

RAPPORT D'ÉLABORATION

- Filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant une épilepsie : spécialités à base de valproate et alternatives médicamenteuses
- Femmes en âge de procréer ayant un trouble bipolaire : spécialités à base de valproate et alternatives médicamenteuses

Novembre 2015

Mise à jour : Septembre 2018

La méthode d'élaboration des fiches mémo est une méthode pour produire des recommandations ou messages clés dans un temps court (6 mois environ) et dans un format court (recto-verso).

Les fiches mémo s'inscrivent dans un objectif d'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins.

Les fiches mémo ne sauraient dispenser le professionnel de santé de faire preuve de discernement dans la prise en charge du patient qui doit être celle qu'il estime la plus appropriée, en fonction de ses propres constatations et des préférences du patient.

Cette fiche mémo a été élaborée selon la méthode décrite dans le guide méthodologique de la HAS disponible sur son site : [Méthode d'élaboration des fiches mémo](#). La recherche documentaire est précisée en annexe 1.

Tableau 1. Grade des recommandations

A	Preuve scientifique établie Fondée sur des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1) : essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.
B	Présomption scientifique Fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.
C	Faible niveau de preuve Fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins (niveau de preuve 3), des études rétrospectives, des séries de cas, des études comparatives comportant des biais importants (niveau de preuve 4).
AE	Accord d'experts En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord entre experts du groupe de travail, après consultation du groupe de lecture. L'absence de gradation ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. Elle doit, en revanche, inciter à engager des études complémentaires.

La fiche mémo est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service communication – information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Table des matières

Préambule	4
1. Données issues de la littérature	5
1.1 Données ANSM	5
1.2 Guide ALD n° 23 : « Troubles bipolaires ». HAS, 2009	6
1.3 NICE <i>Clinical Guideline 185. Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care. April, 2015.</i>	9
1.4 Recommandation de bonne pratique : « Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte ». Société française de neurologie, 2014	11
1.5 Fiches du centre de référence sur les agents tératogènes.....	13
2. Version soumise aux parties prenantes.....	23
3. Avis des parties prenantes	26
4. Validation	37
4.1 Avis de la commission	37
4.2 Adoption par le Collège de la HAS.....	37
5. Mise à jour Juillet 2018.....	38
6. Avis des parties prenantes	39
6.1 Avis de l'APESAC.....	39
6.2 Avis d'Épilepsie France	41
7. Adoption par le Collège de la HAS	42
Annexe 1. ANSM. Lettre aux professionnels de santé. 12/12/2014	43
Annexe 2. ANSM. Point d'information. 26/05/2015	44
Annexe 3. Formulaire d'accord de soins téléchargeable sur le site de l'ANSM. Traitement des patientes par valproate	47
Références	48
Participants	49
Fiche descriptive	50

Préambule

Contexte d'élaboration

À la suite des conclusions de l'arbitrage européen conduit en 2014 concernant l'exposition aux spécialités à base de valproate et dérivés au cours de la grossesse, l'ANSM a restreint en juin 2015 les conditions de prescription et de délivrance de ces médicaments en France, pour les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes. Ainsi, ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez ces patientes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses existantes.

Les spécialités concernées sont les suivantes :

- Dépakine® (valproate de sodium ou acide valproïque) et ses génériques et Micropakine® indiqués dans le traitement de l'épilepsie ;
- Dépakotec ® (divalproate de sodium) et Dépamide® (valpromide) indiqués en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium dans les épisodes maniaques du trouble bipolaire.

Chez les patientes pour qui ces spécialités sont indispensables :

- la prescription initiale annuelle est désormais réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie selon l'indication et requiert le recueil d'un accord de soins après information de la patiente ;
- le renouvellement peut être effectué par tout médecin dans la limite de 1 an au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise ;
- le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué régulièrement et au moins une fois par an, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse.

L'ANSM a adressé à la HAS une saisine afin d'élaborer en double timbre des recommandations concernant la prise en charge thérapeutique des patientes susceptibles de procréer ou enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie.

