiers mois qui suivent la conception (organogénèse). Au sens large, on peut considérer que c'est donc au cours du premier trimestre de la grossesse que se situe la période critique pour l'apparition de malformations, même si au sein de cette période, des fenêtres de sensibilité précises existent pour chaque appareil, et que très majoritairement tous les organes sont en place à l'issue des deux premiers mois [9]. Cela explique que, pour l'étude de l'effet malformatif d'expositions exogènes, il ne faille inclure que des patientes exposées pendant les deux, voire les trois, premiers mois après la conception.

Données précliniques

Après la catastrophe du thalidomide, un certain nombre de dispositions réglementaires internationales ont été prises afin d'améliorer l'étude de l'impact d'une nouvelle substance sur les fonctions de reproduction chez l'animal avant toute utilisation chez l'homme : fertilité, période embryonnaire, période fœtale, péri- et postnatale (incluant l'allaitement), effets à distance... Ces dispositions sont précisées dans les différents programmes d'harmonisation internationaux (ICH) qui impliquent les États-Unis, le Japon et l'Union européenne, et qui regroupent dans trois grands segments

six étapes successives de la reproduction et du développement [10]. Bien que l'extrapolation interspécifique des résultats soit épineuse, on attend de ces protocoles expérimentaux une certaine prédictivité pour l'espèce humaine. Comment interpréter et utiliser ces résultats, en particulier pour l'aspect malformatif, lorsqu'on ne dispose encore d'aucune donnée clinique ?

L'absence d'effet tératogène chez l'animal est un point rassurant à condition que les études aient été menées selon les recommandations en vigueur. En effet, à ce jour, un effet malformatif démontré dans l'espèce humaine s'accompagne quasi systématiquement d'un effet tératogène sur au moins une espèce animale dans les études réglementaires. Dans ce contexte, on peut donc raisonnablement rassurer une patiente si elle a été exposée par mégarde en début de grossesse, tout en conservant une attitude de prudence avant d'utiliser le même traitement au cours d'une grossesse connue, faute de données cliniques. Pour autant, l'existence d'un effet tératogène chez l'animal ne signifie pas que cet effet se produira systématiquement chez l'homme. On dénombre en effet beaucoup plus de molécules tératogènes chez l'animal que chez l'homme, les conditions expérimentales pouvant pour partie expliquer cet état de fait. Par ailleurs, le terme « tératogène » ou « reprotoxique chez l'animal » recouvre des réalités expérimentales très différentes, allant de l'anomalie mineure aux malformations les plus graves. L'analyse des résultats expérimentaux doit donc être extrêmement soignée, prenant en compte les paramètres suivants : nature et gravité des effets malformatifs observés, niveau de doses utilisées, périodes d'administration, sensibilité individuelle, reproductibilité entre espèces, effet de souche, toxicité maternelle... Cette analyse déterminera la gravité du risque encouru pour une grossesse exposée par inadvertance ainsi que la conduite à tenir qui en découle. Il s'agira essentiellement d'orienter la surveillance échographique à partir des atteintes observées chez l'animal, l'éventualité d'une interruption de grossesse basée sur les seuls résultats chez l'animal devant rester exceptionnelle.

Les études expérimentales peuvent donc constituer la première étape dans la détection d'agents tératogènes, à condition que les effets soient sévères, reproductibles entre les espèces et à des niveaux d'exposition systémique similaires à ceux que l'on utilise chez l'homme (mycophénolate) [11], et déboucher sur la mise en place de mesures préventives (information des patientes et mesures contraceptives). Cette étape n'est qu'une alerte, et elle impose une confirmation clinique.

Données cliniques

La mise en évidence du caractère tératogène d'une substance dans l'espèce humaine ne s'effectue pas selon un arbre

décisionnel validé univoque. Il s'agit en général d'une acception issue de la convergence d'un faisceau de preuves qui fait l'unanimité de tous les intervenants impliqués dans l'analyse des résultats observés. Ces résultats ne peuvent pas reposer uniquement sur des études expérimentales, celles-ci n'ont qu'une fonction d'alerte. La preuve du caractère tératogène d'un produit chez l'homme doit impérativement être fondée sur des effets clairement identifiés et validés dans l'espèce humaine, la convergence avec des résultats expérimentaux et mécanistiques n'étant qu'un renfort supplémentaire à l'appui de cette caractérisation [12]. Quelles sont les sources d'informations utilisées à cette fin de caractérisation, leurs intérêts et leurs limites respectifs dans l'identification d'un agent tératogène ?

Différentes sources de données sont actuellement exploitées pour soulever des hypothèses ou vérifier l'existence d'une relation entre une exposition médicamenteuse pendant la grossesse et le risque de survenue d'un effet indésirable chez le fœtus ou le nouveau-né : cas isolés (observations ponctuelles), registres nationaux ou régionaux (de malformations, de naissances...), études cas-témoins, études de cohortes (prospectives ou historiques), bases de données médicales (maternités, hospitalisations...), bases de données médicoéconomiques (consommations ou remboursement de médicaments...). En voici succinctement l'exposé, assorti de leurs avantages et de leurs limites principales dans la détection d'agents tératogènes.

Cas isolés

Il s'agit de la notification ponctuelle (publiée ou déclarée) d'issues de grossesses pathologiques (malformations, fausses couches spontanées, toxicité fœtale ou néonatale...). L'interrogatoire rétroactif de la mère met en lumière une exposition à un (ou des) médicament(s) en cours de grossesse. La répétition de cas similaires a valeur d'alerte sous certaines conditions, dont essentiellement une période d'exposition chronologiquement compatible avec les malformations observées, des atteintes de prévalence rares dans la population générale, une utilisation peu fréquente du produit chez la femme jeune et l'élimination d'autres causes possibles (génétiques en particulier). Classiquement, on admet que trois cas similaires sont nécessaires pour déclencher une alerte dans ces conditions, ce d'autant que des résultats expérimentaux et/ou mécanistiques viennent à l'appui des observations cliniques [12]. Ce mode de détection peut sembler fragile méthodologiquement, et nécessite autant que faire se peut une validation par des études épidémiologiques ultérieures, mais il faut souligner que les agents les plus tératogènes dans l'espèce humaine ont presque tous été détectés initialement grâce à la publication de cas isolés par des cliniciens avisés [13]. En effet, la répétition de malformations rares (thalidomide) ou de tableaux malformatifs homogènes

(isotrétinoïne, valproate de sodium, mycophénolate, anticoagulants oraux antivitamine K, carbimazole, méthotrexate, D-pénicillamine...) a permis le déclenchement d'alertes tout à fait fondées, sur la base d'observations isolées. Il est donc très important que les cliniciens soient sensibilisés à la portée collective de la déclaration de malformations dans le cadre d'une prise médicamenteuse maternelle (auprès du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), des centres régionaux de pharmacovigilance, de l'ANSM ou des firmes), de manière à améliorer le niveau de détection d'alertes potentielles.

Registres de malformations

Leur rôle est de surveiller le taux de malformations sur un territoire précis (régional ou national), sur une période donnée, et de rechercher les causes éventuelles des fluctuations observées [14]. La contribution de ces registres à l'évaluation des risques médicamenteux repose sur la possibilité de les utiliser dans le cadre d'études étiologiques rétrospectives (cas-témoins) ou d'études descriptives écologiques (cf. plus bas), à condition que des informations valides et exhaustives sur les prises médicamenteuses soient renseignées lors du signalement des observations dans le registre et que le choix d'une population témoin soit le moins biaisé possible (enfants normaux ou affectés de malformations différentes que celle qui est étudiée, ou porteurs d'anomalies génétiques) [15,16].

Études écologiques

Les études écologiques reposent sur l'observation de l'évolution concomitante de la consommation d'un médicament et de l'incidence d'une malformation sur un territoire donné, ou de la consommation comparée d'un traitement entre la population générale et des mères d'enfants malformés [17]. Elles permettent de soulever une hypothèse sur le rôle tératogène du médicament, sous réserve que le registre contienne l'intégralité tant des malformations survenues que de la consommation médicamenteuse des femmes enceintes. Ce type d'études ne peut pas démontrer le rôle d'un médicament dans l'étiologie d'une malformation, mais constitue une approche préalable intéressante avant de mettre en route des études étiologiques (prospectives ou rétrospectives) ou pour confirmer une association évoquée sur la base de cas isolés comme dans le cas du thalidomide (Fig. 1) [18].

Études cas-témoins

Il s'agit de mesurer l'exposition à une substance donnée parmi un échantillon d'enfants malformés et de la comparer à celle d'une population d'enfants normaux ou de comparer

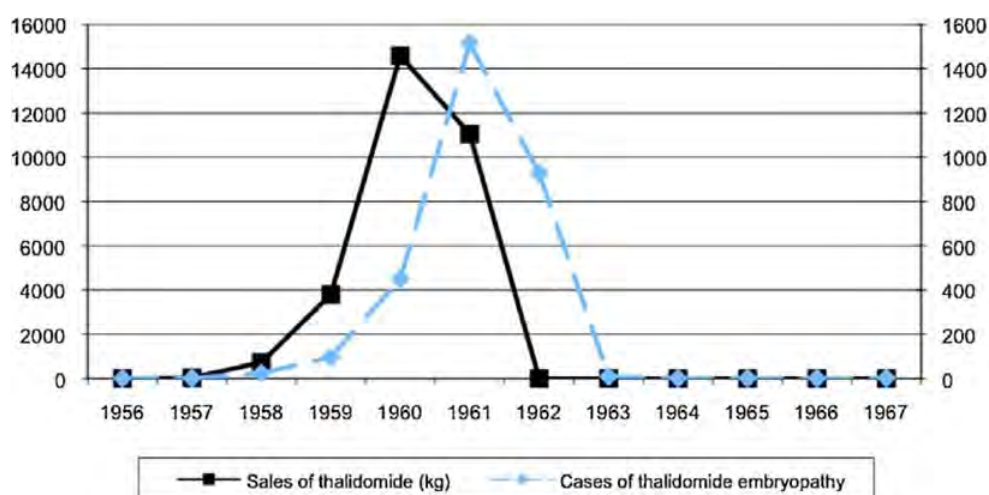


Fig. 1 Sales of thalidomide and the appearance of the typical limb malformations in Germany. Drawn from data presented by Lenz [1988]. D'après Orbican S et Scialli AR, 2011

l'exposition étudiée entre des groupes d'enfants atteints de différents types de malformations. L'événement (malformation) est déjà survenu au moment de l'inclusion dans l'étude, d'où le caractère rétrospectif de ces protocoles. De très nombreuses sources de données peuvent servir de réservoir à des études cas-témoins de tératogenèse : patientèle (publique ou privée), registres de malformations, certificats de décès ou de naissance, dossiers hospitaliers (obstétricaux, prénatals, pédiatriques...), organismes de remboursement de soins ou de prescriptions... Ces études, comparées aux études de cohortes prospectives, offrent l'avantage d'évaluer dans un temps court et sur des effectifs qui peuvent être modestes (parfois inférieurs à 1 % des effectifs des cohortes prospectives pour la même hypothèse) [19] la possibilité d'associations avec une prise médicamenteuse en particulier pour des événements rares comme les malformations. Elles présentent cependant deux inconvénients majeurs outre les données manquantes : le biais de sélection (paramètres maternels non pris en compte, non-inclusion des morts fœtales ou des IMG, mauvais appariement des témoins...) et le biais de mémorisation maternelle (qui peut jouer dans les deux sens, en majorant certaines expositions et en minorant d'autres) [19–21]. Par le passé, beaucoup d'études cas-témoins ont donc eu une tendance à surestimer les associations possibles entre médicaments et malformations (benzodiazépines...), même si une de ses réussites les plus marquantes fut l'association démontrée entre les adénocarcinomes à cellules claires du vagin et l'exposition au diéthylstilbestrol (Distilbène®) en cours de grossesse [22]. Enfin, ces études ne permettent pas de mesurer le risque tératogène absolu (prévalence) d'une substance, mais une augmentation du risque relatif (odds ratio) [23]. Cependant, elles constituent à ce jour un des moyens les plus efficaces pour détecter des associations possibles entre traitements maternels et malformations.

Cohortes prospectives

Le point commun à toutes les démarches dites prospectives est que l'événement conditionnant l'inclusion dans l'étude (prise d'un médicament en début de grossesse) est connu avant le critère étudié (malformation). En d'autres termes, au moment de l'inclusion, la prise du médicament est connue, mais l'issue de la grossesse ne l'est pas encore. Par ailleurs, en fonction de leur design, ces cohortes prospectives permettent de comparer des patientes exposées au médicament étudié à des patientes non exposées, ou exposées à d'autres médicaments (en particulier à des substances considérées comme « non dangereuses »), ou de comparer des cohortes de femmes exposées à des médicaments différents pour une même pathologie.

Ce moyen d'étude des médicaments en cours de grossesse a été appliqué à de multiples structures dont le moyen d'exploration est commun (recueil prospectif de grossesses exposées), mais dont les modalités de mise en œuvre sont variées et ont évolué avec le temps. Les cohortes prospectives classiques, qui incluent de façon systématique et prospective des données concernant des patientes sur un territoire précis et pendant une période définie [24], ont longtemps représenté le *gold standard* des études médicamenteuses chez la femme enceinte. En effet, elles permettent, entre autres, de mesurer le risque tératogène relatif d'un médicament entre les groupes exposés et non exposés, en étant affranchies du biais d'échantillonnage, de mémorisation et de chronologie des expositions retrouvées dans les méthodes rétrospectives. Elles présentent en réalité de nombreux inconvénients et sont pratiquement abandonnées actuellement : elles sont très longues, coûteuses et, en plus du problème des perdus de vue, ne permettent de détecter des effets qu'au prix d'effectifs considérables [25,26]. Pour ces raisons, entre autres,

leurs capacités à détecter des agents tératogènes sont très décevantes.

D'autres sources de données recueillies de façon prospectives ont vu le jour dans les 20 dernières années. Il s'agit de protocoles observationnels, moins rigoureux sur le plan méthodologique que les études prospectives classiques, mais qui basent leurs analyses sur le suivi prospectif de patientes exposées à des médicaments en cours de grossesse : services d'information sur les agents tératogènes comme le CRAT [27], ENTIS (réseau européen) [28] ou OTIS (réseau nord-américain ou canadien) [29] ; « registres » de patientes traitées, en particulier par des anticonvulsivants [30] ; « registres » de médicaments en cours de grossesse à l'initiative de cliniciens ou de firmes pharmaceutiques (lamotrigine, anti-rétroviraux, aciclovir...) [31–33]. Ces cohortes permettent de détecter des signaux et surtout de mesurer leur prévalence (mycophénolate, antiépileptiques, misoprostol) [34–36]. Si la fiabilité de leurs résultats a été contestée, considérant le nombre important de biais possibles (inclusion biaisée, perdus de vue, populations témoins discutables lorsqu'elles existent...) [37], chaque méthodologie ayant ses propres avantages et ses limites, cette approche récente complète de manière rapide et constructive les résultats obtenus avec des outils différents, à condition que des critères de qualité soient respectés [38,39], pour preuve la récente mise en place de façon conjointe et simultanée aux États-Unis de deux études complémentaires (une étude cas-témoin et une étude de cohorte prospective) suivies par le même comité scientifique, afin d'évaluer les risques des vaccins contre la grippe et des antiviraux prescrits en cas de grippe chez la femme enceinte [40].

Cohortes historiques

Il s'agit d'une approche consistant à étudier a posteriori des dossiers médicaux ou des données de prescription recueillies en leur temps de façon prospective. On les nomme également cohortes rétrospectives, le caractère rétrospectif ne s'appliquant ici qu'au moment de l'analyse par rapport à celui du recueil de données qui lui est bien prospectif. Les intérêts et faiblesses de cette méthodologie sont proches de ceux des cohortes prospectives, et elles permettent comme ces dernières d'appréhender la prévalence du risque tératogène induit par un traitement (carbimazole) [41].

Croisement de bases de données informatisées

Enfin, des auteurs utilisent des bases de données administratives ou médicoadministratives desquelles ils extraient par croisement de fichiers des données relatives à l'issue des grossesses de femmes ayant reçu un traitement pendant une période couvrant leur grossesse : prise en charge médicale de patients défavorisés (Medicaid), assureurs privés, services

de santé régionaux (Haute-Garonne, Saskatchewan...) [42] ou nationaux (Scandinavie, Australie) [43,44], bases de données de médecins généralistes [45]. Ici aussi, on retrouve des avantages et des inconvénients à ce type de méthode d'étude des médicaments en cours de grossesse. Un des avantages repose sur l'exhaustivité du recueil des données indépendamment de l'hypothèse de l'étude entreprise. L'inconvénient majeur étant que ces données n'étant pas prévues pour une étude de relation entre médicaments et malformations, des données utiles soient manquantes : dates d'exposition exactes en début de grossesse, réalité de la consommation des médicaments, indications, facteurs de risque maternels... en particulier, lorsqu'une alerte est générée à partir de ces croisements de fichiers, ce qui a été récemment particulièrement frappant avec les antidépresseurs IRSS [23,46,47].

Évaluation du risque tératogène et évaluation de la sécurité des médicaments

Pour schématiser, deux questions principales se posent aux cliniciens : ce médicament est-il tératogène ? Si oui, quel est celui qui ne l'est pas et que je peux prescrire à ma patiente ?

On a bien affaire ici à deux impératifs : définir le statut tératogène d'un médicament (donc son risque) et définir ce que peut être un niveau de sécurité acceptable.

Nous venons de voir qu'affirmer le caractère tératogène d'une substance nécessite la réunion d'un certain nombre d'éléments constituant un faisceau de preuves admis par les spécialistes. Ce faisceau de preuve est le fruit de l'analyse conjointe de tous les éléments disponibles (publiés ou non) qu'ils soient précliniques et cliniques, le poids des données cliniques prévalant sur celui des données expérimentales. Pour autant, garantir l'innocuité d'un médicament en cours de grossesse n'est pas chose beaucoup plus aisée, et peu nombreuses sont les molécules à propos desquelles les spécialistes l'affirment. Et entre les deux extrêmes, sur quelles bases préconiser l'utilisation d'un médicament en cours de grossesse ?

Afin d'y voir plus clair, le CRAT a mis au point dès les années 1980 une méthodologie d'analyse qui en intégrant les données expérimentales et cliniques permet de définir des niveaux de risque pour chaque substance.

Succinctement, les bases méthodologiques de cette grille d'évaluation qui est essentiellement orientée sur le versant tératogène des molécules reposent sur une répartition qualitative et quantitative des données expérimentales et cliniques. Les résultats expérimentaux étudiant le potentiel tératogène des molécules sont répartis en trois types : effets positifs (action tératogène de la substance), effets négatifs (à condition que les études soient valides) et résultats non concluants.

Chez l'homme, lorsqu'un produit est considéré comme tératogène, tous les résultats cliniques de bonne qualité sont pris en compte, qu'ils soient issus d'études épidémiologiques ou de simples notifications ponctuelles, pour décrire le tableau malformatif qu'il induit. En revanche, pour chiffrer ce risque, seules les études épidémiologiques ou les méta-analyses de bonne qualité sont retenues.

Fort heureusement, très peu de substances sur le marché sont tératogènes avérées ou suspectées. La question qui se pose pour les autres est de savoir à partir de quand, en l'absence de signal ou d'alerte, un risque tératogène peut être raisonnablement écarté. Pour ce faire, les effectifs de patientes analysables dans la grille sont répartis en trois groupes : moins de 300 patientes exposées à la substance étudiée au premier trimestre et suivies prospectivement (l'issue de leur grossesse n'est pas encore connue au moment de l'inclusion) ; entre 300 et 1 000 patientes exposées dans les mêmes conditions et plus de 1 000 patientes. Les effectifs de patientes ont été déterminés à partir de tables de calculs de patients nécessaires dans les essais cliniques et adaptées au fait que ces données sont souvent issues d'études distinctes dont les effectifs sont additionnés pour en faire la somme [48].

Les conclusions issues des différents échantillons sont les suivantes : si le traitement étudié n'augmente pas significativement le risque malformatif parmi au moins 300 femmes exposées au premier trimestre incluses prospectivement, le risque tératogène potentiel du médicament est, au plus, dix fois supérieur à celui de la population de comparaison (population générale le plus souvent, donc environ 2 %), c'est-à-dire que le médicament n'est pas tératogène à plus de 20 %. Pour des résultats rassurants mais sur un effectif de 1 000 femmes ou plus, le facteur multiplicatif du risque tératogène potentiel est inférieur à 2, le médicament n'est pas tératogène à plus de 4 %. La grille prévoit donc cinq types de possibilités à la lumière des données cliniques disponibles : un effet tératogène prouvé chez l'homme, un risque suspecté et trois effectifs de patientes où aucun risque n'a été mis en évidence (moins de 300, entre 300 et 1 000 et plus de 1 000).

Ces cinq possibilités cliniques sont donc croisées dans la grille avec les trois possibilités précliniques déterminant ainsi 15 niveaux de risque. À chaque niveau de risque sont couplés d'autres paramètres, comme le bénéfice thérapeutique (intérêt et place de chaque substance dans la stratégie thérapeutique) et la pharmacocinétique (passage systémique présent ou absent, qui conditionne la présence du médicament dans le compartiment fœtal).

À l'issue de cette analyse complète, une hiérarchisation des risques des médicaments entre eux peut être établie au sein d'une même classe pharmacothérapeutique. Cela permet à la fois une évaluation rigoureuse des risques de chaque substance lorsqu'une grossesse a été exposée par mégarde, et également une hiérarchisation des médicaments au sein de

leur classe thérapeutique en fonction de leur dangerosité potentielle, ce qui est précieux lorsqu'une prescription doit être entreprise chez une femme enceinte malade.

Cette méthodologie a été reprise par les instances institutionnelles ultérieurement (Afssaps/ANSM) et EMA [49].

On observe donc un glissement progressif des besoins qui, outre la nécessité d'une détermination précise des risques pour en éviter les conséquences, s'orientent de plus en plus vers la détermination de niveaux de sécurité comparés, partant du constat qu'il peut être indispensable dans la pratique de traiter des femmes enceintes en toute connaissance de leur état. À partir de quand un médicament est-il donc considéré comme sûr ? [50]. Dans la grille citée ci-dessus, le parti a été pris de considérer qu'un traitement pouvait être administré à une femme en début de grossesse à partir du moment où le risque potentiel était inférieur à deux fois celui de la population générale (plus de 1 000 patientes exposées au premier trimestre sans majoration du risque par rapport à celui de la population générale). En d'autres termes, partant du principe qu'un traitement ne sera utilisé en cours de grossesse que si l'absence de traitement constitue un préjudice grave pour la mère (voire pour son fœtus), on accepte d'utiliser un médicament dont le risque tératogène théorique consisterait à doubler au maximum le risque malformatif de base. Cette position, adoptée par les instances européennes actuellement, n'a pas d'équivalent aux États-Unis. Seule une équipe d'auteurs américains a récemment posé les préalables à l'interprétation de leurs futurs résultats sur les vaccins et les antiviraux contre la grippe en définissant a priori des « seuils de sécurité ». Un odds ratio inférieur ou égal à 1,0 avec une valeur supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % inférieure ou égale à 4,0 déterminera une situation où il n'y a « pas d'évidence de risque » pour le traitement en question. Avec un odds ratio toujours inférieur ou égal à 1,0, mais une limite supérieure de l'intervalle de confiance inférieure ou égale à 2,0, la situation est qualifiée « d'évidence de sécurité relative » du produit [40].

La méthodologie d'évaluation mise au point par le CRAT a permis de nombreuses avancées dans le champ de l'interprétation des risques en cours de grossesse. Pour n'en citer que quelques-unes, en premier lieu, elle permet de déterminer une évaluation et une conduite à tenir en cas d'exposition en début de grossesse à une substance pour laquelle, faute de recul clinique, seules les données chez l'animal sont disponibles pour conseiller une patiente. Cela représente une avancée considérable dans l'évaluation et la gestion des risques, partant d'une situation ancienne où rares étaient ceux qui se risquaient à franchir le cap de l'extrapolation des résultats expérimentaux à l'homme, conduisant par excès beaucoup de patientes à interrompre leur grossesse.

Par ailleurs, cette méthodologie permet non seulement de hiérarchiser les traitements entre eux par niveau de risque ou de sécurité, mais d'évoluer au fur et à mesure de l'avancée

des connaissances, et d'intégrer la notion fondamentale de bénéfice maternel propre à chaque médicament. Cela ouvre ainsi la voie à la mise en place de réelles stratégies thérapeutiques chez la femme enceinte, ce qui contraste avec un sentiment général d'« impossibilité » de traiter en cours de grossesse, et oriente à bon escient le prescripteur au moment de sa décision thérapeutique.

Médicaments tératogènes actuellement sur le marché

Ces considérations méthodologiques pour détecter un agent tératogène (ou pour écarter ce risque) énoncées, quelles sont les substances considérées actuellement comme entrant dans cette catégorie et potentiellement utilisées chez des femmes en âge de procréer ? Rappelons qu'un produit tératogène augmentera la fréquence globale de malformations, ou seulement celle d'un type spécifique de malformations et que la période où les risques tératogènes sont les plus importants se situe au cours des deux premiers mois de grossesse.

Les médicaments tératogènes actuellement sur le marché sont déclinés en deux catégories déterminées par leur dangerosité et les possibilités d'alternatives thérapeutiques plus sûres actuellement disponibles pour prendre en charge les pathologies qu'ils traitent. Le tableau malformatif et le détail de la bibliographie pour chaque substance peuvent être retrouvés sur le site du CRAT (www.lecrat.org).

Médicaments tératogènes à proscrire pendant au moins les deux premiers mois de grossesse, et si possible au-delà, sauf indication exceptionnelle

- Acide valproïque (Dépakine[®], Dépamide[®], Dépakote[®]) : fréquence élevée de malformations, retard psychomoteur et troubles envahissants du développement ;
- acitrétine (Soriatane[®]) ;
- antimitotiques dont le méthotrexate et le cyclophosphamide ;
- isotrétinoïne par voie orale (Contracné[®], Curacné[®], Procuta[®]) ;
- misoprostol (Cytotec[®], Gymiso[®]) ;
- mycophénolate (Cellcept[®], Myfortic[®]) ;
- thalidomide.

Médicaments tératogènes utilisables en cours de grossesse en l'absence d'alternative thérapeutique plus sûre

Ces médicaments peuvent être utilisés en cours de grossesse malgré leurs effets tératogènes connus, en raison de leur

bénéfice thérapeutique et d'une possibilité de surveillance prénatale, le plus souvent échographique.

- Certains antiépileptiques : carbamazépine (Tégréto[®]), topiramate (Épitomax[®]), phénobarbital (Gardénal[®]...) ;
- lithium (Neurolithium[®], Téralithe[®]) ;
- anticoagulants oraux antivitamine K : warfarine (Coumadine[®]), acénocoumarol (Sintrom[®]), fluindione (Préviscan[®]) ;
- carbimazole (Néomercazole[®]).

Conclusion

Les méthodologies utilisées pour détecter des agents tératogènes dans l'espèce humaine sont l'objet d'un développement considérable lié à la crainte toujours très vive de la réapparition d'un drame humain comme celui du thalidomide. Ces méthodologies d'analyse des risques en cours de grossesse ne peuvent pas se traiter comme le reste de la pharmacoépidémiologie compte tenu du terrain très spécifique de la grossesse, avec en particulier les risques potentiels pour le fœtus qui n'est pas le bénéficiaire direct du traitement et peut en être l'unique victime. Il a donc fallu adapter les méthodes au sujet traité. Toutes les sources de connaissance sur les répercussions des traitements en cours de grossesse doivent être intégrées dans une analyse aussi large que possible, incluant les données précliniques, même si celles-ci ont une valeur qui ne reste que prédictive. Il faut donc rappeler l'intérêt manifeste de la déclaration d'observations ponctuelles qui reste la base de la mise en évidence de nouveaux agents tératogènes, et à cet égard, les cliniciens doivent être conscients du rôle considérable du signalement des effets observés (malformations ou non malformatifs) chez des enfants exposés in utero à des médicaments. Le développement d'outils plus rigoureux sur le plan méthodologique a vu le jour (cas-témoins, cohortes, croisement de bases de données...), leurs forces et leurs faiblesses respectives étant assez bien identifiées. Un des grands mérites des approches récentes (« registres » de grossesse en particulier) réside dans la relative rapidité des acquis pour des molécules récemment mises sur le marché, grâce à l'extension des populations étudiées à des échelons géographiques nationaux, voire internationaux. La mutualisation des résultats des diverses méthodologies complémentaires permet d'approcher au mieux la réalité d'un risque tératogène.

Si pour beaucoup de substances les données sont encore incertaines, on peut toutefois considérer à ce jour que peu d'entre elles sont des agents tératogènes avérés. Il est certain que l'affirmation d'une absence d'effet malformatif reste délicate, a fortiori pour un agent qui serait faiblement tératogène et qui provoquerait des malformations relativement banales dans la population générale (fentes faciales...). Néanmoins, dans une démarche pragmatique, puisqu'il peut

être indispensable de traiter certaines femmes enceintes, nous avons mis au point au CRAT (www.lecrat.org) une méthodologie de hiérarchisation des traitements entre eux, permettant par niveau de risque d'élaborer des stratégies intégrant le bénéfice de chaque traitement à son risque tératogène potentiel, étant entendu que la prudence avant l'utilisation d'un traitement au cours d'une grossesse reste toujours valide.

Références

1. Bajos N, Leridon H, Goulard H, et al (2003) Contraception: from accessibility to efficiency. *Hum Reprod* 18:994–9
2. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL (2000) Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet* 356:1735–6
3. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, et al (2011) Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976–2008. National Birth Defects Prevention Study. *Am J Obstet Gynecol* 205:51.e1–8
4. Thorpe PG, Gilboa SM, Hernandez-Diaz S, et al (2013) Medications in the first trimester of pregnancy: most common exposures and critical gaps in understanding fetal risk. National Birth Defects Prevention Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22:1013–8
5. Kalter H (2003) Teratology in the 20th century: environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established. *Neurotoxicol Teratol* 25:131–282
6. Dolk H, Loane M, Garne E (2010) The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol* 686:349–64
7. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, et al (2010) Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 88:1008–16
8. Mitchell AA (2003) Systematic identification of drugs that cause birth defects — a new opportunity. *N Engl J Med* 349:2556–9
9. Elefant E, Boyer P, Roux C (1986) Tératologie. *Encyclopédie Médicochirurgicale-Obstétrique* 5116 A10 3, 16p
10. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use ICH harmonised tripartite guideline Detection of toxicity to reproduction for medicinal products & toxicity to male fertility S5(R2). Current Step 4 version Parent Guideline dated 24 June 1993 (Addendum dated 9 November 2000 incorporated in November 2005) http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Safety/S5_R2/Step4/S5_R2_Guideline.pdf?bcsi_scan_43167910db6ab4d9=Rmf3EdJPFjjldX3HWx8U6YY+/CQBAAAQfGWAQ=&bcsi_scan_filename=S5_R2_Guideline.pdf
11. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000082/WC500021864.pdf. Consulté le 16 janvier 2014
12. Shepard TH (1994) Proof of human teratogenicity. *Teratology* 50:97–8
13. Carey JC, Martinez L, Balken E, et al (2009) Determination of human teratogenicity by the astute clinician method: review of illustrative agents and a proposal of guidelines. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 85:63–8
14. De Vigan C, Khoshnood B, Lhomme A, et al (2005) Prevalence and prenatal diagnosis of congenital malformations in the Parisian population: twenty years of surveillance by the Paris Registry of congenital malformations. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 34:8–16
15. Bakker MK, de Walle HE, Dequato A, et al (2007) Selection of controls in case-control studies on maternal medication use and risk of birth defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 79:652–6
16. Jentink J, Zetstra-van der Woude AP, Bos J, de Jong-van den Berg LT (2011) Evaluation of the representativeness of a Dutch non-malformed control group for the general pregnant population: are these controls useful for EUROCAT? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 20:1217–23
17. de Jonge L, Zetstra-van der Woude PA, Bos HJ, et al (2013) Identifying associations between maternal medication use and birth defects using a case-population approach: an exploratory study on signal detection. *Drug Saf* 36:1069–78
18. Običan S, Scialli AR (2011) Teratogenic exposures. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 157C:150–69
19. Werler MM, Louik C, Mitchell AA (2011) Case-control studies for identifying novel teratogens. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 157C:201–8
20. Rockenbauer M, Olsen J, Czeizel AE, et al (2001) Recall bias in a case-control surveillance system on the use of medicine during pregnancy. *Epidemiology* 12:461–6
21. van Gelder MM, van Rooij IA, de Walle HE, et al (2013) Maternal recall of prescription medication use during pregnancy using a paper-based questionnaire: a validation study in the Netherlands 36:43–54
22. Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC (1971) Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 284:878–81
23. Ehrenstein V, Sørensen HT, Bakketeig LS, Pedersen L (2010) Medical databases in studies of drug teratogenicity: methodological issues. *Clin Epidemiol* 2:37–43
24. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S (1977) Birth defects and drugs in pregnancy. Publishing Sciences Group, Inc, USA
25. Irl C, Hasford J (2000) Assessing the safety of drugs in pregnancy: the role of prospective cohort studies. *Drug Saf* 22:169–77
26. Nilsen RM, Vollset SE, Gjessing HK, et al (2009) Self-selection and bias in a large prospective pregnancy cohort in Norway. *Paediatr Perinat Epidemiol* 23:597–608
27. Eléfant E, Boyer M, Boyer P, et al (1992) Teratogenic Agent Information Centre: fifteen years of counseling and pregnancy follow-up. *Teratology* 46:35–44
28. Schaefer C, Hannemann D, Meister R (2005) Post-marketing surveillance system for drugs in pregnancy — 15 years experience of ENTIS. *Reprod Toxicol* 20:331–43
29. Moretti M (2007) Collection and analysis of drug safety data in pregnancy. *Can J Clin Pharmacol* 14:e34–6
30. Tomson T, Battino D, French J, et al (2007) Antiepileptic drug exposure and major congenital malformations: the role of pregnancy registries. *Epilepsy Behav* 11:277–82
31. Reiff-Eldridge R, Heffner CR, Ephross SA, et al (2000) Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment. *Am J Obstet Gynecol* 182:159–63
32. Shields KE, Wiholm BE, Hostetley LS, et al (2004) Monitoring outcomes of pregnancy following drug exposure: a company-based pregnancy registry program. *Drug Saf* 27:353–67
33. Covington DL, Tilson H, Elder J, Doi P (2004) Assessing teratogenicity of antiretroviral drugs: monitoring and analysis plan of the Antiretroviral Pregnancy Registry. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 13:537–45
34. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al (2011) Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data

- from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. EURAP study group. *Lancet Neurol* 10:609–17
35. Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, et al (2012) Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A* 158A:588–96
 36. Vauzelle C, Beghin D, Cournot MP, Elefant E (2013) Birth defects after exposure to misoprostol in the first trimester of pregnancy: prospective follow-up study. *Reprod Toxicol* 36:98–103
 37. Cunnington M, Messenheimer J (2008) Pregnancy registries: strengths, weaknesses, and bias interpretation of pregnancy registry data. *Int Rev Neurobiol* 83:283–304
 38. Vajda FJ, O'Brien T, Hitchcock A, et al (2008) The internal control group in a register of antiepileptic drug use in pregnancy. *J Clin Neurosci* 15:29–35
 39. Schaefer C, Ornoy A, Clementi M, et al (2008) Using observational cohort data for studying drug effects on pregnancy outcome — methodological considerations. *Reprod Toxicol* 26:36–41
 40. Schatz M, Chambers CD, Jones KL, et al (2011) Safety of influenza immunizations and treatment during pregnancy: the Vaccines and Medications in Pregnancy Surveillance System. *Am J Obstet Gynecol* 204:S64–S8.
 41. Yoshihara A, Noh J, Yamaguchi T, et al (2012) Treatment of graves' disease with antithyroid drugs in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformation. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2396–403
 42. Lacroix I, Hurault C, Sarraon MF, et al (2009) Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database. *Eur J Clin Pharmacol* 65:839–46
 43. Colvin L, Slack-Smith L, Stanley FJ, Bower C (2010) Linking a pharmaceutical claims database with a birth defects registry to investigate birth defect rates of suspected teratogens. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 19:1137–50
 44. Nörby U, Källén K, Eiermann B, et al (2013) Drugs and Birth Defects: a knowledge database providing risk assessments based on national health registers. *Eur J Clin Pharmacol* 69:889–99. doi: 10.1007/s00228-012-1399-y. Epub 2012 Sep 26
 45. Charlton RA, Cunnington MC, de Vries CS, Weil JG (2008) Data resources for investigating drug exposure during pregnancy and associated outcomes: the General Practice Research Database (GPRD) as an alternative to pregnancy registries. *Drug Saf* 31:39–51
 46. Andrews EB, Tennis P (2007) Promise and pitfalls of administrative data in evaluating pregnancy outcomes. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 16:1181–3
 47. Grzeskowiak LE, Gilbert AL, Morrison JL (2012) Exposed or not exposed? Exploring exposure classification in studies using administrative data to investigate outcomes following medication use during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 68:459–67
 48. Strom BL, Melmon KL (2005) The use of pharmacoepidemiology to study beneficial drug effects. In: Strom BL (ed) *Pharmacoepidemiology*. Wiley, New York, 611–28
 49. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003307.pdf Guideline on risk assessment of medicinal products on human Reproduction and lactation: from data to labeling. Draft agreed by multidisciplinary expert Group june 2005. Draft agreed by the safety working Party/efficacy working party/pharmacovigilance Working party November 2005
 50. Rasmussen SA (2012) Human teratogens update 2011: can we ensure safety during pregnancy? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 94:123–8

**PIECE JOINTE N°3 : ETUDE DU REGISTRE DES
MALFORMATIONS CONGENITALES DE RHONE-
ALPES – REMERA – EMMANUELLE AMAR**

Effets tératogènes du valproate de sodium (et ses dérivés)

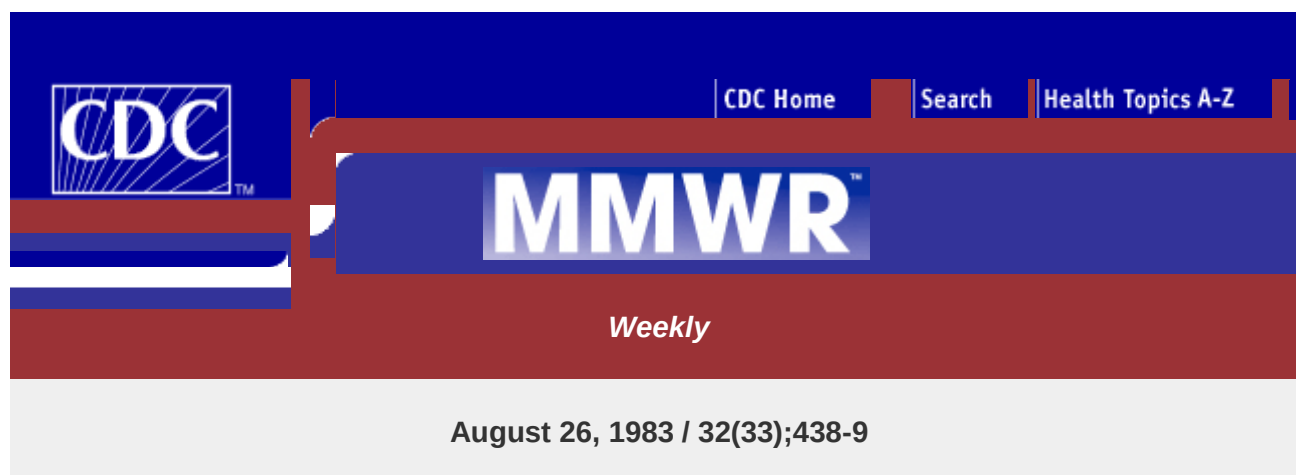
1982 : L' hypothèse de l'effet tératogène du valproate de sodium est confirmée par le Dr Elisabeth Robert Gnansia à l'aide des données du registre des malformations en Rhône alpes, IEG:



Le meilleur outil pour dépister un phénomène nouveau demeure donc l'intelligence humaine. La découverte de la relation entre un médicament antiépileptique et une malformation grave de la moelle l'atteste. Ce médicament, le valproate de sodium, est commercialisé en France depuis 1967 sous le nom de Dépakine. En 1971, un chercheur japonais signale que cette molécule provoque des malformations du système nerveux central chez l'animal. Un chercheur américain publie en 1980 un article pour rappeler que ce qui a été observé chez l'animal risque de se retrouver aussi dans l'espèce humaine et qu'il serait nécessaire de vérifier si les enfants de mères traitées par ce médicament ne sont pas atteints des mêmes malformations. En 1981 est publié le premier cas de malformation chez l'enfant. En fouillant le passé, on s'apercevra par la suite que trois cas avaient déjà été déclarés auprès du centre OMS de notification des effets secondaires des médicaments à Uppsala, sans que cela ne déclenche de réaction. Un jeune médecin de Lyon, le Dr Elisabeth Robert, particulièrement intéressée par les causes environnementales des malformations, remarque à sa consultation plusieurs cas de spina-bifida (le nom de cette malformation) dont les mères sont épileptiques. Comme elle dirige le registre des malformations congénitales de la région Rhône-Alpes, elle va immédiatement vérifier dans son registre. Les faits sont éclairants. Sur cent quarante-six cas de spina-bifida, neuf ont été exposés au valproate de sodium pendant la grossesse alors que la fréquence de la prise du médicament dans la population des femmes enceintes est de trois pour mille. Il y a donc un excès très significatif de cas². Cette observation fut confirmée par les données des autres registres et par les études menées chez les femmes épileptiques enceintes comparées aux femmes sans traitement. Ainsi les registres dans ce cas ont été d'excellents instruments pour vérifier une hypothèse mais l'observation initiale a été faite par des hommes et des femmes compétents et motivés.

- Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. Lancet. 1982 Oct 23;2(8304):937-937.
- Bjerkedal T, Czeizel A, Goujard J, Kallen B, Mastroiacova P, Nevin N, Oakley G, Jr, Robert E. Valproic acid and spina bifida. Lancet. 1982 Nov 13;2(8307):1096-1096.
- Robert E, Rosa F. Valproate and birth defects. Lancet. 1983 Nov 12;2(8359):1142-1142.
- ...

