

Grossesse et Acide Valproïque

Dépakine® Dépakote® Dépamide® Micropakine®

Patricia Dolley
Réunion du Réseau de Périnatalité de Basse-Normandie
29 janvier 2016

2014 Lettre aux professionnels de santé

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

Les enfants exposés in utero au valproate présentent un risque élevé de **troubles graves du développement** (jusqu'à 30 à 40 % des cas) et/ou de **malformations congénitales** (environ 10 % des cas).

Le valproate ne doit pas être prescrit aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance à toutes les autres alternatives médicamenteuses.

Le traitement par le valproate doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste de l'épilepsie ou du trouble bipolaire.

Le rapport bénéfice/risque du traitement par le valproate devra être évalué attentivement avant la première prescription, ainsi qu'à chaque contrôle régulier du traitement, lorsqu'une jeune fille atteint la puberté et lorsqu'une femme envisage une grossesse ou qu'elle est enceinte.

Vous devez vous assurer que toutes les patientes traitées sont informées et ont bien compris :

- les risques associés au traitement par le valproate pendant la grossesse ;
- la nécessité d'utiliser une contraception efficace ;
- la nécessité d'une réévaluation régulière du traitement ;
- la nécessité de consulter rapidement si elles envisagent une grossesse ou en cas de grossesse.

2 impératifs

- Optimiser l'équilibre de l'épilepsie pendant la grossesse
- Eviter le déroulement d'une grossesse sous Acide valproïque

Cas particulier

- 1 forme d'épilepsie pose problème (valproate plus efficace)

= épilepsie myoclonique juvénile

Discussion au cas par cas, concertation avec la patiente, tester alternatives thérapeutiques

PRECONCEPTIONNEL+++

Risques maternels

- **Troubles hémostasie**
 - Thrombopénie
 - Baisse du fibrinogène
 - Allongement TS

Risques foœtaux

- **Aspect malformatif**

- Syndrome poly-malformatif : 9 à 15 % des cas (vs 2%)
- Anomalies de fermeture du tube neural 2- 3 % des cas (vs 0,05%)
- Cardiopathies
- Hypospadias, malformations rœnales et des membres
- Fentes labiales/palatines
- Craniostœnoses (notamment trigonocœphalies)
- Dymorphies faciales caractœristiques

Effet-dose Pas de dose sans effet

Pœriode à risque :

- Spina: 4-6 SA
- Cardiopathies : 4-9 SA
- Craniostœnoses: toute la grossesse



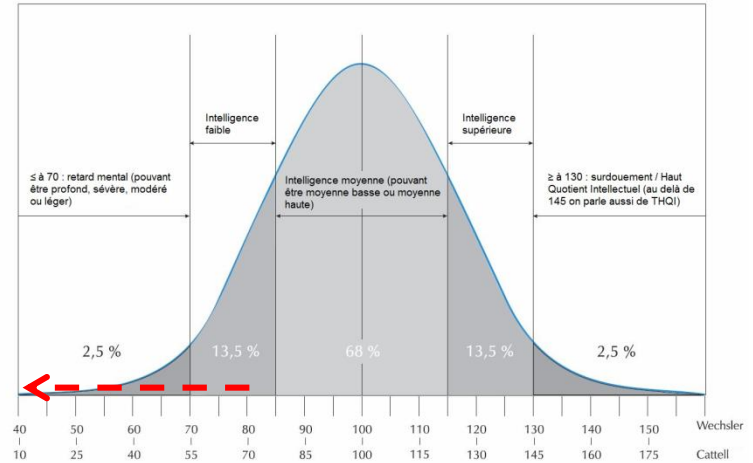
ENFANT DœJÀ ATTEINT DANS LA FRATRIE = FACTEUR DE RISQUE MAJEUR DE RECIDIVE

Risques néonataux

- **Aspects neuro-comportementaux**

Effet dose dépendant,
pas de seuil inférieur protecteur

- Baisse QI global de 10 points en moyenne à 1 an
- Baisse QI verbal de 10 points en moyenne (suivi jusqu'à 10 ans)



- 20 à 40% des enfants ont un QI verbal < 80
- Nécessité de soutien scolaire-rééducation orthophonique

RR x
2-6

- Troubles du spectre autistique

RR x
5-6

/!\ La période à risque = toute la grossesse

Cas clinique

- Mme H.
- 36 ans
- Traitée par Dépakine depuis l'âge de 16ans
- Pas de crise depuis
- Pas de changement de traitement depuis
- Bien suivie par un neurologue