Objectif de la fiche mémo

L'objectif est de mettre à disposition des professionnels de santé des recommandations afin de contribuer au bon usage de l'utilisation de ces spécialités chez ces patientes et de réduire les risques au minimum.

1. Données issues de la littérature

1.1 Données ANSM

1.1.1 Acide valproïque¹

L'acide valproïque (Dépakine®, Micropakine®, Dépakote®, Dépamide® et génériques) est le plus tératogène des anticonvulsivants et des thymorégulateurs. Il entraîne également un risque accru de troubles du développement psychomoteur chez les enfants exposés *in utero*.

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 environ quatre à cinq fois 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 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 de 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 trois fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ cinq 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).

¹ Issu du guide à destination des médecins prescripteurs, ANSM 2015.

1.1.2 Phénytoïne

Dans l'espèce humaine, un syndrome particulier, dont ni la réalité ni la fréquence ne sont clairement établies à l'heure actuelle, a été évoqué pour la prise d'hydantoïnes au premier trimestre : anomalies craniofaciales, hypoplasie des phalanges distales, retard de croissance intra-utérin, retard psychomoteur. En tout état de cause, le risque tératogène lors d'une exposition au premier trimestre, s'il existe, apparaît faible.

1.1.3 Carbamazépine

La carbamazépine entraîne un risque de malformations deux à trois fois supérieur à celui de la population générale qui est de 2-3 %. Les malformations le plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (0,5 à 1 %), des fentes faciales, des malformations cardiaques et des hypospadias. L'association avec d'autres anticonvulsivants est un facteur de risque important dans l'apparition de ces malformations. En cas de désir de grossesse, une consultation pré-conceptionnelle est conseillée.

1.1.4 Topiramate

Le topiramate utilisé en monothérapie durant le premier trimestre de la grossesse entraîne un risque accru de malformations congénitales (fente palatine, hypospadias et anomalies impliquant différents systèmes). L'association avec d'autres anticonvulsivants est un facteur de risque important dans l'apparition de ces malformations. Les enfants exposés *in utero* au topiramate présentent un risque accru de faible poids à la naissance (< 2 500 g).

1.1.5 Lithium

Une augmentation du taux global des malformations a été observée chez des enfants exposés *in utero* au lithium. Les malformations observées sont principalement cardiaques, dont la maladie d'Ebstein. Le risque global de malformations ne peut être quantifié précisément, mais serait de l'ordre de trois à quatre fois celui observé dans la population générale, qui est d'approximativement 2-3 %. En cas de désir de grossesse, une consultation préconceptionnelle est conseillée. Si l'état maternel le permet, un arrêt de traitement doit être envisagé jusqu'à la 9^e semaine d'aménorrhée (fin de l'organogenèse cardiaque).

1.2 Guide ALD n° 23 : « Troubles bipolaires ». HAS, 2009

1.2.1 Chapitre 4.1. Traitements pharmacologiques

Les guides mentionnent généralement une classe thérapeutique. Le prescripteur doit s'assurer que les médicaments prescrits appartenant à cette classe disposent d'une indication validée par une autorisation de mise sur le marché (AMM). Dans le cas d'une prescription hors AMM, celle-ci doit faire l'objet d'une information complémentaire spécifique pour le patient.

Il est recommandé, lors du démarrage du traitement pharmacologique, de demander un avis spécialisé psychiatrique.

Traitements des épisodes maniaques

Le traitement des troubles bipolaires lors des épisodes aigus maniaques ou mixtes, hypomaniaques, repose en première intention sur le thymorégulateur (le lithium), les anticonvulsivants (le divalproate de sodium), les antipsychotiques atypiques (l'olanzapine, la rispéridone, l'aripiprazole).

La prescription repose sur le principe visant à privilégier une monothérapie le plus souvent possible.