1983 : Reprise des alertes par le CDC d'Atlanta :



Valproate: A New Cause of Birth Defects -- Report from Italy and Follow-Up from France

Studies by the Indagine Policentrica Italiana sulle Malformazioni Congenite (IPIMC) in 1980-1982 found a significant association between valproic-acid exposure during the first trimester of pregnancy and spina bifida (Table 2). Among 118 infants with spina bifida, two (1.7%) were exposed to valproic acid; in the group with other malformations, three (0.1%) of 4,489 were exposed.

Further data from France on the association between spina bifida aperta among infants with birth defects and valproic-acid use during the first trimester update the preliminary report from Lyon (Tables 3 and 4) (1). An infant with spina bifida, who had intrauterine exposure to valproic acid, has been added, and an infant with spina bifida, whose mother had not been recognized as having epilepsy, has been properly classified. These data represent the cumulative experience during 1976 and from 1978 to December 1982. Reported by Bollettino Epidemiologica Nazionale (November 25, 1982); E Robert, MD, Institut Europeen des Genomutations, Lyon, France; Birth Defects Br, Chronic Diseases Div, Center for Environmental Health, CDC.

Editorial Note

Editorial Note: In addition to these new data from Italy and France, a United Kingdom researcher has reported that, of infants born to 196 pregnant women treated with valproic acid, 157 (80%) were normal and nine (5%) had spina bifida (2). The remaining 30 infants had other structural defects, including cardiovascular defects, orofacial clefts, and digital abnormalities. Since most of the pregnancies were reported either to the U.K. researcher or to a drug company and since normal pregnancies would tend not to be reported, there is probably some bias in the direction of reporting abnormal pregnancies. Given that these data were collected before the report from France and that spina bifida accounted for 23% (9/39) of the reported abnormalities, the 10-fold excess reported from the United Kingdom is probably not due entirely to reporting bias.

With these new data, valproic acid and sodium valproate should be considered human teratogens. CDC has estimated that a pregnant woman in the United States treated with these drugs would have a 1%-2% risk of having a child with spina bifida.* Since this risk is similar to the risk of spina bifida recurrence in subsequent pregnancies, women exposed in the first trimester should consult their physicians about further prenatal counseling. A pregnant woman undergoing treatment for epilepsy should not change her drug therapy without first consulting her physician.

Little is known about the relationship between valproic acid and other birth defects. To better define the risk of such therapy, CDC is assembling a registry of women taking valproic acid during pregnancy. Physicians caring for such women are urged to report these pregnancies to the CDC registry as soon as possible by calling (404) 452-4035 on weekdays between 8 a.m. and 4:30 p.m., Eastern time, or by writing the Birth Defects Branch, Chronic Diseases Division, Center for Environmental Health, Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia 30333.

References

1. CDC. Valproic acid and spina bifida: a preliminary report--France. MMWR 1982;31:565-6.
2. Jeavons PM. Sodium valproate and neural-tube defects (letter). Lancet 1982;2:1282-3.

Page converted: 08/05/98

SAFER • HEALTHIER • PEOPLE™

Morbidity and Mortality Weekly Report
Centers for Disease Control and Prevention
1600 Clifton Rd, MailStop E-90, Atlanta, GA
30333, U.S.A



Department of Health
and Human Services

This page last reviewed 5/2/01

2005 : Article du Dr Thierry Vial, Service de pharmacovigilance du CHU de LYON : Les effets du valproate sur le développement psychomoteur sont abordés :



Acide valproïque: un tératogène bien particulier ?

La grossesse chez la femme épileptique est une situation à risque, notamment en raison d'une multiplication par 2 à 4 du taux de malformations par rapport à la population générale. Des troubles du développement psychomoteur sont aussi évoqués, surtout en cas de polythérapie. Si le rôle de la maladie n'est pas formellement exclu, il est admis que le traitement antiépileptique est un facteur de risque prépondérant de malformations, particulièrement en cas de polythérapie. L'acide valproïque pourrait constituer un facteur de risque particulier.

L'acide valproïque, tératogène identifié depuis les années 1980, est reconnu comme une cause d'anomalies de fermeture du tube neural (AFTN), avec un risque de 1 à 3,5 % selon les études, soit 20 à 40 fois plus important que dans la population générale. Ceci ne doit pas faire oublier qu'il est aussi associé à une majoration du risque de malformations cardiaques ou génitales (hypospadias), d'anomalies des membres, de dysmorphie ou de fentes faciales. Plusieurs cas de cranio-synostose, notamment craniosténose métopique, ainsi que des hypoplasies pulmonaires, ont aussi été décrits. Une polythérapie avec l'acide valproïque constitue un facteur de risque bien identifié. Plusieurs études indiquent que le risque serait dose-dépendant et majoré pour des doses supérieures à 1000 mg/j.

Plusieurs études prospectives ou issues de registres de femmes épileptiques conduisent à s'interroger sur le rapport bénéfice risque de ce médicament chez les femmes enceintes ou en âge de procréer, car elles indiquent que le risque de malformation majeure associé à l'acide valproïque en monothérapie serait de l'ordre de 10 %, et donc 2 à 4 fois plus élevé qu'avec les autres antiépileptiques en monothérapie, notamment la carbamazépine. Parallèlement, d'autres études suggèrent que l'acide valproïque pourrait être spécifiquement associé à un retard

du développement psychomoteur ou de difficultés d'apprentissage chez des enfants d'âge scolaire. Certaines séries rapportent aussi la présence de manifestations compatibles avec un autisme et un modèle animal d'autisme obtenu après exposition in utero de rats à de l'acide valproïque a été récemment proposé. Une étude a estimé que le risque de récurrence de troubles du comportement après un premier enfant atteint était de l'ordre de 55 %, suggérant une prédisposition génétique. Une importante étude rétrospective récente apporte un éclairage complémentaire. Elle a évalué 249 enfants âgés de 6 à 16 ans et exposés in utero à divers antiépileptiques, dont 41 à l'acide valproïque en monothérapie. Après prise en compte de facteurs confondants potentiels, les résultats montrent une diminution significative du coefficient d'intelligence verbale chez les enfants exposés à l'acide valproïque par rapport à ceux exposés à d'autres antiépileptiques en monothérapie ou à des enfants non exposés. Des troubles de la mémoire plus fréquents sont aussi retrouvés chez ces enfants. En revanche, le score global de performance intellectuel n'était pas différent entre les groupes. Sur la base de plusieurs études indépendantes, il apparaît donc que l'acide valproïque pourrait être un tératogène structural et comportemental, sans exclure toutefois un effet prédisposant de certaines formes d'épilepsie plus volontiers traitées par cet antiépileptique.

Que proposer dès lors à ces patientes ?

Il faut se poser la question, au cas par cas, de la nécessité réelle du traitement et de sa nature. Si l'indication thérapeutique d'acide valproïque est impérative, l'idéal est une monothérapie, si possible à des doses inférieures à 1000 mg/j. Le recours à d'autres antiépileptiques, comme la carbamazépine ou la phénytoïne, peut se discuter selon le type d'épilepsie ou si

(...)

Si l'on ne dispose pas encore d'information suffisante sur les risques de l'acide valproïque dans la psychose maniaco-dépressive, nous pensons que les données précédentes doivent être extrapolées au valpromide et divalproate de sodium. Dans ce cas, un changement de traitement doit être proposé avant un projet de grossesse.

T. Vial

2008 : Dans le Bulletin épidémiologique hebdomadaire de L'Institut de Veille Sanitaire il est rappelé que l'effet tératogène du valproate de sodium a été démontré grâce aux travaux et aux données du registre de Lyon :



Numéro thématique - Registres de malformations congénitales
Special issue - Registries of congenital malformations

125 Editorial - Registres de malformations congénitales : un outil pour la surveillance, la recherche et la décision en santé publique
Editorial - Congenital malformations registries: a public health tool in terms of monitoring, research and decision-making

126 État des lieux des registres de malformations congénitales en France en 2008
Registries of congenital malformations in France: situation in 2008

128 Création d'un registre : exemple du Registre des malformations en Rhône-Alpes (Remora)
Creation of a registry: the case of the Rhône-Alpes registry of congenital malformations (Remora)

130 Le Registre des malformations de Paris : un outil pour la surveillance des malformations et l'évaluation de leur prise en charge ?
Paris Registry of Congenital Malformations: A tool for surveillance and outcome assessment of congenital malformations

134 Épidémiologie, génétique et diagnostic prénatal des malformations diaphragmatiques en Alsace, France
Epidemiology, genetics and prenatal diagnosis of diaphragmatic malformations in Alsace, France

136 La vérification du caryotype fœtal est-elle justifiée devant la découverte anténatale de pieds varus équinis isolés ?
Is fetal karyotype justified after prenatal diagnosis of isolated clubfoot?

Coordination scientifique du numéro / Scientific coordination of the issue: Odile Kroup, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France
 et pour le comité de rédaction : Denise Antona, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Éditorial

Registres de malformations congénitales : un outil pour la surveillance, la recherche et la décision en santé publique

Congenital malformations registries: a public health tool in terms of monitoring, research and decision-making

Pr Gérard Bérard¹ et Dr Juliette Bloch²

1 / Directeur de l'Institut Santé Publique, Issy-les-Moulineaux, France 2 / Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

État des lieux des registres de malformations congénitales en France en 2008

Isabelle Porthus (icmc-azengne@wanadoo.fr), Emmanuelle Amar¹, Catherine De Vigan², Bérénice Doray³, Christine Francannet⁴

1 / Centre d'études des malformations congénitales en Aquitaine, Chantalaviv, France 2 / Registre des malformations congénitales en Rhône-Alpes, Faculté de médecine Lyon, France

3 / Registre des malformations congénitales de Paris, Issy-les-Moulineaux, France 4 / Unité de recherche épidémiologique en santé périnatale et santé des femmes, Paris, France

5 / Registre des malformations congénitales d'Alsace, Laboratoire de génétique médicale, Faculté de médecine, Strasbourg, France

C'est à partir des données du registre Centre-Est qu'Élisabeth Robert a pu identifier l'effet tératogène du valproate de sodium (Dépakine[®]) vis-à-vis du spina bifida [6,7]. En termes de santé publique, la prise de valproate de sodium par une femme enceinte est désormais reconnue comme une indication de diagnostic prénatal [8]. Au niveau national comme international, les données des registres de malformations n'ont pas permis d'identifier d'autres agents tératogènes, cependant leur expertise demeure capitale pour analyser les tendances et en cas de rumeur [5,9].

Mai 2015 : L'ANSM évoque 368 cas de malformations en France, liées à la Dépakine® (et ses génériques) depuis sa mise sur le marché en 1960¹.

Dans un article du 17/06/2015 concernant les effets de l'exposition in utero au valproate de sodium, le Figaro reprend une estimation faite à partir des données de Remera : en extrapolant les données du registre à la France entière, le nombre de fœtus exposés in utero au valproate et présentant des malformations a pu être estimé à environ 425, au cours des 9 dernières années.

Le registre des malformations en Rhône Alpes Remera recense toutes les naissances, vivantes ou non, d'enfants porteurs de malformations ainsi que les interruptions médicales de grossesse (IMG) pour cause malformative.

Les données sont enregistrées dans une base informatique déjà riche des dossiers du registre IEG (Institut Européen des Génomutations). Ce registre a fermé en 2006 et a été repris par le registre Remera. Jusqu'en 2005, le registre IEG couvrait les 16 départements suivants :

Ain, Allier, Ardèche, Cantal, Côte d'Or, Drome, Haute Loire, Haute Savoie, Isère, Jura, Loire, Nièvre, Puy de Dôme, Rhône, Saône et Loire, Savoie.

Depuis 2006, la couverture géographique du registre Remera a été limitée par le Comité National des Registres (présidé par l'InVS et l'Inserm) à quatre départements: Le Rhône (69), l'Isère (38), la Loire (42) et l'Ain (01), ce qui correspond à la surveillance de près de 60 000 naissances annuelles.

Depuis sa reprise en 2006, la question des expositions médicamenteuses et notamment, des effets du valproate font l'objet d'une surveillance active et tous les ans, dans le cadre de la formation des futurs sages-femmes et médecins, une sensibilisation aux effets reprotoxiques des médicaments (notamment du valproate) et à l'intérêt de leur notification, est systématiquement effectuée.

C'est ainsi que le chiffre avancé par les autorités sanitaires ne semblant pas correspondre avec ce qui est observé par le registre, une vérification des données a été réalisée :

✍

Dans un premier temps : Extraction dans la base REMERA de tous les cas d'exposition au valproate de sodium des enfants nés, vivants ou non, **entre 2006 et 2014**, porteurs d'une malformation. L'extraction couvre les codes ATC suivants : N03AG01 acide valproïque et N03AG02 valpromide.

A noter : les anomalies qui relèvent du spectre autistique ou des troubles du développement psychomoteur ne sont pas enregistrées. Ces anomalies ne sont de toute façon pas décelables avant la fin de la première année de vie de l'enfant (Le registre arrête sa surveillance aux 12 mois de l'enfant).

⇒ Pour cette période 2006-2014, environ 17 000 enfants porteurs de malformation(s) ont été enregistrés dans la base du registre Remera, sur les 523 797 naissances survenues dans le territoire couvert par le registre.

¹ http://www.lemonde.fr/sante/article/2015/05/29/la-depakine-contre-indiquee-pendant-la-grossesse-etait-pourtant-prescrite_4643073_1651302.html

Au total, sur ces 9 dernières années, 33 enfants exposés au valproate de sodium et ses dérivés, porteurs de malformations, ont été retrouvés dans la base Remera.

L'indication du valproate était une épilepsie maternelle pour 29 mères et, pour 4 autres mères, l'indication était psychiatrique (troubles bipolaires).

Evolution temporelle : En Rhône Alpes, le nombre des naissances d'enfants malformés, exposés au valproate, diminue depuis 2007 mais n'est pas nul (fig 1) puisque 3 enfants exposés sont nés en 2014.

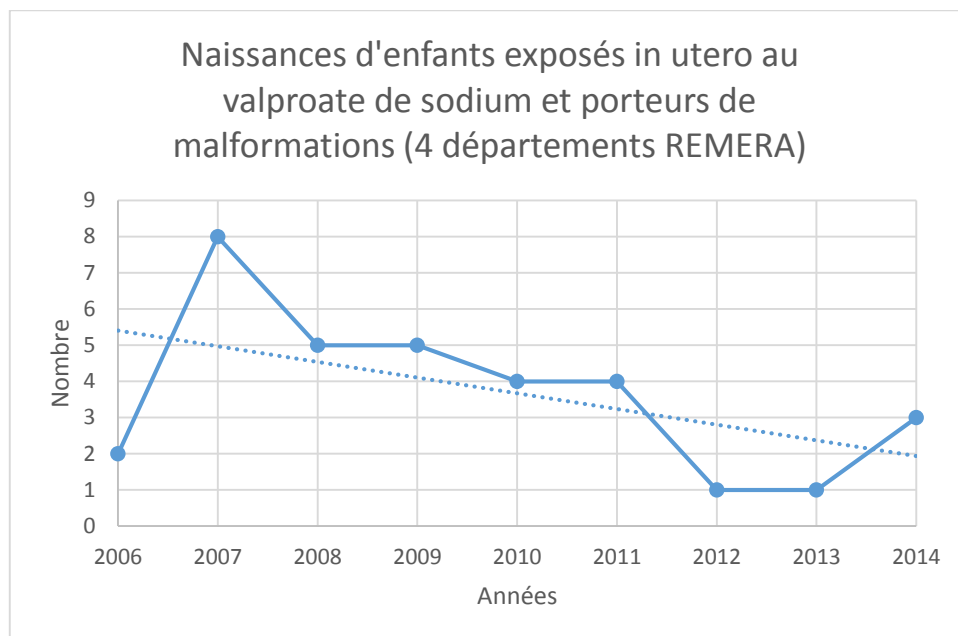


Figure 1

Valproate et issues de grossesse : Certaines malformations dont sont porteurs les 33 derniers fœtus/enfants enregistrés dans la base Remera peuvent être attribuées au valproate. Mais pour d'autres, le lien n'est pas formellement établi. Tout ce que l'on peut dire pour eux, c'est qu'ils sont porteurs de malformation(s) et ont été exposés in utero au valproate, prescrit (au moins) au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse.

Les malformations enregistrées sont en majorité des anomalies de fermeture du tube neural : spina bifida, myeloméningocèle, suivis des hypospadias, anomalies préaxiales des membres, anomalies cérébrales, fentes labio-palatines. Certaines de ces malformations sont associées à des dysmorphies faciales caractéristiques du « fœtal valproate syndrome » (11 cas sur 33).

Pour ces 33 grossesses sous valproate, il y a eu 22 naissances vivantes et 11 IMG.

Modalités de prescription : Les 33 grossesses enregistrées depuis 2006 ont toutes débuté sous traitement par valproate de sodium.

A noter : parmi ces 33 grossesses on retrouve une grossesse obtenue par FIV+ICSI avec traitement antiépileptique maternel (Dépakine®-Urbanyl®) débuté 1 an avant la conception (pour un syndrome d'Unverricht-Lundborg).

Le traitement au valproate a été arrêté chez 5 futures mères après la découverte de la grossesse (4 femmes traitées par Dépakote® ou Dépamide® et une femme traitée par Dépakine®).

Pour une 6^{ème} grossesse, on peut supposer que la grossesse n'était pas programmée car le valproate a été stoppé et remplacé par Zonegran®, sans doute au cours du 2nd trimestre, lors de la découverte (tardive) de la grossesse.

Pour les 27 autres grossesses, le traitement par valproate semble avoir été poursuivi jusqu'à la naissance ou l'IMG.

Bien que toutes les études concernant la supplémentation par acide folique chez les femmes traitées par antiépileptiques ne retrouvent aucun intérêt à cette supplémentation¹, 8 mères ont pris de l'acide folique durant la grossesse (2 mères ont débuté la supplémentation avant la conception).

Estimation nationale : La France compte 6 registres, qui surveillent moins de 20% des naissances. Il n'est donc pas possible de disposer des chiffres exacts concernant le nombre de grossesses exposées au valproate. Pour les dernières années (de 2006 à 2014) on trouve 33 cas sur 523 797 naissances dans les 4 départements surveillés par le registre Remera, on peut donc sans trop de risque d'erreur extrapoler à la France entière : La prévalence (nb de naissances malformées exposées au valproate sur l'ensemble des naissances vivantes et mort-nées de cette période et ce territoire) est de 0,6 pour 10 000. Pour la même période de 9 ans, qui débute après la révision de l'AMM (2006), à si l'on prend comme dénominateur le total des naissances de la France métropolitaine, on s'attend à retrouver environ 425 cas.

↳ Pour la seule période 2006-2014, postérieure aux recommandations :

33 cas / 523 797 naissances « Remera » → 448 cas / 7 122 476 naissances France métropolitaine.

Limites :

1. Il n'entre évidemment pas dans les prérogatives des registres de poser des diagnostics. Aussi, un fœtus exposé au valproate qui présente les caractéristiques d'un « valproate syndrome » ne sera pas enregistré avec le code afférent à ce syndrome. Les malformations seront codées conformément aux diagnostics fournis par les praticiens. L'exposition médicamenteuse étant documentée, lors de l'extraction des données, on retrouvera ce cas et il sera défini comme « exposé » sans qu'un lien ne soit établi.
2. Comme exposé précédemment, toutes les malformations associées au valproate ne sont peut être pas liées à cette exposition. Aussi, pour ces mêmes périodes et territoires, 94 enfants porteurs d'une malformation pour lesquels une notion d'épilepsie maternelle était notifiée ont été enregistrés dans la base Remera. Pour ces 94 enfants, le traitement maternel antiépileptique (quand il y en a eu un) ne comportait pas de valproate.

Comparaison avec les données des autres registres

On dispose des données de deux autres registres français, celui de l'île de la Réunion et le registre de Paris (qui inclut les naissances de la petite couronne).

Sur les 9 dernières années (8 années pour Paris), soit environ 859 000 naissances cumulées (source Insee), on retrouve un total de 65 naissances, vivantes ou non, d'enfants porteurs de malformations qui ont été exposés in utero au valproate de sodium (tableau 1).

¹ http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=884

Tableau 1 : effectifs des naissances d'enfants porteurs de malformations exposés in utero au valproate de sodium dans 3 régions françaises

Année	Rhône Alpes	Paris	Réunion	Total
2006	2	4	4	10
2007	8	7	2	17
2008	5	2	2	9
2009	5	2	3	10
2010	4	1	0	5
2011	4	2	0	6
2012	1	4	0	5
2013	1	0	0	1
2014	3	0	1	4
Total	33	22	12	67

Nb total
naissances 523 797 206 400 128592 858 789

On constate une diminution du nombre de naissances d'enfants porteurs de malformations ayant été exposés in utero au valproate dans ces 3 régions, (figure 2). Si le registre de Paris n'a pas enregistré de naissance d'enfant exposé au valproate en 2013 (les données ne 2014 ne sont pas disponibles), 4 naissances ont encore été enregistrées en 2014 :

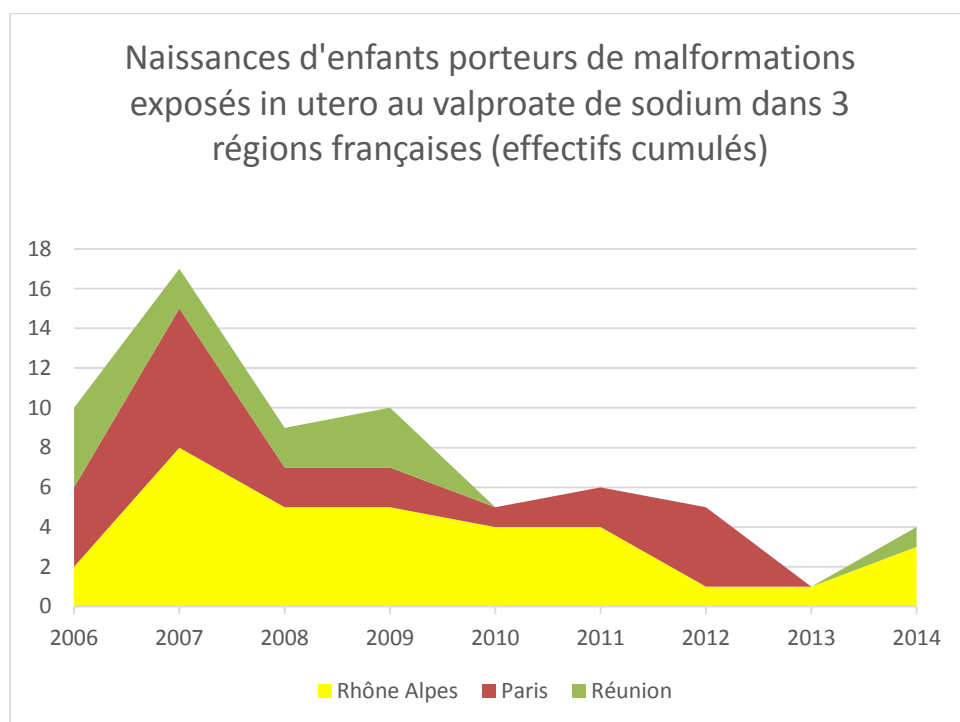


Figure 2

Période 1976- 2005 :

Base IEG-REMERA : **294 foetus** exposés in-utero au valproate de sodium, porteurs de malformations, nés entre 1976 et 2005.

Une extraction des cas exposés à l'acide valproïque ou à ses sels a été réalisée sur les données informatisées du registre Remera.

Les données ne sont pas comparables avec les données plus récentes: Les notifications des expositions médicamenteuses, dans les dossiers obstétricaux et pédiatriques, étaient de mauvaise qualité : ces 297 cas pourraient être sous-estimés.

Jusqu'à l'alerte qui a fait suite à l'article du Lancet (octobre 1982), l'épilepsie était considérée comme constitutive à elle seule, d'un facteur de risque de malformations. Et si les antiépileptiques étaient connus pour augmenter ce risque, on considérait qu'il était bien inférieur aux conséquences fœtales d'une crise comitiale. Aussi, en Rhône Alpes, dès la parution des travaux d'E.Robert Gnansia, la conduite consistait à surveiller échographiquement les fœtus exposés au valproate, à la recherche d'anomalies de fermeture du tube neural. Le cas échéant, une IMG était pratiquée.

Hypothèses pouvant expliquer la lenteur de la prise en compte des effets tératogènes du valproate :

1. A partir du moment où une « prévention » des naissances d'enfants malformés existait pour les mères épileptiques (IMG si AFTN), médecins et parents pouvaient considérer que le bénéfice du traitement par valproate était supérieur au risque.
2. La culture médicale ne faisait pas une grande place à l'épidémiologie, discipline non étudiée à l'université, ne disposant pas d'outils « internes » (pas de dossier informatisé, pas de notification des expositions dans les dossiers « papier ») ni externes (pas de dispositif de surveillance épidémiologique, pas de registre). La prise en compte des effets possibles du valproate dépendait donc de la présence d'un registre, de l'existence d'un système d'information pérenne, de la possibilité d'avoir accès aux communications scientifiques produites par le registre.
3. Ensuite, on le constate encore avec les prescriptions actuelles de valproate aux femmes enceintes, la prescription –et la notification des cas- de valproate semblait et semble encore dépendre de la foi du praticien en l'effectivité du risque pour l'enfant à naître. Du fait d'une probable interaction gène-environnement qui permet à certaines grossesses sous valproate d'avoir une issue indemne d'effets délétères –en tout cas immédiatement observables-, certains praticiens ne « croient pas » en la réalité de l'effet tératogène de certaines substances actuellement considérées comme potentiellement tératogènes. Cet effet croyance - dépendant résulte sans doute de la part faite à la surveillance épidémiologique en France, tant pendant le cursus de formation des praticiens (evidence based medicine souvent interprétée comme une médecine technocratique imposée à des fins de contrôle –des pratiques, des couts, etc.-) qu'au niveau de l'organisation et du financement des outils de surveillance (registres)
4. Enfin, à ces 3 facteurs vient s'ajouter la difficulté à reconnaître le « valproate syndrome » (fig.4), qui nécessite pour les praticiens à la fois une formation spécifique, une sensibilisation au risque tératogène des médicaments antiépileptiques et une expérience pratique.



Figure 4

Changements intervenus depuis 2007 : Toutes les données d'exposition du registre, depuis 2007, sont croisées avec celles du CRPV de Lyon, ce qui confère du point de vue de l'exhaustivité des données, une garantie de qualité supérieure à celles obtenues auparavant. Par ailleurs, après accord SI et chefs de services concernés, les enquêtrices du registre disposent d'un accès direct au dossier médical informatisé, qui permet de « tracer » tous les cas identifiés.

Issues des grossesses exposées au valproate depuis 1976 :

Etat vital	Nombre de cas
IMG	68
MFIU	4
Vivant	255
Total	327

Répartition des naissances exposées in utero au valproate : C'est dans le Rhône que l'on trouve le plus de naissances exposées (figure 5), cela peut s'expliquer par la présence des CHU qui suivent les grossesses à risque mais aussi par la sensibilisation des professionnels de santé aux tératogènes et donc à leur notification dans les dossiers.

*Annexe 1 : Anomalies enregistrées dans la base Remera, associées avec la prise
maternelle de valproate de sodium et ses dérivés*

294 cas IEG (Jusqu'en 2005)

- 57 anomalies du SN
- 1 anomalie du SN + anomalie de la peau
- 1 SN+ anomalie digestive
- 8 SN+ anomalie membre
- 1 SN+ anomalie face/crane
- 1 SN+ anomalie face/crane + anomalie du système ostéo-articulaire et des muscles
- 1 SN+ anomalie face/crane + anomalie digestive
- 1 SN+ anomalie face/crane + anomalie organes génitaux
- 2 SN+ anomalie face/crane + anomalie membre
- 1 SN+ anomalie face/crane + anomalie membre + anomalie organes génitaux
- 1 SN+ anomalie face/crane + anomalie membre + anomalie organes génitaux + anomalie chromosomique
- 3 SN+ anomalie rénale
- 1 SN+ anomalie rénale+ anomalie face/crane
- 1 SN+ anomalie rénale+ anomalie face/crane + anomalie membre
- 1 SN+ anomalie rénale+ anomalie face/crane + anomalie membre + anomalie organes génitaux + anomalie du système ostéo-articulaire et des muscles
- 1 SN+ anomalie cardiaque
- 1 SN+ anomalie cardiaque + anomalie rénale+ anomalie face/crane
- 1 SN+ anomalie cardiaque + anomalie face/crane+ anomalie membre
- 1 SN+ anomalie cardiaque + anomalie face/crane+ anomalie membre + anomalie digestive
- 1 SN+ anomalie cardiaque + anomalie face/crane+ anomalie organes génitaux
- 34 anomalies cardiaques
- 15 anomalies cardiaques+ anomalie face/crane
- 5 anomalies cardiaques+ anomalie face/crane+ anomalie membre
- 1 anomalies cardiaques+ anomalie face/crane+ anomalie membre+ anomalie de la peau
- 2 anomalies cardiaques+ anomalie face/crane+ anomalie rénale
- 1 anomalie cardiaque+ anomalie face/crane+ anomalie rénale + anomalie chromosomique
- 1 anomalie cardiaque+ anomalie de la peau
- 2 anomalies cardiaques + anomalie chromosomique
- 1 anomalie cardiaque + anomalie organes génitaux
- 3 anomalies cardiaques + anomalie membre
- 1 anomalie cardiaque + anomalie membre+ anomalie organes génitaux
- 2 anomalies cardiaques + SAF

-
- 1 syndrome de Noonan
 - 11 anomalie rénale
 - 1 anomalie rénale + anomalie membre
 - 1 anomalie rénale + anomalie membre+ anomalie organes génitaux
 - 1 anomalie rénale + anomalie face/crane
 - 1 anomalie rénale + anomalie face/crane + anomalie membre
 - 1 anomalie rénale + anomalie face/crane + anomalie membre + anomalie organes génitaux + anomalie du système ostéo-articulaire et des muscles
 - 25 anomalie membre
 - 6 anomalie membre + anomalie face/crane
 - 2 anomalie membre + anomalie face/crane + anomalie de peau
 - 2 anomalie membre + anomalie du système ostéo-articulaire et des muscles
 - 2 anomalie membre + anomalie du système ostéo-articulaire et des muscles + anomalie organes génitaux
 - 1 anomalie membre + anomalie organes génitaux
 - 1 anomalie membre + anomalie digestive
 - 1 anomalie membre + anomalie face/crane + anomalie organes génitaux
 - 1 anomalie membre + anomalie face/crane + anomalie organes génitaux+ anomalie digestive
 - 1 anomalie digestive
 - 2 anomalie digestive +anomalie face/crane
 - 20 anomalie organes génitaux
 - 8 anomalie organes génitaux + anomalie face/crane
 - 1 anomalie organes génitaux + anomalie du système ostéo-articulaire et des muscles
 - 1 anomalie organes génitaux + peau
 - 1 anomalie organes génitaux + peau + anomalie chromosomique
 - 1 anomalie organes génitaux + peau + anomalie du système ostéo-articulaire et des muscles
 - 3 anomalies de peau
 - 6 anomalie du système ostéo-articulaire et des muscles
 - 4 anomalies chromosomiques
 - 1 syndrome de Marfan
 - 1 syndrome d'Angelman
 - 30 anomalie face/crane
 - 1 anomalie face/crane++ anomalie du système ostéo-articulaire et des muscles
 - 1 anomalie face/crane + anomalie chromosomique

Résumé

SN : 86

Cœur : 73

Rein : 27

Face/crane : 96

Membre : 71

Organes génitaux : 44

Digestif : 8

Chromosomique : 10

Peau : 10

ostéo-articulaire et des muscles : 15

Sur les 33 cas Remera, depuis 2006 :

- 5 Spina
 - 1 spina avec dysmorphie typique du valproate syndrome
 - 1 spina sacré
 - 1 spina avec retentissement cérébral
 - 2 spinas avec retentissement cérébral+ PBVE
- 4 anomalies chromosomiques :
 - 2 T21 dont 1 associée à une malformation cardiaque
 - 1 syndrome de Klinefelter avec anomalie OGE
 - 1 cas d’X fragile avec dysmorphie typique du valproate syndrome
- 4 anomalies rénales
- 2 PBVE isolés
- 2 trigonocéphalies+ dysmorphie faciale (dont 1 typique du SAF)
- 2 anomalies peau/tégumentaire
- 2 hypospades
- 1 arthrogrypose +PBVE+ dysmorphie faciale
- 1 CIV
- 1 duplication du pouce droit + anomalie cardiaque mineure
- 1 AOU+ ventriculomégalie
- 1 microcéphalie +dysmorphie faciale
- 1 anencéphalie
- 1 avec dysmorphie typique du valproate syndrome et anomalie digestive
- 1 fente LPU
- 1 tumeur sacro coccygienne
- 1 hernie diaphragmatique + dysmorphie faciale
- 1 agénésie tibiale
- 1 agénésie septale cérébrale+dysmorphie faciale+RCIU

**PIECE JOINTE N°4 : NOTE DE PRESENTATION
DU CENTRE DE REFERENCE SUR LES
AFFECTIONS TERATOGENES (CRAT)**

Le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes), créé au sein de l'APHP en 1975, est premier centre de tératovigilance et de vigilance périnatale créé au plan mondial

Il s'agit de la seule structure sur le territoire national dévolue à une activité hyperspécialisée exclusivement ciblée sur les répercussions d'agents exogènes sur la fertilité et le développement embryo-foetal et post-natal.

L'activité comprend plusieurs volets :

I. Information et conseil

1. **Aider** les professionnels de santé à **évaluer** :
 - Les risques tératogènes, fœtotoxiques et/ou néonataux de divers agents en cours de grossesse et d'allaitement (essentiellement des médicaments, mais aussi les radiations, les infections ainsi que l'environnement professionnel et domestique) pour des patientes enceintes ou qui souhaitent le devenir.
 - L'impact des traitements sur la descendance de pères traités.
 - Les répercussions d'expositions diverses sur la fertilité masculine et féminine.
2. **Proposer une aide à la gestion de ces risques** (changements de traitements, diagnostic anténatal, adaptations posologiques, mesures préventives, prise en charge néonatale, etc.).
3. **Elaborer et mettre à jour des stratégies thérapeutiques** chez la femme enceinte ou qui allaite, en vue d'une aide à la prescription en cours de grossesse et d'allaitement.
4. **Sous la forme de** :
 - **Réponses** à des questions du corps médical libéral et hospitalier (médecins, pharmaciens, sages-femmes, consultant en lactation, puéricultrices...) et des réseaux nationaux d'information sur le médicament (Centres Régionaux de Pharmacovigilance, Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance, Centres Antipoison, ANSM...), venant de tout le territoire national (40% Ile de France, 60% Province) et de l'international. Contact par téléphone, courrier, mél et fax s'élevant à 3500 demandes par an.
 - **Site internet** gratuit et en accès libre sur « Médicaments, grossesse et allaitement » (www.lecrat.org), créé en 2006, dont la structure et le contenu n'ont aucun équivalent au plan mondial à ce jour (3500 connections par jour).

II. Surveillance

1. **Surveiller l'émergence d'alertes (tératovigilance et vigilance périnatale) à partir d'une base de données cliniques informatisée** (plus de 55 000 dossiers) recueillies par une procédure de suivi des grossesses exposées pour lesquelles un avis a été demandé au CRAT.
2. **Entreprendre des études de pharmaco-épidémiologie** appliquées au champ de la grossesse à partir de cette base de données.

III. Expertise

1. **Assurer une expertise** auprès des autorités de tutelle ou d'organismes publics :
ANSM, IVS, DGS, HAS, ANSES, ABM, INRS, IRD, OMS etc.
2. Le CRAT a créé en 1996 avec le soutien de l'Afssaps le **Groupe de Travail « Reproduction, Grossesse et Allaitement »** rattaché à la Commission d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché). Il en a assuré la présidence jusqu'en 2010 et continue d'y participer. Il s'agit du seul groupe de travail rattaché à une autorité d'enregistrement des médicaments sur la thématique du Médicament et de la grossesse au plan international.

IV. Formation et Recherche

- **Former le corps médical et paramédical** en universitaire et post-universitaire sur les répercussions développementales des thérapeutiques avant, et pendant la grossesse ou l'allaitement.
- **Participer à l'avancement des connaissances** sur les anomalies du développement et de la fertilité :
 - a. Le CRAT est membre fondateur de l'Association Francophone pour l'Etude des Anomalies du Développement ([AFARED](#)) et de l'European Network of Teratology Information Services ([ENTIS](#)).
 - b. Il participe à de nombreuses sociétés savantes (Teratology Society, Groupe de Recherche et d'Etude sur la Cryoconservation de l'Ovaire et du Testicule - GRECOT, ...).

Financement

Le financement du CRAT est exclusivement **public**.

Il repose actuellement pour 160 k€ sur l'**AP-HP** (UF CRAT - Pôle Périnatalité – GUEP – Hôpital Trousseau), ce qui finance un poste de praticien hospitalier temps plein, un demi-poste de secrétaire médicale et un budget de fonctionnement. L'**Ansm** contribue pour sa part à hauteur de 170 k€. Ceci finance un praticien hospitalier et un praticien attaché temps plein, un demi-poste de secrétaire médicale et un budget de fonctionnement. Les deux parties sont liées par une convention depuis 2006.

L'activité de conseil aux praticiens, comptabilisée en CS (6.737 en 2014), et les connections au site internet (839.329 en 2014) **ne sont pas valorisées**. Cet état de fait date de la création du CRAT (1975) et de celle de son site internet (2006), où le parti pris de la gratuité de ce service public s'est imposé (à l'instar des CRPV, CAP...).

Cependant, le service **n'a aucune dotation au titre des MIG**.

Le service ne dispose d'aucun étudiant (externe ou interne en médecine ou en pharmacie) et n'est pas d'un centre labellisé.

Compte tenu de l'accroissement constant de l'activité et du haut niveau d'expertise nécessaire, les moyens actuels (3 ETP médicaux et 1 ETP non médical) sont largement insuffisants.

Faute d'augmentation des financements publics, voire en raison de leur diminution (Ansm), une contractualisation avec des partenaires privés (hors industrie pharmaceutique) est en cours de négociation actuellement. Ceci a attiré l'intérêt de la Direction du GH qui, tout en se félicitant de l'initiative, a manifesté son souhait de mettre à contribution l'opportunité de ce partenariat pour faire évoluer l'UF CRAT vers un retour à l'équilibre de son « déficit » de 160 k€ ...

Contact : Dr Elisabeth ELEFANT. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Hôpitaux Universitaires Est parisien. Pôle HU Périnatalité. Hôpital Armand Trousseau. 26, av Dr Netter. 75571 Paris cedex 12. Tél : 01 44 73 53 97. Fax : 01 43 41 26 22. elisabeth.elefant@trs.aphp.fr. Site internet : www.lecrat.org.

**PIECE JOINTE N°5 : COMPARATIF DES
NOTICES ET RCP DES PAYS DE L'UNION
EUROPEENNE EN OCTOBRE 2013**

Pregnancy information stated in the registered European SmPCs and PLs

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
Austria	Depakine 300 mg/ml Tropfen Depakine Trockenstechampulle mit Lösungsmittel Depakine chrono retard 300 mg, 500 mg Filmtabletten Depakine Chronosphere 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, Retardgranulat in Beuteln	Epilepsy: Women of child-bearing potential suffering from epilepsy must receive specific advice prior to the use of valproic acid/ sodium valproate. Due to the potential risk for the foetus, the risk-benefit ratio should be assessed very strictly. Should therapy with valproic acid/ sodium valproate be considered necessary, appropriate measures (see section on pregnancy) must be taken to minimise the potential teratogenic risk. If valproic acid/ sodium valproate is used for the indication bipolar disorders, discontinuation of the treatment with valproic acid/ sodium valproate should be considered before planning a pregnancy. Manic episodes in bipolar disorder: This medicine should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). Women of child-bearing potential have to use effective contraception during treatment. Pregnancy Treatment with valproic acid/sodium valproate must not be interrupted without the doctor's approval during pregnancy. Sudden discontinuation of the therapy or an uncontrolled dose reduction can cause epileptic seizures that may harm the pregnant woman and/or the unborn child. From experience with mothers suffering from epilepsy who received valproic acid/sodium valproate during pregnancy, the associated risk can be described as follows: • Risk in association with fits During pregnancy tonic-clonic fits and epileptic status with hypoxia present a particularly high mortality risk for the mother and the unborn child. The risk of deformity is two to three times higher in children whose mother suffer from epilepsy and are treated with antiepileptic drugs than in the normal population (about 3%). An increased number of children with deformities has been reported during combined treatment. Harelips and cardiovascular deformities are the deformities most commonly observed. • Risk in association with valproic acid/sodium valproate	Pregnancy Epilepsy: It is a known fact that women taking medicines to treat epilepsy have a higher risk of having a child with an abnormality. Mental development may also be abnormally slow in these children or they may develop autism (various problems in forming relationships and communicating with other people). Your doctor will therefore advise you of the benefits and risks of treatment with Depakine if you are a woman of child-bearing age. You must tell the doctor immediately if you become unexpectedly pregnant during treatment for epilepsy. Manic episodes in bipolar disorders: You should not take this medicine if you are pregnant or a woman of child-bearing age unless explicitly advised by your doctor. If you are a woman of child-bearing age, you have to use effective contraception during treatment. • How to proceed if you plan to become pregnant or have become pregnant Your doctor will decide on your further treatment when he gives you appropriate counselling. Do not stop taking Depakine during pregnancy if you need to take it to treat your epilepsy. Depakine chrono retard tablets have been developed to keep the amount of valproic acid in your blood at the same level (i.e. without the level falling or rising sharply). This effect is especially important for the treatment of pregnant women. To rule out the possibility of abnormalities in the unborn child, your doctor will arrange additional tests (ultrasound and alpha fetoprotein blood test). Treatment with folic acid as well as Depakine should be considered well before you become pregnant as this may minimise the risk of abnormalities in the unborn child. • Risk associated with epileptic fits Epileptic fits pose a special risk for the pregnant woman and the unborn child. The risk of an abnormality is two to three times greater in the children of mothers with epilepsy taking medicines for their epilepsy than in the general population (approx. 3%).