Cas clinique (2)

- Atcd gynéco- obst tous sous Dépakine®
 - 1999 Fille 2770g: Retard d'acquisitions
 - 2004 Fille 3190g: Retard d'acquisitions et troubles du comportement
 - 2007 Garçon 3015g: Retard d'acquisitions et troubles du comportement, craniosténose
 - FCS
 - Cure de synéchie
 - Infertilité secondaire
 - Stimulation de l'ovulation

Cas clinique (3)

- Grossesse actuelle
 - Début sous Dépakine®
 - A signé un formulaire d'accord de soins au premier trimestre
 - Adressée à 22SA en échographie de seconde intention du fait du traitement
 - Réorientation vers le neurologue traitant
 - Changement de traitement au profit du Lamictal®
 - Naissance d'un enfant sans malformation
 - QI ?

FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS TRAITEMENT DES PATIENTES PAR VALPROATE

Document à remplir et à signer

L'objectif de l'accord de soins est de garantir que les patientes qui sont en âge ou vont être en âge d'être enceintes (en âge de procréer) soient pleinement informées et comprennent les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de femmes ayant pris du valproate pendant la grossesse.

Cet accord de soins doit être complété par le médecin spécialiste et par chaque patiente, avant le début de l'instauration de son traitement par valproate et à chaque réévaluation de celui-ci (au minimum lors de chaque prescription annuelle).

Il doit être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament.

Informations sur la patiente

Nom : _____ Prénom : _____

Si patiente mineure et/ou protégée par la loi, nom de son représentant* : _____

A

CONFIRMATION PAR LE MÉDECIN PRESCRIPTEUR

■ Je confirme que la patiente susnommée présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique.

(environ 10%) et un large éventail de troubles neurodéveloppementaux dont des troubles du spectre autistique (jusqu'à 30% à 40%) susceptibles d'entraîner des troubles importants de l'apprentissage.

- La nécessité d'utiliser la dose minimale efficace.
- La nécessité d'une contraception efficace (si la patiente est en âge de procréer).
- La nécessité de réévaluer régulièrement le traitement, au moins une fois par an, et si la patiente envisage une grossesse.
- La nécessité de consulter en urgence si la patiente est enceinte ou pense l'être pendant le traitement.
- J'ai remis un exemplaire de la brochure d'information patient à la patiente elle-même/son représentant.*

Nom du prescripteur : _____ Date : _____

Signature et tampon : _____

B

POUR LA PATIENTE/SOON REPRÉSENTANT

Veillez lire attentivement ce qui suit et cocher la case correspondante pour confirmer votre accord.

Je soussigné(e) _____ comprends :

- Que le traitement par valproate m'est prescrit car je présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique.
- Que les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10%) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux dont des troubles du spectre autistique (jusqu'à 30% à 40%).
- Que si je suis en âge de procréer, je dois utiliser une **contraception efficace**.
- Que je **n'envisage pas de grossesse**.
- Que mon traitement sera réévalué régulièrement et au moins une fois par an.
- Que je dois demander une consultation **AVANT** d'envisager de concevoir un enfant.
- Qu'en cas de grossesse ou si je pense être enceinte pendant le traitement par valproate, je dois consulter **immédiatement** mon médecin.

Nom de la patiente/représentant* : _____ Date : _____

Signature : _____

Ce document doit être conservé avec le dossier médical et une copie doit être remise à la patiente ou à son représentant légal.

*Pour les patientes mineures, le/les titulaire(s) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi, représentant légal.

Cas clinique (3)

- **Grossesse actuelle**
 - Début sous Dépakine®
 - A signé un formulaire d'accord de soins au premier trimestre
 - Adressée à 22SA en échographie de seconde intention du fait du traitement
 - Réorientation vers le neurologue traitant
 - Changement de traitement au profit du Lamictal®
 - Pas de survenue de crise
 - Naissance d'un enfant sans malformation
 - QI / troubles du développement...

Conclusion

- Notre rôle = Alerte
 - en pré-conceptionnel (tout le temps): faire changer le traitement
 - Informer les patientes des risques
 - N'accepter la Dépakine® à dose minimale efficace que comme traitement de **dernière intention**
- Si grossesse ... insister pour changement de traitement **quel que soit le terme de la grossesse**