D'autres traitements peuvent être envisagés en deuxième intention pour les épisodes aigus, maniaques ou mixtes, hypomaniaques :

- les anticonvulsivants tels que : la carbamazépine, le valpromide, l'oxcarbazépine (hors AMM) ;
- les neuroleptiques conventionnels (hors AMM) ;
- d'autres antipsychotiques atypiques : amisulpride, clozapine (hors AMM). La prescription de clozapine requiert des mesures de précaution obligatoires (surveillance régulière de la numération formule leucocytaire et du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles ([PNN]) et qui doivent être réalisées conformément aux recommandations du résumé des caractéristiques du produit (RCP).

Traitements des épisodes dépressifs

Les antidépresseurs qui sont prescrits hors AMM sont à utiliser avec précaution et sous étroite surveillance, en raison du risque accru de comportement suicidaire et en raison du risque de virage maniaque (auquel cas le traitement devra être arrêté).

Chez les patients recevant un traitement pour un trouble bipolaire, il est recommandé de vérifier si la dose du traitement est appropriée et de l'augmenter le cas échéant.

Si nécessaire, un antidépresseur est prescrit en association au traitement du trouble bipolaire.

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.

En association avec un antidépresseur, pour certains patients non contrôlés par un traitement thymorégulateur, d'autres traitements du trouble bipolaire peuvent être prescrits (hors AMM) : l'olanzapine, la rispéridone, ou l'aripiprazole ou la lamotrigine.

Pour le traitement des épisodes dépressifs, peut être prescrit sous couverture d'un thymorégulateur :

- un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS).

Peuvent être également utilisés pour les épisodes dépressifs :

- les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) ;
- la tianeptine, la miansérine, la mirtazapine ;
- les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ;
- les antidépresseurs tricycliques qui ne sont pas recommandés en première intention et doivent être utilisés avec prudence, car ils entraînent davantage de virages maniaques.

Traitements prophylactiques

Le traitement prophylactique du trouble bipolaire repose en première intention sur un médicament normothymique (ou régulateur de l'humeur) : le lithium ou certains antiépileptiques (divalproate de sodium, valpromide).

D'autres traitements peuvent être utilisés en seconde intention ou à visée adjuvante :

- la lamotrigine (dans la prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs) ;
- l'olanzapine (dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par olanzapine) ;
- l'aripiprazole (dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole) ;

- la carbamazépine (dans la prévention des épisodes maniaques ou hypomaniaques dans le cadre des psychoses maniaco-dépressives, dans les formes résistantes ou présentant des contre-indications au lithium).

Et hors AMM : les neuroleptiques conventionnels, la rispéridone, la gabapentine, le topiramate, l'oxcarbazépine, l'amisulpride, la clozapine.

La prescription de clozapine requiert une surveillance stricte et obligatoire de la numération formule leucocytaire et du nombre absolu de PNN. La prescription de la lamotrigine nécessite une surveillance du risque cutané.

Le choix du traitement prophylactique repose sur :

- l'efficacité d'un traitement antérieur observée chez le patient ;
- les effets indésirables ;
- les comorbidités du patient ;
- les souhaits et l'acceptation du patient.

Il est en particulier recommandé de se référer aux contre-indications et aux précautions d'emploi mentionnées dans les RCP, ainsi qu'aux recommandations de l'ANSM.

Pour toutes les patientes susceptibles de développer une grossesse, il est fortement recommandé de discuter de contraception et du rapport bénéfice/risque de la poursuite ou de l'arrêt des traitements lors de la grossesse du fait :

- du risque de rechute à l'arrêt brutal ou au changement de traitement ;
- des risques tératogènes et des risques de certains traitements pour le nouveau-né.

Les patientes doivent être encouragées à discuter de la planification d'une grossesse éventuelle avec leur médecin.

Traitements adjuvants

Les traitements adjuvants suivants doivent être proposés avec une prescription limitée dans le temps :

- les molécules à visée anxiolytique (benzodiazépines) ;
- les molécules à visée hypnotique.

Il est recommandé de prêter attention aux effets secondaires cumulatifs des traitements adjuvants.