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		Available data indicates an increased incidence of minor as well as serious deformities (e.g. neural tube defects, cranial or facial dysmorphias, limb or cardiovascular deformities, hypospadias, multiple deformities of various organs) in children of epileptic mothers on treatment with valproic acid/sodium valproate by comparison with the incidence with other antiepileptic drugs. Data from a meta-analysis (including registries and cohort studies) has shown an incidence of congenital malformations in children born to epileptic women exposed to valproate monotherapy during pregnancy at 10.73%. (95% CI: 8.16 -13.29). Available data indicate dose-dependency of this effect. Some data indicates a correlation between valproic acid/sodium valproate exposure in utero and the risk of retarded development, especially with regard to verbal IQ. This is often associated with deformities and/or facial dysmorphism. Due to possible factors of influence, such as e.g. low IQ of the mother/father, genetic, social or environmental factors and inadequate control of maternal fits during pregnancy, however, it is difficult to make a causal connection. Autism spectrum disorders have also been reported in children exposed to valproate in utero. Both valproate monotherapy and valproate polytherapy are associated with abnormal pregnancy outcome. Available data suggest that antiepileptic polytherapy including valproate induces is associated with a higher teratogenic risk of abnormal pregnancy outcome than valproate monotherapy with valproate only. In view of the above data the following recommendations should be taken into consideration: This medicine should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). This assessment is to be made before Depakine is prescribed for the first time, or when a woman of child bearing potential treated with Depakine plans a pregnancy. Women of child-bearing potential must use effective contraception during treatment. • Procedure in the case of planned pregnancy or pregnancy In view of the data presented above, women of child-bearing potential must be informed about the risks and benefits of using valproic acid/sodium valproate during pregnancy. If a woman plans a pregnancy or becomes pregnant, sodium valproate therapy should be reassessed whatever the indication.: • In bipolar disorders indication, cessation of sodium valproate	An increased number of children with abnormalities has been reported, especially when treatment of epilepsy has involved the combined use of several medicines. The most commonly observed abnormalities are cleft palate and heart malformations. There have been very rare reports of abnormally slow mental development in children of mothers with epilepsy. It is still unclear whether this delay in mental development is the result of genetic, social, or other factors, the mother's epilepsy, or the treatment she received for epilepsy. • Risk in the newborn child The newborn child of a mother treated with sodium valproate/valproic acid may very rarely have a blood clotting disorder (individuals cases with a fatal outcome have been reported), a low amount of sugar in the blood, and low thyroid function. If this happens, your doctor will carry out appropriate blood tests. [...]

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		prophylaxis therapy should be considered. • In epilepsy, valproate therapy should not be discontinued without reassessment of the benefit/risk. If, in any indication, further to a careful evaluation of the risks and benefits, sodium valproate treatment is to be continued during the pregnancy, it is recommended to use Depakine in divided doses over the day at the lowest effective dose. The use of a prolonged release formulation may be preferable to any other treatment form. • In addition, if appropriate, folate supplementation should be started before pregnancy at relevant dosage (5 mg daily) as it may minimize the risk of neural tube defects. • Specialized prenatal monitoring should be instituted in order to detect the possible occurrence of neural tube defects or other malformations. • Risk in neonates There are very rare case reports of coagulation disorders (haemorrhagic syndrome) in neonates whose mothers were treated with valproic acid/sodium valproate during pregnancy. This syndrome is due to thrombocytopenia, hypofibrinogenaemia and/or to decrease in other coagulation factors. Deaths due to total lack of fibrin have also been reported. Nonetheless this syndrome must be distinguished from a drop in vitamin K-dependent coagulation factors that is caused by phenobarbital and enzyme inducers. Therefore the platelets, fibrinogen level and coagulation factors of neonates should be checked and coagulation tests done. Cases of hypoglycaemia have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during the third trimester of the pregnancy. Cases of hypothyroidism have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy. [...]	
Belgium	DEPAKINE 300 mg/ml solution buvable DEPAKINE 300 mg/5 ml sirop DEPAKINE Enteric	Pregnancy This medication should not be used during pregnancy or in women of childbearing age unless this is clearly necessary (for example, in situations in which other treatments are not effective or are not tolerated). Women of childbearing age must use effective contraception during treatment.	Pregnancy and breastfeeding Are you planning on becoming pregnant, are you pregnant, or are you breastfeeding? If so, contact your doctor or pharmacist before taking any medications. <u>Pregnancy</u> <i>Do not take this medication if you are pregnant or if you are of</i>

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
	150 mg comprimés gastro-résistants DEPAKINE Enteric 300 mg comprimés gastro-résistants DEPAKINE Enteric 500 mg comprimés gastro-résistants DEPAKINE Chrono 300 mg comprimés à libération prolongée DEPAKINE Chrono 500 mg comprimés à libération prolongée DEPAKINE I.V. 400 mg/4ml poudre et solvant pour solution injectable.	- <u>Risks associated with epileptic seizures:</u> In the case of pregnancy, tonic-clonic seizures of the mother and status epilepticus with hypoxia pose a particular risk of death to the mother and the unborn child. - <u>Risks associated with sodium valproate:</u> In animals, teratogenic effects were demonstrated in mice, rats and rabbits. In humans, the available data raise the suspicion of an increase in the incidence of minor or major deformities; these include abnormalities of the neural tube, craniofacial abnormalities, malformations of the limbs, abnormalities of the heart, hypospadias and multiple abnormalities relating to various body systems in the newborns of epileptic mothers who have been treated with valproate, compared with the incidence associated with certain other anti-epileptics. The data raise to the suspicion that anti-epileptic polytherapy that includes valproate induces a higher teratogenic risk than monotherapy with valproate alone. Some data have suggested a link between <i>in utero</i> exposure to DEPAKINE and the risk of delayed development, particularly verbal IQ in children born to epileptic mothers who are treated with valproate. This delayed development is often combined with deformities and/or a dysmorphic appearance. However, it is difficult to establish a causal link with potential <i>confounding factors</i> such as a low maternal or paternal IQ, or genetic, social and environmental factors, and poor control of maternal crises during pregnancy. Autistic spectrum disorders have also been reported in children who have been exposed to valproate in the womb. Bearing in mind this information: A woman who could become pregnant must be informed in detail of the risks and benefits of using DEPAKINE during pregnancy. The advice of a specialist is required, and doctors are strongly encouraged to discuss the matter of reproduction with their patients before they prescribe DEPAKINE for the first time or if a woman who has already been treated with DEPAKINE is planning a pregnancy. If a woman is planning a pregnancy, the treatment with DEPAKINE must be re-evaluated, regardless of the indication. If the treatment with DEPAKINE is retained during the pregnancy after a rigorous evaluation of the risks and benefits, it is recommended that DEPAKINE be administered in divided doses several times a day, at the minimum effective dose. The use of a prolonged-release formulation may be preferable over any other pharmaceutical form.	<i>childbearing age, unless your doctor expressly recommends this. If you are of childbearing age, you must use effective contraception during treatment. – sentence not stated in the IV presentation</i> <u>Information for women who can become pregnant</u> Women receiving DEPAKINE should not plan to become pregnant. For this reason, you should use an effective method of contraception if you could become pregnant, and you should consult your doctor before you plan a pregnancy. DEPAKINE does not have any effect on the activity of the contraceptive pill. It is important that you discuss your pregnancy and epilepsy with your doctor and/or your epilepsy specialist, if you have one, so that you and your doctor agree about your taking DEPAKINE if you become pregnant. Children born to mothers who have taken/<i>received</i> DEPAKINE are more likely to have problems. However, this risk can be reduced by proper planning. The deformities seen most frequently are cleft lip and cardiovascular defects (defects of the heart and blood vessels). DEPAKINE can increase the risk of congenital (birth) defects in your baby, such as spina bifida (cleft spine), deformed limbs, or hypospadias (abnormality of the penis). Foetal deformities can usually be detected by screening during the first part of the pregnancy. Children who are born to a mother who has taken/<i>received</i> DEPAKINE during her pregnancy may show developmental delay or autistic disorders. Inform your doctor if you think that you are pregnant and if you are taking/<i>using</i> or <i>if you</i> have taken/<i>used</i> DEPAKINE. Your doctor will adjust your treatment and/or prescribe folate-based nutritional supplements (e.g. folic acid). You must not stop the treatment with DEPAKINE without the permission of your doctor on account of the severe risks that untreated epilepsy poses to you and to your child's development. Blood clotting disorders can also occur in newborns of mothers who have taken/<i>received</i> DEPAKINE during their pregnancy. <u>Information for women who are planning a pregnancy/<i>to become pregnant</i></u> (see also "Information for women who could become pregnant") Women who are taking/<i>on</i> anti-epileptic drugs should not have an unplanned pregnancy. Before planning a pregnancy, consult your doctor in order to

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		Also, if treatment appears to be indicated, the woman should be started on folate supplementation before the pregnancy in the required dose (5 mg/day), to minimise the risk of abnormalities of the neural tube. The treatment with valproate may not be stopped during the pregnancy without a re-evaluation of the risks/benefits. Specialised prenatal monitoring must be provided in order to detect the possible occurrence of abnormalities of the neural tube or other deformities. - <u>Risks in newborns:</u> Rare cases of haemorrhagic syndrome have been reported in newborns of mothers who have been treated with valproate during their pregnancy. This haemorrhagic syndrome can be attributed to hypofibrinogenaemia. There have also been cases of afibrinogenaemia reported that have sometimes been fatal. However, this syndrome must be distinguished from the syndrome related to a decrease in vitamin K-dependent factors induced by phenobarbital and by enzyme inducers. Consequently, it is necessary to count the neonate's platelets, measure the fibrinogen and perform coagulation tests with measurement of coagulation factors.	obtain appropriate advice and to allow your doctor to adjust your treatment and/or the dose and to monitor your pregnancy properly. <u>Consult your doctor as soon as you know that you are pregnant.</u> <u>Information for women who become pregnant while they are taking/receiving DEPAKINE (see also "Information for women who could become pregnant")</u> Inform your doctor immediately if you think or know that you are pregnant while you are taking DEPAKINE.
Bulgaria	DEPAKINE 57, 64 mg/ml syrup DEPAKINE 500mg gastro-resistant tablets DEPAKINE 400 mg powder and solvent for solution for injection Depakine Chrono 300 mg prolonged-release tablets DEPAKINE CHRONO 500 mg prolonged release tablets	Pregnancy - Risk associated with seizures During pregnancy, maternal tonic clonic seizures and status epilepticus with hypoxia carry a particular risk of death for mother and for the unborn child. - Risk associated with Depakine In animals: teratogenic effects have been demonstrated in the mice, rats and rabbits. In humans: Available data suggest an increased incidence of minor or major malformations, including, in particular, neural tube defects, craniofacial defects, malformation of the limbs, cardiovascular malformations, hypospadias¹²⁶ and multiple anomalies involving various body systems in offspring born to mothers <i>with epilepsy (not in syrup & IV)</i> treated with valproate, when compared to the incidence for certain other antiepileptic drugs. Data from a meta-analysis (including registries and cohort studies) has shown an incidence of congenital malformations in children born to epileptic women exposed to valproate monotherapy during pregnancy at 10.73%. (95% CI: 8.16 -13.29). Available data indicate dose-dependency of this effect. Data suggest an association between in-utero exposure to Depakine	You should not take this medicine if you are pregnant or a woman of child-bearing age unless explicitly advised by your doctor. If you are a woman of child-bearing age, you must use effective contraception during treatment. Information for women who could become pregnant Unplanned pregnancy is not desirable in women receiving Depakine. You should use an effective method of contraception and consult your doctor before planning pregnancy. Depakine has no effect on the efficacy of your oral contraceptive pill. It is important to discuss pregnancy and epilepsy with your doctor and, if you have one, your epilepsy specialist. This is to make sure that you and your doctor agree that you should have Depakine if you become pregnant. Babies born to mothers who are taking Depakine are more likely to have problems. With proper planning the chance of these happening can be reduced. Depakine, may cause an increased risk of birth defect to your developing baby, such as spina bifida (condition where bones of the spine are not properly developed), craniofacial defects, malformation of the limbs, cardiovascular malformations, hypospadias

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		and a risk of developmental delay, particularly of verbal IQ, in children born to mothers suffering from epilepsy and treated with valproate. Developmental delay is frequently associated with malformations and/or dysmorphic features. However, it is difficult to establish causal relationship in view of possible confounding factors such as low maternal or paternal IQ, <i>genetic (not in syrup & IV)</i>, social and environmental factors, and poor maternal seizure control during pregnancy. Autism spectrum disorders have also been reported in children exposed to valproate in utero. Both valproate monotherapy and valproate polytherapy are associated with <i>abnormal/pathological</i> pregnancy outcome. Available data suggest that antiepileptic polytherapy including valproate is associated with a higher risk of <i>abnormal/pathological</i> pregnancy outcome than valproate monotherapy. In view of the above data, the following recommendations should be taken into consideration: This medicine should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). This assessment is to be made before Depakine is prescribed for the first time, or when a woman of child bearing potential treated with Depakine plans a pregnancy. Women of child-bearing potential must use effective contraception during treatment. Women of childbearing potential should be informed of the risks and benefits of the use of valproate during pregnancy. If a woman plans a pregnancy or becomes pregnant, Depakine therapy should be reassessed whatever the indication. <i>Addition statement for Depakine Chrono 300mg: "A special consultation is necessary and the doctors are strongly advised to discuss issues related to reproduction of their patients before prescribing Depakine Chrono 300 mg for the first time or in women previously treated with Depakine and planning pregnancy."</i> In bipolar disorders indication, cessation of Depakine therapy should be considered. In epilepsy, valproate therapy should not be discontinued without reassessment of the benefit/risk ratio. If further to a careful evaluation of the risks and benefits, Depakine treatment is to be continued during the pregnancy, it is recommended to use Depakine in divided doses over the day at the lowest effective dose. The use of a prolonged release formulation may be preferable to any other treatment form. In addition, if appropriate, folate supplementation should be started	(malformation of the urethra) and multiple anomalies involving various body systems. In utero foetal abnormalities, however, can usually be detected in the first part of pregnancy by normal used screening tests. Children born to mothers, who took Depakine during pregnancy, may have impaired development or autistic disorders. Talk to your doctor immediately if you are pregnant or think you might be pregnant and are taking or have been given Depakine. Your doctor may want to adapt your treatment and/or prescribe dietary supplements of folate. You must not stop taking Depakine unless your doctor agrees as there are severe risks to yourself and your developing baby from uncontrolled epilepsy. <i>There may also be blood clotting problems, and hypoglycaemia and hypothyroidism (underactive thyroid gland, which can cause tiredness or weight gain) in the new born children of mothers who have taken Depakine during pregnancy. – this statement is different for syrup and IV presentations: "In newborns whose mothers took Depakine during pregnancy may appear bleeding problems, hypoglycemia (decrease the level of sugar in the blood) and hypothyroidism (underactive thyroid gland, which can cause tiredness or weight gain)."</i> Information for women who are planning to get pregnant (see information for women who could become pregnant) Unplanned pregnancy is not desirable in women receiving antiepileptic drugs. Consult your doctor before planning pregnancy in order to receive appropriate counseling and to allow your doctor to adapt your treatment and/or dosage and to adequately monitor your pregnancy. Tell your doctor as soon as you know you are pregnant. Information for women who become pregnant while taking Depakine (see information for women who could become pregnant) If you become pregnant while taking Depakine, contact your doctor immediately.

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		before pregnancy at relevant dosage (5 mg daily) as it may minimize the risk of neural tube defects. Specialized prenatal monitoring should be instituted in order to detect the possible occurrence of neural tube defects or other malformations. - Risk in the neonate Exceptional cases of hemorrhagic syndrome have been reported in neonates whose mothers have taken sodium valproate during pregnancy. This hemorrhagic syndrome is related to thrombocytopenia, hypofibrinogenemia and/or to decrease in other coagulation factors; afibrinogenemia has also been reported and may be fatal. <i>Addition statement for Depakine Chrono 300mg: "The hypofibrinogenemia is possibly associated with the decrease of coagulation factors."</i> However, this syndrome must be distinguished from the decrease of the vitamin-K factors induced by phenobarbital and enzymatic inducers. Therefore, platelet count, fibrinogen plasma level, coagulation tests and coagulation factors should be investigated in neonates. Cases of hypoglycaemia have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during the third trimester of the pregnancy. Cases of hypothyroidism have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy.	
Croatia	DEPAKINE CHRONO 300 mg DEPAKINE CHRONO 500 mg	Pregnancy: Epidemiological data seems to indicate that treatment of epilepsy with valproate during the first trimester leads to a higher risk of malformations than with certain other antiepileptics. Moreover combination treatment seems to increase the risk of malformations further compared to monotherapy. Valproate should only be prescribed to women of child bearing potential after specialist advice. The benefits of the treatment should be weighed against the risks to the fetus. <i>Risk associated with antiepileptic treatment during pregnancy:</i> Children of mothers receiving antiepileptic treatment during pregnancy, run a 2 to 3 times higher risk of being born with malformations compared to the rate reported in the general population. Developmental delay has been reported in certain studies in an increased number of children born to mothers with epileptic treatment during pregnancy. It is difficult to differentiate what may be due to antiepileptic treatment or to other disease related factors. If control of the seizures is deteriorated or ceases this may constitute a significant risk to both mother and fetus. When antiepileptics are	Consult your doctor if you are or are planning on becoming pregnant. The use of Depakine Chrono increases the risk of harmful effects on the fetus. This risk is increased if several antiepileptic medicines are used at the same time. Some data indicate that antiepileptic treatment with sodium valproate during the first trimester of pregnancy leads to a higher risk of birth defects compared to other antiepileptic agents. It is important that you discuss pregnancy and epilepsy with your doctor so that you know whether you should continue treatment with Depakine Chrono if you become pregnant. It is more likely that children born to mothers treated with Depakine Chrono during pregnancy will have problems compared with other children. These children may also suffer from developmental disorders or autism. Good planning makes it possible to reduce such risks. Therefore, do not use Depakine Chrono if you are pregnant or are a woman of childbearing age unless this is specifically prescribed by your doctor. If you are a woman of childbearing age, you must use an effective method of contraception during treatment. [...]

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		prescribed during pregnancy, this should be taken into consideration. <i>Risk associated with sodium valproate during pregnancy:</i> Animal studies have shown reproductive toxicological effects (see section 5.3). In humans an increased incidence of malformations including neural tube defects, craniofacial defects, malformation of the limbs and multiple anomalies involving various body systems has been reported in offspring born to mothers with epilepsy treated with valproate. Some data have suggested an association between in-utero valproate exposure and the risk of developmental delay (frequently associated with craniofacial abnormalities), particularly of verbal IQ. It is difficult to differentiate what is caused by the antiepileptic treatment or by other disease related factors. Autism spectrum disorders (ASD) have been reported in children exposed to valproate in utero. In case treatment with valproate is considered necessary, monotherapy at the minimum effective daily dosage is recommended. The administration in several divided doses over the day and the use of a prolonged release formulation is preferable. During pregnancy, valproate therapy should not be discontinued without reassessment of the benefit/risk. <i>Risk in the neonate</i> Exceptional cases of haemorrhagic syndrome have been reported in neonates whose mothers have taken sodium valproate during pregnancy. The condition has been associated with low levels of fibrinogen or afibrinogenemia and may be fatal. This syndrome has to be distinguished from the decrease of the vitamin-K dependent coagulation factors induced by phenobarbital and other enzymatic inducers. Therefore, in neonates, adequate sampling regarding the hemostasis function should be considered (platelet count, P-fibrinogen, PK-INR, APTT), especially when symptoms of bleeding occur. <i>Treatment in women of childbearing potential</i> Depakine Chrono should be used during pregnancy and by women of child bearing potential only when it is clearly necessary (i.e. in situations, where other treatments are ineffective or not tolerated). Women of child bearing potential have to use effective contraception during treatment.	

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		Women of childbearing potential should be informed of the risks and benefits of the use of valproate during pregnancy. Specialist advice is required and physicians are encouraged to discuss reproductive issues with their patients, before Depakine Chrono is prescribed for the first time or a woman already treated with Depakine Chrono is planning a pregnancy (see section 4.4). If a woman plans a pregnancy, Depakine Chrono therapy should be reassessed whatever the indication. If a pregnancy is planned, folic acid supplementation could be of value and should then be given before pregnancy and during the first trimester. Nevertheless, specialized prenatal monitoring should be instituted in order to detect the possible occurrence of neural tube defect or other malformations. <i>Bipolar disorders:</i> If pregnancy is planned in a patient being treated with valproate due to bipolar disorders, cessation of therapy should be considered. [...]	
Cyprus	Depakine Chrono 500mg	This medicine should not be used during pregnancy and in women of childbearing potential, unless clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). Women of child-bearing potential have to use effective contraception during treatment. 4.6.1 Pregnancy From experience in treating mothers with epilepsy, the risk associated with the use of Depakine during pregnancy has been described as follows: - Risk associated with seizures During pregnancy, maternal tonic clinic seizures and status epilepticus with hypoxia carry a particular risk of death for mother and for the unborn child. - Risk associated with sodium valproate <u>In animals:</u> teratogenic effects have been demonstrated in the mouse, rat and rabbit. There is animal experimental evidence that high plasma peak levels and the size of an individual dose are associated with neural tube effects.	Pregnancy You should not take this medicine if you are pregnant or a woman of childbearing potential unless clearly recommended by your doctor. If you are a woman of childbearing potential you should use effective contraception during treatment. Information for women who can become pregnant Unplanned pregnancy is not desirable in women receiving Depakine® Chrono®. An effective method of contraception should be used and you should consult your doctor before planning any pregnancy. Depakine® Chrono® has no effect on the efficacy of the contraceptive pill. It is important to discuss the issues of pregnancy and epilepsy with your doctor and, if possible, with an epilepsy specialist, so that both you and your doctor can be sure for the administration of Depakine Chrono during pregnancy. Depakine Chrono may increase the risk of birth defects to your developing child, such as: spina bifida (a condition in which the bones do not develop properly). Intrauterine foetal abnormalities can usually

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		<u>In humans:</u> Available data suggests an increased incidence of minor or major malformations, including neural tube defects, malformation of the limbs, cardiovascular malformations and multiple anomalies involving various body systems in offspring born to mothers with epilepsy treated with valproate when compared to the incidence for certain other antiepileptic drugs. Data suggest that antiepileptic polytherapy including Depakine Chrono induces a higher teratogenic risk than monotherapy with valproate only. Data have suggested an association between in-uteri VPA exposure and the risk of developmental delay particularly of verbal IQ. It is frequently associated with malformations and/or dysmorphic features. However it is difficult to establish causal relationship with possible confounding factors such as low maternal IQ, genetic, social, environmental factors and poor maternal seizure control during pregnancy. Autism spectrum disorders have also been reported in children exposed to valproate in utero. - In view of the above data Women of childbearing potential should be informed of the risks and benefits of the use of Depakine Chrono during pregnancy. Specialist advice is required and physicians are strongly encouraged to discuss reproductive issues with their patients before Depakine Chrono is prescribed for the first time or a woman already treated with Depakine Chrono is planning a pregnancy. If a woman plans a pregnancy, Depakine Chrono therapy should be reassessed whatever the indication. If in any indication, further to a careful evaluation of the risks and benefits, Depakine Chrono treatment is continued during pregnancy, it is recommended to use Depakine Chrono divided doses over the day at the lowest effective dose. The use of a prolonged release formulation may be preferable to any other treatment form. In addition if appropriate, folate supplementation should be started before pregnancy and at the relevant dosage (5mg daily) as it may minimize the risk of neural tube defects. During pregnancy, valproate therapy should not be discontinued without the reassessment of the benefit/risk. Specialized prenatal monitoring should be instituted in order to detect the possible occurrence of neural tube defect or other malformations - Risk in the neonate Exceptional cases of haemorrhagic syndrome have been reported in neonates whose mothers have taken sodium valproate during pregnancy. This haemorrhagic syndrome is related to hypofibrinogenemia; afibrinogenemia has also been reported and may be fatal, these hypofibrinogenemia are possibly associated with decrease of coagulation factors. However, this syndrome has to be distinguished from the decreased	be detected in early pregnancy with conventional screening tests. Children born to mothers receiving Depakine Chrono during their pregnancy may have developmental problems or autistic disorders. Thus, it is very important to discuss your treatment with your doctor if you consider becoming pregnant or as soon as you find out that you are pregnant. Your doctor may want to adjust your dose and/or prescribe a folic acid dietary supplement. You should not stop taking Depakine Chrono unless your doctor agrees to it, as there are serious risks for you and for your developing child from uncontrolled epilepsy. Thrombosis problems may also occur in newborns to mothers receiving Depakine Chrono during their pregnancy. Information for women planning to become pregnant (see “Information for women who can become pregnant”) Consult your doctor before planning any pregnancy in order to receive appropriate advice and allow your doctor to adjust your treatment and/or the dose you are taking and to adequately monitor your pregnancy Tell your doctor as soon as you find out that you are pregnant. Information for women who become pregnant during their treatment with Depakine® Chrono® (see “Information for women who can become pregnant”) Immediately tell your doctor if you become pregnant during your treatment with Depakine® Chrono®.

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		of the vitamin-K factors induced by phenobarbital and enzymatic induce Therefore, platelet count, fibrinogen plasma level, coagulation tests and coagulation factors should be investigated in neonates.	
Cyprus	Depakine Chronosphere 500 mg Depakine Chronosphere 750 mg Depakine Chronosphere 1000 mg	This medicine should not be used during pregance and In certain cases Depakine may be an appropriate choice for in women of childbearing potential,unless clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). Women of child-bearing potential have to use effective contraception during treatment. provided that an informed choice has been made, based on a very careful evaluation, by the patient together with her treating physician, of all relevant elements. - Risk associated with epilepsy and antiepileptics In offspring born to mothers with epilepsy receiving any antiepileptic treatment, the global rate of malformations has been demonstrated to be 2 to 3 times higher than the rate (approximately 3 %) reported in the general population. An increased number of children with malformations has been reported in case of multiple drug therapy. Malformations most frequently encountered are labial clefts and cardiovascular malformations. Developmental delay has been very rarely reported in children born to mothers with epilepsy. It is not possible to differentiate what may be due to genetic, social, environmental factors, maternal epilepsy or antiepileptic treatment. Notwithstanding those potential risks, no sudden discontinuation in the antiepileptic therapy should be undertaken as this may lead to breakthrough seizures, which could have serious consequences for both the mother and the foetus. -Risk associated with seizures: During pregnancy, maternal tonic clonic seizures and status epilepticus with hypoxia carry a particular risk of death for mother and the unborn child. - Risk associated with sodium valproate <u>In animals:</u> teratogenic effects have been demonstrated in the mouse, rat and rabbit. There is animal experimental evidence that high plasma peak levels and the size of an individual dose are associated with neural tube defects. <u>In humans:</u> Available data suggest an increased incidence of minor or major malformations including neural tube defects, craniofacial defects, malformation of the limbs, cardiovascular malformations	Pregnancy You should not take this medicine if you are pregnant or a woman of childbearing potential unless clearly recommended by your doctor. If you are a woman of childbearing potential you should use effective contraception during treatment. Information for women of childbearing potential: Unplanned pregnancy is not desirable in women receiving Depakine® Chronosphere®. An effective method of contraception should be used and you should consult your doctor before planning any pregnancy. Depakine® Chronosphere® has no effect on the efficacy of the contraceptive pill. It is important to discuss the issues of pregnancy and epilepsy with your doctor and, if possible, with an epilepsy specialist, so that both you and your doctor can be sure for the administration of Depakine Chronosphere during pregnancy. Depakine Chronosphere® may increase the risk of birth defects to your developing child, such as: spina bifida (a condition in which the bones do not develop properly). Intrauterine foetal abnormalities can usually be detected in early pregnancy with conventional screening tests. Children born to mothers receiving Depakine® Chronosphere® during their pregnancy may have developmental problems or autistic disorders. Thus, it is very important to discuss your treatment with your doctor if you consider becoming pregnant or as soon as you find out that you are pregnant. Your doctor may want to adjust your dose and/or prescribe a folate dietary supplement. You should not stop taking Depakine® Chronosphere® unless your doctor agrees to it, as there are serious risks for you and for your developing child from uncontrolled epilepsy. Thrombosis problems may also occur in newborns to mothers receiving Depakine® Chronosphere® during their pregnancy. Information for women planning a pregnancy (see “Information for women of childbearing potential”) Consult your doctor before planning any pregnancy in order to receive

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		and multiple anomalies involving various body systems has been reported in offspring born to mothers with epilepsy treated with valproate when compared to the incidence for certain other antiepileptic drugs. Data suggest that antiepileptic polytherapy including Depakine Chronosphere induces a higher teratogenic risk than monotherapy with valproate only. Data have suggested an association between in-uteri VPA exposure and the risk of developmental delay particularly of verbal IQ. It is frequently associated with malformations and/or dysmorphic features. However it is difficult to establish causal relationship with possible confounding factors such as low maternal IQ, genetic, social, environmental factors and poor maternal seizure control during pregnancy. Autism spectrum disorders have also been reported in children exposed to valproate in utero. - In view of the above data Women of childbearing potential should be informed of the risks and benefits of the use of Depakine Chronosphere during pregnancy. Specialist advice is required and physicians are strongly encouraged to discuss reproductive issues with their patients before Depakine Chronosphere is prescribed for the first time or a woman already treated with Depakins Chronosphere is planning a pregnancy. If a woman plans a pregnancy, Depakine Chronosphere therapy should be reassessed whatever the indication. If, in any indication, further to a careful evaluation of the risks and benefits, Depakine Chronosphere treatment is continued during the pregnancy, it is recommended to use Depakine Chronosphere in divided doses over the day at the lowest effective dose. The use of a prolonged release formulation may be preferable to any other treatment form. In addition if appropriate, folate supplementation should be started before pregnancy and at the relevant dosage (5mg daily) as it may minimize the risk of neural tube defects. Monotherapy at the minimum effective daily dosage. During pregnancy, valproate therapy should not be discontinued without the reassessment of the benefit/risk. Specialized prenatal monitoring should be instituted in order to detect the possible occurrence of neural tube defect or other malformations. - Risk in the neonate Exceptional cases of haemorrhagic syndrome have been reported in neonates whose mothers have taken sodium valproate during pregnancy. This haemorrhagic syndrome is related to hypofibrinogenemia; afibrinogenemia has also been reported and	appropriate advice and allow your doctor to adjust your treatment and/or the dose you are taking and to adequately monitor your pregnancy. Tell your doctor as soon as you find out that you are pregnant. Information for women who become pregnant during their treatment with Depakine® Chronosphere® (see “Information for women of childbearing potential”) Immediately tell your doctor if you become pregnant during your treatment with Depakine® Chronosphere®.

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		may be fatal. These hypofibrinogenemia are possibly associated with decrease of coagulation factors. However, this syndrome has to be distinguished from the decrease of the vitamin-K factors induced by phenobarbital and enzymatic inducers. Therefore, platelet count, fibrinogen plasma level, coagulation tests and coagulation factors should be investigated in neonates.	
Czech Republic	DEPAKINE CHRONO 500 mg sécable DEPAKINE CHRONO 300 mg sécable DEPAKINE 5,764 g / 100 ml syrup DEPAKINE 400 mg Powder and solvent for solution for injection	Pregnancy From experience in treated epileptic mothers, the risk associated with the use of valproate during pregnancy has been described as follows: <i>Risk associated with seizures:</i> During pregnancy, maternal tonic clonic seizures and status epilepticus with hypoxia carry a particular risk of death for mother and for the unborn child. <i>Risk associated with sodium valproate:</i> In animals, teratogenic effects have been demonstrated in the mouse, rat and rabbit. In humans, an increased incidence of minor or major congenital malformations including neural tube defects, craniofacial defects, malformation of the limbs, cardiovascular malformations, hypospadias and multiple anomalies involving various body systems has been reported in offspring born to mothers with epilepsy treated with valproate, when compared to the incidence for some other antiepileptic drugs. Abnormal results of pregnancies seem to be associated with the higher total daily dose and size of single dose. There is an evidence that high plasma peak levels and high single doses are associated with the defects of neural tube. Frequency of neural tube defects increases with the increased dosage. The frequency of neural tube defects associated with the administration of valproate is estimated to be 1 – 2%. The treatment with combinations of antiepileptics can be associated with the higher teratogenic risk than monotherapy. Epidemiological studies indicate relation between exposure of natrium-valproate in utero and the risk of developmental delay (frequently associated with craniofacial abnormalities), particularly of verbal IQ. However it is difficult to establish causal relationship with possible confounding factors such as low maternal IQ, genetic, social or environmental factors and poor maternal seizure control during pregnancy.	Pregnancy and breast-feeding You should not take this medicine if you are pregnant or a woman of childbearing potential unless clearly recommended by your doctor. If you are a woman of childbearing potential, you should use effective contraception during treatment. Information for women who could become pregnant Unplanned pregnancy is not desirable in women receiving Depakine Chrono 500 mg sécable. You should use an effective method of contraception and consult your doctor before planning to become pregnant. Depakine Chrono 500 mg sécable has no effect on the efficacy of the oral contraceptive pill. It is important to discuss the issues of pregnancy and epilepsy with your doctor and your epilepsy specialist, if you have one. This intends to ensure that both you and your doctor agree that you should take Depakine Chrono 500 mg sécable if you become pregnant. Infants born to mothers receiving Depakine Chrono 500 mg sécable are more likely to develop problems. With proper planning, the likelihood of this happening may be reduced. Children born to mothers receiving Depakine Chrono 500 mg sécable during pregnancy may experience impaired development. Depakine Chrono 500 mg can cause increased risk of birth abnormalities to your developing infant, such as spina bifida (a condition in which the bones of the spine do not develop normally). However, intrauterine foetal abnormalities can usually be identified in the first stage of pregnancy through the routine screening tests applied. Children born to mothers receiving Depakine Chrono 500 mg sécable during pregnancy may develop autistic disorders. Immediately tell your doctor if you are pregnant or think you may be pregnant and you are receiving or have been receiving Depakine Chrono 500 mg sécable. Your doctor may want to adjust your treatment and/or prescribe folic acid dietary supplements. You should not stop taking Depakine Chrono 500 mg sécable unless your doctor

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		Autism spectrum disorders have also been reported in children exposed to valproate in utero. In view of the above data: If a woman plans a pregnancy, they should be informed of the risks and benefits of the use of Depakine Chrono during pregnancy. Specialist advice is required and physicians are strongly encouraged to discuss reproductive issues with their patients before Depakine Chrono is prescribed for the first time or a woman already treated with Depakine Chrono is planning a pregnancy. If a woman plans a pregnancy, Depakine Chrono therapy should be reassessed. In bipolar disorders indication, cessation of Depakine Chrono prophylaxis should be considered. If, in any indication, further to a careful evaluation of the risks and benefits, Depakine Chrono treatment is continued during the pregnancy, it is recommended to use Depakine Chrono in divided doses over the day at the lowest effective dose. The use of a prolonged release formulation may be preferable to any other treatment form. If considered appropriate, folate supplementation should be started before pregnancy and at sufficient dosage (5 mg daily) as it may decrease the risk of neural tube defects. During pregnancy, valproate antiepileptic treatment should not be discontinued if it has been effective. Further on, specialized prenatal monitoring should be instituted in order to detect the possible occurrence of above mentioned malformations. Risk in the neonate: Exceptional cases of haemorrhagic syndrome have been reported in neonates whose mothers have taken sodium valproate during pregnancy. This haemorrhagic syndrome is related to hypofibrinaemia, afibrinaemia has also been reported and may be fatal. These hypofibrinaemias are possibly associated with decrease of coagulation factors. However, this syndrome has to be distinguished from the decrease of the vitamin K- dependant factors induced by phenobarbital and enzymatic inducers. Therefore, platelet count, fibrinogen plasma level, coagulation tests and coagulation factors should be investigated in neonates.	agrees to it, as there are serious risks for you and your developing infant from uncontrolled epilepsy. Newborn children to mothers receiving Depakine Chrono during pregnancy may also develop blood coagulation problems. Information for women planning to become pregnant (see information for women who could become pregnant) Unplanned pregnancy is not desirable in women receiving antiepileptic drugs. Consult your doctor before planning to become pregnant, in order to get proper advice and allow your doctor to adjust your treatment and/or your dosage and adequately monitor your pregnancy. Tell your doctor as soon as you find out that you are pregnant. Information for women who become pregnant while taking Depakine Chrono 500 mg sécable (see information for women who could become pregnant) Immediately contact your doctor if you become pregnant while taking Depakine Chrono 500 mg sécable.
Denmark	Deprakine Retard	<i>Risks associated with Deprakine Retard</i>	<i>Deprakine Retard</i> : If you are pregnant or breast-feeding, think you

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
	300 mg Modified release tablets Deprakine Retard 500 mg Modified release tablets Deprakine 300 mg Gastro-resistant tablet Deprakine 500 mg Gastro-resistant tablet	In animals: teratogenic effects have been shown in mice, rats and rabbits. In humans: available data indicates an increased occurrence of major and minor malformations, especially including neural tube defects, craniofacial defects, malformations of limbs, cardiovascular malformations and multiple abnormalities involving different body functions in children born by mothers with epilepsy, who are treated with valproate compared with the occurrence of some other antiepileptics. Data indicates that there is a connection between in-utero Deprakine exposure and a risk for delayed development, especially of verbal IQ in children born by mothers suffering of epilepsy and who are treated with valproate. Developmental delay is often connected with malformations and/or dysmorphic features. Though, it is difficult to determine the causation as regards to possible disturbing factors such as low IQ in the parents, genetic, social and environmental factors and a poor seizure control in the mother during pregnancy. Autism spectrum disorders have also been reported in children exposed to valproate in utero. Both valproate monotherapy and valproate polytherapy is associated with a risk for significant congenital malformations. Available data indicates that anti-epileptic polytherapy – including polytherapy with valproate – is associated with a higher risk than with monotherapy. Polytherapy with anti-epileptic drugs including valproate is associated with a higher risk than polytherapy that does not include valproate. Valproate monotherapy causes a higher risk than monotherapy with other antiepileptics and non-anti-epileptic treatment. However, the absolute risk of malformations is low. Neonatal withdrawal symptoms may occur after treatment with valproate until the end of pregnancy. Based on the above mentioned data, the following recommendations should be taken into consideration: This medicine should not be administered to women in the childbearing age, unless it is strictly necessary (e.g. in situations where other treatments are ineffective or cannot be tolerated). This evaluation should be made before Deprakine Retard is prescribed for the first time or when a woman in the childbearing age – already in treatment with Deprakine Retard – plans to get pregnant. Women in the childbearing age should use effective contraceptives during treatment with Deprakine Retard.	may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine. Deprakine: Ask your doctor or pharmacist for advice before taking any medicine. Common text : Pregnancy: If you are pregnant, you must only take Deprakine in agreement with your doctor. There is a risk of harm to the fetus, especially if you take more than one kind of medicine for epilepsy. Talk to your doctor if you think you are pregnant or if you plan to become pregnant. Do not suddenly stop taking Deprakine without talking to your doctor. It can trigger seizures, which can be dangerous for you and your child. [...] In bipolar disorder: Do not take this medicine if you are pregnant or are a woman of childbearing age unless your doctor has expressly advised it. If you are a woman of childbearing age, you must use effective contraception during treatment.

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		Women in the childbearing age should be informed about pros and cons when using valproate during pregnancy. If a woman plans to get pregnant or becomes pregnant, the Deprakine treatment should be reassessed regardless of the indication: With the indication bipolar disorder, the discontinuation of the Deprakine treatment should be considered. With the indication epilepsy, the valproate treatment should not be discontinued without reevaluation of the risks and benefits. If there is a careful assessment of the risks and benefits after careful consideration and the Deprakine treatment is continued during the pregnancy it is recommended to use Deprakine in separate doses during the day with the lowest effective dose. The use of modified release formulations may be preferred as to any other form of treatment. If it is suitable, a folate-subsidy in a relevant dose (5 mg daily) is started when the use of contraception is stopped, since it may minimize the risk of neural tube defects. Specialized pre-natal monitoring should be carried out with the purpose of demonstrating eventual occurrence of neural tube defects or other malformations. The plasma concentrations should be monitored since considerable variations were observed during the early and late pregnancy in spite of same dose. Numerous malformations are seen when the plasma level is over 70 µg/ml and when the dosage is over 1000 mg daily. Risks in infants: Extraordinary cases of haemorrhagic syndrome have been reported in infants whose mother has taken sodium valproate during the pregnancy. This haemorrhagic syndrome is related to hypofibrinogenemia. Afibrinogenemia has also been reported and may be fatal. These hypofibrinogenemia are possible related with a decrease of coagulation factors. This syndrome should be isolated from the decrease in vitamin-K factors induced phenobarbital and enzymatic inducers. Therefore, the platelets count, fibrinogen plasma level, coagulation test and coagulation factors are examined in infants. Cases of hypoglycaemia have been reported in infants, whose mothers have taken valproate during the third trimester of the pregnancy.	

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
Estonia	Depakine 400 mg Powder and solvent for solution for injection Depakine Chrono 300 mg Prolonged-release tablet Depakine Chrono 500 mg Prolonged-release tablet	Pregnancy Risk associated with seizures During pregnancy, maternal tonic clonic seizures and status epilepticus with hypoxia carry a particular risk of death for mother and for the unborn child. Risk associated with sodium valproate In animals: teratogenic effects have been demonstrated in the mouse, rat and rabbit. In humans: An increased incidence of minor or major malformations including neural tube defects, craniofacial defects, malformation of the limbs, cardiovascular malformations, hypospadias and multiple anomalies involving various body systems has been reported in offspring born to mothers treated with valproate when compared to the incidence for certain other antiepileptic drugs. Data from a meta-analysis (including registries and cohort studies) has shown an incidence of congenital malformations in children born to epileptic women exposed to valproate monotherapy during pregnancy at 10.73%. (95% CI: 8.16 -13.29). Available data indicate dose-dependency of this effect. Data suggest an association between in-utero valproate exposure and a risk of developmental delay, particularly of verbal IQ, in children born to mothers suffering from epilepsy and treated with valproate. Developmental delay is frequently associated with malformations and/or dysmorphic features. However, it is difficult to establish causal relationship with possible confounding factors such as low maternal or paternal IQ, other genetic, social and environmental factors, and poor maternal seizure control during pregnancy. Autism spectrum disorders have also been reported in children exposed to valproate in utero. Both valproate monotherapy and valproate polytherapy are associated with abnormal pregnancy outcome. Available data suggest that antiepileptic polytherapy including valproate is associated with a higher risk of abnormal pregnancy outcome than valproate monotherapy <i>The/In view of the above data</i> following recommendations should be taken into consideration: This medicine should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). This assessment is to be made before Depakine is prescribed for the first time, or when a woman of child bearing potential treated with	You may not take this medicine, when you are pregnant or if you are a woman in an age, where you can become pregnant, except in case your doctor has decided otherwise. If you are women in an age, where you can become pregnant, you should use efficient contraceptives during the medication. Information for women who can become pregnant For the women who are using Depakine, unplanned pregnancy is not recommended. You should use efficient contraceptives and consult with a doctor before planning your pregnancy. Depakine has no effect on the action of oral contraceptives. It is important to discuss the issues related to pregnancy and epilepsy with your doctor and epilepsy specialists in order to ensure continued treatment with Depakine during pregnancy. The infants of mothers who use Depakine have a higher probability of complications. With careful planning the probability of these complications can be reduced. Administration of Depakine during pregnancy increases the risk of developing a foetus with a birth defect, e.g. spina bifida (i.e. a condition, where the vertebrae are not completely developed), malformations in facial bone, limbs, cardiovascular system and various anomalies in several organ systems. Intrauterine foetal malformations can be detected by means of usual monitoring methods during the first half of pregnancy. The children of mothers who have used Depakine mg during pregnancy have a higher risk of developmental retardation or autistic disorders. Inform your doctor immediately, if you are taking or have taken Depakine and have become pregnant or suspect pregnancy. Your doctor can consider it necessary to adjust your treatment and/or prescribe food supplements - folates for you. You may not stop using Depakine if your doctor does not agree. Otherwise you and your developing foetus are in risk of uncontrolled epilepsy. The newborns of mothers who used Depakine during pregnancy may have problems with blood clotting, have decrease in blood glucose (hypoglycaemia), decrease in the number of platelets a.k.a thrombocytes in blood (thrombocytopenia), under-active thyroid gland. Information for women who are planning to become pregnant (see also the section Information for women who can become pregnant) Unplanned pregnancy is not recommended for women who are using

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		Depakine plans a pregnancy. Women of child-bearing potential must use effective contraception during treatment Women of childbearing potential Women of childbearing potential should be informed in detail of the risks and benefits of the use of valproate during pregnancy. <i>- If a woman plans a pregnancy, Depakine therapy should be reassessed whatever the indication. – In addition to IV form.</i> <i>If a woman plans a pregnancy or becomes pregnant, *TM* therapy should be reassessed whatever the indication:</i> - In epilepsy, valproate therapy should not be discontinued without reassessment of the benefit/risk. - bipolar disorders indication, cessation of Depakine prophylaxis should be considered. <i>– two above sentences are stated differently in the Chrono presentations: “- In bipolar disorders indication, cessation of Depakine Chrono therapy should be considered.</i> <i>- In epilepsy, valproate therapy should not be discontinued without reassessment of the benefit/risk. In epilepsy, valproate therapy should not be discontinued without reassessment of the benefit/risk.”</i> If further to a careful evaluation of the risks and benefits, Depakine treatment is continued during the pregnancy, it is recommended to use Depakine in divided doses over the day at the lowest effective dose. The use of a prolonged release formulation may be preferable to any other treatment form. - In addition, if appropriate, folate supplementation should be started before pregnancy at relevant dosage (5 mg daily) as it may minimize the risk of neural tube defects. - Specialized prenatal monitoring should be instituted in order to detect the possible occurrence of neural tube defects or other malformations. Risk in the neonate Exceptional cases of haemorrhagic syndrome have been reported in neonates whose mothers have taken sodium valproate during pregnancy. This haemorrhagic syndrome is related to thrombocytopenia, hypofibrinogenemia and/or to decrease in other coagulation factors; afibrinogenemia has also been reported and may be fatal. However, this syndrome has to be distinguished from the decrease of the vitamin-K factors induced by phenobarbital and enzymatic inducers. Therefore, platelet count, fibrinogen plasma level, coagulation tests and coagulation factors should be investigated in neonates. Cases of hypoglycaemia have been reported in neonates whose	anticonvulsants. Before planning to become pregnant, you should seek relevant advice from a doctor, who could adjust your medication/dose and monitor you during the pregnancy. Tell your doctor immediately, when you have become pregnant. Information for women, who become pregnant during medication with Depakine (see also the section Information for women who can become pregnant) When you become pregnant during medication with Depakine contact your doctor immediately.

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		mothers have taken valproate during the third trimester of the pregnancy. Cases of hypothyroidism have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during Pregnancy.	
Finland	Deprakine® 300 mg prolonged-release tablet Deprakine® 500 mg prolonged-release tablet Deprakine® 100 mg gastro-resistant tablet Deprakine® 300 mg gastro-resistant tablet Deprakine® 500 mg gastro-resistant tablet Deprakine® 60 mg/ml oral solution Deprakine 200 mg/ml oral drops Deprakine® 400 mg powder and solvent for solution for injection	Pregnancy <i>Risk associated with antiepileptics</i> In offspring born to mothers receiving any antiepileptic treatment, the global rate of malformations has been demonstrated to be 2 to 3 times higher than the rate (approximately 3 %) reported in the general population. Malformations most frequently encountered are labial clefts, cardiovascular malformations and neural tube defects. Foetal exposure to antiepileptic medication may be associated with developmental delay, which has been reported in children born to mothers with epilepsy. Along with antiepileptic treatment during pregnancy, other factors affecting the developmental delay are genetic heredity, maternal or paternal IQ, maternal epilepsy, environmental factors and social background. Untreated epilepsy and abrupt discontinuation of antiepileptic medication can cause serious seizures, which constitute a risk to both mother and foetus. <i>Risk associated with sodium valproate</i> A higher incidence of congenital abnormalities including hypospadias, facial dysmorphism and limb malformations has been reported in offspring born to mothers with epilepsy who have been treated with sodium valproate, compared to treatment with other antiepileptic drugs. Data from a meta-analysis has shown an incidence of congenital malformations in children born to epileptic women exposed to valproate monotherapy during pregnancy at 10.73%. (95% CI: 8.16-13.29). Available data indicate dose-dependency of this effect. There is evidence that the foetal exposure to sodium valproate may cause delay of development and especially of verbal intelligence quotient (often related to cranio-facial defects). There is evidence that high plasma peak levels and size of an individual dose are associated with neural tube defects. The incidence of neural tube defects rises with increasing dose, particularly with doses above 1000 mg/day. Use of sodium valproate is associated with neural tube defects with an incidence of 1 to 2 %.	If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant, or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before using this medicine. You should not take this medicine if you are pregnant or are a woman of child-bearing potential unless your doctor has clearly advised you to do so. If you are a woman of childbearing potential you should use effective contraception during treatment. If you are thinking about having a child or are pregnant, talk with your doctor about the treatment. The use of Deprakine during pregnancy may harm the foetus. The use of Deprakine may increase the risk of, for example, the following foetal abnormalities: Spina Bifida, craniofacial defects, limb abnormalities, cardiovascular defects. The use of Deprakine during pregnancy may cause blood-clotting disorders and hypoglycaemia in a newborn. The medication should not be stopped without your doctor's advice because uncontrolled epilepsy may cause harm to you and your foetus.

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		Autism spectrum disorders have also been reported in children exposed to sodium valproate in utero. If a woman plans a pregnancy or becomes pregnant, Depakine therapy should be reassessed whatever the indication: - In epilepsy, sodium valproate therapy should not be discontinued without reassessment of the benefit/risk. If further to a careful evaluation of the risks and benefits, Depakine treatment is to be continued during the pregnancy, it is recommended to use divided doses over the day at the lowest effective dose. The use of a prolonged release formulation may be preferable to any other treatment form. - In addition, if appropriate, folate supplementation should be started before pregnancy at relevant dosage as it may minimize the risk of neural tube defects. - Specialized prenatal monitoring should be instituted in order to detect the possible occurrence of neural tube defects or other malformations. <i>Risk on neonates</i> Exceptional cases of haemorrhagic syndrome have been reported in neonates whose mothers have taken sodium valproate during pregnancy. This haemorrhagic syndrome is related to thrombocytopenia, hypofibrinogenemia and/or to decrease in other coagulation factors; afibrinogenemia has also been reported and it may be fatal. However, this syndrome has to be distinguished from the decrease of the vitamin-K contingent coagulation factors induced by phenobarbital and enzymatic inducers. Therefore, platelet count, fibrinogen plasma level, coagulation tests and coagulation factors should be investigated in neonates. Cases of hypoglycaemia have been reported in neonates whose mothers have taken sodium valproate during the third trimester of the pregnancy. Cases of hypothyroidism have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy.	
France	Depakine Chrono 500 mg Micropakine L.P. 100 mg, prolonged-release granules in sachets Micropakine L.P. 250	Pregnancy <i>This medicinal product should not be used by pregnant women and those of childbearing age unless absolutely necessary (e.g. when alternative medication is not effective or poorly tolerated). Women of childbearing age must use a reliable means of contraception during treatment. – stated only in Chrono, Micropakine & generic and oral solution & generic presentations</i> The risk of sodium valproate-induced malformation is 3 to 4 times	Pregnancy You must not take this medicine if you are pregnant or of childbearing age unless otherwise indicated by your doctor. If you are of childbearing age, you must use a reliable means of contraception during treatment. Taking this medicine during pregnancy can cause fetal

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
	mg, prolonged-release granules in sachets Micropakine L.P. 500 mg, prolonged-release granules in sachets Micropakine L.P. 750 mg, prolonged-release granules in sachets Micropakine L.P. 1000 mg, prolonged-release granules in sachets Valproate de sodium Zentiva LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée Depakine 200 mg comprimé gastro-résistant Depakine 500 mg comprimé gastro-résistant Valproate de sodium Zentiva 200 mg, comprimé gastro-résistant Valproate de sodium Zentiva 500mg, comprimé gastro-résistant Depakine 200 mg/ml oral solution Valproate de sodium Zentiva 200mg/ml, solution buvable Depakine 57,64 mg/ml syrup	higher in women taking the medicinal product than that found in the general population, which is 3%. The most frequently observed malformations are neural tube closure defects (approximately 2 to 3%), facial abnormalities, facial clefts, craniostenosis, cardiac defects, renal and urogenital malformations, and deformities of the limbs. Dosages higher than 1000 mg/day and combined use with other anticonvulsants are significant risk factors for the occurrence of such malformations. A lower dosage does not rule out this risk. Current epidemiological data have shown a reduction in the overall intelligence quotient of children exposed to sodium valproate <i>in utero</i>. A slight decrease in verbal ability and/or an increase in referrals to speech therapists or remedial support have been described in these children. An increased frequency of invasive developmental problems (from the spectrum of autism disorders) have also been reported in children exposed <i>in utero</i> to sodium valproate. Use of valproate either as single-agent or multiple-agent therapy is associated with abnormal pregnancy outcomes. In view of these data, Depakine must not be used in women of childbearing age unless absolutely necessary, i.e. when alternative medication is not effective or poorly tolerated. This must be evaluated before the first prescription of Depakine or when a woman of childbearing age being treated with Depakine is planning a pregnancy. Women of childbearing age must use a reliable means of contraception during treatment. <u><i>If pregnancy is planned:</i></u> If pregnancy is planned, a pre-conception consultation is recommended. All steps should be taken to consider the use of other treatments if pregnancy is planned. If the use of sodium valproate cannot be avoided (no other alternative): It is advisable to administer the minimum effective daily dose. There is no evidence to date to support the efficacy of folic acid supplementation among women exposed to sodium valproate during pregnancy. However, given its beneficial effect in other situations, supplementation may be proposed at a dose of 5 mg/day, one month before and two months after conception. Screening for malformations should be identical whether or not the patient has been taking folic	malformations, coagulation disorders in the newborn baby and developmental disorders or autism in the child. Before stopping your contraception, tell your doctor that you are planning to have a baby so that the doctor can possibly adjust your treatment and establish a special monitoring program for your pregnancy. Also, tell your doctor immediately if you discover that you are pregnant. In all cases, you must not stop your treatment of your own accord, without the agreement of your doctor.

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
	Depakine 400 mg/4 ml freeze-dried powder + solvent	acid. <u>During pregnancy</u> If there is absolutely no option but to continue treatment with sodium valproate (no other alternative), it is advisable to administer the minimum effective dosage, avoiding dosages greater than 1000 mg/day if possible. Specialized pre-natal monitoring will be necessary to detect any potential neural tube defects or other malformations.	
France	Depamide 300 mg Gastro-resistant tablet	Screening for malformations should be identical whether or not the patient has been taking folic acid. <u>Before delivery</u> Coagulation tests should be performed, including in particular a platelet count, fibrinogen levels and coagulation time (activated partial thromboplastin time: aPTT) in the mother before delivery. <u>In neonates</u> This medicinal product can cause a hemorrhagic syndrome in neonates which is not related to a vitamin K deficiency. Normal hemostasis tests in the mother do not make it possible to rule out hemostasis abnormalities in the neonate. Consequently a blood work-up consisting of at least a platelet count, a fibrinogen assay and an aPTT should be performed in the neonate at birth. Furthermore, cases of hypoglycemia have been reported during the first week following birth in neonates whose mothers were treated with valproate up to the time of delivery.	Pregnancy Consult immediately your doctor if you discover that you are pregnant during your treatment with DEPAMIDE. Your doctor can possibly adjust your treatment and establish a special monitoring program for your pregnancy. Taking this medicine during pregnancy can cause fetal malformations, (of vertebral column (spina bifida), craniofacial defects, malformation of the limbs, cardiovascular malformation...). If the treatment is necessary during pregnancy, specialized prenatal monitoring should be instituted in order to detect the possible occurrence of malformations. Coagulation tests, coagulation factors and glycaemia (sugar in the blood) should be investigated in neonates. Developmental delay and autism spectrum disorders have been reported in children born to mothers treated
France	Depakote 125 mg Gastro-resistant tablet Depakote 250 mg Gastro-resistant tablet Depakote 500 mg Gastro-resistant tablet		
Germany	Ergenyl chrono 300 mg Ergenyl chrono 500 mg Valproat Chrono Winthrop 300 mg Retardtabletten Valproat Chrono Winthrop 500 mg Retardtabletten ERGENYL Chronosphere 50 mg Retardgranulat ERGENYL Chronosphere 100	This medicine should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). Women of child-bearing potential have to use effective contraception during treatment. <u>Risks associated with epileptic seizures</u> During pregnancy, tonic-clonic seizures and status epilepticus associated with hypoxia constitute a risk that can lead to the death of the mother and the unborn child. <u>Risks associated with valproic acid</u> Teratogenic effects have been shown in mice, rats and rabbits. The available data on children of mothers treated with valproic acid	Pregnancy and breast-feeding <u>Information for women of childbearing potential:- displayed at the beginning for Chrono, Chronosphere and Chrono Winthrop presentations</u> You should not take this medicine if you are pregnant or are of childbearing potential unless it has been recommended expressly by your doctor. If you are a woman of childbearing potential, you must use effective contraception during your treatment. <u>Information for women of childbearing potential:</u> An unwanted pregnancy in women who are taking Ergenyl 300 mg is not desired. You should use an effective method of contraception whilst you are taking it/during treatment and consult your doctor before planning a pregnancy. – not stated in the Chrono, Chronosphere and Chrono Winthrop presentations

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
	mg Retardgranulat ERGENYL Chronosphere 250 mg Retardgranulat ERGENYL Chronosphere 500 mg Retardgranulat ERGENYL Chronosphere 750 mg Retardgranulat ERGENYL Chronosphere 1000 mg Retardgranulat Ergenyl 150 mg Ergenyl 300 mg Ergenyl 500 mg Ergenyl Lösung Ergenyl vial Ergenyl intravenös	indicate an increased risk of mild or severe malformations such as neural tube defects, craniofacial malformations, malformations of the limbs and cardiovascular system, <i>hypospadias</i> and multiple anomalies of various organ systems, compared to other anti-epileptics. <i>“hypospadias” : not stated in the Chronosphere presentations</i> <i>Data from a meta-analysis show an increased risk of congenital malformations in children born to epileptic women exposed to valproate monotherapy during pregnancy. The incidence was 10.73% (95% CI: 8.16 -13.29). Available data indicate dose-dependency of this effect. – paragraph not stated in the Chronosphere presentations</i> Some data suggest a possible connection between intrauterine exposure to valproate and the risk of delays in development, particularly of the verbal IQ. Delays in development are often associated with malformations and/or dysmorphia. In general, however, it is difficult to establish a causal link because of other possible risk factors, such as low parental IQ, other genetic, social and environmental factors, and poorly controlled maternal epilepsy during pregnancy. Autism spectrum disorders have also been reported in children exposed to valproate in utero. Both valproate monotherapy and combination therapy with valproate are associated with an abnormal pregnancy outcome. Data suggest antiepileptic polytherapy including valproate is associated with a higher risk of abnormal pregnancy outcome than valproate monotherapy. <u>Procedure in women of childbearing potential and pregnancy</u> <i>In view of the above data, the following recommendations should be taken into consideration:</i> <i>This medicine should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). This assessment is to be made before Ergenyl is prescribed for the first time, or when a woman of child-bearing potential treated with Ergenyl plans a pregnancy. Women of child-bearing potential must use effective contraception during treatment. – all above text in italic not stated in the Chrono Winthrop presentations</i> Before women of childbearing potential with any form of epilepsy are treated with valproic acid, a specialist should be consulted for advice. These women should be informed about the risks and benefits of	Ergenyl 300 mg has no influence on hormonal contraceptives (“the pill”). It is important that you talk to your doctor or epilepsy specialist about pregnancy and epilepsy. This discussion should ensure that you and your doctor agree whether you should continue taking/using Ergenyl 300 mg if you become pregnant. It is known that women taking anti-epileptics are at a slightly higher risk of giving birth to children with malformations compared with women not receiving such treatment. The likelihood of such malformations is increased if several anti-epileptics are <i>taken/used</i> concomitantly. Children of mothers who have taken/used Ergenyl 300 mg during pregnancy may have delayed development or autistic problems. The risk of the unborn child developing a malformation of the spine and/or spinal cord is increased if Ergenyl 300 mg is taken/used during pregnancy. However, fetal defects, which develop in early pregnancy, can be detected in the womb using various investigative methods (ultrasound and laboratory tests). Talk to your doctor immediately if you are pregnant or think you might be pregnant and you are taking/using or have been prescribed Ergenyl 300 mg. <i>The discontinuation of valproic acid may be considered if treating manic episodes. – sentence stated in the Chrono , Chronosphere and Chrono Winthrop presentations</i> <u>Information for women planning a pregnancy or who become pregnant whilst being treated with Ergenyl 300 mg (see also “Information for women of childbearing potential”):</u> Seek comprehensive advice from your doctor before planning a pregnancy so that he/she can adjust your treatment accordingly and support you during your pregnancy. When planning a pregnancy or if you think you might be pregnant, you should take folic acid (5 mg/day) to reduce the risk of malformations of the spinal cord. Do not stop taking/use Ergenyl 300 mg during pregnancy without the agreement of your doctor. <i>If you suffer from epilepsy</i>, A sudden withdrawal of treatment or an uncontrolled reduction of your dose may

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		using valproate during pregnancy and of the necessity to plan and monitor a pregnancy. When planning a pregnancy during existing valproic acid treatment, another risk-benefit analysis should be carried out because of the potential risk to the foetus. If treatment with valproate is considered necessary, the following precautions should be taken in order to minimise the potential teratogenic risk. <i>If the medicinal product is taken for the treatment of manic episodes in bipolar disorders, discontinuation of treatment with valproic acid should be considered when planning a pregnancy. However, the benefits should be weighed against the risks in this case too. – additional sentences stated in the Chrono, Chronosphere and Chrono Winthrop presentations</i> Folic acid replacement (5 mg/day) should be commenced early in the pregnancy, preferably as early as the planning stage, i.e. before conception, in order to reduce the risk of neural tube defects. Valproic acid crosses the placenta and reaches higher concentrations in foetal serum than in maternal serum. Despite the possible risks, treatment with valproate should not be discontinued during pregnancy without medical approval, as an abrupt discontinuation of treatment or an uncontrolled dose reduction may lead to epileptic attacks, which might have serious consequences for both the mother and foetus. If medicinal products containing valproic acid are essential, the lowest dose necessary to control the seizures should be taken during pregnancy, particularly in the first trimester. Combining them with other anti-epileptics increases the risk of malformations. For this reason, valproic acid should, if possible, be used as monotherapy. As it is very likely that malformations are triggered by peak serum concentrations, women who would like to become pregnant, and certainly those between the twentieth and fortieth day after conception, should take their daily dose in several small doses spread throughout the day. The administration of valproic acid in a prolonged-release formulation is <i>might be</i> preferable to another dosage form. In addition, serum concentrations of <i>valproic acid</i> should be checked regularly, as they apparently fluctuate considerably in the course of a pregnancy, even if the dose remains constant. After remaining roughly the same for the first and second trimester, a three-fold increase in the	lead to epileptic seizures which may <i>might</i> cause damage to you and/or to the unborn child. Tell your doctor immediately if you know you are pregnant. You should take folic acid (5 mg/day) during your pregnancy at the latest in order to reduce the risk of malformations. If treatment with Ergenyl 300 mg cannot be avoided during an established pregnancy, the lowest possible dose should be taken <i>used</i>, particularly in early pregnancy (20 to 40 days after conception),. The daily dose should be taken <i>administered</i> in several small doses spread throughout the day to avoid high peak concentrations of the active substance (valproic acid) in the blood and to keep the level of valproic acid in the blood as consistent as possible over the course of the day. If you have taken medication <i>used medicines</i> containing valproic acid during pregnancy, coagulation values (blood platelets, fibrinogen and coagulation factors) should be investigated in the newborn infant and coagulation tests performed on account of possible blood coagulation disorders. Cases of low blood sugar level were reported in newborn infants whose mothers had taken valproate in the third trimester of their pregnancy. <i>Cases of underactivity of the thyroid gland were reported in newborn infants whose epileptic mothers had taken valproate during pregnancy. – not stated in Chronosphere presentations</i>

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		concentration of free valproic acid in the third trimester up to the delivery date has been observed. Prenatal diagnostic measures (ultrasound and alpha-fetoprotein assay) for early detection of possible abnormalities, such as neural tube defects or other malformations, are recommended. <u>Risks to newborn infants</u> There are case reports of a blood coagulation disorder (haemorrhagic syndrome) in neonates whose mothers had been treated with valproic acid during pregnancy. This syndrome is attributable to thrombocytopenia, hypofibrinogenaemia and/or to decrease in other coagulation factors. – sentence is different in the Chronosphere presentations: "This syndrome is attributable to hypofibrinogenaemia" There have also been reports of deaths caused by a complete absence of fibrin. Hypofibrinogenaemia may occur in conjunction with a fall in coagulation factors.- additional sentence stated in the Chronosphere presentations Nevertheless, this syndrome must be distinguished from a fall in vitamin K-dependent coagulation factors caused by enzyme inducers, e.g. phenobarbital. Therefore, platelets, fibrinogen levels and coagulation factors should be tested in newborn infants and coagulation tests performed. Withdrawal symptoms have been described in neonates whose mothers took medicinal products containing valproic acid during pregnancy. Cases of hypoglycaemia have been reported in neonates whose mothers had been taking valproate during the third trimester of pregnancy. Cases of hypothyroidism have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy. – sentence not stated in the Chronosphere presentations	
Greece	Depakine Chrono, 500 mg Prolonged-Release Tablet Depakine Chronosphere 100 mg, 250 mg, 500 mg, 500 mg,	4.6.1 Pregnancy - Risk associated with seizures During pregnancy, maternal tonic clonic seizures and status epilepticus with hypoxia carry a particular risk of death for mother and for the unborn child. - Risk associated with valproate In animals: Teratogenesis has been observed in mice, rats and	Information for women that could become pregnant Unplanned pregnancy is not desirable in women receiving Depakine. You should use an effective method of contraception and consult your doctor before planning to become pregnant. Depakine has no effect on the efficacy of the oral contraceptive pill. It is important to discuss the issues of pregnancy and epilepsy with your doctor and your epilepsy specialist, if you have one. This intends

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
	750 mg, 1000 mg Controlled-Release Granules (Single Dose) Depakine 200 mg, 500 mg Gastro-resistant tablet Depakine 200 mg/ml oral solution Depakine 400 mg Powder and solvent for solution for injection	rabbits. In humans: Available data suggest an increased incidence of small- and large-scale dysplasias, including spinal tube lesions, facial skull abnormalities, dysplasias of the limbs, cardiovascular dysplasias, and multiple abnormalities that include different organ systems, in children born to mothers with epilepsy and under treatment with valproate when compared to the incidence for certain other antiepileptic drugs. Data suggest that antiepileptic polytherapy including valproate induces a higher teratogenic risk than monotherapy with valproate only. Some evidence shows a correlation between in utero exposure to Depakine and the risk of developmental retardation, especially with the intelligence quotient associated with speech competence. Developmental delay is frequently associated with malformations and/or dysmorphic features. However, it is difficult to establish causal relationship in view of possible confounding factors such as low maternal or paternal IQ, genetic, social and environmental factors, and poor maternal seizure control during pregnancy. Autism spectrum disorders have also been reported in children exposed to valproate in utero. - Taking into account the above information Women of childbearing potential should be informed of the risks and benefits of the use of Depakine during pregnancy. Specialist advice is required and physicians are strongly encouraged to discuss reproductive issues with their patients, before Depakine is prescribed for the first time or a woman already treated with Depakine is planning a pregnancy. If a woman plans a pregnancy, Depakine therapy should be reassessed regardless the indication. In bipolar disorders indication, cessation of Depakine prophylaxis should be considered. If, in any indication, further to a careful evaluation of the risks and benefits, Depakine treatment is continued during the pregnancy, it is recommended to use Depakine in divided doses over the day at the lowest effective dose. The use of a prolonged release formulation may be preferable to any other treatment form. In addition, if appropriate, folate supplementation should be started before pregnancy and at relevant dosage (5 mg daily) as it may minimize the risk of neural tube defects. During pregnancy, valproate therapy should not be discontinued without reassessment of the benefit/risk. Specialized prenatal monitoring should be instituted in order to detect the possible occurrence of neural tube defects or other malformations. Special prenatal monitoring is recommended, in order to detect the	to ensure that both you and your doctor agree that you should take Depakine if you become pregnant. Infants born to mothers receiving Depakine are more likely to develop problems. With proper planning, the likelihood of this happening may be reduced. Depakine, can cause increased risk of birth abnormalities to your developing infant, such as spina bifida (a condition in which the bones of the spine do not develop normally). However, intrauterine foetal abnormalities can usually be identified in the first stage of pregnancy through the routine screening tests applied. Children born to mothers receiving Depakine during pregnancy may experience impaired development or autistic disorders. Immediately tell you doctor if you are pregnant or think you may be pregnant and you are receiving or have been receiving Depakine. Your doctor may want to adjust your treatment and/or prescribe folic acid dietary supplements. You should not stop taking Depakine unless your doctor agrees to it, as there are serious risks for you and your developing infant from uncontrolled epilepsy. Newborn children to mothers receiving Depakine during pregnancy may also develop blood coagulation problems. Information for women planning to become pregnant (see information for women who could become pregnant) Unplanned pregnancy is not desirable in women receiving antiepileptic drugs. Consult your doctor before planning to become pregnant, in order to get proper advice and allow your doctor to adjust your treatment and/or your dosage and adequately monitor your pregnancy. Tell your doctor as soon as you find out that you are pregnant. Information for women who become pregnant while taking Depakine (see information for women who could become pregnant) Immediately contact your doctor if you become pregnant while taking Depakine.

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		possible presence of spinal tube lesion or any other dysplasia. - Risk in newborns Rare cases of hemorrhagic syndrome have been reported in newborns whose mothers have taken sodium valproate during pregnancy. This hemorrhagic syndrome is related to hypofibrinogenaemia. Afibrinogenaemia has also been reported and may be fatal. These cases of hypofibrinogenaemia are possibly associated with a reduction of coagulation factors. However, this syndrome has to be distinguished from the decrease of Vitamin K factors induced by phenobarbital and enzymic inducers. Therefore, platelet count, fibrinogen plasma levels, coagulation tests and coagulation factors should be monitored in newborns.	
Hungaria	Depakine Chrono 300 mg film-coated tablet Depakine Chrono 500 mg film-coated tablet Depakine 100 mg/ml powder and solvent for solution for injection Depakine 50 mg/ml syrup	Pregnancy This medicinal product should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). Women of child-bearing potential have to use effective contraception during treatment. Risk associated with seizures During pregnancy, maternal tonic clonic seizures and status epilepticus with hypoxia carry a particular risk of death for mother and for the unborn child. Risk associated with valproate In animals: teratogenic effects have been demonstrated in the mouse, rat and rabbit. In humans: Available data suggest an increased incidence of minor or major malformations including neural tube defects, craniofacial defects, malformation of the limbs, cardiovascular malformations and multiple anomalies involving various body systems has been reported in offspring born to mothers with epilepsy treated with valproate when compared to the incidence for certain other antiepileptic drugs. Data suggest an association between in-utero valproate exposure and a risk of developmental delay, particularly of verbal IQ (frequently associated with craniofacial defects). The deformations observed more frequently include facial dysmorphism, and cardiovascular malformations. It is difficult to establish, whether this is due to genetic, social or environmental factors, the mother's epilepsy, or poor maternal seizure control during pregnancy. Autism spectrum disorders have also been reported in children exposed to valproate in utero.	Pregnancy, breast-feeding and fertility This medicine should not be used during pregnancy and in women of childbearing potential, unless you doctor explicitly prescribe it. If you are a woman of childbearing potential you should use an appropriately efficient method of contraception during treatment. Information for women, who may become pregnant: Unscheduled pregnancy should be avoided in women taking antiepileptic medicines. You should use an effective method of contraception and you should ask your doctor for advice before the planned pregnancy. Depakine injection does not affect the efficacy of contraceptive pills. It is essential to discuss your pregnancy and epilepsy with your doctor and an expert of epilepsy. This ensures that both of them agree on the use of Depakine during pregnancy. There is a higher probability of problems in newborns of mothers treated with Depakine. The incidence of these problems can be reduced with responsible family planning. Pregnancy If Depakine is used during the first 3 months of pregnancy, it may increase the risk of having a baby with congenital abnormalities, such as spina bifida (the developmental abnormality of the bones of the spine), defect of the facial skeleton, cardiovascular abnormalities, urethral fissure, and multiple anomalies affecting multiple organs. However, intrauterine fetal abnormalities can be detected by normally used screening tests. Children born to women, who were given Depakine injections during pregnancy, may develop slower and autism spectrum disorders have also been reported in children born to such mothers. (This latter

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		Both valproate monotherapy and valproate polytherapy are associated with abnormal pregnancy outcome. Available data suggest that antiepileptic polytherapy including valproate is associated with a higher risk of abnormal pregnancy outcome than valproate monotherapy. In view of the above data the following recommendations should be taken into consideration: This medicine should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). This assessment is to be made before depakine is prescribed for the first time, or when a woman of child bearing potential treated with Depakine plans a pregnancy. Women of child-bearing potential must use effective contraception during treatment. Women of childbearing potential should be informed in detail of the risks and benefits of the use of valproate during pregnancy. If a woman plans a pregnancy or becomes pregnant, Depakine therapy should be reassessed whatever the indication: - In bipolar disorders indication, cessation of therapy should be considered. - In epilepsy, valproate therapy should not be discontinued without reassessment of the benefit/risk. If further to a careful evaluation of the risks and benefits, Depakine treatment is to be continued during the pregnancy, it is recommended to use Depakine in divided doses over the day at the lowest effective dose. The use of a prolonged release formulation may be preferable to any other treatment form. - In addition, if appropriate, folate supplementation should be started before pregnancy at relevant dosage (5 mg daily) as it may minimize the risk of neural tube defects. - Specialized prenatal monitoring (AFP, α-fetoprotein) should be instituted regularly in order to detect the possible occurrence of neural tube defects or other malformations. Risk in the neonate In neonates whose mothers have taken sodium valproate during pregnancy, exceptional cases of a haemorrhagic syndrome have been observed with hypofibrinogenaemia or afibrinogenaemia in the background. This syndrome, associated with the lack of coagulation factors, may lead to a fatal complication. This syndrome has to be differentiated from the lack of the Vitamin-K-dependent coagulation factors induced by phenobarbital or other enzyme inducers. In neonates platelet count, fibrinogen level and other coagulation	disease is a nervous system development disorder; it can be characterized by communication disorders, attention deficit, the patient turns inward, he/she is preoccupied by himself/herself and locks out reality.) Contact your doctor immediately if you became pregnant or you may be pregnant and Depakine was prescribed for you or you are treated with Depakine. In these cases it may become necessary for your doctor to adjust the treatment and/or supplement it with folic acid. The dosing with Depakine should not be discontinued, unless your doctor approves it, since untreated epilepsy poses severe risk both to you and the developing fetus. In children born to mothers receiving treatment with Depakine injections blood clotting disorders and hypoglycemia (low blood glucose levels), furthermore, hypothyroidism may occur. Information for women, who wish to become pregnant and become pregnant during treatment with Depakine: (see Information for women, who may become pregnant) Unscheduled pregnancy should be avoided in women taking antiepileptic medicines. Please consult your doctor for appropriate advice before your planned pregnancy, for the possible adjustment of your treatment and/or dosing and for the appropriate monitoring of your pregnancy. Your doctor should be informed immediately about your planned pregnancy or the fact of pregnancy.

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		factors should be monitored. Cases of hypoglycaemia have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during the third trimester of the pregnancy.	
Ireland	Epilim Chrono 200mg, 300mg, 500mg Epilim Chronosphere 100mg, 250mg, 500mg, 750mg, 1000mg, Epilim Enteric 200mg, 500mg Epilim 100mg Crushable Tablets Epilim Syrup 200mg/5ml Oral Solution Epilim Liquid 200mg/5ml Oral Solution Epilim Intravenous 400mg powder and solvent for solution for injection or infusion	<i>This medicine should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). Women of child-bearing potential have to use effective contraception during treatment. – not stated in Crushable tablets, Epilim Enteric, Epilim Liquid, Epilim Syrup and IV presentations</i> <i>In certain cases Epilim may be an appropriate choice for women of childbearing potential, provided that an informed choice has been made, based on a very careful evaluation, by the patient together with her treating physician, of all relevant elements. – stated in Crushable tablets, Epilim Enteric, Epilim Liquid, Epilim Syrup and IV presentations</i> 4.6.1 Pregnancy From experience in treating mothers with epilepsy, the risk associated with the use of Epilim during pregnancy has been described as follows: - Risk associated with seizures During pregnancy, maternal tonic clonic seizures and status epilepticus with hypoxia carry a particular risk of death for mother and for the unborn child. - Risk associated with Epilim In animals: teratogenic effects have been demonstrated in the mouse, rat and rabbit. There is animal experimental evidence that high plasma peak levels and the size of an individual dose are associated with neural tube defects. In humans: Available data suggest an increased incidence of minor or major malformations including, <i>in particular</i>, neural tube defects, craniofacial defects, malformation of the limbs, cardiovascular malformations and multiple anomalies involving various body systems in offspring born to mothers with epilepsy treated with valproate when compared to the incidence for certain other antiepileptic drugs. Epilim use is associated with neural tube defects such as myelomeningocele and spina bifida. The frequency of this effect is estimated to be 1 to 2%.	Pregnancy and breast-feeding You should not take this medicine if you are pregnant or a woman of child-bearing age unless explicitly advised by your doctor. If you are a woman of child-bearing age, you have to use effective contraception during treatment. Epilim Syrup has no effect on how well the oral contraceptive pill works. Well before you become pregnant it is important to discuss pregnancy and epilepsy with your doctor and, if you have one, your epilepsy specialist. This is to make sure that you and your doctor agree that you should have Epilim if you become pregnant. Women taking Epilim during pregnancy have a higher risk than other women of having a child with an abnormality. The chance of abnormalities is increased if you are also taking other medicines for epilepsy at the same time. These abnormalities include: • Head and face deformities including cleft palate (a gap or depression in the lip) • Deformities of the bones, including hip dislocation • Malformations of the arms and legs • Deformities of the tube from the bladder to the penis, where the opening is formed in a different place • Heart and blood vessel malformations, including heart defects • Defects of the lining of the spinal cord • An abnormality of the spinal cord called 'Spina bifida' Women who take Epilim Syrup during pregnancy may be more likely to have a baby with spina bifida. Taking folic acid 5mg each day as soon as you stop contraception may lower the risk of having a baby with spina bifida. There is also an increased risk of other birth defects. These other defects can usually be detected in the first 3 months of the pregnancy using routine antenatal screening blood tests and ultrasound scans. Pregnant mothers who take Epilim Syrup may have babies with blood clotting problems (such as blood not clotting or not clotting very well). This may appear as bruising or bleeding which takes a long time to stop. Some babies born to mothers who took Epilim Syrup during pregnancy may develop less quickly than normal or have autistic disorders. These children may require additional educational support. There have been cases of low blood sugar (hypoglycaemia) reported

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		Data have suggested/suggest an association between in-utero Epilim exposure and a risk of developmental delay particularly of verbal IQ in children born to mothers suffering from epilepsy and treated with valproate. Developmental delay is frequently associated with malformations and/or dysmorphic features. However, it is difficult to establish causal relationship in view of possible confounding factors such as low maternal or paternal IQ, genetic, social and environmental factors, and poor maternal seizure control during pregnancy. Autism spectrum disorders have also been reported in children exposed to valproate in utero. Both valproate monotherapy and valproate polytherapy are associated with abnormal pregnancy outcome. Available data suggest that antiepileptic polytherapy including valproate is associated with a higher risk of abnormal pregnancy outcome than valproate monotherapy. In view of the above data the following recommendations should be taken into consideration: This medicine should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). This assessment is to be made before Epilim is prescribed for the first time, or when a woman of child bearing potential treated with Epilim plans a pregnancy. Women of child-bearing potential must use effective contraception during treatment. Women of childbearing potential should be informed <i>in detail</i> of the risks and benefits of the use of Epilim during pregnancy. If a woman plans pregnancy or becomes pregnant, Epilim therapy should be reassessed whatever the indication: • In bipolar disorders indication, cessation of Epilim therapy should be considered. • In epilepsy, Epilim therapy should not be discontinued without reassessment of the benefit/risk. If, further to a careful evaluation of the risks and benefits, Epilim treatment is to be continued during the pregnancy, it is recommended to use Epilim in divided doses over the day at the lowest effective dose. The use of prolonged release formulation may be preferable to any other treatment form. • In addition, if appropriate, folate supplementation should be started before pregnancy at relevant dosage (5mg daily) as it may minimize the risk of neural tube defects. • Specialised prenatal monitoring should be instituted in order to detect the possible occurrence of neural tube defects or other	in infants less than 4 weeks old, whose mothers have taken valproate during the third trimester of pregnancy. Talk to your doctor before you stop taking Epilim if you want to become pregnant. Do not stop taking Epilim suddenly, as it is likely that your fits will come back. Women who are planning to get Pregnant If you become pregnant, think you may be pregnant or plan to become pregnant while taking Epilim Syrup, you must tell your doctor straight away. • Your doctor will suggest changes to your treatment or dose • He or she will also want to check your progress while you are pregnant It is very important that you discuss your treatment with your doctor well before you become pregnant.