Dans le cadre des traitements adjuvants, il est également possible de prescrire les molécules suivantes utilisées pour corriger les effets secondaires des médicaments prescrits, en se souvenant qu'elles peuvent aussi entraîner des effets secondaires :

- les anticholinergiques ;
- les correcteurs de la sialorrhée ;
- les correcteurs du transit ;
- les correcteurs de l'hypotension orthostatique ;
- les molécules indiquées dans les dysfonctions érectiles en cas de troubles sexuels chez l'homme (par exemple : sildénafil, tadalafil, vardénafil). Ces médicaments ne bénéficient pas d'un remboursement.

Traitement pour un état d'agitation aiguë ou un comportement agressif

Dans le cas de la nécessité d'un traitement pour un état d'agitation aiguë ou un comportement agressif, il est recommandé de préférer autant que possible un traitement oral, éventuellement sous forme orodispersible, à la voie injectable.

Dans les cas d'agitation aiguë avec refus ou impossibilité de traitement *per os*, les formes injectables des antipsychotiques atypiques, des neuroleptiques conventionnels et des benzodiazépines peuvent être utilisées.

1.2.2 Chapitre 5.10. Prise en charge des patientes qui souhaitent développer une grossesse, qui sont enceintes ou qui allaitent

Il est recommandé de se référer au site du centre de référence sur les agents tératogènes www.lecrat.org, aux recommandations de l'ANSM et aux centres régionaux de pharmacovigilance pour toute information se rapportant aux risques de tératogénicité des traitements prescrits pour une femme envisageant une grossesse ou enceinte.

Il est recommandé de demander l'avis du spécialiste avant d'arrêter le traitement en cas de désir de grossesse.

La prise en charge et le traitement d'un trouble bipolaire d'une patiente envisageant une grossesse ou durant la période anténatale et postnatale sont complexes en raison des risques de rechute élevés à l'arrêt des traitements, et des risques tératogènes ou survenant chez le nouveau-né liés aux médicaments.

La prise en charge de la patiente doit être réalisée conjointement entre le médecin traitant, la sage-femme, le psychiatre, le gynécologue-obstétricien, le pédiatre et le pharmacologue des centres régionaux de pharmacovigilance. Des contacts fréquents doivent être instaurés entre le psychiatre et le centre périnatal, en raison du risque élevé de rechute durant la grossesse et en postnatal. Une planification écrite du suivi de la grossesse et du suivi postnatal chez une patiente bipolaire doit être réalisée dès que possible et doit impliquer le service d'obstétrique, le médecin traitant, le psychiatre, le gynécologue-obstétricien, la sage-femme, le pédiatre, le pharmacologue, l'assistante sociale et éventuellement le pédopsychiatre.

Toutes les décisions médicales doivent être notées dans le dossier médical, y compris l'information délivrée à la patiente sur les traitements. Cette information doit être incluse dans la planification de la naissance ainsi que dans les soins administrés en postnatal.

Les patientes doivent bénéficier précocement d'une éducation sur le déroulement de leur maladie et ses effets sur l'efficacité de la contraception, mais également sur la nécessité de planifier la gestion des médicaments durant la grossesse et durant la période *post-partum*.

Les bénéfices et les risques liés à la poursuite et ceux liés à l'arrêt des traitements pendant la grossesse doivent être évalués, expliqués et discutés avec les patientes (et leur partenaire si elles le souhaitent). Les patientes doivent être informées du risque, en l'absence de traitement, de la survenue d'un épisode aigu maniaque, dépressif, ou psychotique en *post-partum*.

Suite à l'accouchement, la contraception doit être réévaluée en fonction du traitement thymorégulateur employé et du risque de diminution d'efficacité contraceptive.

1.3 NICE Clinical Guideline 185. Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care. April, 2015.

Une synthèse non exhaustive des chapitres 1.5, 1.7 et 1.10 est présentée ici.

1.5 Prise en charge des épisodes de manie ou d'hypomanie chez l'adulte en soins secondaires

Interventions pharmacologiques

1.5.2 Si une personne développe un épisode de manie ou d'hypomanie et prend un antidépresseur en monothérapie :

- envisager d'arrêter l'antidépresseur et ;
- proposer un antipsychotique, que le traitement antidépresseur soit arrêté ou non.