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		malformations. Pregnancies should be carefully screened by ultrasound, and other techniques if appropriate (see Section 4.4 Special Warnings and Special Precautions for use). - Risk in the neonate Very rare cases of haemorrhagic syndrome have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy. This haemorrhagic syndrome is related to hypofibrinogenemia; afibrinogenemia has also been reported and may be fatal. These are possibly associated with a decrease of coagulation factors. However, this syndrome has to be distinguished from the decrease of the vitamin-K factors induced by phenobarbital and other anti-epileptic enzyme inducing drugs. Therefore, platelet count, fibrinogen plasma level, coagulation tests and coagulation factors should be investigated in neonates. Cases of hypoglycaemia have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during the third trimester of pregnancy.	
Italy	DEPAKIN CHRONO 300 mg compresse a rilascio prolungato	This medicinal product should not be used during pregnancy and in women of childbearing age unless absolutely necessary (e.g. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). Women of childbearing age should use effective contraceptive methods during treatment. <u>– not stated in the gastro-resistant, IV and oral solution presentations</u> Women of childbearing age <u>Epilepsy – not stated in the gastro-resistant, IV and oral solution presentations</u> Women with epilepsy of any type who are of childbearing age should be informed of the risks and benefits of valproate use during pregnancy. Because of the potential risks to the foetus, the benefits of valproate use should be evaluated against the risks. When valproate treatment is considered necessary, precautions should be implemented to minimise potential teratogenic risk (see below “In view of the information presented above”). <u>Manic episodes in bipolar disorder – not stated in the gastro-resistant, IV and oral solution presentations</u> If bipolar disorder is present, discontinuation of valproate therapy should be considered if a pregnancy is planned. <u>– not stated in the gastro-resistant, IV and oral solution presentations</u> <u>Pregnancy</u> <i>Experience with treatment of epileptic mothers allows the description of the risks of valproate use during pregnancy as follows: - stated differently in the chromosome presentations: “On the basis of experience with treatment of epileptic mothers, the risks associated with the use of valproate during pregnancy have been described as follows:”</i> Risk associated with epilepsy and antiepileptics In children of epileptic mothers treated with antiepileptics during pregnancy, the overall rate of malformations is 2-3 times higher than normal	
Italy	DEPAKIN CHRONO 500 mg compresse a rilascio prolungato		
Italy	DEPAKIN 50 mg granulato a rilascio modificato		
Italy	DEPAKIN 100 mg granulato a rilascio modificato		
Italy	DEPAKIN 250 mg granulato a rilascio modificato		
Italy	DEPAKIN 500 mg granulato a rilascio modificato		
Italy	DEPAKIN 750 mg granulato a rilascio modificato		
Italy	DEPAKIN 1000 mg granulato a rilascio		

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
	modificato	(approximately 3%). A higher number of children with malformations have been reported in cases of treatment with additional drugs. The malformations found most frequently are cleft lip and cardiovascular malformations.	
Italy	DEPAKIN 200 mg compresse gastroresistenti	Very rarely, there have been reports of developmental delays in children born of epileptic mothers. It is not possible to distinguish how much may depend on genetic, social or environmental factors from the fact of the mother's epilepsy or the antiepileptic treatments.	
Italy	DEPAKIN 500 mg compresse gastroresistenti	Despite these potential risks, one should not decide to discontinue antiepileptic treatment suddenly; this can lead to a significant increase in epileptic seizures with serious consequences for both mother and foetus.	
Italy	DEPAKIN 200 mg/ml soluzione orale	Risk associated with epileptic seizures	
Italy	DEPAKIN 400mg/4ml polvere e solvente per soluzione per infusione	During pregnancy, tonic-clonic seizures and status epilepticus with hypoxia in the mother are associated with a special risk of death for the mother and foetus. Risk associated with sodium valproate Valproate is the antiepileptic of choice in patients with certain types of epilepsy, such as generalised epilepsy with or without myoclonus or photosensitivity. For partial epilepsy, valproate should be used only in cases that are resistant to other treatments. In animals: teratogenic effects have been demonstrated in the mouse, rat and rabbit. In humans: taking valproate during pregnancy, especially in the first 3 months, can increase the risk of malformations in the unborn child. Compared to treatment with other antiepileptic drugs, the available data suggest an increased incidence of minor or major malformations in children born of epileptic mothers treated with valproate; these include neural tube defects, craniofacial defects, limb malformations and cardiovascular malformations as well as multiple abnormalities involving different body systems (including hypospadias and facial dysmorphism). The use of valproate is associated with a 1-2% incidence of neural tube defects. Results of a meta-analysis (which included cohort studies and registries) showed a 10.73% incidence of congenital malformations (95% CI: 8.16 - 13.29) in children born of epileptic women exposed to valproate as monotherapy during pregnancy. The available data indicate that this effect is dose-dependent. Some data suggest an association between <i>in-utero</i> exposure to valproate and the risk of developmental delays, particularly in verbal IQ, in children born of epileptic mothers treated with valproate. The developmental delays are frequently associated with malformations and/or dysmorphic facial features. It is difficult, however, to establish the causal relationship, with possible confounding factors such as low maternal or paternal IQ, other genetic, social or environmental factors, and poor control of the mother's epileptic seizures during pregnancy. There have been reports of autistic spectrum disorders in children exposed to valproate <i>in-utero</i>. Both valproate monotherapy and polytherapy are associated with abnormal pregnancy outcomes. The available data suggest that antiepileptic polytherapy that includes valproate is associated with a higher risk of abnormal pregnancy outcomes than valproate monotherapy. Valproate during pregnancy should be prescribed as monotherapy at the lowest effective dose, in divided doses, and in an extended-release	

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		formulation if possible. The daily dose should be given in several small doses throughout the day in women who could become pregnant, and certainly between days 20 and 40 after conception. In addition, plasma concentrations should be monitored regularly, considering the possibility of considerable fluctuations that may occur during pregnancy even with a constant dosage. Abnormal pregnancy outcomes tend to be associated with higher daily doses and with greater doses at each administration. It has been shown that higher peak plasma levels and higher amounts at each administration are associated with neural tube defects. The incidence of neural tube defects increases as the dosage increases, especially above 1,000 mg/day. Dietary supplementation with folic acid before pregnancy can reduce the incidence of neural tube defects in newborns of women at high risk. Female patients should consider taking 5 mg of folic acid daily when planning a pregnancy. In women who become pregnant, diagnostic examinations such as ultrasound or other appropriate techniques should be performed during pregnancy. In view of the information presented above <u>This medicinal product should not be used during pregnancy and in women of childbearing age unless it is clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated), and only after very carefully evaluating whether the benefits of its use outweigh the risks of congenital abnormalities to the foetus. This evaluation should be performed before Depakin is prescribed for the first time, or when a woman of childbearing age being treated with Depakin is planning to become pregnant. Women of childbearing age should use an effective contraceptive during treatment.</u> Women of childbearing age should be informed of the risks and benefits of using DEPAKIN during pregnancy. If a woman is planning to become pregnant or is already pregnant, DEPAKIN therapy should be re-evaluated for any indication. In the indication for bipolar disorders, discontinuation of DEPAKIN therapy should be considered. <u>– not stated in the gastro-resistant, IV and oral solution presentations</u> Valproate therapy <i>in epilepsy</i> should not be discontinued without re-evaluation of the risks and benefits. If, after careful evaluation of the risks and benefits, DEPAKIN treatment needs to be continued during pregnancy, monotherapy is recommended at the lowest effective daily dose. Administration in several doses during the day is preferable. The use of an extended-release formulation may be preferable to any other form of treatment. Use of a folate supplement at appropriate dosages (5 mg/day) that can minimise the risk of neural tube malformations should begin before pregnancy. Antiepileptic treatment with valproate should not be discontinued during pregnancy without re-evaluating the risk-benefit ratio. <u>– not stated in the gastro-resistant, IV and oral solution presentations</u> Prenatal monitoring by a specialist should be instituted to detect any abnormalities in neural tube closure or other malformation. Risk in the newborn	

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		Very rare cases of haemorrhagic syndrome have been reported in newborns whose mothers took valproate during pregnancy. This haemorrhagic syndrome is correlated with thrombocytopenia, hypofibrinogenaemia and/or decreases in other coagulation factors. Potentially fatal cases of afibrinogenaemia have also been reported. This syndrome, however, should be distinguished from the syndrome associated with the decrease in vitamin-K dependent factors induced by phenobarbital and enzyme inducers. Platelet count, fibrinogen plasma levels, coagulation tests and coagulation factors should therefore be monitored in newborns. Withdrawal symptoms have been reported in newborns of mothers treated with valproic acid. Valproic acid treatment during pregnancy should not be discontinued without consulting a doctor, as well as any sudden treatment interruption or unsupervised reduction of the dosage. This could lead to epileptic seizures in the pregnant woman which could adversely affect the mother and/or the unborn child. Cases of hypoglycaemia have been reported in newborns whose mothers took valproate during the third trimester of pregnancy. Cases of hypothyroidism have been reported in newborns whose mothers took valproate during pregnancy.	
Italy	Sodio Valproato Zentiva 300 mg compresse a rilascio prolungato Sodio Valproato Zentiva 500 mg compresse a rilascio prolungato Sodio Valproato Zentiva 200 mg compresse gastroresistenti Sodio Valproato Zentiva 500 mg compresse gastroresistenti Sodio Valproato Zentiva 200 mg/ml soluzione orale	<i>This medicinal product should not be used during pregnancy and in women of childbearing age unless absolutely necessary (e.g. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). Women of childbearing age should use effective contraceptive methods during treatment. – not stated in gastro-resistant and oral solution presentation</i> Women of childbearing age Women with epilepsy of any type who are of childbearing age should receive specialist advice before prescribing valproate. Because of the potential risks to the foetus, the benefits of valproate use should be evaluated against the risks. When valproate treatment is considered necessary, precautions should be implemented to minimise potential teratogenic risk (see below “In view of the information presented above”). <i>If bipolar disorder is present, discontinuation of valproate therapy should be considered if a pregnancy is planned. – not stated in gastro-resistant and oral solution presentation</i> Pregnancy Experience with treatment of epileptic mothers allows the description of the risks of valproate use during pregnancy as follows: <u>Risk associated with epilepsy and antiepileptics</u> In children of epileptic mothers treated with antiepileptics during pregnancy, the overall rate of malformations is 2-3 times higher than normal (approximately 3%). A higher number of children with malformations have been reported in cases of treatment with additional drugs. The malformations found most frequently are cleft lip and cardiovascular malformations. Very rarely, there have been reports of developmental delays in children born of epileptic mothers. It is not possible to distinguish how much may depend on genetic, social or environmental factors from the fact of the mother's epilepsy or the antiepileptic treatments. Despite these potential risks, one should not decide to discontinue antiepileptic treatment suddenly; this can lead to a significant increase in epileptic seizures with serious consequences for both mother and foetus.	

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		<u>Risk associated with epileptic seizures</u> During pregnancy, tonic-clonic seizures and status epilepticus with hypoxia in the mother are associated with a special risk of death for the mother and foetus. <u>Risk associated with sodium valproate</u> Valproate is the antiepileptic of choice in patients with certain types of epilepsy, such as generalised epilepsy with or without myoclonus or photosensitivity. For partial epilepsy, valproate should be used only in cases that are resistant to other treatments. In animals: teratogenic effects have been demonstrated in the mouse, rat and rabbit. In humans: taking valproate during pregnancy, especially in the first 3 months, can increase the risk of malformations in the unborn child. Compared to treatment with other antiepileptic drugs, the available data suggest an increased incidence of minor or major malformations in children born of epileptic mothers treated with valproate; these include craniofacial defects, limb malformations and cardiovascular malformations as well as multiple abnormalities involving different body systems (including hypospadias and facial dysmorphism). The use of valproate is associated with a 1-2% incidence of neural tube defects. Some data suggest that antiepileptic polytherapy including Sodio Valproato Zentiva is associated with a risk of teratogenicity higher than monotherapy with valproate alone. Some data suggest an association between <i>in-utero</i> exposure to valproate and the risk of developmental delays, particularly in verbal IQ, in children born of epileptic mothers treated with valproate. The developmental delays are frequently associated with malformations and/or dysmorphic facial features. It is difficult, however, to establish the causal relationship, with possible confounding factors such as low maternal or paternal IQ, other genetic, social or environmental factors, and poor control of the mother's epileptic seizures during pregnancy. There have been reports of autistic spectrum disorders in children exposed to valproate <i>in-utero</i>. Valproate during pregnancy should be prescribed as monotherapy at the lowest effective dose, in divided doses, and in an extended-release formulation if possible. Abnormal pregnancy outcomes tend to be associated with higher daily doses and with greater doses at each administration. It has been shown that higher peak plasma levels and higher amounts at each administration are associated with neural tube defects. The incidence of neural tube defects increases as the dosage increases, especially above 1,000 mg/day. Dietary supplementation with folic acid before pregnancy can reduce the incidence of neural tube defects in newborns of women at high risk. Female patients should consider taking 5 mg of folic acid daily when planning a pregnancy. In women who become pregnant, diagnostic examinations such as ultrasound or other appropriate techniques should be performed during pregnancy. <u>In view of the information presented above</u> – Women of childbearing age should be informed of the risks and benefits of using Sodio Valproato Zentiva during pregnancy. – A specialist opinion is needed and doctors are strongly encouraged to discuss the aspects related to reproduction with their patients	

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		before prescribing Sodio Valproato Zentiva for the first time or with the patient already treated with Sodio Valproato Zentiva who is planning to become pregnant. - If a woman is planning to become pregnant or is already pregnant, Sodio Valproato Zentiva therapy should be re-evaluated for any indication. - <i>In the indication for bipolar disorders, discontinuation of Sodio Valproato Zentiva therapy should be considered. For all indications, <u>not stated in gastro-resistant and oral solution presentation</u>-</i> if after careful evaluation of the risks and benefits, Sodio Valproato Zentiva treatment needs to be continued during pregnancy, monotherapy is recommended at the lowest effective daily dose. Administration in several doses during the day is preferable. The use of an extended-release formulation may be preferable to any other form of treatment. Use of a folate supplement at appropriate dosages (5 mg/day) that can minimise the risk of neural tube malformations should begin before pregnancy. - Antiepileptic treatment with valproate should not be discontinued during pregnancy without re-evaluating the risk-benefit ratio. - Prenatal monitoring by a specialist should be instituted to detect any abnormalities in neural tube closure or other malformation. <u>Risk in the newborn</u> Very rare cases of haemorrhagic syndrome have been reported in newborns whose mothers took valproate during pregnancy. This haemorrhagic syndrome is correlated with <i>thrombocytopenia, – not stated in gastro-resistant and oral solution presentation-, hypofibrinogenaemia and/or decreases in other coagulation factors– not stated in gastro-resistant and oral solution presentation.</i> Potentially fatal cases of afibrinogenaemia have also been reported. These cases of hypofibrinogenaemia are probably associated with a decrease of coagulation factors. This syndrome, however, should be distinguished from the syndrome associated with the decrease in vitamin-K dependent factors induced by phenobarbital and enzyme inducers. Platelet count, fibrinogen plasma levels, coagulation tests and coagulation factors should therefore be monitored in newborns.	
Italy	DEPAMIDE 300 mg compresse gastroresistenti	This medicinal product should not be used during pregnancy and in women of childbearing age unless absolutely necessary (e.g. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). Women of childbearing age should use effective contraceptive methods during treatment. <u>Pregnancy</u> To date, there are no accurate data available on the use of valpromide during pregnancy As the main active metabolite of valpromide is valproic acid, the warnings to be followed are the same reported for valproic acid or valproates. From experience in treated epileptic mothers, the risk associated with the use of valproate during pregnancy has been described as follows : Risk associated with epilepsy and antiepileptic drugs: Among the offspring of mothers with epilepsy, treated with antiepileptic drugs during pregnancy, the overall rate of malformations was 2-3 times higher than the normal rate (approximately 3%). Although an increase in the number of children with malformations was reported in case of treatment with several drugs, it is not possible to distinguish whether the onset of malformations depends on treatments or on the disease. The most frequently reported malformations are cheiloschisis and cardiovascular malformations. Developmental delay has been very rarely reported in children born to mothers with epilepsy. It is not possible to differentiate what may be due to genetic, social, environmental factors, maternal epilepsy or antiepileptic treatment. Autism spectrum disorders have also been reported in children exposed to valpromide in utero. Notwithstanding those potential risks, no sudden discontinuation in the antiepileptic therapy should be undertaken as this may lead to breakthrough seizures which could have serious consequences for both the mother and the fetus. <u>Risk associated with sodium valproate:</u>	

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		Valproate is the elective antiepileptic drug for patients with certain types of epilepsy, such as generalized epilepsy, with or without myoclonus or photosensitivity. For partial epilepsy, valproate should only be used in case of resistance to other treatments. In animals: teratogenic effects of the drug have been shown in mice, in rats and in rabbits. In humans: taking valproate during pregnancy, especially in the first 3 months, can increase the risk of malformations in the unborn child. An increase in the incidence of congenital anomalies including hypospadias, facial dysmorphism and malformations of the limbs has been reported in children born to epileptic mothers treated with valproate compared to the treatment with other antiepileptic drugs. The frequency of these effects has not been clearly established yet. Nevertheless, sodium valproate determines especially neural tube defects: myelomeningocele, spina bifida. The incidence of neural tube defects associated with the use of valproate has been estimated to be 1-2%. Valproate should be prescribed during pregnancy as monotherapy at the minimum effective dosage, in divided dosages and, if possible, in prolonged release forms. Abnormal pregnancy outcome tends to be associated with higher daily dosages and with high doses for each administration. It has been showed that high peak plasma values and high quantities for each administration are associated with neural tube defects. The incidence of neural tube defects grows with the dosage increase, especially above 1000 mg/die. Folic acid supplementation before pregnancy, may reduce the incidence of neural tube defects in neonates of high-risk pregnant women. Patients should take into consideration the administration of 5 mg folic acid daily when planning a pregnancy. During pregnancy, diagnostic tests, such as echography or other appropriate techniques, must be carried out in pregnant women. In view of the above data <i>In bipolar disorders :</i> - Benefits of the therapy should be carefully weighed against the risk in treating or counseling women of child bearing potential. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. - When valpromide therapy is continued during pregnancy, monotherapy is to be recommended and the minimum effective dosage should be used; folate supplementation should also be considered. Nevertheless, specialized antenatal monitoring should be instituted in order to detect the possible occurrence of neural tube defect or an other malformation (<i>see above</i>). In epilepsy: - A planned pregnancy can offer the opportunity to re-evaluate the necessity of the antiepileptic treatment; folate supplements may be taken into consideration. - During pregnancy, antiepileptic treatment with valproate must not be interrupted if it was effective. In these cases, monotherapy is recommended and the minimum effective daily dosage must be administered in several divided doses over the day. However, specialist prenatal monitoring should be instituted to detect the presence of any anomalies in the neural tube closure or any other malformations. <u>Risks in the newborn</u> Very rare cases of haemorrhagic syndrome have been reported in the neonates of mothers who took valproate during pregnancy. This haemorrhagic syndrome is correlated with hypofibrinogenemia. Cases of afibrinogenaemia, which may be fatal, have also been reported. These hypofibrinaemia are possibly associated with decrease of coagulation factors. However, this syndrome has to be distinguished from the decrease of the vitamin-K factors induced by phenobarbital and enzymatic inducers. It must therefore be monitored in newborn: platelet count, fibrinogen plasma level, coagulation test and coagulation factors.	
Latvia	Depakine Chrono 300 mg prolonged release film-coated tablets Depakine Chrono	Pregnancy - Risk associated with seizures Tonic-clonic seizures and <i>status epilepticus</i> with mother hypoxia during pregnancy cause particular risk of death to mother and unborn child. <u>– word “unborn” not stated in Chrono presentations.</u> - Risk associated with Depakine	You should not take this medicine if you are pregnant or a women of child-bearing age unless explicitly advised by your doctor. If you are a woman of child-bearing age, you have to use effective contraception during treatment. Pregnancy

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
	500 mg prolonged release film-coated tablets Depakine 57.64 mg/ml syrup	<u>In animals:</u> teratogenic effects have been demonstrated in the mice, rats and rabbits. <u>In humans:</u> Available data confirm increased incidence of slight or severe malformations, including neural tube defects, craniofacial defect, malformations of the limbs, cardiovascular malformations, hipospadia and multiple malformations of different body systems in offspring born to mothers treated with valproate compared to the incidence of such anomalies in case of other anti-epileptics administration. Meta-analyzes (including registry and cohort studies) show that the incidence of congenital malformations in children born to women with epilepsy taking valproate during pregnancy in the form of a monotherapy was 10.73% (95% CI: 8.16 to 13.29). Available data indicate this effect is dose dependent. Data indicate correlation between the effect of Depakine during intrauterine period and the risk of delayed development, particularly reduced verbal intellectual coefficient <i>in children whose mothers have been treated with valproate – statement added it the Chrono presentations</i>. Delayed development is frequently associated with malformations and/or signs of dysmorphia. However, it is difficult to establish causal relationship with possible risk factors, such as low intellectual coefficient of mother <i>or father – statement added it the Chrono presentations</i>, genetic, social, environmental factors, as well as poor control of seizures in mother during pregnancy. Autistic spectrum disorders in children affected by valproate during the intrauterine period have also been reported. Both valproate monotherapy and valproate polytherapy are associated with abnormal pregnancy outcome. Available data indicate that anti-epileptic polytherapy including therapy with valproate causes higher teratogenic risk in comparison to valproate monotherapy. - <i>In view of the above data</i> the following recommendations should be followed: Unless there are absolute indication cases (for example, in situations where other drugs are not effective or not tolerated), the use of this product is not allowed in pregnant women and women of childbearing age. This assessment should be adopted before the first administration of Depakine, as well as before the woman, who has already taken Depakine, starts to plan pregnancy. Women of childbearing potential should use an effective method of contraception (see sections 4.4 and 4.5). <i>Women of childbearing age – statement added it the Chrono presentations</i> The woman of childbearing potential should be informed about	<u>Information for women who could become pregnant</u> Unplanned pregnancy is not desirable in women receiving Depakine Chrono. You should use an effective method of contraception and consult your doctor before planning pregnancy. Depakine Chrono has no effect on the efficacy of your oral contraceptive pills. It is important to discuss pregnancy and epilepsy with your doctor and, if you have one, your epilepsy specialist. This is to make sure that you and your doctor agree that you should have Depakine Chrono if you plan to become pregnant. Babies born to mothers who have taken Depakine Chrono during pregnancy may have impaired development or autistic disorders (development disorders with limited ability to socialize and communicate, imagination disorders). With proper planning the chance of these happening can be reduced <i>significantly –word added in the syrup presentation</i>. Depakine Chrono may cause an increased risk of birth defect to your developing baby, such as spina bifida (condition where bones of the spine are not properly developed), craniofacial defects, malformation of the limbs, cardiovascular malformations, hypospadias (malformation of the urethra) and multiple anomalies involving various body systems. In utero foetal abnormalities, however, can usually be detected in the first part of pregnancy by commonly used screening tests. It is known that children born to mothers, who took Depakine Chrono during pregnancy, may have impaired development or autistic disorders (pathologic resentment). Incidence of this pathology increases if you take other <i>antiepileptic/epilepsy</i> drugs simultaneously. Therefore, it is important to discuss your treatment with the doctor if you plan to become pregnant, or tell as soon as possible if you have become pregnant. The doctor may want to adjust the therapy and/or prescribe a dietary supplement, folic acid. Do not discontinue Depakine Chrono without doctor's consent, since you and your child have a high risk of the development of uncontrolled epilepsy. There may also be blood clotting problems, hypoglycemia and hypothyroidism (underactive thyroid gland, which can cause tiredness or weight gain) in the new born children of mothers who have taken Depakine Chrono during pregnancy. Tell your doctor as soon as possible if you have become pregnant. <u>Information for women who are planning to get pregnant</u> (see information for women who could become pregnant) Unplanned pregnancy is not desirable in women receiving antiepileptic drugs. Consult your doctor before planning pregnancy in order to receive appropriate counseling and to allow your doctor to adapt your treatment and/or dosage and to adequately monitor your pregnancy.

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		possible risk and benefit if taking valproate during pregnancy. If a woman is planning a pregnancy <i>or is already pregnant – statement added in the Chrono presentations</i> Depakine therapy should be reconsidered irrespective of the indication: • If the indication is a bipolar disorder, discontinuation of use of Depakine should be considered. • In case of epilepsy, valproate antiepileptic treatment should not be discontinued without assessment of benefit and risk ratio. If after careful risk and benefit assessment Depakine therapy is being continued during pregnancy, the intake in several divided doses during the day is recommended, taking the lowest effective dose. The use of prolonged release pharmaceutical form is advisable in comparison with other pharmaceutical forms. • Furthermore, in case of necessity, folate supplementation should be started before pregnancy and at relevant dosage (5 mg/day) as it may minimise the risk of neural tube defects. • Specialized prenatal monitoring should be instituted in order to detect the possible occurrence of a neural tube defect or any other malformation. - Risk for the neonate In exceptional cases haemorrhagic syndrome has been reported in neonates whose mothers have taken sodium valproate during pregnancy. This haemorrhagic syndrome is related to thrombocytopenia, hypofibrinogenemia and/or reduction of other blood coagulation factors; afibrinogenemia has also been reported and it may be fatal. However, this syndrome has to be distinguished from the decrease of the vitamin-K factors induced by phenobarbital and enzyme inducing agents. Therefore, platelet count, fibrinogen plasma level, coagulation tests and coagulation factors should be assessed in neonates. Hypoglycemic events in neonates whose mothers have taken valproate during the third trimester of pregnancy have been reported. Cases of hypothyroidism in newborns, whose mothers have taken valproate during pregnancy, have been reported.	Tell your doctor as soon as you know you are pregnant. <i>– sentences stated slightly differently in the syrup presentations: “Consult your doctor before planning your pregnancy for appropriate consultation and to allow your doctor to adjust the treatment and/or dosage and to monitor the pregnancy accordingly. If you become pregnant, inform your doctor as soon as possible”</i> <u>Information for women who become/have become pregnant while taking Depakine Chrono</u> (see information for women who could become pregnant) If you become pregnant while taking Depakine Chrono, contact your doctor immediately.
Lithuania	DEPAKINE CHRONO 300 mg DEPAKINE CHRONO 500 mg DEPAKINE	<u>Pregnancy</u> From experience in treated epileptic mothers, the risk associated with the use of valproate during pregnancy has been described as follows: <u>Risk associated with seizures</u>	<u>Pregnancy</u> You should not take this medicine if you are pregnant or a women of child-bearing age unless explicitly advised by your doctor. If you are a woman of child-bearing age, you have to use effective contraception during treatment.

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
	Chronosphere 250 mg DEPAKINE Chronosphere 500 mg DEPAKINE Chronosphere 750 mg DEPAKINE Chronosphere 1000 mg Depakine 57,64 mg/ml	During pregnancy, maternal tonic clonic seizures and status epilepticus with hypoxia carry a particular risk of death for mother and for the unborn child. <u>Risk associated with sodium valproate</u> <i>In animals:</i> teratogenic effects have been demonstrated in the mouse, rat and rabbit. <i>In humans:</i> available data suggest an increased incidence of minor or major malformations including neural tube defects, craniofacial defects, malformation of the limbs, cardiovascular malformations, hypospadias and multiple anomalies involving various body systems has been reported in offspring born to mothers treated with valproate when compared to the incidence for certain other antiepileptic drugs. Data from a meta-analysis (including registries and cohort studies) has shown an incidence of congenital malformations in children born to epileptic women exposed to valproate monotherapy during pregnancy at 10.73%. (95% CI: 8,16 -13,29). Available data indicate dose-dependency of this effect. Data have suggested an association between in-utero VPA exposure and the risk of developmental delay (frequently associated with craniofacial abnormalities), particularly of verbal IQ. It is frequently associated with malformations and/or dysmorphic features. However it is difficult to establish causal relationship with possible confounding factors such as low maternal IQ, genetic, social, environmental factors and poor maternal seizure control during pregnancy. Autism spectrum disorders have been reported in children exposed to valproate in utero. Both valproate monotherapy and valproate polytherapy are associated with abnormal pregnancy outcome. Available data suggest that antiepileptic polytherapy including valproate is associated with a higher risk of abnormal pregnancy outcome than valproate monotherapy. In view of the above data the following recommendations should be taken into consideration: This medicine should not be used during pregnancy and in woman of child-bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). This assessment is to be made before DEPAKINE CHRONO is prescribed for the first time, or when a woman of child bearing potential treated with DEPAKINE CHRONO plans a pregnancy. Women of child-bearing potential must use effective contraception during treatment.	<u>Information for women who could become pregnant</u> It is important to discuss pregnancy and epilepsy with your doctor and, if you have one, your epilepsy specialist. This is to make sure that you and your doctor agree that you should have DEPAKINE CHRONO if you become pregnant. Unplanned pregnancy is not desirable in women receiving antiepileptic drugs. <i>Women of child-bearing age have to use effective contraception during treatment. – this sentence is not stated in the syrup presentations and it is stated differently in the CHRONOSPHERE presentation: “You should use an effective method of contraception and consult your doctor before planning pregnancy.”</i> Since DEPAKINE CHRONO has no effect on the efficacy of your oral contraceptive pill, you should use an effective method of contraception and consult your doctor before planning pregnancy. Babies born to mothers who are taking DEPAKINE CHRONO are more likely to have <i>different</i> problems: - DEPAKINE CHRONO may cause an increased risk of birth defect to your developing baby, such as spina bifida (condition where bones of the spine are not properly developed), craniofacial defects, malformation of the limbs, cardiovascular malformations, hypospadias (malformation of the urethra) and multiple anomalies involving various body systems. - <i>In children born to mothers, who took DEPAKINE CHRONO during pregnancy, the risk of having development or autistics disorders is increased. – this sentence is not stated in the syrup presentation, but there is the below sentence in red.</i> - There may also be blood clotting problems, hypoglycaemia and hypothyroidism (underactive thyroid gland, which can cause tiredness or weight gain) in the new born children of mothers who have taken DEPAKINE CHRONO during pregnancy. - <i>children born to mothers, who took Depakine during pregnancy, may have impaired development or autistics disorders. – this sentence is stated in the syrup presentation</i> - In utero foetal abnormalities, however, can usually be detected in the first part of pregnancy by normal used screening tests. With proper planning the chance of these happening can be reduced. If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine. Your doctor may want to adapt your treatment and/or prescribe dietary supplements of folate. You must not stop taking DEPAKINE CHRONO

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		Woman of childbearing potential should be informed in detail of the risks and benefits of the use of valproate during pregnancy. If a woman plans a pregnancy or becomes pregnant, DEPAKINE CHRONO therapy should be reassessed whatever the indication: • In bipolar disorder indication, cessation of DEPAKINE CHRONO therapy should be considered. • In epilepsy, valproate therapy should not be discontinued without reassessment of the benefit/risk. If, further to a careful evaluation of the risk and benefits, DEPAKINE CHRONO treatment is to be continued during the pregnancy, it is recommended to use DEPAKINE CHRONO in divided doses over the day at the lowest effective dose. The use of a prolonged release formulation may be preferable to any other treatment form. • In addition, if appropriate, folate supplementation should be started before pregnancy and at relevant dosage (5 mg daily) as it may minimize the risk of neural tube defects. – <i>“(5 mg daily)” is not stated in the syrup presentation</i> • Specialized prenatal monitoring should be instituted in order to detect the possible occurrence of neural tube defect or other malformation. <u>Risk in the neonate</u> Exceptional cases of haemorrhagic syndrome have been reported in neonates whose mothers have taken sodium valproate during pregnancy. This haemorrhagic syndrome is related to thrombocytopenia, hypofibrinogenemia and/or decrease in other coagulation factors; afibrinogenemia has also been reported and may be fatal. However, this syndrome has to be distinguished from the decrease of the vitamin-K factors induced by phenobarbital and enzymatic inducers. Therefore, platelet count, fibrinogen plasma level, coagulation tests and coagulation factors should be investigated in neonates. Cases of hypoglycaemia have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during the third trimester of the pregnancy. Cases of hypothyroidism have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy.	unless your doctor agrees as there are severe risks to yourself and your developing baby from uncontrolled epilepsy. <u>Information for women who are planning to get pregnant (see information for women who could become pregnant)</u> Unplanned pregnancy is not desirable in women receiving antiepileptic drugs. Consult your doctor before planning pregnancy in order to receive appropriate counseling and to allow your doctor to adapt your treatment and/or dosage and to adequately monitor your pregnancy. Tell your doctor as soon as you know you are pregnant. <u>Information for women who become pregnant while taking DEPAKINE CHRONO (see information for women who could become pregnant)</u> If you become pregnant while taking DEPAKINE CHRONO, contact your doctor immediately.
Malta	Epilim Chrono 200 Controlled Release	<i>Women of childbearing potential should not be started on Epilim without specialist neurological advice.</i>	Women who could become pregnant You should not take this medicine if you are pregnant or a women of

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
	Epilim Chrono 300 Controlled Release Epilim Chrono 500 Controlled Release Epilim 200 Gastro-resistant tablets Epilim 500 Gastro-resistant tablets Epilim Liquid 200mg/5ml Epilim Intravenous 400mg Powder for Injection	<i>Adequate counselling should be made available to all women with epilepsy of childbearing potential regarding the risks associated with pregnancy because of the potential teratogenic risk to the foetus (See also section 4.6.1). Women who are taking Epilim and who may become pregnant should receive specialist neurological advice and the benefits of its use should be weighed against the risks.</i> <i>Epilim is the antiepileptic of choice in patients with certain types of epilepsy such as generalised epilepsy ± myoclonus/photosensitivity. For partial epilepsy, Epilim should be used only in patients resistant to other treatment.</i> <i>If pregnancy is planned, consideration should be given to cessation of Epilim treatment, if appropriate.</i> <i>When Epilim treatment is deemed necessary, precautions to minimize the potential teratogenic risk should be followed. (See also section 4.6.1 paragraph entitled “In view of the above”) – all this above paragraph is not stated in the Chrono presentations</i> 4.6.1 Pregnancy - Risk associated with epilepsy and antiepileptics In offspring born to mothers with epilepsy receiving any anti-epileptic treatment, the overall rate of malformations has been demonstrated to be 2 to 3 times (not stated in Gastro-resistant presentations) higher than the rate (approximately 3 %) reported in the general population. An increased number of children with malformations have been reported in cases of multiple drug therapy. Malformations most frequently encountered are cleft lip and cardiovascular malformations. No sudden discontinuation in the anti-epileptic therapy should be undertaken as this may lead to breakthrough seizures which could have serious consequences for both the mother and the foetus. <i>Antiepileptic drugs should be withdrawn under specialist supervision. – not stated in the iv and syrup presentations</i> - Risk associated with seizures During pregnancy, maternal tonic clonic seizures and status epilepticus with hypoxia carry a particular risk of death for mother and the unborn child. - Risk associated with valproate In animals: teratogenic effects have been demonstrated in the mouse, rat and rabbit. There is animal experimental evidence that high plasma peak levels and the size of an individual dose are associated with neural tube defects.	child-bearing age unless explicitly advised by your doctor. Before you start taking Epilim Chrono, your doctor should discuss with you the possible problems when it is taken in pregnancy. • Unplanned pregnancy is not desirable in women taking Epilim Chrono • You should use an effective method of contraception and talk to your doctor before planning pregnancy. Epilim Chrono has no effect on how well the oral contraceptive pill works. Well before you become pregnant it is important to discuss pregnancy and epilepsy with your doctor and, if you have one, your epilepsy specialist. This is to make sure that you and your doctor agree that you should have Epilim if you become pregnant. Women taking Epilim during pregnancy have a higher risk than other women of having a child with an abnormality. The chance of abnormalities is increased if you are also taking other medicines for epilepsy at the same time. These abnormalities include: • Head and face deformities including cleft palate (a gap or depression in the lip) • Deformities of the bones, including hip dislocation • Malformations of the arms and legs • Deformities of the tube from the bladder to the penis, where the opening is formed in a different place • Heart and blood vessel malformations including heart defects • Defects of the lining of the spinal cord • An abnormality of the spinal cord called ‘Spina bifida’ • <i>Malformations of the urethra – not stated in the syrup presentations</i> Women who take Epilim Chrono during pregnancy may be more likely to have a baby with spina bifida. Taking folic acid 5mg each day as soon as you stop contraception may lower the risk of having a baby with spina bifida. There is also an increased risk of other birth defects. These other defects can usually be detected in the first 3 months of the pregnancy using routine antenatal screening blood tests and ultrasound scans. Pregnant mothers who take Epilim Chrono may have babies with: • blood clotting problems (such as blood not clotting or not clotting very well). This may appear as bruising or bleeding which takes a long time to stop. • Hypoglycaemia (low blood sugar) • <i>Hypothyroidism (underactive thyroid gland, which can cause tiredness or weight gain). – not stated in the syrup presentations</i> Some babies born to mothers who took Epilim Chrono during pregnancy may develop less quickly than normal or have autistic disorders. These children may require additional educational support.

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		In humans: Available data suggest an increased incidence of minor or major malformations including neural tube defects, cranio-facial defects, malformations of the limbs, cardiovascular malformations, hypospadias and multiple anomalies involving various body systems in offspring born to mothers treated with valproate. The data suggest that the use of valproate is associated with a greater risk of certain types of these malformations (in particular neural tube defects) than some other anti-epileptic drugs. <i>Data from a meta-analysis (including registries and cohort studies) has shown an incidence of congenital malformations in children born to epileptic women exposed to valproate monotherapy during pregnancy at 10.73% (95% CI: 8.16 – 13.29). Available data indicate dose dependency of this effect. <u>–the above paragraph is not stated in the Chrono presentations</u></i> Data have suggested an association between in-utero exposure to valproate and the risk of developmental delay (frequently associated with dysmorphic features), particularly of verbal IQ. However, the interpretation of the observed findings in offspring born to mothers with epilepsy treated with sodium valproate remains uncertain, in the view of possible confounding factors such as low maternal IQ, genetic, social, environmental factors and poor maternal seizure control during pregnancy. Both valproate monotherapy and valproate as part of polytherapy are associated with abnormal pregnancy outcome. Available data suggest that antiepileptic polytherapy including valproate is associated with a higher risk of abnormal pregnancy outcome than valproate monotherapy. Autism spectrum disorders have also been reported in children exposed to valproate in utero. - In view of the above data The following recommendations should be taken into consideration: This medicine should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). This assessment is to be made before Epilim is prescribed for the first time, or when a woman of child bearing potential treated with Epilim plans a pregnancy. Women of child-bearing potential must use effective contraception during treatment. Women of child-bearing potential should be informed of the risks and benefits <i>of the use of Epilim/ during pregnancy/ continuing anti-epileptic treatment throughout</i>	Talk to your doctor before you stop taking Epilim Chrono if you want to become pregnant. Do not stop taking Epilim Chrono suddenly, as it is likely that your fits will come back. Women who are planning to get Pregnant If you become pregnant, think you may be pregnant or plan to become pregnant while taking Epilim Chrono, you must tell your doctor straight away. • Your doctor will give you appropriate counselling and will suggest changes to your treatment or dose • He or she will also want to check your progress while you are pregnant It is very important that you discuss your treatment with your doctor well before you become pregnant.

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		<i>pregnancy. – statement different in Chrono, iv and syrup presentations</i> If a woman plans a pregnancy or becomes pregnant, Epilim therapy should be reassessed whatever the indication: • In epilepsy, valproate therapy should not be discontinued without reassessment of the benefit/risk. If further to a careful evaluation of the risks and benefits, Epilim treatment is to be continued during pregnancy, it is recommended to use Epilim in divided doses over the day at the lowest effective dose. The use of a prolonged release formulation may be preferable to any other treatment form. • In addition, if appropriate, folate supplementation should be started before pregnancy at relevant dosage (5mg daily) as it may minimise the risk of neural tube defects. • Specialised prenatal monitoring should be instituted in order to detect the possible occurrence of neural tube defects or other malformations. The available evidence suggests that anticonvulsant monotherapy is preferred. Dosage should be reviewed before conception and the lowest effective dose used, in divided doses, as abnormal pregnancy outcome tends to be associated with higher total daily dosage and with the size of an individual dose. The incidence of neural tube defects rises with increasing dosage, particularly above 1000mg daily. The administration in several divided doses over the day and the use of a prolonged release formulation is preferable in order to avoid high peak plasma levels. Pregnancies should be carefully screened by ultrasound, and other techniques if appropriate (see Section 4.4 Special Warnings and Precautions for use). - Risk in the neonate Very rare cases of haemorrhagic syndrome have been reported in neonates whose mothers have taken Epilim during pregnancy. <i>This haemorrhagic syndrome is related to thrombocytopenia, hypofibrinogenemia and/or to decreases in other coagulation factors; afibrinogenemia has also been reported and may be fatal. – sentence different in the Chrono presentations:</i> <i>“This haemorrhagic syndrome is related to hypofibrinogenemia; afibrinogenemia has also been reported and may be fatal. These are possibly associated with a decrease of coagulation factors.”</i> However, this syndrome has to be distinguished from the decrease of the vitamin-K factors induced by phenobarbital and other anti-epileptic enzyme inducing drugs. Therefore, platelet count, fibrinogen plasma level, coagulation tests and coagulation factors should be investigated in neonates.	

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		Cases of hypoglycaemia have been reported in neonates, whose mothers have taken valproate during the third trimester of the pregnancy. <i>Cases of hypothyroidism have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy. – this sentence not stated in the Chrono presentation</i>	
The Netherlands	Depakine® Chrono 300 Depakine® Chrono 500 Depakine Chronosphere 100 mg Depakine Chronosphere 250 mg Depakine Chronosphere 500 mg Depakine Chronosphere 750 mg Depakine Chronosphere 1000 mg Depakine® Enteric, gastro-resistant tablets 150 mg Depakine® Enteric, gastro-resistant tablets 300 mg Depakine® Enteric, gastro-resistant tablets 500 mg Natrii valproas, maagsapresistente tabletten 300 mg Depakine® sugar free syrup Depakine® liquid for children	Pregnancy <i>This medicine should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). Women of child-bearing potential have to use effective contraception during treatment. – this sentence is stated in the Chrono, Chronosphere, syrup and liquid for children presentation / Women with any kind of epilepsy who are of childbearing age should consult a specialist before valproic acid is administered. – this sentence is stated in the Enteric, gastro-resistant presentations, Natrii valproas, maagsapresistente tabletten 300 mg and Depakine® i.v. 400</i> If a woman wishes to become pregnant, treatment with valproic acid should be reconsidered. If, after careful evaluation of the benefits and risks, treatment is continued, it is recommended to use Depakine in divided doses over the day at the lowest effective dose. The use of a prolonged release formulation may be preferable to any other treatment form. It is not advisable to stop anticonvulsive treatment during pregnancy. Treatment of epilepsy during pregnancy presents a clinical dilemma. On the one hand, there is a risk to the fetus of congenital defects; on the other hand, breakout seizures are potentially life-threatening for mother and child if treatment is inadequate. During pregnancy an insult and status epilepticus with hypoxia carry a particular risk of death for mother and for the unborn child. There are indications from observations in humans that valproic acid can harm the unborn child. It is known that newborns of mothers who use antiepileptics are more likely to show development difficulties than other infants. When valproic acid is used as monotherapy the risk of defects is 2-3 times greater than in untreated, non-epileptic pregnant women. In this respect valproic acid in humans is mainly associated with the occurrence of spina bifida (estimated risk 1-2%) and other	Pregnancy Epilepsy If you are of child-bearing age, you should have been given advice by your doctor before using Depakine Chrono. It has been shown that sodium valproate is harmful to the unborn child. Women taking anti-epileptic medicines during pregnancy have a higher risk of having a child with congenital abnormalities. After use of sodium valproate by the mother during pregnancy, some children have been born with spina bifida (spinal cord abnormality) or with facial malformations. Therefore, the risks of continuation or discontinuation of the treatment should be assessed carefully in epileptic women who wish to become pregnant. If you want to become pregnant, you should discuss this with your doctor well in advance. Abnormalities of the unborn child can be detected early in pregnancy (by laboratory tests and echoscopy). In exceptional cases children of mothers taking sodium valproate during pregnancy may have a blood clotting problems. Therefore, the clotting of blood has to be checked in newborns (by taking a small blood sample). Mania: <i>You should not take this medicine if you are pregnant or a women of child-bearing age unless explicitly advised by your doctor. If you are a woman of child-bearing age, you have to use effective contraception during treatment – this paragraph on Manic episodes in bipolar disorder is not stated in the Depakine® i.v. 400</i>

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
	Depakine® i.v. 400	defects, including craniofacial defects, defects of the heart, limbs and other anomalies. The chance of harmful effects occurring in the unborn child appears to be greater when there is a combination of antiepileptics. When valproic acid is used for the length of the pregnancy, neonatal withdrawal symptoms present. When valproic acid is used during pregnancy, hypofibrinemia/afibrinemia is reported in the neonate. Coagulation status monitoring is recommended. Harmful effects of in-utero valproate exposure on the mental development of the child cannot be excluded. Some antiepileptics may cause a folic acid shortage. Folic acid supplements are recommended, in the same doses as for all pregnant women. Where possible, monotherapy is preferable during pregnancy. More defects have been observed at higher doses. The lowest effective dose of valproic acid should be given. More defects are reported when plasma levels are above 70 microgram/ml and dosage is more than 1000 mg per day. Other measures include administering the daily dose in several doses over the course of the day, and using a slow-release formula. Plasma concentrations should be monitored, and thereby it is recommended that an output value is established before or at the beginning of the pregnancy. <i>Manic episodes in bipolar disorder:</i> <i>This medicine should not be used during pregnancy and in women of child bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situations, where other treatments are ineffective or not tolerated). Women of child bearing potential have to use effective contraception during treatment. – this paragraph on Manic episodes in bipolar disorder is not stated in the Depakine® i.v. 400 and Depakine® liquid for children</i>	
Poland	DEPAKINE CHRONOSPHERE 100 extended release granules DEPAKINE CHRONOSPHERE 250 extended release granules	Pregnancy Women of childbearing potential Women with epilepsy who may become pregnant should receive specialist advice before being given any formulation of valproic acid. Because of the potential risk for the foetus the benefits of its use should be weighed against the risks.	The product should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless it has been prescribed by your doctor. Women of child-bearing potential should use effective contraception during treatment. Pregnancy Information for women of child-bearing potential who may become pregnant during treatment.

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
	DEPAKINE CHRONOSPHERE 500 extended release granules DEPAKINE CHRONOSPHERE 750 extended release granules DEPAKINE CHRONOSPHERE 1000 extended release granules	When valproate treatment is deemed necessary, precautions to minimize the potential teratogenic risk should be followed (see also section 4.6.1 paragraph entitled “In view of the above”). In patients with affective bipolar disorder who are planning to become pregnant, discontinuation of treatment with valproate should be considered. Women of childbearing potential should be informed prior to treatment about the necessity of planning and monitoring of pregnancy before being given any formulation of valproic acid. In women with epilepsy no sudden discontinuation in the Depakine Chronosphere should be undertaken as this may lead to breakthrough seizures which could have serious consequences for both the mother and the foetus. Risk associated with taking of valproate during pregnancy has been described below based on data regarding treatment of pregnant women with epilepsy. Risk associated with epilepsy and use of antiepileptics In offspring born to mothers with epilepsy receiving any anti-epileptic treatment, the overall rate of malformations has been demonstrated to be two to three fold higher than the rate reported in the general population (approximately 3%). An increased number of children with malformations have been reported in cases of multiple drug therapy. Malformations most frequently encountered are cleft lip and cardiovascular malformations. There are very rare reports of developmental delay of children of mothers with epilepsy. It is impossible to distinguish if that delay was caused by genetic, social, environmental factors or the disease of the mother or the treatment. Despite of that potential risk no sudden discontinuation in the anti-epileptic therapy should be undertaken as this may lead to breakthrough seizures which could have serious consequences for both the mother and the foetus. - Risk associated with valproate Incidences of cranio-facial defects and cardiovascular malformations have been reported. Multiple anomalies involving various body systems, especially malformations of the limbs have been reported. The occurrence of these anomalies has not been determined. The data suggest that the use of valproate sodium is associated with a greater risk in particular neural tube defects, like myelomeningocele and spina bifida. The occurrence of these anomalies has been determined to be 1 to 2%. Some data have suggested an association between in-utero exposure	Women receiving antiepileptic medicine should prevent an unplanned pregnancy. Patients should use an effective method of contraception and should consult a doctor prior to becoming pregnant. Depakine Chronosphere does not affect the efficacy of oral contraceptives. It is known that congenital malformations in the offspring of women with epilepsy which use antiepileptic drugs during pregnancy, are 2-3 times more common than in general population (about 3%). The probability of congenital malformations is higher if a woman uses concomitantly other antiepileptic medicines. Depakine Chronosphere used during the first 3 months of pregnancy may increase the risk of congenital malformations in the foetus, such as spina bifida. Also there have been reports of autism in children, whose mothers were treated with sodium valproate during pregnancy. Congenital malformations can be recognized in the first half of pregnancy by using the routine tests. It is very important that you tell your doctor about planning and getting pregnant as early as possible. Your doctor may adjust your dose of the medicine and (or) recommend you to use the folic acid. If your doctor tells you otherwise, you must not stop the treatment with Depakine Chronosphere because an interruption of treatment may result in a high risk to you and foetus because of untreated epilepsy. Blood coagulation disorders and also hypoglycemia may occur in neonates, whose mothers took Depakine Chronosphere during pregnancy. Information for women who are planning to become pregnant (see also: Information for women of child-bearing potential who may become pregnant during treatment). Women receiving antiepileptic treatment should prevent an unplanned pregnancy. Prior to planning to become pregnant, please consult your doctor in order to obtain appropriate advice and possible adjustment of treatment and (or) dose and for appropriate monitoring of pregnancy by your doctor. The doctor may recommend you to use the folic acid before getting pregnant, as it may reduce the risk of neural tube defects. You should immediately inform your doctor about pregnancy. Information for women who became pregnant during use of Depakine Chronosphere (see also: Information for women of child-bearing potential who may become pregnant during treatment). If pregnancy is detected during use of Depakine Chronosphere you

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		to valproate and the risk of developmental delay (frequently associated with dysmorphic features), particularly of verbal IQ. Cases of autism in children, whose mothers were treated with sodium valproate during pregnancy have been reported. In view of the above data When a woman is planning pregnancy, this provides an opportunity to review the need for anti-epileptic treatment. Folate supplementation (5mg daily), prior to pregnancy, has been demonstrated to reduce the incidence of neural tube defects in the offspring of women at high risk. The use of sodium valproate in monotherapy as well as in polytherapy is associated with foetal malformations. Available data indicate, that polytherapy with sodium valproate increases the risk of foetal defects in comparison to the monotherapy. Monotherapy is preferred; the lowest effective dose should be used. The administration in several divided doses over the day and the use of a prolonged release formulation is preferable. During pregnancy valproic acid anti-epileptic treatment should not be discontinued. Nevertheless, specialised prenatal monitoring should be instituted in order to detect the possible occurrence of a neural tube defect or any other malformation as early as possible.	should immediately contact your doctor. Do not stop antiepileptic therapy immediately, because this may lead to increase of seizures, which could have serious consequences for both mother and foetus.
	DEPAKINE 400 mg (400 mg/4 ml) powder and solvent for the preparation of solution for injections	<i><u>This medicine should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). Women of child-bearing potential have to use effective contraception during treatment. – paragraph stated in addition in the syrup presentation</u></i> <i><u>Women at childbearing age</u></i> <i><u>Women with epilepsy, who can become pregnant during therapy with valproic acid, should obtain specialist consultation before the administration of the medicinal product (regardless of the pharmaceutical form). Because of the potential risk to the foetus, benefits connected with the use of the medicinal product should be considered against the mentioned risk. In case, if the treatment with valproic acid is necessary, precautions should be taken, in order to minimize the potential teratogenicity (see below: In the light of foregoing data). – paragraph stated in addition in the iv and syrup presentations</u></i> Pregnancy The risk connected with the use of sodium valproate during pregnancy	Pregnancy Information for women of child-bearing potential who may become pregnant during treatment. Women receiving Depakine should prevent an unplanned pregnancy. Patients should use an effective method of contraception and should consult a doctor prior to becoming pregnant. Depakine does not affect the efficacy of oral contraceptives. It is known that congenital malformations in the offspring of women with epilepsy which use antiepileptic drugs during pregnancy, are more common than in other women. The probability of congenital malformations is higher if a woman uses concomitantly other antiepileptic medicines. Depakine may cause increased risk of congenital malformations in the foetus, including malformation of the neural tube, facial skeleton, extremities, congenital malformations of the cardio-vascular system and multiple malformations of various body systems. Prenatal monitoring of the foetus should be implemented in a specialized centre, aiming at the early diagnosis of neural tube defects or other congenital malformations.

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		has been described below, on the basis of experiences in pregnant women with epilepsy. Risk connected with epilepsy and antiepileptic drugs It has been proven that in women suffering from epilepsy and using antiepileptic drugs during pregnancy, congenital malformations occur in the offspring 2-3 times more frequently, in comparison to the general population (3% approximately). The increase of the number of children with congenital malformations was observed during the treatment with several agents. The most frequently observed congenital malformations are: cleft lip and palate and cardiovascular malformations. Developmental retardations in children born by mothers suffering from epilepsy have been reported very rarely. It is not possible to distinguish, whether the condition was caused by genetic, social, or environmental factors, the disease of the mother or antiepileptic therapy. Despite the potential risk, antiepileptic treatment should not be suddenly discontinued. Sudden treatment discontinuation can cause the intensification of epileptic seizures in the mother, which can result in serious consequences both to the mother and the foetus. Risk connected with sodium valproate Experimental studies performed in animals showed teratogenic effects in mice, rats and rabbits. In humans: Increased frequency of minor and major congenital malformations, including malformation of the neural tube, facial skeleton, extremities, congenital malformations of the cardio-vascular system and multiple malformations of various body systems, has been reported in the offspring, born by mothers with epilepsy, treated with valproate.	In children, whose mothers were treated with Depakine during pregnancy, there is risk of developmental retardation (often associated with the disorders of facial skeleton structure) concerning especially verbal IQ test. There have been reports of autism in children, whose mothers were treated with sodium valproate during pregnancy. It is very important that you tell your doctor about planning and getting pregnant as early as possible. Your doctor may adjust your dose of the medicine and (or) recommend you to use the folic acid. If your doctor tells you otherwise, you must not stop the treatment with Depakine because an interruption of treatment may result in a high risk to you and foetus because of untreated epilepsy. Blood coagulation disorders and also hypoglycemia may occur in neonates, whose mothers were treated with Depakine during pregnancy. Tell your doctor if you are pregnant as soon as possible. Information for women who are planning to become pregnant (see also: Information for women of child-bearing potential who may become pregnant during treatment). Women receiving antiepileptic treatment should prevent an unplanned pregnancy. Prior to planning to become pregnant, please consult your doctor in order to obtain appropriate advice and possible adjustment of treatment and (or) dose and for appropriate monitoring of pregnancy by your doctor. You should immediately inform your doctor about pregnancy. Information for women who became pregnant during use of Depakine (see also: Information for women of child-bearing potential who may become pregnant during treatment). If pregnancy is detected during use of Depakine you should immediately contact your doctor.
	DEPAKINE 288.2 mg/5 ml syrup DEPAKINE CHRONO 300 prolonged-release coated tablets DEPAKINE CHRONO 500 prolonged-release	There are data suggesting the connection between the in utero exposure to valproic acid and the risk of developmental retardation (often associated with the disorders of facial skeleton structure), concerning especially verbal IQ test. Cases of autism in children, whose mothers were treated with sodium valproate during pregnancy have been reported.	Pregnancy and breast-feeding The drug should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless it has been prescribed by your doctor. Women of child-bearing potential should use effective contraception during treatment. Pregnancy Information for women of child-bearing potential who may become pregnant during treatment.

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
	coated tablets	In the light of the foregoing data. If the woman plans to become pregnant, this should be the possibility to reconsider the indications for antiepileptic treatment. <i>Discontinuation of valproate treatment should be considered in patients with affective bipolar disorder, who plan to become pregnant.</i> <u>– sentence not stated in the syrup and iv presentations</u> Folic acid supplementation (5 mg daily) should be also considered before pregnancy, because the administration of folic acid can minimize the risk of neural tube malformations. The use of sodium valproate in monotherapy as well as in polytherapy is associated with foetal malformations. Available data indicate, that polytherapy with sodium valproate increases the risk of foetal defects in comparison to the monotherapy. The recommended treatment mode is monotherapy. The administration of the minimum effective daily dose is appropriate. The administration of the medicinal product in several divided doses daily, as well as the use of prolonged release drug forms is more beneficial. Effective antiepileptic treatment with sodium valproate should not be discontinued in a pregnant woman. Prenatal monitoring of the foetus should be implemented in a specialist center, aiming at the early diagnosis of neural tube defects or other congenital malformations. Risk to the newborn <u>(word "occurrence" is not stated in iv and syrup presentations)</u> <i>Occurrence of haemorrhagic syndrome has been very rarely reported in the newborns of mothers, who used sodium valproate during pregnancy. The haemorrhagic syndrome was connected with hypofibrinogenaemia; afibrinogenaemia has been also reported, which could cause child's demise. Hypofibrinogenaemia is caused by the reduction of the activity of coagulation factors. However, haemorrhagic syndrome must be differentiated from the decrease of the activity of vitamin K dependent factors, induced by phenobarbital and liver enzyme-inducing drugs.</i> Platelet count, fibrinogen concentration, coagulation tests and coagulation factors should be determined in the newborn immediately after birth. Cases of hypoglycaemia in neonates, whose mothers have taken valproate during the third trimester of pregnancy have been reported.	Women receiving Depakine Chrono should prevent an unplanned pregnancy. Patients should use an effective method of contraception and should consult a doctor prior to becoming pregnant. Depakine Chrono does not affect the efficacy of oral contraceptives. It is known that in women with epilepsy and treated with antiepileptic drugs during pregnancy, there is a greater risk of having a child with malformations than in other women. The probability of malformations is higher if a woman uses concomitantly few antiepileptic medicines. Depakine Chrono may increase the risk of foetal malformations, including neural tube defects, craniofacial defects, the defects of limb, congenital defects of cardiovascular system and multiple defects of various systems of the body. Prenatal foetal monitoring in a specialized center should be taken for early detecting of possible neural tube defects and other malformations. In children of mothers who used Depakine Chrono during pregnancy there is a risk of developmental delay, particularly of verbal IQ (often associated with craniofacial abnormalities). There have been reports of autism in children whose mothers were treated with sodium valproate during pregnancy. It is very important to inform your doctor about planning and getting pregnant as early as possible. Your doctor may adjust your dose of the medicine and (or) recommend you to use the folic acid. If your doctor tells you otherwise, you must not stop the treatment with Depakine Chrono, because an interruption of treatment may result in a high risk to you and foetus because of untreated epilepsy. Blood coagulation disorders and also hypoglycemia may occur in neonates, whose mothers were treated with Depakine Chrono. You should inform your doctor about getting pregnant as early as possible. Information for women who are planning to become pregnant (see also: Information for women of child-bearing potential who may become pregnant during treatment). Women receiving antiepileptic treatment should prevent an unplanned pregnancy. Prior to planning to become pregnant, please consult your

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
			doctor in order to obtain appropriate advice and possible adjustment of treatment and (or) dose and for appropriate monitoring of pregnancy by your doctor. You should inform your doctor about getting pregnant as early as possible. Information for women who became pregnant during use of Depakine Chrono (see also: Information for women of child-bearing potential who may become pregnant during treatment). If pregnancy is detected during use of Depakine Chrono you should immediately contact your doctor.
Portugal	DEPAKINE CHRONO 300, 300 mg prolonged release tablets DEPAKINE CHRONO 500, 500 mg prolonged release tablets	Sodium valproate is the medicinal product of choice for the treatment of patients with certain types of epilepsy such as generalized epilepsy with or without myocloni and/or photosensitivity. In partial epilepsy valproate should only be used in case of resistance to other medicinal products. Risk associated with seizures: During pregnancy, maternal tonic clonic seizures and status epilepticus with hypoxia carry a particular risk of death for mother and for the unborn child. Pregnancy: From experience in treated epileptic mothers, the risk associated with the use of valproate during pregnancy has been described as follows: - Risk associated with epilepsy and antiepileptics All women with childbearing potential should be receiving specialized medical counselling before initiating a treatment due to the risk of congenital malformations. The treatment with antiepileptic medicinal products should be reassessed whenever the woman plans to get pregnant. In offspring born to mothers with epilepsy receiving any antiepileptic treatment, the global rate of malformations has been demonstrated to be 2 to 3 times higher than the rate (approximately 3 %) reported in the general population. Rarely, it has been mentioned delay in the development in children whose mothers are epileptic. Sudden discontinuation in the antiepileptic therapy may be associated with a worsening of the disease in the mother and subsequent untoward effects in the fetus.	If you are pregnant or breast-feeding, think you are pregnant or plan to become pregnant, ask your doctor or pharmacist before using this medicine. Check your doctor or pharmacist before taking any medicine. Do not take this medicine if you are pregnant or if you are of childbearing age, unless it has been explicitly stated by your doctor. If a woman with childbearing potential should use effective methods of contraception during treatment. Information for women of childbearing potential: An unplanned pregnancy is not desirable for a woman having treatment with Depakine Chrono 300, so you should use an effective method of contraception and consult your doctor before planning a pregnancy. Depakine Chrono 300 does not change the effectiveness of oral contraception (the pill). It is very important to learn about pregnancy and about epilepsy with your doctor, and if you have one, your epilepsy specialist. This is to make sure that you and your doctor agree that you should continue taking Depakine Chrono 300 when pregnant. Babies born to mothers who are taking Depakine Chrono 300 have a higher risk to have problems. If a proper planning of pregnancy is done, these likely to occur becomes fairly small. If you are pregnant or breast-feeding, think you are pregnant or plan to become pregnant, ask your doctor or pharmacist before using this medicine. Check your doctor or pharmacist before taking any medicine. Do not take this medicine if you are pregnant or if you are of

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		- Risk associated with Depakine In animals: theratogenic effects in mice, rat and rabbit. In humans: Available data suggest an increased incidence of minor or major malformations including, in particular, neural tube defects, craniofacial defects, malformation of the limbs, cardiovascular malformations and multiple anomalies involving various body systems in offspring born to mothers with epilepsy treated with valproate, when compared to the incidence for certain other antiepileptic drugs. Data suggest an association between in-utero Depakine exposure and a risk of developmental delay (often associated with craniofacial malformations), particularly of verbal IQ, in children born to mothers suffering from epilepsy and treated with valproate. Developmental delay is frequently associated with malformations and/or dysmorphic features. However, it is difficult to establish causal relationship with possible confounding factors such as low maternal or paternal IQ, other genetic, social and environmental factors, and poor maternal seizure control during pregnancy. Autism spectrum disorders have also been reported in children exposed to valproate in utero. Both valproate monotherapy and valproate polytherapy are associated with abnormal pregnancy outcome. Available data suggest that antiepileptic polytherapy including valproate is associated with a higher risk of abnormal pregnancy outcome than valproate monotherapy. - In view of the above data the following recommendations should be taken into consideration: This medicine should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). This assessment is to be made before Depakine is prescribed for the first time, or when a woman of child bearing potential treated with Depakine plans a pregnancy. Women of child-bearing potential must use effective contraception during treatment. Women of childbearing potential should be informed of the risks and benefits of the use of valproate during pregnancy. If a woman plans a pregnancy or becomes pregnant, Depakine therapy should be reassessed whatever the indication: - <i>In bipolar disorders indication, cessation of depakine therapy should be considered. – sentence not stated on the Depakine 400 mg/4 ml IV</i> - In epilepsy, valproate therapy should not be discontinued without reassessment of the benefit/risk. If, further to a careful evaluation of the risks and benefits, Depakine treatment is to be continued during	childbearing age, unless it has been explicitly stated by your doctor. If a woman with childbearing potential should use effective methods of contraception during treatment. Information for women of childbearing potential: An unplanned pregnancy is not desirable for a woman having treatment with Depakine Chrono 300, so you should use an effective method of contraception and consult your doctor before planning a pregnancy. Depakine Chrono 300 does not change the effectiveness of oral contraception (the pill). It is very important to learn about pregnancy and about epilepsy with your doctor, and if you have one, your epilepsy specialist. This is to make sure that you and your doctor agree that you should continue taking Depakine Chrono 300 when pregnant. Babies born to mothers who are taking Depakine Chrono 300 have a higher risk to have problems. If a proper planning of pregnancy is done, these likely to occur becomes fairly small. Depakine Chrono 300 may increase the risk of abnormalities in your baby, which is developing, such as "spina bifida" (a condition in which there bones spine are not fully developed), craniofacial defects, malformations of the limbs, cardiovascular malformations and multiple anomalies involving various body systems. However, uterus, fetal abnormalities can usually be detected in the first part of pregnancy by methods normal diagnosis. Children born to mothers who have taken Depakine Chrono 300 during the pregnancy may have changes in their normal development and autistic disorders. Contact your doctor immediately if you are pregnant or think you may be pregnant and are taking or have taken Depakine Chrono 300. Your doctor may want to tailor your treatment and / or prescribe folate supplements. You should not stop take Depakine Chrono 300 unless your doctor agrees, as there serious risks for yourself and your baby in development, derived from the epilepsy not be controlled. May also be seen bleeding problems and hypoglycemia in newborns of mothers who have taken Depakine Chrono 300 during pregnancy. Information for women who intend to become pregnant (see "Information for women of childbearing potential "): An unplanned pregnancy is not desirable for a woman having treatment with antiepileptic drugs. Check with your doctor before

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
	Depakine Chronosphere 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg modified release granules	the pregnancy, it is recommended to use Depakine in divided doses over the day at the lowest effective dose. The use of a prolonged release formulation may be preferable to any other treatment form. - In addition, if appropriate, folate supplementation should be started before pregnancy at relevant dosage (5 mg daily) as it may minimize the risk of neural tube defects. - Specialized prenatal monitoring should be instituted in order to detect the possible occurrence of neural tube defects or other malformations. High total daily doses, or individuals are associated with pregnancies with non-favourable evolution. The evidence points out to the association between high plasma peaks and individual doses and neural tube defects. The incidence of neural tube defects increases with higher daily doses, especially above 1000 mg/day. - Risk in the neonate Exceptional cases of haemorrhagic syndrome have been reported in neonates whose mothers have taken sodium valproate during pregnancy. This haemorrhagic syndrome is related to hypofibrinogenemia; afibrinogenemia has also been reported and may be fatal. These hypofibrinogenemia are possibly associated with decrease of coagulation factors. However, this syndrome has to be distinguished from the decrease of the vitamin-K factors induced by phenobarbital and enzymatic inducers. Therefore, platelet count, fibrinogen plasma level, coagulation tests and coagulation factors should be investigated in neonates. Cases of hypoglycaemia have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during the third trimester of the pregnancy.	planning a pregnancy, order to receive appropriate advice and thus allow your doctor to adapt the treatment and / or dosage which adequately monitor your pregnancy. Tell your doctor before you know you are pregnant. Information for women who become pregnant while taking Depakine Chrono 300 (see "Information for women of childbearing potential"): If you become pregnant while taking Depakine Chrono 300, contact your doctor immediately. Since only small amounts of Depakine Chrono 300 gets to the breast milk, they do not pose a risk to the child and, generally, it is not necessary to a weaning treatment. However, you should discuss with your doctor whether you can breastfeed your baby. If you are pregnant or breast-feeding, think you are pregnant or plan to become pregnant, ask your doctor or pharmacist before using this medicine. Check your doctor or pharmacist before taking any medicine. Do not take this medicine if you are pregnant or if you are of childbearing age, unless it has been explicitly stated by your doctor. If a woman with childbearing potential should use effective methods of contraception during treatment. Information for women of childbearing potential: An unplanned pregnancy is not desirable for a woman having treatment with Depakine Chronosphere, so you should use an effective method of contraception and consult your doctor before planning a pregnancy. Depakine Chronosphere does not change the effectiveness of oral contraception (the pill). It is very important to learn about pregnancy and about epilepsy with your doctor, and if you have one, your epilepsy specialist. This is to make sure that you and your doctor agree that you should continue taking Depakine Chronosphere when you get pregnant. Babies born to mothers who are taking Depakine Chronosphere have a higher risk to have problems. If a proper planning of pregnancy is done, the chance to occur becomes fairly small. Depakine Chronosphere may increase the risk of abnormalities in your

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
			baby, which is developing, such as "spina bifida" (a condition in which there bones spine are not fully developed), craniofacial defects, malformations of the limbs, cardiovascular malformations and multiple anomalies involving various body systems. However, uterus, fetal abnormalities can usually be detected in the first part of pregnancy by normal diagnosis methods. Children born to mothers who have taken Depakine Chronosphere during the pregnancy may have changes in their normal development and autistic disorders. Contact your doctor immediately if you are pregnant or think you may be pregnant and are taking or have taken Depakine Chronosphere. Your doctor may want to tailor your treatment and / or prescribe folate supplements. You should not stop taking Depakine Chronosphere unless your doctor agrees, as there are serious risks for yourself and your baby in development, derived from epilepsy not be controlled. May also be seen bleeding problems and hypoglycemia in newborns of mothers who have taken Depakine Chronosphere during pregnancy. Information for women who intend to become pregnant (see "Information for women of childbearing potential"): An unplanned pregnancy is not desirable for a woman having treatment with antiepileptic drugs. Check with your doctor before planning a pregnancy, in order to receive appropriate advice and thus allow your doctor to adapt the treatment and / or dosage which adequately monitor your pregnancy. Tell your doctor barely you know you are pregnant. Information for women who become pregnant while taking Depakine Chronosphere (see "Information for women of childbearing potential"): If you become pregnant while taking Depakine Chronosphere, contact your doctor immediately.
	Depakine Chronosphere 50 – 350 mg, 500-1000 mg, modified release granules DEPAKINE 40 mg/ml syrup DEPAKINE 200 mg/ml oral solution Depakine 400 mg/4		If you are pregnant or breast-feeding, think you are pregnant or plan to become pregnant, ask your doctor or pharmacist before using this medicine. <i>Check your doctor or pharmacist before taking any medicine. <u>sentence is stated in addition to the Chronosphere granules, syrup and oral solution presentations</u></i> Do not <i>use/take</i> this medicine if you are pregnant or if you are of childbearing age, unless it has been explicitly <i>directed/stated</i> by your doctor. If you are a woman of childbearing potential should use

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
	ml powder and solvent for solution for injection		effective contraception during treatment. – <i>this sentence is slightly different for Chronosphere granules, syrup and oral solution presentations</i>: “If a woman with childbearing potential should use effective methods of contraception during treatment.” Information for women of childbearing potential: An unplanned pregnancy is not desirable for a woman having treatment with Depakine, so you should use an effective method of contraception and consult your doctor before planning a pregnancy. Depakine does not change the effectiveness of oral contraception (the pill). It is very important to learn about pregnancy and about epilepsy with your doctor, and if you have one, your epilepsy specialist. This is to make sure that you and your doctor agree that you should continue taking Depakine when pregnant. Babies born to mothers who are taking Depakine have a higher risk to have problems. If a proper planning of pregnancy is done, this likely to occur becomes fairly small. Depakine 400 mg/4 ml may increase the risk of abnormalities in your baby, which is developing, such as "spina bifida" (a condition in which there bones spine are not fully developed), craniofacial defects, malformations of the limbs, cardiovascular malformations and multiple anomalies involving various body systems. However, uterus, fetal abnormalities can usually be detected in the first part of pregnancy by methods normal diagnosis. Children born to mothers who have taken Depakine 400 mg/4 ml during the pregnancy may have changes in their normal development and autistic disorders. Contact your doctor immediately if you are pregnant or think you may be pregnant and are taking or have taken Depakine 400 mg/4 ml. Your doctor may want to tailor your treatment and / or prescribe folate supplements. You should not stop take Depakine 400 mg/4 ml unless your doctor agrees, as there serious risks for yourself and your baby in development, derived from the epilepsy not be controlled. May also be seen bleeding problems and hypoglycemia in newborns of mothers who have taken Depakine during pregnancy. Information for women who intend to become pregnant (see "Information for women of childbearing potential "): An unplanned pregnancy is not desirable for a woman having treatment with antiepileptic drugs. Check with your doctor before

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
			planning a pregnancy, order to receive appropriate advice and thus allow your doctor to adapt the treatment and / or dosage which adequately monitor your pregnancy. Tell your doctor barely you know you are pregnant. Information for women who become pregnant while taking Depakine 400 mg/4 ml (see "Information for women of childbearing potential"): If you become pregnant while taking Depakine 400 mg/4 ml, contact your doctor immediately. Since only small amounts of Depakine 400 mg/4 ml gets to the breast milk, they do not pose a risk to the child and, generally, it is not necessary to a weaning treatment. However, you should discuss with your doctor whether you can breastfeed your baby.
Romania	Depakine Chrono 300 mg prolonged release tablets Depakine Chrono 500 mg prolonged release film-coated tablets Depakine 200 mg gastro-resistant film-coated tablets Depakine 57.64 mg/ml syrup	Pregnancy This medicine should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless <i>clearly/it is absolutely</i> necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). Women of child-bearing potential have to use effective contraception during treatment. <i>Risk associated with convulsions</i> During pregnancy, maternal tonic-clonic convulsions and status epilepticus with hypoxia carry a particular risk of death for mother and for the unborn child. <i>Risk associated with Depakine Chrono</i> In animals: teratogenic effects have been demonstrated in the mice, rats and rabbits. In humans: available data suggest an increased incidence of minor or major malformations including, in particular, neural tube defects, craniofacial defects, malformation of the limbs, cardiovascular malformations and multiple anomalies involving various body systems in offspring born to mothers with epilepsy treated with sodium valproate, when compared to the treatment with other antiepileptic drugs. Data suggest that antiepileptic poly-therapy including valproate induces a higher teratogenic risk than mono-therapy with valproate only. Data suggest an association between intrauterine sodium valproate exposure and risk of development delay, particularly of verbal	Pregnancy and lactation Ask your doctor or pharmacist for advice before taking any medicine. You should not take this medicine if you are pregnant or you are a woman of childbearing potential unless your doctor explicitly recommended you. If you are a woman of childbearing potential must use effective contraception during treatment. <u>Information for women who may become pregnant</u> Depakine does not affect the efficacy of oral contraceptive drugs. It is important to talk about pregnancy and epilepsy with your doctor or specialist doctor who is treating you for epilepsy, to make sure that you and your doctor agree that you should continue to take Depakine if you become pregnant. There is a higher probability to appear problems in children born to mothers who take Depakine. Through proper planning, the probability to happen these problems can be reduced. Depakine may cause an increased risk of congenital defects in the developing fetus, such as spina bifida (condition in which the bones of the spine are not normally developed). However, fetal abnormalities can be detected in early pregnancy by using common tests of pregnancy. Children born to mothers who took Depakine during pregnancy may have developmental disorders or disorders such as autism. Talk to your doctor immediately if you are pregnant or you think you could be pregnant and you are taking or you have taken Depakine. Your doctor may want to adjust your treatment and / or to prescribe

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		intelligence quotient (IQ), in children born to mothers suffering from epilepsy and treated with valproate. Development delay is frequently associated with malformations and/or dysmorphic features. However, it is difficult to establish a causal relationship in view of possible confounding factors such as low maternal or paternal IQ, genetic factors, social and environmental factors, and poor maternal seizure control during pregnancy. Autism spectrum disorders have also been reported in children exposed to valproate <i>in utero</i>. <i>In view of the above data</i> Women of childbearing potential should be informed on the risks and benefits of the use of valproate during pregnancy. Specialist advice is required and physicians are strongly encouraged to discuss reproductive issues with their patients, before valproate is prescribed for the first time or a woman already treated with valproate is planning a pregnancy. If a woman plans a pregnancy, valproate therapy should be reassessed whatever the indication. <i>In bipolar disorders indication, cessation of valproate prophylaxis should be considered. – sentence not stated in the syrup formulation</i> If, in any indication, further to a careful evaluation of the risks and benefits, Depakine Chrono treatment is continued during the pregnancy, it is recommended to use Depakine Chrono in divided doses over the day at the lowest effective dose. The use of a prolonged release formulation may be preferable to any other treatment form. In addition, if appropriate, folic acid supplementation should be started before pregnancy and at relevant dosage (5 mg daily) as folic acid may reduce the risk of neural tube defects. During pregnancy, valproate therapy should not be discontinued without reassessment of the benefit/risk. Specialized prenatal monitoring should be instituted in order to detect the possible occurrence of neural tube defects or other malformations. <i>Risk in the neonate</i> Isolated cases of hemorrhagic syndrome have been reported in neonates whose mothers have taken sodium valproate during pregnancy. This hemorrhagic syndrome is related to hypofibrinogenemia; afibrinogenemia has also been reported and may be fatal. These	folic acid supplements. You should not stop taking Depakine without your doctor's advice as uncontrolled epilepsy causes severe risks for you or your <i>foetus/unborn child</i>. Also in newborns whose mothers took Depakine during pregnancy, there may be problems related to blood clots. <u>Information for women who are planning a pregnancy (see Information for women who may become pregnant)</u> An unplanned pregnancy is not desirable in women treated with antiepileptic drugs. Ask your doctor before planning a pregnancy, so as to get proper advice so as your doctor to adjust your treatment and / or doses and to adequately supervise your pregnancy. Tell your doctor as soon as you find out that you are pregnant. <u>Information for women who become pregnant while taking Depakine (see information for women who may become pregnant)</u> If you become pregnant while taking Depakine, contact your doctor immediately.

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		hypofibrinogenemia are possibly associated with decrease of coagulation factors. However, this syndrome must be distinguished from the decrease of the vitamin-K factors induced by phenobarbital and other enzymatic inducers. Therefore, platelet count, fibrinogen plasma level, coagulation tests and coagulation factors should be investigated in neonates.	
Slovak Republic	Depakine Chrono 500 mg Depakine 5,764 g/100 ml syrup Depakine 400 mg/4 ml Powder and solvent for solution for injection	<u>Pregnancy</u> <i>Seizure-related risk</i> Tonic-clonic seizures of mother and status epilepticus with hypoxia during pregnancy mean very high risk of death both for mother and for unborn child. <i>Risk associated with valproate</i> <u>In animals</u>: teratogenic effects have been demonstrated in the mice, rats and rabbits. <u>In humans</u>: Available data suggest an increased incidence of minor or major malformations including, in particular, neural tube defects, craniofacial defects, malformation of the limbs, cardiovascular malformations, hypospadias and multiple anomalies involving various body systems in offspring born to mothers treated with valproate, when compared to the incidence for certain other antiepileptic drugs. Data from a meta-analysis (including registries and cohort studies) has shown an incidence of congenital malformations in children born to epileptic women exposed to valproate monotherapy during pregnancy at 10.73%. (95% CI: 8.16 -13.29). Available data indicate dose-dependency of this effect. Available data suggest possible association between in utero valproate exposure and a risk of developmental delay, particularly of verbal IQ. Development delay is frequently associated with malformations and/or dysmorphic features. However, it is difficult to establish causal relationship in view of possible confounding factors, such as low maternal or paternal IQ, genetic, social and environmental factors and poor maternal seizure control during pregnancy. Autism spectrum disorders have also been reported in children exposed to valproate in utero. Both valproate monotherapy and valproate polytherapy are associated with abnormal pregnancy outcome. Available data suggest that antiepileptic polytherapy including valproate is associated with a higher risk of abnormal pregnancy outcome than valproate	Pregnancy Do not take this medicine if you are pregnant or you are in fertile age, unless directly ordered by your doctor. If you are in fertile age you should use effective contraception during treatment. Information for women in fertile age. Unplanned pregnancy is undesirable in women who use Depakine. You should use an effective means of contraception and, <i>talk to your doctor</i> before you make a decision to have a baby, <i>talk/consult to your doctor</i>. Depakine <i>does not have any effect/has no effect</i> on the efficacy of oral contraceptives. Depakine may increase the risk of congenital defect in your developing child, such as spina bifida (a condition where the bones of the spine are not sufficiently developed). However, standard investigations <i>can usually determine/enable</i> intrauterine foetal defects as early as in the first part of pregnancy. Developmental defects or autistic disorders (autism is a mental disorder) may occur in children born to mothers who used Depakine during pregnancy. <i>Inform/Tell</i> your doctor immediately once you discover you are pregnant <i>or</i> you think you might be pregnant <i>and/or</i> you use <i>or have used/when using or have ever</i> Depakine. Your doctor may decide to discontinue or modify your treatment and/or to prescribe folate supplements (folic acid salts). <i>In case of bipolar affective disorder, your doctor should consider discontinuation of Depakine Chrono 500 mg treatment. – sentence only for Depakine Chrono 500 mg and Depakine 400 mg/4 ml and not stated in the syrup formulation.</i> <i>In case of epilepsy the valproate/Depakine</i> treatment should not be discontinued until your doctor decides whether there are serious risks for you and your developing child resulting from uncontrolled epilepsy. Problems with blood clotting, low blood sugar and a reduced function

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		monotherapy. In view of the above data the following recommendations should be taken into consideration: This medicine should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). This assessment is to be made before Depakine is prescribed for the first time, or when a woman of child bearing potential treated with Depakine plans a pregnancy. Women of child-bearing potential must use effective contraception during treatment. Women of childbearing potential should be informed of the risks and benefits of the use of valproate during pregnancy. If a woman plans a pregnancy or becomes pregnant, Depakine therapy should be reassessed whatever the indication: - In bipolar disorders indication, cessation of Depakine therapy should be considered. - In epilepsy, valproate therapy should not be discontinued without reassessment of the benefit/risk. If further to a careful evaluation of the risks and benefits, Depakine treatment is to be continued during the pregnancy, it is recommended to use Depakine in divided doses over the day at the lowest effective dose. The use of a prolonged release formulation may be preferable to any other treatment form. - In addition, if appropriate, folate supplementation should be started before pregnancy at relevant dosage (5 mg daily) as it may minimize the risk of neural tube defects. - Specialized prenatal monitoring should be instituted in order to detect the possible occurrence of neural tube defects or other malformations. <u>Risk in neonates</u> Exceptional cases of haemorrhagic syndrome have been reported in neonates whose mothers have taken sodium valproate during pregnancy. This haemorrhagic syndrome is related to thrombocytopenia, hypofibrinogenemia and/or to decrease in other coagulation factors; afibrinogenemia has also been reported and may be fatal. However, this syndrome must be distinguished from the decrease of the vitamin-K dependent factors induced by phenobarbital and enzymatic inducers. Therefore, platelet count, fibrinogen plasma level and coagulation factors should be investigated in neonates. Cases of hypoglycaemia have been reported in neonates whose	of thyroid may occur in newborns born to mothers who used Depakine during pregnancy. Information for women who plan to have a baby/to get pregnant (see Information for women in fertile age) Before you make a decision/decide to have a baby, first inform/tell/inform your doctor. Your doctor may decide to discontinue or modify your treatment and/or to prescribe folate supplements (folic acid salts). Information for women who have a baby/become pregnant/want to have a baby while using Depakine (see Information for women in fertile age). Contact your doctor immediately if you have a baby/become pregnant while using Depakine.

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		mothers have taken valproate during the third trimester of the pregnancy. Cases of hypothyroidism have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy.	
Slovenia	Depakine Chrono 300 mg prolong-release film-coated tablets Depakine Chrono 500 mg prolong-release film-coated tablets	This medicine should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). Women of child-bearing potential have to use effective contraception during treatment. Before valproic acid is prescribed for use in women with epilepsy of any form, who could become pregnant, they should receive specialist advice. Because of the potential risks to the fetus, the benefits of its use should be weighed against the risks. When valproic acid treatment is deemed necessary, precautions to minimize the potential teratogenic risk should be followed (see section 4.6.1 In view of the above). In bipolar disorders, if pregnancy is planned, cessation of valproate prophylaxis should be considered. From experience in treated epileptic mothers, the risk associated with the use of valproate during pregnancy has been described as follows: - Risk associated with seizures During pregnancy, maternal tonic-clonic seizures or <i>status epilepticus</i> with hypoxia in mother carry a particular risk of death for mother and for the unborn child. In offspring born to mothers with epilepsy receiving any antiepileptic treatment, the global rate of malformations has been demonstrated to be 2 to 3 times higher than the rate (approximately 3 %) reported in the general population. An increased number of children with malformations has been reported in case of multiple drug therapy. Malformations most frequently encountered are labial clefts and cardiovascular malformations. Developmental delay has been very rarely reported in children born to mothers with epilepsy. It is not possible to differentiate what may be due to genetic, social, environmental factors, maternal epilepsy or antiepileptic treatment. Notwithstanding those potential risks, no sudden discontinuation in the antiepileptic therapy should be undertaken as this may lead to breakthrough seizures which could have serious consequences for both the mother and the fetus. - Risk associated with Depakine chrono	Fertility, pregnancy and breast-feeding Ask your doctor or pharmacist for advice before taking any medicine. You should not take this medicine if you are pregnant or if you are a woman of childbearing age unless specifically advised by your doctor. If you are a woman of childbearing age, you have to use effective contraception during treatment. Information for women who could become pregnant Unplanned pregnancy is not desirable in women receiving Depakine chrono. You should use an effective method of contraception and consult your doctor before planning pregnancy. Depakine chrono has no effect on the efficacy of oral contraceptive pills. It is important to discuss pregnancy and epilepsy with your doctor and your epilepsy specialist, if you have one. This is important because you and your doctor have to discuss the administration of Depakine chrono if you become pregnant. When planning pregnancy in case of the bipolar disorder discontinuation of preventative administration of Depakine chrono should be considered. Babies born to mothers taking Depakine chrono are more likely to have problems. With correct planning the chance of such problems can be reduced. Depakine chrono may increase risk of birth defect to the developing baby, such as spina bifida (condition where bones of the spine are not completely developed), injuries of skull bones, malformations of limbs, cardiovascular malformations and numerous physical abnormalities. <i>In utero</i> foetal abnormalities, however, can usually be detected in the first part of pregnancy by normal used screening tests. Risk of autistic disorders may be increased in children born to mothers treated with Depakine chrono during pregnancy. Blood clotting disorders and hypoglycaemia may develop in neonates born to mothers treated with Depakine chrono during pregnancy. Children born to mothers treated with Depakine chrono during pregnancy may have impaired development. If you are pregnant or think you might be pregnant and are taking or

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		In animals: teratogenic effects have been demonstrated in the mice, rats and rabbits. In humans: Available data suggest an increased incidence of minor or major malformations including, in particular, neural tube defects, craniofacial defects, malformation of the limbs, cardiovascular malformations and multiple anomalies involving various body systems in offspring born to mothers with epilepsy treated with valproate, when compared to the incidence for certain other antiepileptic drugs. Data suggest that antiepileptic polytherapy including valproate induces a higher teratogenic risk than monotherapy with valproate only. Data suggest an association between <i>in-utero</i> Depakine chrono exposure and a risk of developmental delay, particularly of verbal IQ, in children born to mothers suffering from epilepsy and treated with valproate. Developmental delay is frequently associated with malformations and/or dysmorphic features. However, it is difficult to establish causal relationship with possible confounding factors such as low maternal or paternal IQ, other genetic, social and environmental factors, and poor maternal seizure control during pregnancy. Autism spectrum disorders have also been reported in children exposed to valproate in utero. -In view of the above data Women of childbearing potential should be informed in detail of the risks and benefits of the use of valproate during pregnancy. Specialist advice is required and physicians are strongly encouraged to discuss reproductive issues with their patients, before Depakine chrono is prescribed for the first time or a woman already treated with Depakine chrono is planning a pregnancy If a woman plans a pregnancy, Depakine chrono therapy should be reassessed whatever the indication. In bipolar disorders indication, cessation of Depakine chrono prophylaxis should be considered. If, in any indication, further to a careful evaluation of the risks and benefits, Depakine chrono treatment is continued during the pregnancy, it is recommended to use Depakine chrono in divided doses over the day at the lowest effective dose. The use of a prolonged release formulation may be preferable to any other treatment form. In addition, if appropriate, folate supplementation should be started before pregnancy and at relevant dosage (5 mg daily) as it may minimize the risk of neural tube defects.	have been given Depakine chrono you should consult your doctor immediately. Your doctor may want to adapt your treatment and/or prescribe dietary supplements of folate. You must not stop taking Depakine chrono unless advised to do so by your doctor, as uncontrolled epilepsy is associated with severe risks to you and your developing baby. Information for women who are planning to get pregnant (see Information for women who could become pregnant) Unplanned pregnancy is not desirable in women receiving antiepileptic medicines. Consult your doctor before planning pregnancy in order to receive appropriate counselling and to allow your doctor to adapt your treatment and/or dosage and to adequately monitor your pregnancy. Tell your doctor as soon as you find out that you are pregnant. Information for women becoming pregnant during taking Depakine chrono (see Information for women who could become pregnant) If you become pregnant while taking Depakine chrono, you should consult your doctor immediately. As only very small amounts of Depakine chrono passes into the breast milk, they do not generally present any risk to the child and weaning is not usually necessary. However, you should discuss with your doctor whether you can breastfeed your baby.

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		During pregnancy, valproate therapy should not be discontinued without reassessment of the benefit/risk. Specialized prenatal monitoring should be instituted in order to detect the possible occurrence of neural tube defects or other malformations. - <i>Risk in the neonate:</i> Exceptional cases of hemorrhagic syndrome have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy. This hemorrhagic syndrome is related to hypofibrinogenemia. Afibrinogenemia has also been reported and may be fatal. These hypofibrinogenemia are possibly associated with decrease of coagulation factors. However, this syndrome must be distinguished from the decrease of the vitamin-K dependent factors induced by phenobarbital and enzymatic inducers. Therefore, platelet count, fibrinogen plasma level, coagulation tests and coagulation factors should be investigated in neonates.	
Spain	Depakine Crono 300 mg comprimidos recubiertos Depakine Crono 500 mg comprimidos recubiertos Depakine 200 mg comprimidos gastrorresistentes Depakine 500 mg comprimidos gastrorresistentes Depakine 200 mg/ml solución oral Depakine 100 mg/ml polvo y disolvente para solución inyectable	This medicine should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). Women of child-bearing potential must use effective contraception during treatment. During pregnancy, maternal tonic clonic seizures and status epilepticus with hypoxia carry a particular risk of death for mother and for the unborn child. Nevertheless, it considers that, in general, the risk of congenital malformations in the newborn child multiplies for a factor among 2 and 3 when the mother has been treated by an antiepileptic. The available data suggest a major incidence of major or minor malformations including faults of the neural tube (with an incidence of the 1 to 2 % for valproate), hipospadias, dismorfia facial, malformations of the extremities, cardiovascular malformations and multiple anomalies including several organs or systems, in born children of mothers treated with valproate, when the incidence is compared with other antiepileptic drugs. Data from a meta-analysis (including registries and cohort studies) show an incidence of congenital malformations in children born to epileptic women exposed to valproate monotherapy during pregnancy at 10.73%. (95% CI: 8.16 -13.29). Available data indicate dose-dependency of this effect. Data suggest an association between in-utero Depakine exposure and risk of developmental delay, particularly of verbal IQ, in children born	Pregnancy Speak to your doctor or pharmacist before taking any medication. You should not take this medication if you are pregnant or a woman of childbearing age, unless explicitly prescribed by your doctor. Women of childbearing age must use an effective contraception method while being treated. During pregnancy, convulsions and a possible lack of oxygen supply to the brain in epileptic mothers can be fatal for the mother and the foetus. It is known that epileptic women have a somewhat higher risk of giving birth to children with some malformation. The probability of malformations of the embryo, such as nervous and urinary system defects, skull, face, limbs and cardiovascular malformations, as well as malformations of other organs and systems increases when taking valproate, in comparison with other antiepileptic drugs. There is also a potential risk of mental retardation in children born to epileptic mothers treated with valproate, in particular regarding their verbal abilities. This mental retardation can be related to facial malformations and defects. However, there may also be other factors such as a low maternal intelligence quotient and other genetic, social and environmental factors, and as mentioned above, lack of control over maternal seizures during pregnancy.

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		of mothers suffering from epilepsy and treated with valproate. Developmental delay is frequently associated with malformations and/or dysmorphic facial. However, it is difficult to establish causal relationship with possible cofunding factors such as low maternal IQ, genetic, social, environmental factors and poor maternal control during pregnancy. Autism spectrum disorders have also been reported in children exposed to valproate in utero. Both valproate monotherapy and valproate polytherapy are associated with abnormal pregnancy outcome. Available data suggest that antiepileptic polytherapy including valproate is associated with a higher risk of abnormal pregnancy outcome than valproate monotherapy. In view of the above data the following recommendations should be taken into consideration: This medicine should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). This assessment is to be made before Depakine is prescribed for the first time, or when a woman of child bearing potential treated with Depakine plans a pregnancy. Women of child-bearing potential must use effective contraception during treatment. Women of childbearing potential should be informed of the risks and benefits of the use of valproate during pregnancy. If a woman plans a pregnancy or becomes pregnant, Depakine therapy should be reassessed whatever the indication: <i>-In bipolar disorders indication, cessation of Depakine therapy should be considered. – sentence not stated in the other presentations: <u>Depakine 200 mg & 500 mg comprimidos gastrorresistentestes, Depakine 200 mg/ml oral solution and Depakine 100 mg/ml IV.</u></i> <i>-In epilepsy, valproate therapy should not be discontinued without reassessment of the benefit/risk. If further to a careful evaluation of the risks and benefits, Depakine treatment is to be continued during the pregnancy and as malformations are likely to occur, especially neural tube defects, due to peak plasma concentrations, women intending to become pregnant should take the minimum effective daily dose in several administrations spread over the day or else consider using extended-release formulations, particularly between Days 20 and 40 of pregnancy. The incidence of tube neural defects increase with increases with the high doses, particularly over 1000 mg/day. The</i>	Some cases of autistic disorders in children born to mothers treated with valproate during pregnancy have been reported. Likewise, data suggest that the risk of congenital malformations is greater when using a therapy combined with other anticonvulsants, than when using valproic acid alone. In addition, it is likely that some of these defects, especially those appearing in the nervous system of the embryo, are mainly produced when higher doses of this drug are used in one take during the day. Therefore, if treatment with sodium valproate in a woman wishing to become pregnant or during pregnancy is considered essential, a concomitant treatment with other antiepileptic drugs should be avoided whenever possible and it should be kept to the minimum effective dose. In addition, your doctor may prescribe multiple doses throughout the day instead of a single one <u>or use some of the prolonged release formulation (statement added in Depakine 200 mg & 500 mg comprimidos gastrorresistentestes, Depakine 200 mg/ml).</u> Your doctor can also recommend running some tests to monitor this. Some foetal malformations, such as nervous system defects of the embryo, may be detected in the first stage of pregnancy using appropriate tests (i.e., ultrasound, certain blood tests). Clotting problems may also occur in newborns whose mothers took Depakine during pregnancy due to partial or total lack of any of the substances needed for blood clotting. In the latter case, the problem can be fatal, so the newborn should undergo specific coagulation analyses and tests. There may also be hypoglycaemia in newborns whose mothers who took Depakine during pregnancy. Cases of hypothyroidism in newborns whose mothers who took valproate during pregnancy have been reported. • <u>Information for women who may become pregnant:</u> If you are a woman of childbearing age your doctor will inform you thoroughly of the risks and benefits of taking valproate during pregnancy. Before you are prescribed the drug for the first time or if you are a woman being treated with Depakine who is planning to become pregnant, you must receive advice from a specialist and be informed about the different risks concerning its use during pregnancy. <u>Depakine 100 mg/ml IV: sentence slightly modified: "It is necessary to receive advice from a specialist and be informed about the different risks concerning its use during pregnancy or if you are planning a</u>

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		plasma concentrations must be monitored regularly, as during pregnancy marked changes occur in plasma concentrations even if the dose is not modified. -In addition, If it is considered appropriate when a woman is planning to be pregnant, the administration of folate supplements with 5 mg daily, as this minimizes the risk of neural tube defects. - However, specialized prenatal monitoring should be instituted in pregnant woman in treatment with valproate, for early detection of the appearance of fetal damage, including neural tube anomalies or other malformations (p.e. ultrasound and determination of alpha-fetoprotein). During pregnancy, the antiepileptic therapy with valproate must not be discontinued suddenly without medical authorization, as a sudden withdrawal of therapy or a non-monitored dose reduction could trigger seizures with serious consequences for both the mother and the fetus. Also symptoms of withdrawal have been observed in neonates when the mother has been treated with valproic. Cases of hypoglycaemia have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during the third trimester of the pregnancy. Exceptional cases of bleeding syndrome have been reported in neonates of mothers taking sodium valproate during pregnancy. thrombocytopenia, hypofibrinogenemia and/or to decrease in other coagulation factors afibrinogenemia has also been reported and may be fatal.. However, this syndrome must be distinguished from the reduction of coagulation factors dependent on vitamin K caused by phenobarbital or other enzyme inducers. Consequently, in neonates platelet count, fibrinogen plasma concentration, coagulation tests and coagulation factors must be measured. Cases of hypothyroidism have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy	<u>pregnancy."</u> For women receiving antiepileptic treatment, an unplanned pregnancy is not advisable. These women must use an effective contraceptive method and see their doctor before planning a pregnancy. Depakine does not alter the effectiveness of oral contraceptives. If you become pregnant, tell your doctor as soon as you become aware of this. • <u>Information for women planning to become pregnant (see also the information section for women who may become pregnant):</u> If you are thinking about becoming pregnant, you must discuss your treatment with your doctor. Your doctor may want to adjust your treatment and/or prescribe daily folate supplements. You should not take Depakine unless your doctor agrees to it, since epilepsy can get out of control and entail serious risks for you and the foetus. An unplanned pregnancy is not advisable for women who are being treated with antiepileptic drugs. In order to receive adequate advice, see your doctor before planning a pregnancy. This will allow your doctor to adjust your treatment and/or dose and properly monitor your pregnancy. If you become pregnant, tell your doctor as soon as you become aware of this. • <u>Information for women who have become pregnant while being treated with Depakine (see also the information section for women who are planning and/or may become pregnant):</u> If you become pregnant while you are being treated with Depakine, inform your doctor immediately.
	Depamide 300 mg comprimidos gastrorresistentes	Pregnancy This medicine should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). Women of child-bearing potential must use effective contraception during treatment. A large proportion of valpromide is transformed into valproate. Thus, the same precautions should be taken into consideration as those for	Pregnancy Speak to your doctor or pharmacist before taking any medication. You should not take this medication if you are pregnant or a woman of childbearing age, unless explicitly prescribed by your doctor. Women of childbearing age must use an effective contraception method while being treated. Depamide is transformed into the liver in a large proportion of

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		valproate. During pregnancy, maternal tonic clonic seizures and status epilepticus with hypoxia carry a particular risk of death for mother and for the unborn child. Nevertheless, it considers that, in general, the risk of congenital malformations in the newborn child multiplies for a factor among 2 and 3 when the mother has been treated by an antiepileptic. The available data suggest a major incidence of major or minor malformations including faults of the neural tube (with an incidence of the 1 to 2 % for valproate), hipospadias, dismorphia facial, malformations of the extremities, cardiovascular malformations and multiple anomalies including several organs or systems, in born children of mothers treated with valproate, when the incidence is compared with other antiepileptic drugs. Data from a meta-analysis (including registries and cohort studies) show an incidence of congenital malformations in children born to epileptic women exposed to valproate monotherapy during pregnancy at 10.73%. (95% CI: 8.16 -13.29). Available data indicate dose-dependency of this effect. Data suggest an association between in-utero Depamide exposure and risk of developmental delay, particularly of verbal IQ, in children born of mothers suffering from epilepsy and treated with valproate. Developmental delay is frequently associated with malformations and/or dysmorphic facial. However, it is difficult to establish causal relationship with possible cofounding factors such as low maternal IQ, genetic, social, environmental factors and poor maternal control during pregnancy. Autism spectrum disorders have also been reported in children exposed to valproate in utero. Both valproate monotherapy and valproate polytherapy are associated with abnormal pregnancy outcome. Available data suggest that antiepileptic polytherapy including valproate is associated with a higher risk of abnormal pregnancy outcome than valproate monotherapy. In view of the above data the following recommendations should be taken into consideration: This medicine should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). This assessment is to be made before Depamide is prescribed for the first	valproate which increase the risk of malformations in the foetus. Thus, the same precautions should be taken into consideration as those for valproate: During pregnancy, convulsions and a possible lack of oxygen supply to the brain in epileptic mothers can be fatal for the mother and the foetus. It is known that epileptic women have a somewhat higher risk of giving birth to children with some malformation. The probability of malformations of the embryo, such as nervous and urinary system defects, skull, face, limbs and cardiovascular malformations, as well as malformations of other organs and systems increases when taking valproate, in comparison with other antiepileptic drugs. There is also a potential risk of mental retardation in children born to epileptic mothers treated with valproate, in particular regarding their verbal abilities. This mental retardation can be related to facial malformations and defects. However, there may also be other factors such as a low maternal intelligence quotient and other genetic, social and environmental factors, and as mentioned above, lack of control over maternal seizures during pregnancy. Some cases of autistic disorders in children born to mothers treated with valproate during pregnancy have been reported. Likewise, data suggest that the risk of congenital malformations is greater when using a therapy combined with other anticonvulsants, than when using valproic acid alone. In addition, it is likely that some of these defects, especially those appearing in the nervous system of the embryo, are mainly produced when higher doses of this drug are used in one take during the day. Therefore, if treatment with sodium valproate in a woman wishing to become pregnant or during pregnancy is considered essential, a concomitant treatment with other antiepileptic drugs should be avoided whenever possible and it should be kept to the minimum effective dose. In addition, your doctor may prescribe multiple doses throughout the day instead of a single one. Your doctor can also recommend running some tests to monitor this. Some foetal malformations, such as nervous system defects of the embryo, may be detected in the first stage of pregnancy using appropriate tests (i.e., ultrasound, certain blood tests). Clotting problems may also occur in newborns whose mothers took Depamide during pregnancy due to partial or total lack of any of the

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		time, or when a woman of child bearing potential treated with Depamide plans a pregnancy. Women of child-bearing potential must use effective contraception during treatment. Women of childbearing potential should be informed of the risks and benefits of the use of valproate during pregnancy. If a woman plans a pregnancy or becomes pregnant, Depamide therapy should be reassessed whatever the indication: - In bipolar disorders indication, cessation of Depamide therapy should be considered. - In epilepsy, valproate therapy should not be discontinued without reassessment of the benefit/risk. If further to a careful evaluation of the risks and benefits, Depamide treatment is to be continued during the pregnancy and as malformations are likely to occur, especially neural tube defects, due to peak plasma concentrations, women intending to become pregnant should take the minimum effective daily dose in several administrations spread over the day or else consider using extended-release formulations, particularly between Days 20 and 40 of pregnancy. The incidence of tube neural defects increase with increases with the high doses, particularly over 1000 mg/day. The plasma concentrations must be monitored regularly, as during pregnancy marked changes occur in plasma concentrations even if the dose is not modified. - In addition, If it is considered appropriate when a woman is planning to be pregnant, the administration of folate supplements with 5 mg daily, as this minimizes the risk of neural tube defects. - However, specialized prenatal monitoring should be instituted in pregnant woman in threatment with valproate, for early detection of the appearance of fetal damage, including neural tube anomalies or other malformations (p.e. ultrasound and determination of alpha-fetoprotein). During pregnancy, the antiepileptic therapy with valproate must not be discontinued suddenly without medical authorization, as a sudden withdrawal of therapy or a non-monitored dose reduction could trigger seizures with serious consequences for both the mother and the fetus. Also symptoms of withdrawal have been observed in neonates when the mother has been treated with valproic. Cases of hypoglycaemia have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during the third trimester of the pregnancy.	substances needed for blood clotting. In the latter case, the problem can be fatal, so the newborn should undergo specific coagulation analyses and tests. There may also be hypoglycaemia in newborns whose mothers who took Depamide during pregnancy. Cases of hypothyroidism in newborns whose mothers who took valproate during pregnancy have been reported. * <u>Information for women who may become pregnant</u>: If you are a woman of childbearing age your doctor will inform you thoroughly of the risks and benefits of taking valproate during pregnancy. Before you are prescribed the drug for the first time or if you are a woman being treated with Depamide who is planning to become pregnant, you must receive advice from a specialist and be informed about the different risks concerning its use during pregnancy. For women receiving antiepileptic treatment, an unplanned pregnancy is not advisable. These women must use an effective contraceptive method and see their doctor before planning a pregnancy. Depamide does not alter the effectiveness of oral contraceptives. If you become pregnant, tell your doctor as soon as you become aware of this. * <u>Information for women planning to become pregnant (see also the information section for women who may become pregnant)</u>: If you are thinking about becoming pregnant, you must discuss your treatment with your doctor. Your doctor may want to adjust your treatment and/or prescribe daily folate supplements. You should not take Depamide unless your doctor agrees to it, since epilepsy can get out of control and entail serious risks for you and the foetus. An unplanned pregnancy is not advisable for women who are being treated with antiepileptic drugs. In order to receive adequate advice, see your doctor before planning a pregnancy. This will allow your doctor to adjust your treatment and/or dose and properly monitor your pregnancy. If you become pregnant, tell your doctor as soon as you become aware of this.

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		Exceptional cases of bleeding syndrome have been reported in neonates of mothers taking sodium valproate during pregnancy. thrombocytopenia, hypofibrinogenemia and/or to decrease in other coagulation factors afibrinogenemia has also been reported and may be fatal.. However, this syndrome must be distinguished from the reduction of coagulation factors dependent on vitamin K caused by phenobarbital or other enzyme inducers. Consequently, in neonates platelet count, fibrinogen plasma concentration, coagulation tests and coagulation factors must be measured. Cases of hypothyroidism have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy	* <u>Information for women who have become pregnant while being treated with Depamide (see also the information section for women who are planning and/or may become pregnant):</u> If you become pregnant while you are being treated with Depamide, inform your doctor immediately.
Sweden	Ergenyl Retard 300 mg, 500 mg depot tablets Ergenyl Retard 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg prolonged-release granules, sachet Ergenyl 100 mg, 300 mg, 500 mg gastro-resistant tablets Ergenyl 200 mg/ml oral drops, solution Ergenyl 60 mg/ml oral solution	Pregnancy: Epidemiological data seems to indicate that treatment of epilepsy with valproate during the first trimester leads to a higher risk of malformations than with certain other antiepileptics. Moreover combination treatment seems to increase the risk of malformations further compared to monotherapy. Valproate should only be prescribed to women of child bearing potential after specialist advice. The benefits of the treatment should be weighed against the risks to the fetus. Risk associated with antiepileptic treatment during pregnancy: Children of mothers receiving antiepileptic treatment during pregnancy, run a 2 to 3 times higher risk of being born with malformations compared to the rate reported in the general population. Developmental delay has been reported in certain studies in an increased number of children born to mothers with epileptic treatment during pregnancy. It is difficult to differentiate what may be due to antiepileptic treatment or to other disease related factors. If control of the seizures is deteriorated or ceases this may constitute a significant risk to both mother and fetus. When antiepileptics are prescribed during pregnancy, this should be taken into consideration. Risk associated with sodium valproate during pregnancy: Animal studies have shown reproductive toxicological effects (see section 5.3). In humans an increased incidence of malformations including neural tube defects, craniofacial defects, hypospadias, malformation of the limbs, cardiovascular malformations and multiple anomalies involving various body systems has been reported in offspring born to mothers	Consult your doctor if you are pregnant or plan a pregnancy. Use of Ergenyl Retard increases the risk of foetal injury. This risk increases if several antiepileptics are used simultaneously. Certain data indicates that antiepileptic treatment with sodium valproate during the first three months of the pregnancy leads to a higher risk of malformations compared to other antiepileptics. It is important that you discuss pregnancy and epilepsy with your doctor, so you know if you should continue with the treatment with Ergenyl Retard in case of a pregnancy. Babies born to mothers who are taking Ergenyl Retard during the pregnancy are more likely to have problems compared to other children. These children may also have impaired development or autistic disorders. With a proper planning the risk of these happening can be reduced. Extremely unusual cases of problems with the blood coagulation have been reported in new-born babies born to mothers treated with valproate during the pregnancy. Also hypoglycaemia (low blood sugar) and hypothyroidism (underactive thyroid gland, which can cause tiredness or weight gain) may occur in the new-born child. Therefore, do not use Ergenyl Retard if you are pregnant or a woman of child-bearing age unless the doctor has prescribed otherwise. If you are a woman of child-bearing age, you must use effective contraception during treatment.
Sweden	Ergenyl powder and solvent for solution for injection		No PL

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		treated with valproate. Data from a meta-analysis (including registries and cohort studies) has shown an incidence of congenital malformations in children born to epileptic women exposed to valproate monotherapy during pregnancy at 10.73%. (95% CI: 8.16 - 13.29). Available data indicate dose-dependency of this effect. Some data have suggested an association between in-utero valproate exposure and the risk of developmental delay (frequently associated with craniofacial abnormalities), particularly of verbal IQ. It is difficult to differentiate what is caused by the antiepileptic treatment or by other disease related factors. Autism spectrum disorders (ASD) have been reported in children exposed to valproate in utero. Risk in the neonate Exceptional cases of haemorrhagic syndrome have been reported in neonates whose mothers have taken sodium valproate during pregnancy. The condition has been associated with thrombocytopenia, low levels of fibrinogen and/or a decrease in other coagulation factors. Afibrinogenemia has been reported and may be fatal. This syndrome has to be distinguished from the decrease of the vitamin-K dependent coagulation factors induced by phenobarbital and other enzymatic inducers. Therefore, in neonates, adequate sampling regarding the hemostasis function should be considered (platelet count, P-fibrinogen, PK-INR, APTT), especially when symptoms of bleeding occur. Cases of hypoglycaemia have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during the third trimester of the pregnancy. Cases of hypothyroidism have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy. Treatment in women of childbearing potential Both monotherapy and combination treatment with valproate are associated with a higher risk for malformations or developmental delay in children. Ergenyl Retard should not be used during pregnancy or by women of child bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situations, where other treatments are ineffective or not tolerated). This assessment is to be made before the drug is prescribed for the first time, or when a woman of child bearing potential have to use effective contraception during treatment. Women of childbearing potential should be informed of the risks and benefits of the use of valproate during pregnancy.	

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		If a woman plans a pregnancy or becomes pregnant, Ergenyl Retard therapy should be reassessed whatever the indication. • In bipolar disorders indication, cessation of the therapy should be considered. • In epilepsy, valproate therapy should not be discontinued without reassessment of the benefit/risk • If further to a careful evaluation of the risks and benefits, treatment is to be continued during the pregnancy, it is recommended to use monotherapy at the lowest effective dose. The dose should be in divided doses over the day. The use of a prolonged release formulation may be preferable to any other treatment form. • If a pregnancy is planned, folate supplementation may be of value and should then be given before pregnancy and during the first trimester. • During pregnancy specialized prenatal monitoring should be instituted in order to detect the possible occurrence of neural tube defects or other malformations.	
United Kingdom	Depakote 250 mg	Adequate counselling should be made available to all women with bipolar disorder of childbearing potential regarding the risks associated with pregnancy because of the potential teratogenic risk to the foetus (see also section 4.6.1). Women who are taking Depakote and who may become pregnant should receive specialist psychiatric advice and the benefits of its use should be weighed against the risks. When Depakote treatment is deemed necessary, precautions to minimize the potential teratogenic risk should be followed. (See also section 4.6.1 paragraph entitled "In view of the above") In offspring born to mothers with epilepsy receiving any antiepileptic treatment, the overall rate of malformations has been demonstrated to be higher than the rate (approximately 3 %) reported in the general population. An increased number of children with malformations have been reported in cases of multiple drug therapy. Malformations most frequently encountered are cleft lip and cardio-vascular malformations. 4.6.1 Pregnancy	Pregnancy and breast-feeding You should not take this medicine if you are pregnant or a woman of child-bearing age unless explicitly advised by your doctor. Ask your doctor or pharmacist for advice before taking any medicine if you are pregnant or breast-feeding. Women who could become pregnant Before you start taking Depakote, your doctor should discuss with you the possible problems when it is taken in pregnancy. • Unplanned pregnancy is not desirable in women taking Depakote • You should use an effective method of contraception and talk to your doctor before planning pregnancy. Depakote has no effect on how well the oral contraceptive pill works. Well before you become pregnant it is important to discuss pregnancy with your doctor and, if you have one, your specialist. This is to make sure that you and your doctor agree that you should have Depakote if you become pregnant. Women taking Depakote during pregnancy have a higher risk than other women of having a child with an abnormality. The chance of abnormalities is increased if you are also taking other medicines for epilepsy at the same time. These abnormalities include: • Head and face deformities including cleft palate (a gap or depression in the lip)
	Depakote 500 mg		

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		- Risk associated with bipolar therapy This drug should be withdrawn under specialist supervision. - Risk associated with valproate In animals: teratogenic effects have been demonstrated in the mouse, rat and rabbit. There is animal experimental evidence that high plasma peak levels and the size of an individual dose are associated with neural tube defects. In humans: Available data suggest an increased incidence of minor or major malformations including neural tube defects, cranio-facial defects, malformations of the limbs, cardiovascular malformations, hypospadias and multiple anomalies involving various body systems in offspring born to mothers treated with valproate. The data suggest that the use of valproate is associated with the greater risk of certain types of these malformations (in particular neural tube defects) than some other anti-epileptic drugs. Data from a meta-analysis (including registries and cohort studies) has shown an incidence of congenital malformations in children born to epileptic women exposed to valproate monotherapy during pregnancy at 10.73% (95% CI: 8.16 – 13.29). Available data indicate dose dependency of this effect. Data have suggested an association between in-utero exposure to valproate and the risk of developmental delay (frequently associated with dysmorphic features), particularly of verbal IQ. However, the interpretation of the observed findings in offspring born to mothers with epilepsy treated with valproate remains uncertain, in the view of possible confounding factors such as low maternal IQ, genetic, social, environmental factors and poor maternal seizure control during pregnancy. Both valproate monotherapy and valproate as part of polytherapy are associated with abnormal pregnancy outcome. Available data suggest that antiepileptic polytherapy including valproate is associated with a higher risk of abnormal pregnancy outcome than valproate monotherapy. Autism spectrum disorders have also been reported in children exposed to valproate in utero. - In view of the above data The following recommendations should be taken into consideration: This medicine should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). This	• Deformities of the bones, including hip dislocation • Malformations of the arms and legs • Deformities of the tube from the bladder to the penis, where the opening is formed in a different place • Heart and blood vessel malformations with heart defects • Defects of the lining of the spinal cord • An abnormality of the spinal cord called ‘Spina bifida’ • Malformations of the urethra Women who take Depakote during pregnancy may be more likely to have a baby with spina bifida. Taking folic acid 5mg each day as soon as you stop contraception may lower the risk of having a baby with spina bifida. There is also an increased risk of other birth defects. These other defects can usually be detected in the first 3 months of the pregnancy using routine antenatal screening blood tests and ultrasound scans. Pregnant mothers who take Depakote may have babies with: • blood clotting problems (such as blood not clotting or not clotting very well). This may appear as bruising or bleeding which takes a long time to stop. • Hypoglycaemia (low blood sugar) • Hypothyroidism (underactive thyroid gland, which can cause tiredness or weight gain). Some babies born to mothers who took Depakote during pregnancy may develop less quickly than normal or have autistic disorders. These children may require additional educational support. Talk to your doctor before you stop taking Depakote if you want to become pregnant. Do not stop taking Depakote suddenly, as it is likely that your illness will come back. Women who are planning to get Pregnant If you become pregnant, think you may be pregnant or plan to become pregnant while taking Depakote, you must tell your doctor straight away. • Your doctor will give you appropriate counselling and will suggest changes to your treatment or dose • He or she will also want to check your progress while you are pregnant It is very important that you discuss your treatment with your doctor well before you become pregnant.

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		assessment is to be made before Depakote is prescribed for the first time, or when a woman of child bearing potential treated with Depakote plans a pregnancy. Women of child-bearing potential must use effective contraception during treatment. Women of child-bearing potential should be informed of the risks and benefits of the use of Depakote during pregnancy. If a woman plans a pregnancy or becomes pregnant, Depakote therapy should be reassessed whatever the indication: • In bipolar disorders indication, cessation of Depakote treatment should be considered. • In addition, if appropriate, folate supplementation should be started before pregnancy at relevant dosage (5mg daily) as it may minimise the risk of neural tube defects. • Specialised prenatal monitoring should be instituted in order to detect the possible occurrence of neural tube defects or other malformations. Dosage should be reviewed before conception and the lowest effective dose used, in divided doses, as abnormal pregnancy outcome tends to be associated with higher total daily dosage and with the size of an individual dose. The incidence of neural tube defects rises with increasing dosage, particularly above 1000mg daily. The administration in several divided doses over the day is preferable in order to avoid high peak plasma levels. Pregnancies should be carefully screened by ultrasound, and other techniques if appropriate (see Section 4.4 Special Warnings and Precautions for Use). - Risk in the neonate Very rare cases of haemorrhagic syndrome have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy. This haemorrhagic syndrome is related to thrombocytopenia, hypofibrinogenemia and/or to decreases in other coagulation factors; afibrinogenemia has also been reported and may be fatal. However, this syndrome has to be distinguished from the decrease of the vitamin-K factors induced by phenobarbital and other enzyme inducing drugs. Therefore, platelet count, fibrinogen plasma level, coagulation tests and coagulation factors should be investigated in neonates. Cases of hypoglycaemia have been reported in neonates, whose mothers have taken valproate during the third trimester of the pregnancy.	

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		Cases of hypothyroidism have been reported in neonates whose mothers have taken valproate during pregnancy.	
	Epilim Syrup	Women of childbearing potential should not be started on Epilim without specialist neurological advice. Adequate counselling should be made available to all women with epilepsy of childbearing potential regarding the risks associated with pregnancy because of the potential teratogenic risk to the foetus (See also section 4.6.1). Women who are taking Epilim and who may become pregnant should receive specialist neurological advice and the benefits of its use should be weighed against the risks. Epilim is the antiepileptic of choice in patients with certain types of epilepsy such as generalised epilepsy ± myoclonus/photosensitivity. For partial epilepsy, Epilim should be used only in patients resistant to other treatment. If pregnancy is planned, consideration should be given to cessation of Epilim treatment, if appropriate. When Epilim treatment is deemed necessary, precautions to minimize the potential teratogenic risk should be followed. (See also section 4.6.1 paragraph entitled “In view of the above”) 4.6.1 Pregnancy - Risk associated with epilepsy and antiepileptics In offspring born to mothers with epilepsy receiving any anti-epileptic treatment, the overall rate of malformations has been demonstrated to be higher than the rate (approximately 3 %) reported in the general population. An increased number of children with malformations have been reported in cases of multiple drug therapy. Malformations most frequently encountered are cleft lip and cardio-vascular malformations. No sudden discontinuation in the anti-epileptic therapy should be undertaken as this may lead to breakthrough seizures which could have serious consequences for both the mother and the foetus. Antiepileptic drugs should be withdrawn under specialist supervision. - Risk associated with seizures During pregnancy, maternal tonic clonic seizures and status epilepticus with hypoxia carry a particular risk of death for mother and the unborn child. - Risk associated with valproate In animals: teratogenic effects have been demonstrated in the mouse, rat and rabbit. There is animal experimental evidence that high plasma peak levels	Pregnancy and breast-feeding Women who could become pregnant You should not take this medicine if you are pregnant or a women of child-bearing age unless explicitly advised by your doctor. Before you start taking Epilim Chronosphere, your doctor should discuss with you the possible problems when it is taken in pregnancy. • Unplanned pregnancy is not desirable in women taking Epilim Chronosphere • You should use an effective method of contraception and talk to your doctor before planning pregnancy. Epilim Chronosphere has no effect on how well the oral contraceptive pill works. Well before you become pregnant it is important to discuss pregnancy and epilepsy with your doctor and, if you have one, your epilepsy specialist. This is to make sure that you and your doctor agree that you should have Epilim if you become pregnant. Women taking Epilim during pregnancy have a higher risk than other women of having a child with an abnormality. The chance of abnormalities is increased if you are also taking other medicines for epilepsy at the same time. These abnormalities include: • Head and face deformities including cleft palate (a gap or depression in the lip) • Deformities of the bones, including hip dislocation • Malformations of the arms and legs • Deformities of the tube from the bladder to the penis, where the opening is formed in a different place • Heart and blood vessel malformations, including heart defects • Defects of the lining of the spinal cord • An abnormality of the spinal cord called ‘Spina bifi da’ • Malformations of the urethra Women who take Epilim Chronosphere during pregnancy may be more likely to have a baby with spina bifi da. Taking folic acid 5mg each day as soon as you stop contraception may lower the risk of having a baby with spina bifida. There is also an increased risk of other birth defects. These other defects can usually be detected in the first 3 months of the pregnancy using routine antenatal screening blood tests and ultrasound scans. Pregnant mothers who take Epilim Chronosphere may have babies with: • blood clotting problems (such as blood not clotting or not clotting
	Epilim Liquid		
	Epilim Chrono 200 mg		
	Epilim Chrono 300 mg		
	Epilim Chrono 500 mg		
	Epilim Gastro-resistant 200 mg		
	Epilim Gastro-resistant 500 mg		
	Epilim Crushable		
	Epilim Injection		
	Epilim Chronosphere 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg 1000 mg		
	Sodium Valproate 200mg/5ml Liquid		
	Sodium Valproate 200 mg Gastro-resistant Tablets		
	Sodium Valproate 500mg Gastro-resistant Tablets		

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		and the size of an individual dose are associated with neural tube defects. In humans: Available data suggest an increased incidence of minor or major malformations including neural tube defects, cranio-facial defects, malformations of the limbs, cardiovascular malformations, hypospadias and multiple anomalies involving various body systems in offspring born to mothers treated with valproate. The data suggest that the use of valproate is associated with a greater risk of certain types of these malformations (in particular neural tube defects) than some other anti-epileptic drugs. Data from a meta-analysis (including registries and cohort studies) has shown an incidence of congenital malformations in children born to epileptic women exposed to valproate monotherapy during pregnancy at 10.73% (95% CI: 8.16 – 13.29). Available data indicate dose dependency of this effect. Data have suggested an association between in-utero exposure to valproate and the risk of developmental delay (frequently associated with dysmorphic features), particularly of verbal IQ. However, the interpretation of the observed findings in offspring born to mothers with epilepsy treated with sodium valproate remains uncertain, in the view of the possible confounding factors such as low maternal IQ, genetic, social, environmental factors and poor maternal seizure control during pregnancy. Both valproate monotherapy and valproate as part of polytherapy are associated with abnormal pregnancy outcome. Available data suggest that antiepileptic polytherapy including valproate is associated with a higher risk of abnormal pregnancy outcome than valproate monotherapy. Autism spectrum disorders have also been reported in children exposed to valproate in utero. - In view of the above data The following recommendations should be taken into consideration: This medicine should not be used during pregnancy and in women of child-bearing potential unless clearly necessary (i.e. in situations where other treatments are ineffective or not tolerated). This assessment is to be made before Epilim is prescribed for the first time, or when a woman of child bearing potential treated with Epilim plans a pregnancy. Women of child-bearing potential must use effective contraception during treatment. Women of child-bearing potential should be informed of the risks and benefits of the use of Epilim during pregnancy.	very well). This may appear as bruising or bleeding which takes a long time to stop. • Hypoglycaemia (low blood sugar) • Hypothyroidism (underactive thyroid gland, which can cause tiredness or weight gain). Some babies born to mothers who took Epilim Chronosphere during pregnancy may develop less quickly than normal or have autistic disorders. These children may require additional educational support. Talk to your doctor before you stop taking Epilim Chronosphere if you want to become pregnant. Do not stop taking Epilim Chronosphere suddenly, as it is likely that your fits will come back. Women who are planning to get Pregnant If you become pregnant, think you may be pregnant or plan to become pregnant while taking Epilim Chronosphere, you must tell your doctor straight away. • Your doctor will give you appropriate counselling and will suggest changes to your treatment or dose • He or she will also want to check your progress while you are pregnant It is very important that you discuss your treatment with your doctor well before you become pregnant.

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		If a woman plans a pregnancy or becomes pregnant, Epilim therapy should be reassessed whatever the indication: • In epilepsy, valproate therapy should not be discontinued without reassessment of the benefit/risk. If further to a careful evaluation of the risks and benefits, Epilim treatment is to be continued during pregnancy, it is recommended to use Epilim in divided doses over the day at the lowest effective dose. The use of a prolonged release formulation may be preferable to any other treatment form. • In addition, if appropriate, folate supplementation should be started before pregnancy at relevant dosage (5mg daily) as it may minimise the risk of neural tube defects. • Specialised prenatal monitoring should be instituted in order to detect the possible occurrence of neural tube defects or other malformations. The available evidence suggests that anticonvulsant monotherapy is preferred. Dosage should be reviewed before conception and the lowest effective dose used, in divided doses, as abnormal pregnancy outcome tends to be associated with higher total daily dosage and with the size of an individual dose. The incidence of neural tube defects rises with increasing dosage, particularly above 1000mg daily. The administration in several divided doses over the day and the use of a prolonged release formulation is preferable in order to avoid high peak plasma levels. Pregnancies should be carefully screened by ultrasound, and other techniques if appropriate (see Section 4.4 Special Warnings and Precautions for use). - Risk in the neonate Very rare cases of haemorrhagic syndrome have been reported in neonates whose mothers have taken Epilim during pregnancy. This haemorrhagic syndrome is related to thrombocytopenia, hypofibrinogenemia and/or to decreases in other coagulation factors; afibrinogenemia has also been reported and may be fatal. However, this syndrome has to be distinguished from the decrease of the vitamin-K factors induced by phenobarbital and other anti-epileptic enzyme inducing drugs. Therefore, platelet count, fibrinogen plasma level, coagulation tests and coagulation factors should be investigated in neonates. Cases of hypoglycaemia have been reported in neonates, whose mothers have taken valproate during the third trimester of the pregnancy. Cases of hypothyroidism have been reported in neonates whose	

Country	Product name	Pregnancy (SmPC) – section 4.6	Pregnancy (PL) – section 2
		mothers have taken valproate during pregnancy.	

PIECE JOINTE N°6 : DOSSIER EFEMERIS

Evaluation chez la Femme Enceinte des MEdicaments et de leurs RISques

EFEMERIS

Dossier scientifique

IDENTITÉ DU COORDONNATEUR

Dr Christine DAMASE-MICHEL

MCU/PH

Service de Pharmacologie, Faculté de Médecine

Université de Toulouse III, CHU de Toulouse

37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse

christine.damase-michel@univ-tlse3.fr

05 61 14 59 04

05 61 14 59 62 (secrétariat)

MEMBRES DE L'EQUIPE

Dr Isabelle LACROIX, Praticien Hospitalier Pharmacologie

* Mme Caroline HURAUT-DELARUE, biostatisticien

* Mme AnnaBelle BEAU, biostatisticien

Mme Ghyslaine PORTOLAN, Technicien de Recherche

Dr Agnès SOMMET, Méthodologiste

Pr Jean-Louis MONTASTRUC, PU-PH Pharmacologie

* Rémunérées sur le budget d'EFEMERIS

INTITULE DE LA BASE :

EFEMERIS : Evaluation chez la Femme Enceinte des MEdicaments et de leurs RISques

DATE DE CREATION DE LA BASE

Juillet 2004

TAILLE DE LA BASE DE DONNEES

Plus de 90 000 paires « femme et issue de grossesse »

LOCALISATION DE LA BASE

Pharmacologie

Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse

SOMMAIRE

1	RESUME DU PROJET	3
2	CONTEXTE ET ENJEUX	4
3	OBJECTIF	6
4	DESCRIPTION D'EFEMERIS	6
4.1	LE CROISEMENT DE 4 SOURCES DE DONNEES	6
4.2	POPULATION CIBLE : TOUTES LES GROSSESSES DE HAUTE-GARONNE	8
4.3	CRITERES DE SELECTION	8
4.4	PLUSIEURS INTERVENANTS AUX ROLES CONVERGENTS	9
4.5	DONNEES RECUEILLIES	9
4.6	SECURITE DES DONNEES	11
4.7	FORCES D'EFEMERIS	12
4.8	ASPECTS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES	13
5	QUELQUES RESULTATS DESCRIPTIFS	13
5.1	CARACTERISTIQUES DES FEMMES ET DE LEUR GROSSESSE	13
5.2	CARACTERISTIQUES DES ENFANTS NES VIVANTS	13
5.3	CARACTERISTIQUES DES INTERRUPTIONS DE GROSSESSE	14
5.4	PRESCRIPTIONS MEDICAMENTEUSES	14
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	16

1 Résumé du projet

La prise de médicaments pendant la grossesse peut conduire à la survenue de malformations ou pathologies néonatales. La *thalidomide* ou le *diéthylstilbestrol* (Distilbène^o) sont des exemples marquants. De nombreux médicaments restent insuffisamment évalués dans ce domaine et les médecins se trouvent trop souvent démunis d'informations pertinentes lors de prescription de médicaments chez les femmes enceintes.

Pour pallier ce manque, nous avons mis en place, depuis 2004, une base de données, EFEMERIS, enregistrant les médicaments délivrés aux femmes pendant leur grossesse en Haute-Garonne (données de la CPAM), le devenir de ces grossesses et l'état de santé des nouveau-nés (données PMI, Centre de Diagnostic anténatal et PMSI).

Le nombre de femmes incluses dans cette base de données (> 90 000 à ce jour) nous a permis d'étudier les risques liés à la prise de certains médicaments encore non évalués chez les femmes enceintes (par exemple *phloroglucinol*, *vaccin de la grippe H1N1*, *oseltamivir*...). Chaque année, environ 10 000 femmes enceintes rejoignent la cohorte. Le recueil et la gestion des données les concernant nécessitent une organisation rigoureuse et mobilisent plusieurs intervenants.

La poursuite de ces inclusions est nécessaire pour étudier des médicaments moins souvent prescrits mais qui suscitent des interrogations. Par exemple, si on considère que le risque relatif d'anomalie cardiaque après exposition in utero à la paroxétine est multiplié par 1,5, il faudra 1000 femmes exposées à la paroxétine pour observer 5 cas supplémentaires. En décembre 2013, 0,3% des femmes d'EFEMERIS étaient exposées à la paroxétine au 1^{er} trimestre (soit 274 femmes).

L'objectif d'EFEMERIS (financé depuis 10 ans et jusqu'en décembre 2015 par des appels d'offres public) est de rechercher les effets potentiels de l'exposition aux différents médicaments sur le nouveau-né (prématurité, malformations, pathologies néonatales, anomalies du développement de l'enfant).

Le traitement des données d'EFEMERIS permet (1) de *détecter les médicaments à risque* pour le fœtus et *d'assurer un rôle d'alerte* sur le plan des effets malformatifs, (2) de suivre au cours du temps les pratiques de prescription, (3) de participer aux études pharmacoépidémiologiques multicentriques internationales avec des bases de données en population générale similaires à celles développées dans d'autres pays.

2 Contexte et enjeux

Médicaments chez les femmes enceintes : manque de données.

La prise de médicaments pendant la grossesse peut conduire à la survenue de malformations ou pathologies néonatales. La *thalidomide* ou le *diéthylstilbestrol* (Distilbène°) sont des exemples marquants. De nombreux médicaments restent insuffisamment évalués dans ce domaine et les médecins se trouvent trop souvent démunis d'informations pertinentes lors de prescription de médicaments chez les femmes enceintes. L'évaluation des risques liés à la prise de médicaments pendant la grossesse se heurte à l'absence presque complète d'essais cliniques et à l'insuffisance des données épidémiologiques.

Pourtant, les Françaises sont d'importantes consommatrices de médicaments.

Plusieurs études ont montré la forte exposition des femmes enceintes Françaises aux médicaments avec des particularités dues à certaines spécificités de prescription nationales (1, 2)

A titre d'exemple une étude réalisée en Haute-Garonne (Midi-Pyrénées) a montré que parmi les prescriptions les plus courantes, concernant plus d'une femme sur 10, on retrouvait des veinotoniques, du phloroglucinol, de l'hélicidine (...), médicaments correspondant à des habitudes de prescriptions très françaises et, à ce titre, ne bénéficiant pas de l'évaluation que l'on peut retrouver pour des médicaments largement utilisés au niveau international.

Des bases de données disponibles dans certains pays.

Le suivi systématique des femmes enceintes exposées aux médicaments constitue donc une source d'informations essentielles pour évaluer le risque lié à la prise de médicaments pendant la grossesse. Des banques de données de prescriptions de médicaments pendant la grossesse sont en place et exploitées dans de nombreux pays (Royaume-Uni, Finlande, Danemark, Suède etc.) depuis de nombreuses années (3-7). Elles jouent un rôle d'alerte sur le plan des effets malformatifs. Elles permettent également l'évaluation des pratiques de prescription des médecins et la mise en place d'études d'incidence des malformations liées à l'exposition à certains médicaments. Ces études ont pour objectif de détecter des médicaments à risque pour le fœtus, mais également d'apporter des données rassurantes sur certains principes actifs afin d'élargir l'éventail de médicaments disponibles pour le médecin.

Il est nécessaire que ces *dispositifs de surveillance* existent dans chaque pays en raison des différences dans les médicaments mis à disposition des prescripteurs et des particularités nationales de prescription. Par exemple, en France, environ 50% des femmes consomment des veinotoniques pendant leur grossesse (8), alors que ces médicaments ne sont pas utilisés ou moins largement dans les autres pays. Des Registres de malformations et des bases de données issues de Centres de renseignements (CRPVs, CRAT) existent en France ; leurs objectifs et méthodes diffèrent et sont complémentaires d'études réalisées à partir de bases de données de prescriptions.

La base de données Française EFEMERIS.

Nous avons mis en place, depuis 2005, une base de données, EFEMERIS, enregistrant les médicaments délivrés aux femmes pendant leur grossesse en Haute-Garonne (données de la CPAM), le devenir de ces grossesses et l'état de santé des nouveau-nés (données PMI, Centre de Diagnostic anténatal et PMSI)(9). La constitution d'une telle base de données permettant la surveillance des médicaments administrés aux femmes enceintes est une première en France.

Elle renferme à ce jour les informations sur plusieurs dizaines de milliers de patientes et leurs enfants.

Ce que peut faire EFEMERIS :

EFEMERIS permet de réaliser des études d'impact des recommandations (10), des études pharmaco-épidémiologiques d'évaluation du risque médicamenteux tératogène, fœtotoxique ou pour le développement psychomoteur de l'enfant.

Par exemple, nous avons réalisé la première étude évaluant un antispasmodique très utilisé en France (mais peu à l'étranger), le phloroglucinol, pendant la grossesse (11) en comparant plus de 5000 nouveau-nés exposés au cours de l'organogénèse à autant de témoins. Des études sur les médicaments de la grippe, oseltamivir et vaccin de la grippe H1N1 chez la femme enceinte, ont été réalisées à la demande de l'ANSM lors de l'épidémie de grippe H1N1 en 2009 (12-13). En 2010, une étude de Kristensen publiée dans Human Reproduction a évoqué une augmentation du risque de cryptorchidies chez les enfants dont les mères avaient pris du paracétamol et d'autres antalgiques légers en cours de grossesse. Cette publication a été analysée par un groupe d'experts Français à l'ANSM et les données sur le paracétamol chez la femme enceinte ont donc été revues. Cette alerte a été l'occasion d'analyser dans EFEMERIS les données sur paracétamol et malformations urogénitales.

EFEMERIS étant la seule base de données de prescription aux femmes enceintes en population générale en France comportant les informations sur les issues de grossesse, elle fait partie des bases de prescription Européennes qui peuvent être sollicitées pour des études multicentriques sur les médicaments (4). EFEMERIS participe au projet NIPEC (Neuraminidase inhibitors in pregnancy : a European collaborative study) avec les pays scandinaves. EFEMERIS fait partie du consortium Européen EUROmedisafe qui a été retenu par l'EMA dans le cadre de son appel d'offres « Open Tender EMA/2014/50/RE ».

EFEMERIS peut jouer un rôle d'alerte par le biais d'une surveillance des malformations et pathologies chez les nouveau-nés. Elle représente également un observatoire des pratiques de prescriptions de médicaments aux femmes enceintes au cours du temps.

Pourquoi continuer à enrichir EFEMERIS ?

Le nombre de femmes incluses à ce jour dans EFEMERIS (> 90 000 à ce jour) nous a permis d'étudier les risques liés à la prise de certains médicaments encore non évalués chez les femmes enceintes (par exemple le *phloroglucinol*, les médicaments de la grippe : *vaccin de la grippe H1N1*, *oseltamivir*...). Chaque année, environ 10 000 femmes enceintes rejoignent la cohorte. Le recueil et la gestion des données les concernant nécessitent une organisation rigoureuse et mobilise plusieurs intervenants.

Jusqu'à présent, EFEMERIS a été financée par des appels d'offres publics. La poursuite des inclusions dans EFEMERIS est nécessaire pour étudier des médicaments moins souvent prescrits mais qui suscitent des interrogations.

En effet, pour un taux de malformations dans la population témoin de 2,3% (valeur retrouvée lors de l'étude pilote de faisabilité), si nous voulons montrer un risque de malformations multiplié par 2, il faut inclure 1 072 femmes exposées au médicament étudié et 1 072 femmes non exposées (témoins). Pour un risque multiplié par 1,5, il faut inclure 3 485 femmes exposées et 3 485 non exposées.

Plus précisément, si, par exemple, on émet l'hypothèse qu'une femme enceinte exposée à la paroxétine (un médicament antidépresseur souvent prescrit en population générale) a 1,5 plus de risque qu'une femme non exposée de donner naissance à un enfant porteur d'une anomalie cardiaque, il faudra 1000 femmes exposées à la paroxétine pour observer 5 cas supplémentaires d'anomalies. En Décembre 2013, 0,3% des femmes d'EFEMERIS étaient exposées à la paroxétine au 1^{er} trimestre (soit 274 femmes).

3 Objectif

L'objectif est de **poursuivre le projet EFEMERIS** en continuant d'inclure des femmes enceintes (environ 10 000 par an) afin de pouvoir rechercher les effets potentiels de l'exposition aux différents médicaments sur l'issue de grossesse (interruption ou naissance) et le nouveau-né (prématurité, malformations, pathologies néonatales, anomalies du développement de l'enfant).

4 Description d'EFEMERIS

EFEMERIS est la première et seule base de données Française contenant les médicaments prescrits délivrés au cours de la grossesse et les issues de ces grossesses.

La base de données EFEMERIS est constituée par le croisement des données de prescriptions de médicaments pendant la grossesse de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Haute-Garonne et les issues de grossesse (obtenues à partir des certificats de santé obligatoires à 8 jours, 9 mois et 2 ans enregistrés à la PMI, à partir des données du Centre de Pluridisciplinaires de Diagnostic Prénatal concernant les interruptions médicales de grossesse et des données du PMSI pour les fausses couches spontanées, IVG, MIU...)(9).

La méthode de recueil des données utilisée permet d'étudier toute la durée de la grossesse (à partir des 3 mois précédant le jour théorique de conception jusqu'à la date d'accouchement) et de travailler sur un large échantillon de la population de femmes enceintes. De plus, le recueil des données par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie étant prospectif, il n'existe pas de biais de mémorisation ou de biais liés à la survenue ou non de malformation.

Nous tenons à insister sur le fait que toutes **les données recueillies sont rendues anonymes avant tout croisement de fichiers**. Pour cet aspect, point le plus délicat du projet, nous avons fait appel à un organisme spécialisé dans la sécurité des systèmes informatiques (CESSI). Ce système d'anonymisation a été validé précédemment, et nous avons pu vérifier que le croisement des données après anonymisation pouvait être réalisé de façon fiable.

4.1 Le croisement de 4 sources de données

EFEMERIS est construite grâce au croisement de 4 bases de données issues des institutions suivantes :

- Assurance Maladie

Les Caisses Primaires d'Assurance Maladie (CPAM) enregistrent de façon systématique tous les médicaments prescrits et délivrés aux assurés du régime général afin d'assurer le remboursement des assurés sociaux. Les pharmaciens télétransmettent les médicaments délivrés sur prescription et remboursables. Les données suivantes sont télétransmises à la CPAM : assuré, bénéficiaire de la prescription, médicaments délivrés et remboursables, date de délivrance.

En Haute-Garonne, depuis 2001, 100% des pharmacies télétransmettent ces données à la CPAM.

En termes de grossesse, elles disposent des dates de début de grossesse enregistrées de façon manuelle lors de la déclaration de grossesse. La déclaration de grossesse est établie par le Médecin de la patiente et adressée à la CPAM et à la Caisse d'Allocation Familiale. La CPAM dispose également de la date d'accouchement transmise par les maternités pour remboursement.

La CPAM conserve les données enregistrées pendant une durée de 24 mois.

Le régime général couvre les salariés de l'industrie, du commerce, des services et certaines catégories d'emplois assimilées à celles des salariés. Il protège environ 80% de la population générale en Haute-Garonne (Sections Locales Mutualistes : MGEN, PTT etc. incluses).

- Protection Maternelle et Infantile

La loi du 15 juillet 1970 a rendu obligatoire la délivrance de certificats de santé lors des trois examens médicaux des enfants avant le 8^{ème} jour, au 9^{ème} mois et au 24^{ème} mois. Théoriquement, tous les enfants font l'objet de ces trois examens et les certificats sont retournés sous pli confidentiel aux services départementaux de la PMI par le Médecin ayant établi le certificat. Les certificats de santé contiennent des données concernant la mère (nom, prénom, date de naissance) et l'enfant (poids, taille, périmètre crânien, APGAR, pathologies néonatales, malformations congénitales, décès, développement psychomoteur). Les cas de décès in utero après la 22^{ème} semaine de grossesse sont répertoriés par la DDASS et transmis à la PMI tous les mois.

En 1998, une étude de la Direction de la Recherche des Etudes de l'Evaluation et des Statistiques (DREES) a évalué le taux de réception des certificats de santé par rapport au nombre de naissances de l'année (94.4%) et le taux de réponse aux différents items (78.4% de réponse concernant l'âge de la mère, 87% de réponse pour la durée de la grossesse et le poids de naissance et 91.1% pour l'item « fente labio-palatine »)(14).

La PMI enregistre les données au fur et à mesure des réceptions des certificats de façon manuelle sur le logiciel de saisie HYGIE.

Un retour d'information sur les résultats d'EFEMERIS est réalisé annuellement auprès de la PMI qui la diffuse aux prescripteurs pour les sensibiliser à l'utilité du remplissage des certificats de santé des enfants.

- Centre de diagnostic anténatal du CHU de Toulouse

Le centre de diagnostic anténatal (centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal) est le centre référent pour la région Midi-Pyrénées. Il se situe géographiquement au sein de l'hôpital Paule de Viguier. Il organise la prise en charge des grossesses dont le fœtus présente une pathologie. Une équipe multidisciplinaire rend un avis sur cette prise en charge lors d'une réunion hebdomadaire, suite à la demande des médecins ou des patientes.

Le recueil des données du Centre de diagnostic anténatal du CHU de Toulouse permet de décrire les situations ayant conduit à une interruption de grossesse en s'attachant particulièrement à la description détaillée des malformations.

Contrairement à la CPAM et à la PMI, les données ne sont pas informatisées mais figurent dans des dossiers médicaux.

- **PMSI**

Le PMSI a comme objectif de permettre de décrire l'activité de soins d'un hôpital. Il recueille des données médicales codées de manière uniforme. Pour chaque séjour de patient hospitalisé, un résumé de sortie standardisé est réalisé. Les données concernant les interruptions de grossesse (date d'Interruption Volontaire de Grossesse, Fausse Couche Spontanée, Interruption Médicale de Grossesse, Mort Intra-Utérine, enfant mort-né) sont recueillies.

4.2 Population cible : toutes les grossesses de Haute-Garonne

EFEMERIS inclut des femmes prises en charge par le régime général de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Haute-Garonne dans le cadre de l'assurance maternité. Chaque année, la CPAM recense la liste de tous les numéros de matricule de toutes les femmes ayant accouché ou eu une interruption de grossesse pendant l'année précédente à partir du Fichier Central des Assurés. Les femmes sont informées de l'existence de l'étude par courrier de la CPAM et peuvent s'opposer à ce que nous accédions aux données les concernant. Nous écartons de l'étude toutes les femmes s'opposant à ce que nous accédions aux données les concernant (chaque année, 30 à 40 refus sur plus de 11 000 femmes contactées).

Nous recueillons les données anonymisées de la PMI de la Haute-Garonne concernant des nouveau-nés de toutes les femmes incluses dans la liste de la CPAM (certificats de santé obligatoires des 8 jours et 9 mois). Nous collectons auprès du PMSI les cas d'Interruptions Volontaires de Grossesse, de Fausses Couches Spontanées, de Morts Intra-Utérines et leur date de survenue. Nous recueillons également manuellement (à partir des dossiers médicaux) des données concernant les Interruptions Médicales de grossesse et les malformations auprès du Centre de diagnostic anténatal du CHU de Toulouse.

Nous écartons de l'étude les femmes pour lesquelles les données du nouveau-né sont absentes. Les femmes pour lesquelles un seul certificat de santé du bébé (à 8 jours, à 9 mois ou à 24 mois) a été enregistré au niveau de la Protection Maternelle et Infantile sont incluses dans l'étude. Au total, près de 10 000 femmes sont incluses dans EFEMERIS chaque année.

4.3 Critères de sélection

Critères d'inclusion

- Femmes prises en charge par le régime général de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Haute-Garonne ayant accouché ou eu une interruption de grossesse.
- Femmes ne s'opposant pas à ce que nous accédions aux données les concernant.
- Femmes pour lesquelles au moins un certificat de santé du bébé aura été enregistré au niveau de la Protection Maternelle et Infantile ou dont l'issue de grossesse a été recensée par le Centre de diagnostic anténatal ou le PMSI.

Critères d'exclusion

- Femmes refusant que nous accédions aux données les concernant.
- Femmes pour lesquelles aucune donnée concernant l'issue de grossesse n'aura été recueillie.

4.4 Plusieurs intervenants aux rôles convergents

Diverses institutions interviennent dans ce projet :

- **Service de Pharmacologie Clinique du CHU de Toulouse**
 - Coordination de l'étude
 - Analyse des résultats
 - Rédaction et diffusion des résultats
- **Caisse Primaire d'Assurance Maladie de la Haute-Garonne**
 - Participation à l'élaboration des requêtes d'extraction des données
 - Sélection des femmes en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion
 - Envoi de la lettre d'information aux patientes
 - Transmission des données de prescriptions de médicaments
- **Protection Maternelle et Infantile de la Haute-Garonne**
 - Transmission des données concernant les nouveau-nés
 - Participation à la discussion des résultats (fiabilité des données, exhaustivité etc.)
- **Centre de diagnostic anténatal du CHU de Toulouse**
 - Transmission de données concernant les interruptions de grossesse, en particulier les fœtus porteurs d'une malformation.
- **PMSI**
 - Transmission des données concernant les interruptions de grossesse
 - Participation à la discussion des résultats (fiabilité des données, exhaustivité etc.)
- **CESSI : Centre d'Etudes des Sécurités du Système d'Information de Toulouse (CNAMTS)**
 - Evaluation des besoins de sécurité
 - Réalisation des outils d'anonymisation et de sécurité.

4.5 Données recueillies

Les données recueillies auprès des différentes institutions sont présentées ci-dessous :

Données recueillies auprès de l'Assurance Maladie

Les données suivantes sont recueillies pour chaque patiente:

- âge,
- date théorique de début de grossesse,
- date d'accouchement.

Pour chaque patiente, la CPAM récupère des données concernant tous les actes de pharmacie correspondant à la période allant de 3 mois avant la conception à la date de l'accouchement. Pour chaque acte de pharmacie, nous recherchons :

- la spécialité du prescripteur,
- le code CIP des médicaments prescrits, délivrés et remboursés,
- leur code selon la classification ATC,
- leur forme,
- leur date de délivrance.
- la quantité délivrée

Données recueillies auprès de la PMI

Les données concernant l'enfant sont obtenues auprès de la Protection Maternelle et Infantile (PMI) de la Haute-Garonne. La PMI enregistre les informations des certificats de santé obligatoires établis aux 8 jours, 9 mois et 2 ans de l'enfant. Ces certificats de santé sont remplis par un médecin et adressés à la PMI par ce dernier.

Pour chaque enfant et chaque certificat, nous relevons les données informatisées suivantes :

- antécédents obstétricaux de la mère (1^{er} certificat à 8 jours),
- déroulement de la grossesse (1^{er} certificat à 8 jours),
- données sur l'accouchement (1^{er} certificat à 8 jours),
- sexe de l'enfant,
- poids, taille et périmètre crânien,
- APGAR (1^{er} certificat à 8 jours),
- pathologies néonatales (1^{er} certificat à 8 jours),
- anomalies congénitales (certificats à 8 jours, 9 et 24 mois),
- type d'allaitement (certificats à 8 jours, 9 et 24 mois),
- décès (âge au moment du décès),
- antécédents (certificats à 9 et 24 mois),
- affections actuelles (certificats à 9 et 24 mois),
- développement psychomoteur (certificats à 9 et 24 mois).

Les cas de malformations sont classés selon la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) et selon les critères de l'European Registration of Congenital Anomalies (EUROCAT).

Données recueillies auprès du Centre de diagnostic anténatal du CHU de Toulouse

Pour chaque cas, nous relevons les données informatisées suivantes :

- antécédents obstétricaux de la mère,

déroulement de la grossesse,
exposition médicamenteuse (nom, période de prise),
interruption médicale de grossesse (date, cause...),
malformations (description, résultats d'examens, sexe de l'enfant,
poids, taille).

Les cas de malformations sont aussi classés selon la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) et selon les critères de l'European Registration of Congenital Anomalies (EUROCAT).

Données recueillies auprès du PMSI

Nous recueillons auprès du PMSI les données relatives aux interruptions de grossesse réalisées au CHU de Toulouse (date, cause).

4.6 Sécurité des données

Anonymisation des données

La CPAM et la PMI anonymisent les données de façon identique grâce à un logiciel mis en place par le Centre d'Etudes des Sécurités du Système d'Information (CESSI). Après saisie des données du Centre de Diagnostic Anténatal du CHU de Toulouse et recueil des données du PMSI, nous anonymisons également les données par le même moyen.

Les nom, prénom et date de naissance de chaque femme sont cryptés de la même façon au niveau de la CPAM, de la PMI, du PMSI et du Centre de diagnostic anténatal du CHU de Toulouse nous permettant ainsi de croiser des données anonymisées. Nous supprimons du fichier anonymisé de la CPAM toutes les femmes pour lesquelles aucune donnée concernant l'enfant ou l'issue de grossesse n'est retrouvée.

Sécurisation des transferts de données

L'anonymisation des données est réalisée par chaque partenaire (PMI, CPAM, CDA, PMSI) avant transmission (sous forme de CD et en main propre) au Service de Pharmacologie qui applique dès réception un deuxième niveau d'anonymisation.

Sécurisation des données dans le Service de Pharmacologie du CHU de Toulouse

Le matériel informatique utilisé pour stocker et analyser les données se situe dans des locaux universitaires (Service de Pharmacologie) protégés dont l'accès n'est pas libre (gardiennage, digicode).

Le personnel habilité aux divers accès est constitué de professionnels de la santé (2 pharmaciens) tenus au secret médical selon le code de déontologie et de 2 statisticiens.

L'accès à l'ordinateur utilisé pour analyser les données est protégé par un mot de passe modifié tous les 6 mois.

Chaque membre de l'équipe, étudiant stagiaire, ou doctorant réalisant une étude à partir de la base de données EFEMERIS s'engage à :

- ne pas utiliser les données extraites à d'autres fins que celles mentionnées dans le synopsis de l'étude validée par le responsable scientifique d'EFEMERIS.
- ne pas rendre accessibles les données à des personnes tierces non autorisées.

- détruire les données extraites dans un délai compatibles avec les contraintes de conservation liées aux éventuelles publications de l'étude.

4.7 Forces d'EFEMERIS

Effectif important

Cette base de données contient un nombre important et croissant de données qui permettent des études de puissance rare dans le domaine de médicaments et grossesse.

Qualité des données

La fiabilité de la base obtenue dépend en partie de la quantité et de la qualité des informations recueillies par la PMI. Les premières données dont nous disposons à ce sujet suggèrent que le taux de renvoi des certificats s'améliore au cours du temps (88.8% en 1992 versus 94.4% en 1998) et que les items concernant l'état de santé du bébé sont bien documentés (86% pour les fentes labio-palatines en 1998). Nous pouvons par ailleurs espérer que l'information des prescripteurs sur les modalités et les objectifs d'EFEMERIS ainsi que la diffusion des résultats des études (faite notamment par le biais de notre bulletin de Pharmacologie et par l'intermédiaire de la PMI) les aura sensibilisés à l'intérêt de compléter le plus précisément possible les certificats obligatoires de santé.

EFEMERIS comporte des informations de qualité, en particulier sur les dates précises de grossesse, l'état de santé de l'enfant et son développement psychomoteur jusqu'à 2 ans et sur les interruptions médicales de grossesse (données précises du dossier médical). La qualité de ces données est possible grâce au partenariat avec des acteurs proches (PMI, CDA).

Fiabilité du croisement des données

La base de données EFEMERIS a été mise en place en 2004. Nous avons ainsi pu montrer la fiabilité du croisement des données.

Base de données reconnue au niveau international

Les études précédemment réalisées dans EFEMERIS ont fait l'objet de publications dans la presse internationales (11-13) et la base de données a été reconnue comme base de données pouvant permettre l'étude des médicaments pendant la grossesse (4). Elle est inscrite à l'ENCEPP (European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance) et fait partie du consortium EUROMediSafe.

Absence de conflits d'intérêt

EFEMERIS a pu fonctionner depuis le début grâce à des financements publics garantissant l'absence de conflit d'intérêts que nous souhaiterions conserver.

4.8 Aspects éthiques et réglementaires

Le projet EFEMERIS a nécessité une autorisation (N° 05-1140) de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) obtenue le 7 avril 2005. Nous avons ensuite obtenue une autorisation de pérennisation de ce projet.

Annuellement, l'équipe se réunit avec les partenaires du projet EFEMERIS : CPAM, PMI, PMSI et Centre de diagnostic anténatal pour discuter de l'avancée du projet, des problèmes techniques éventuels, des résultats des études en cours dans la base de données.

5 Quelques résultats descriptifs

La base de données EFEMERIS concerne actuellement les femmes ayant accouché **entre le 1^{er} juillet 2004 et le 31 décembre 2013**. Elle est constituée de **90 013 couples** mère-enfant ou fœtus dont 5302 interruptions de grossesse et 847711 naissances vivantes. Une description des caractéristiques de ces couples est présentée brièvement ci-dessous. Les données de l'année 2014 sont en cours d'intégration dans la base.

5.1 Caractéristiques des femmes et de leur grossesse

L'âge moyen des mères est de 30,4 ans ($\pm 5,1$). La durée moyenne de la grossesse au sein des enfants nés vivants est de 37,5 semaines ($\pm 1,8$). Près de 3% des nouveau-nés (ou fœtus) sont issus de grossesses multiples.

Plus de la moitié des mères ont une activité professionnelle (57,1%).

Parmi les femmes ayant donné naissance à un enfant vivant, 13,3% ont présenté une pathologie au cours de la grossesse dont 3,0% de diabète et 1,1% d'hypertension artérielle. 2,1% des femmes ont été hospitalisées pour menace d'accouchement prématurée et 0,8% pour hypertension artérielle.

Près de 9 femmes sur 10 (91,3%) ont bénéficié d'une analgésie au cours de l'accouchement.

5.2 Caractéristiques des enfants nés vivants

La prévalence de prématurité au sein du groupe des enfants nés vivants est de 6,4% (naissance avant 245 jours de grossesse).

Les données des certificats de santé du 8^e jour sont disponibles pour 81 016 nouveau-nés (95,6% des naissances). Le poids moyen des enfants à la naissance est de 3,3 kg ($\pm 0,5$). La taille moyenne des enfants à la naissance est de 49,2 cm ($\pm 2,4$) et le périmètre crânien de 34,4 cm ($\pm 1,7$). Le sex-ratio (garçon/fille) est de 1,05. A 1 minute de vie, 88,5% des enfants ont un APGAR à 10 contre 96,0% à 5 minutes de vie. Au sein de cette population, 6,7% des enfants ont présenté une pathologie à la naissance. A la naissance, 69,1% des femmes allaitent leur enfant.

Les données des certificats de santé du 9^e mois sont disponibles pour 57 763 nouveau-nés (68,2% des naissances). A 9 mois, le poids moyen des enfants est de 8,8 kg ($\pm 1,0$). La taille moyenne des enfants est de 71,5 cm ($\pm 2,8$) et le périmètre crânien de 45,3 cm ($\pm 1,5$). Concernant le développement psychomoteur des enfants, nous pouvons noter que 17,8% des enfants ne se déplacent pas, 2,2% ne tiennent pas assis, 23,1% ne pointent pas du doigt et 0,9% ne réagissent pas à leur prénom à 9 mois.

A titre d'exemple, au cours des 9 premiers mois de vie, 1,8% des enfants ont subi un accident domestique, 0,4% ont eu des troubles du sommeil et 2,7% ont développé un reflux gastro-œsophagien. 1,9% des enfants ont été hospitalisés entre le 29^e jour de vie et 9 mois.

Les données des certificats de santé du 24^e mois sont disponibles pour 38 241 nouveau-nés (45,1% des naissances). A 24 mois, le poids moyen des enfants est de 12,3 kg ($\pm 1,4$). La taille moyenne des enfants est de 87,8 cm ($\pm 3,4$) et le périmètre crânien de 48,8 cm ($\pm 1,6$). Concernant le développement psychomoteur des enfants, 6,3% des enfants n'associent pas 2 mots et 0,4% n'ont pas acquis la marche à 24 mois. Nous pouvons également noter que 0,8% souffrent d'asthme et 0,5% d'allergies alimentaires à 24 mois.

D'autre part, 2,2% des nouveau-nés sont porteurs d'une malformation congénitale (mineure ou majeure) parmi lesquels 4,5‰ sont porteurs d'une malformation urinaire et 3,3‰ d'une malformation cardio-vasculaire.

5.3 Caractéristiques des interruptions de grossesse

Les interruptions de grossesse (toutes causes confondues) représentent 5,9% de la population totale de notre base de données. Parmi ces interruptions, nous pouvons distinguer 9,4% d'interruptions médicale de grossesse motivées dans 90% des cas par la présence d'une malformation congénitale ou d'une maladie génétique. L'essentiel des autres cas est représenté par des fausses couches spontanées mais nous pouvons noter que 7,9% des interruptions de grossesse ont pour origine une grossesse extra-utérine.

5.4 Prescriptions médicamenteuses

Plus de 9 femmes sur 10 (95,2%) ont reçu, au cours de la grossesse, au moins une prescription et délivrance de médicaments. Le nombre moyen de principes actifs différents prescrits et délivrés aux mères des nouveau-nés ou fœtus au cours de la grossesse est de 9,8 $\pm 7,0$ [minimum = 0 ; maximum = 79].

Le top 20 des principes actifs les plus prescrits et délivrés aux mères au cours de la grossesse est le suivant :

Principes actifs	%	Rang
PARACETAMOL	63,3%	1
FER	50,4%	2
ACIDE FOLIQUE	47,1%	3
PHLOROGLUCINOL	39,6%	4
COLECALCIFEROL	28,3%	5
AMOXICILLINE	26,4%	6
HELICIDINE	21,2%	7
BICARBONATE DE SODIUM	20,1%	8
ALGINATE DE SODIUM	19,8%	9

ECONAZOLE	19,4%	10
MAGNESIUM	19,0%	11
METOCLOPRAMIDE	18,2%	12
CHLORHEXIDINE	17,1%	13
TIXOCORTOL	16,0%	14
DOMPERIDONE	13,9%	15
BENZALKONIUM CHLORURE	11,2%	16
PYRIDOXINE	10,6%	17
HOMEOPATHIE	10,2%	18
SERTACONAZOLE	10,0%	19
ACETYLCYSTEINE	9,6%	20

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet* 2000; 356:1735-6.
2. Beyens MN, Guy C, Ratrema M, Ollagnier M. Prescription of drugs to pregnant women in France: the HIMAGE study. *Therapie* 2003; 58:505-11
3. Garcia Rodrigues LA, Perez Gutthann S. Use of the UK General Practice Research Database for pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45: 419-25.
4. Charlton RA, Neville AJ, Jordan S, Pierini A, Damase-Michel C, Klungsøyr K, Andersen AM, Hansen AV, Gini R, Bos JH, Puccini A, Hurault-Delarue C, Brooks CJ, de Jong-van den Berg LT, de Vries CS. Healthcare databases in Europe for studying medicine use and safety during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 586-94.
5. Bakker MK, Jentink J, Vroom F, et al. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG* 2006; 113: 559-68.
6. Espnes MG, Børge T, Engeland A. Comparison of recorded medication use in the Medical Birth Registry of Norway with prescribed medicines registered in the Norwegian Prescription Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011; 20: 243-8.
7. Wallach Kildemoes H, Toft Sørensen H, Hallas J. The Danish National Prescription Registry. *Scand J Public Health* 2011; 39: 38-41.
8. Lacroix I, Beau AB, Hurault-Delarue C, Bouilhac C, Petiot D, Vayssière C, Vidal S, Montastruc JL, Damase-Michel C. First epidemiological data for venotonics in pregnancy from the EFEMERIS database. *Phlebology*. 2015 Jun 9.
9. Lacroix I, Hurault C, Sarraon MF, Guitard C, Berrebi A, Grau M, Albouy-Cossard C, Bourrel R, Elefant E, Montastruc JL, Damase-Michel C. Prescription of drugs during pregnancy: a study using EFEMERIS, the new French database. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 839-46.
10. Hurault C, Lacroix I, Bourrel R, Montastruc JL, Damase-Michel C. Writing and dispensing of NSAID prescriptions in late pregnancy: impact of health authorities' advice] *Presse Med*. 2008 May;37(5 Pt 1):767-74.
11. Lacroix I, Hurault-Delarue C, Kessler S, Guitard C, Vidal S, Albouy-Cossard C, Montastruc JL, Damase-Michel C. First epidemiologic data about phloroglucinol exposure during first trimester of pregnancy. *Gynecol Obstet Fertil* 2011; 39: 694-7.
12. Beau AB, Hurault-Delarue C, Vial T, Montastruc JL, Damase-Michel C, Lacroix I. Safety of oseltamivir during pregnancy: a comparative study using the EFEMERIS database. *BJOG*, 2014; 121: 895-900.
13. Beau AB, Hurault-Delarue C, Vidal S, Guitard C, Vayssière C, Petiot D, Montastruc JL, Damase-Michel C, Lacroix I. Pandemic A/H1N1 influenza vaccination during pregnancy: A comparative study using the EFEMERIS database. *Vaccine*, 2014; 32: 1254-8.
14. DREES. Principaux indicateurs issus des certificats de santé. Collection statistique, n°17, décembre 2000.

Evaluation chez la Femme Enceinte des MEdicaments et de leurs RISques

EFEMERIS

Dossier financier et moyens humains

IDENTITÉ DU COORDONNATEUR

Dr Christine DAMASE-MICHEL

MCU/PH

Service de Pharmacologie, Faculté de Médecine

Université de Toulouse III, CHU de Toulouse

37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse

christine.damase-michel@univ-tlse3.fr

05 61 14 59 04

05 61 14 59 62 (secrétariat)

MEMBRES DE L'EQUIPE

Dr Isabelle LACROIX, Praticien Hospitalier Pharmacologie

* Mme Caroline HURAUULT-DELARUE, biostatisticien

* Mme AnnaBelle BEAU, biostatisticien

Mme Ghyslaine PORTOLAN, Technicien de Recherche

Dr Agnès SOMMET, Méthodologiste

Pr Jean-Louis MONTASTRUC, PU-PH Pharmacologie

* Rémunérées sur le budget d'EFEMERIS

INTITULE DE LA BASE :

EFEMERIS : Evaluation chez la Femme Enceinte des MEdicaments et de leurs RISques

DATE DE CREATION DE LA BASE

Juillet 2004

TAILLE DE LA BASE DE DONNEES

Plus de 90 000 paires « femme et issue de grossesse »

LOCALISATION DE LA BASE

Pharmacologie

Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse

EFEMERIS fonctionne depuis 2004 grâce à des appels d'offre publics. Ce projet a été financé par l'URCAM, l'interface INSERM/MGEN, la CNAMTS. Il est actuellement et depuis plusieurs années financé par des financements ponctuels : PHRC ou appels d'offres de l'ANSM. L'ARS participe également à hauteur de 10 000 € par an.

L'équipe travaillant sur EFEMERIS est composée :

- de deux statisticiens, 100%
- d'un praticien hospitalier (PH), 30% (CHU de Toulouse)
- d'un MCU/PH, 30% (Université de Toulouse, CHU de Toulouse)
- d'un technicien de recherche, 30% (INSERM)
- d'une méthodologiste, 5% (Université de Toulouse, CHU de Toulouse)
- d'un PU-PH, 5% (Université de Toulouse, CHU de Toulouse).

Budget annuel

➤ *Budget personnel :*

- **de deux statisticiens, 100% : 2 X 50 000 = 100 000 €/an**
- d'un praticien hospitalier (PH), 30% (CHU de Toulouse) : 32 400 €/an
- d'un MCU/PH, 30% (Université de Toulouse, CHU de Toulouse) : 36 400 €/an
- d'un technicien de recherche, 30% (INSERM) : 12 800 €/an
- d'une méthodologiste, 5% (Université de Toulouse, CHU de Toulouse) : 6 000 €/an
- d'un PU-PH, 5% (Université de Toulouse, CHU de Toulouse) : 8 500 €/an
- **nécessité d'un data manager : 25 000 €/an**

➤ *Budget fonctionnement :*

- **Logiciel statistique de traitement des données SAS: 500 €/an**
- **Frais postaux: 8 000 €/an**
- **Consommables : 2 000 €/an**
- **Frais de traduction, publication, relation media, Réalisation des posters et communications congrès : 5 000 €/an**
- **Déplacements pour communication des résultats aux professionnels de santé, congrès, échanges avec équipes internationales : 10 000 €/an**

Frais de gestion générale (CHU de Toulouse : organisme financier responsable de la gestion): 15 500 €/an

Total général : 262 100 €/an

REPONSE DE L'ANSM

La Direction générale

Saint-Denis, le - 2 FEV. 2016

Note à l'attention de
Xavier CHASTEL, Axel ESSID et Pierre LESTEVEN
Inspection générale des Affaires sociales

Objet : Rapport d'enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium.

Vous m'avez transmis pour commentaires, et je vous en remercie particulièrement, le rapport visé en objet. A cet égard, je vous prie de bien vouloir trouver ci-après les observations que celui-ci appelle de la part de l'ANSM.

1 - Concernant la recommandation n°4 (page 63)

Page 63, concernant le nouveau programme de réévaluation du bénéfice/risque mis en place par l'ANSM, « la mission regrette que le taux de prescription hors AMM ne soit à date pas inclus dans les critères de sélection ».

Or, il est important de noter que ce programme qui vise à sécuriser les processus de suivi du bénéfice/risque des médicaments après leur commercialisation est alimenté notamment par les signalements qui sont faits auprès de l'ANSM d'usage non conforme. Ainsi, les prescriptions hors AMM sont de facto prises en compte par ce biais dans le programme de réévaluation du bénéfice/risque. L'évolution du programme mise en œuvre à compter de 2016 vise en outre à renforcer l'attention sur le Bénéfice/Risque des médicaments selon leurs conditions d'utilisation en population réelle.

Par ailleurs, l'Agence a décidé de confier au Professeur Bernard Bégaud une mission spécifique sur le bon usage des médicaments, qui fera l'objet d'une présentation avant l'été aux membres du Conseil d'administration.

2 - Concernant l'alignement des RCP/notice de la Dépakine et ses génériques (page 68)

Les RCP des spécialités génériques de Dépakine n'ont pas été systématiquement alignés sur celui du princeps au cours du temps ; les RCP des médicaments génériques reflètent l'état du RCP du princeps au moment de leur autorisation ; ainsi, la plupart ayant été autorisés en 2005, le libellé de la rubrique 4.6 reflétait celui du princeps à cette date.

Il est rappelé que sauf exceptions et en dehors de toute procédure particulière (type arbitrage), la réglementation prévoit qu'il appartient aux laboratoires génériques de déposer des demandes de modification de leurs AMM pour refléter en permanence l'état des connaissances sur leurs spécialités.

En l'espèce, contrairement à ce qui est indiqué au troisième paragraphe de la page 68, les rubriques 4.6 des RCP des spécialités princeps et génériques de Dépakine ont ainsi été entièrement harmonisées fin 2013 et suite à l'arbitrage européen terminé en 2014, les RCP des génériques ont été alignés sur celui du princeps deux mois après (soit pour le princeps le 17 avril 2015 et pour les génériques le 19 juin 2015).

3 - Concernant le rôle des prescripteurs

Conformément à l'analyse du cadre juridique très complet réalisée par la mission en annexe 3 (L'information des patients dépend en premier chef des professionnels de santé), il apparaît que, au-delà de l'analyse portant sur les retards d'actualisation des RCP et des notices et de la nécessité d'informer directement et complètement les patients, qui gardent toute son importance, le rôle des prescripteurs devrait être évoqué.

L'information aux prescripteurs a sans doute été longtemps perfectible, mais elle est ancienne et s'est précisée régulièrement au fil du temps. Nul prescripteur ne pouvait ignorer les risques liés à la molécule. L'observation des difficultés rencontrées aujourd'hui pour faire passer les messages confirme d'ailleurs que, quelles que soient l'ampleur et la diffusion de l'information, le professionnel de santé reste l'acteur clé de la prise de décision in fine. C'est donc bien dans la combinaison d'une meilleure adéquation possible des documents de l'AMM, RCP et notices, aux connaissances et aux signaux de pharmacovigilance et de l'appropriation par les professionnels de santé de cette information que réside le succès d'une politique de réduction des risques.

Dans cet esprit, l'Agence a entamé un travail approfondi avec le collège de médecine générale, le collège des enseignants en médecine générale et les sociétés savantes concernées pour s'assurer de l'appropriation par les prescripteurs des nouvelles conditions de prescription et délivrance.

Je reste à votre disposition pour toute information complémentaire.

Dr Dominique MARTIN

Directeur général