1.5.3 Si une personne développe un épisode de manie ou d'hypomanie et ne prend pas un antipsychotique ou un thymorégulateur, proposer de l'halopéridol, de l'olanzapine, de la quétiapine ou de la rispéridone, en prenant en compte les directives anticipées, la préférence de la personne et le contexte clinique (comprenant les comorbidités physiques, les réponses préalables au traitement et les effets indésirables).

1.5.4 Si le premier antipsychotique est mal toléré quelle que soit la dose (incluant une prise de poids rapide) ou non efficace à la dose maximale préconisée, proposer un autre antipsychotique de la liste 1.5.3, en prenant en compte les directives anticipées, la préférence de la personne et le contexte clinique (comprenant les comorbidités physiques, les réponses préalables au traitement et les effets indésirables).

1.5.5 Si ce nouvel antipsychotique n'est pas suffisamment efficace à la dose maximale préconisée, envisager d'ajouter du lithium. Si le lithium n'est pas efficace ou n'est pas possible (par exemple, si la personne n'est pas d'accord avec la réalisation régulière d'un bilan sanguin), envisager d'ajouter du valproate à la place.

1.5.6. Si une personne développe un épisode de manie ou d'hypomanie et prend un antidépresseur en association avec un thymorégulateur, envisager d'arrêter l'antidépresseur.

1.5.7 Si une personne prend déjà du lithium, vérifier le taux plasmatique du lithium afin d'optimiser le traitement. Envisager d'ajouter de l'halopéridol, de l'olanzapine, de la quétiapine ou de la rispéridone, selon les préférences du patient et les réponses préalables au traitement.

1.5.8 Si une personne prend déjà du valproate ou un autre thymorégulateur comme traitement prophylactique, envisager d'augmenter la dose, jusqu'au titrage le plus élevé si nécessaire, en fonction de la réponse clinique. S'il n'y a pas d'amélioration, envisager d'ajouter de l'halopéridol, de l'olanzapine, de la quétiapine ou de la rispéridone, selon les préférences du patient et les réponses préalables au traitement.

1.7 Prise en charge des troubles bipolaires au long cours chez l'adulte en soins secondaires

Interventions pharmacologiques

1.7.5. Quand un traitement au long cours est prévu pour éviter les récurrences, prendre en compte les traitements qui ont été efficaces durant les épisodes de manie ou de dépression bipolaire. Discuter avec la personne pour savoir si elle préfère poursuivre le traitement en cours ou passer au lithium, en expliquant que le lithium est le traitement le plus efficace au long cours dans les troubles bipolaires.

1.7.6. Proposer le lithium en première intention comme traitement au long cours des troubles bipolaires et :

- si le lithium n'est pas efficace, proposer d'ajouter du valproate ;
- si le lithium est mal toléré, ou ne convient pas (par exemple, si la personne n'est pas d'accord avec la réalisation régulière d'un bilan sanguin), envisager le valproate ou l'olanzapine à la place ou, si elle a été efficace lors d'épisodes précédents de manie ou de dépression bipolaire, la quétiapine.

Discuter avec la personne des possibles bénéfices et risques de chaque médicament.

1.7.7. Si arrêt du traitement à long terme :

- indiquer à la personne comment reconnaître les signes précoces de rechute et ce qu'elle doit faire si les symptômes reviennent ;
- arrêter graduellement le traitement et suivre la personne afin d'identifier des signes de rechute.

1.10. Comment utiliser les traitements

Valproate chez les femmes en âge de procréer

1.10.34. Ne pas proposer de valproate aux femmes en âge de procréer pour un traitement au long cours ou pour le traitement d'un épisode aigu.

1.10.35. Si une femme en âge de procréer prend déjà du valproate, lui conseiller d'arrêter graduellement le médicament à cause des risques de malformations fœtales et de troubles du développement psychomoteur chez les enfants exposés *in utero*.

1.4 Recommandation de bonne pratique : « Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte ». Société française de neurologie, 2014

Le label méthodologique de la HAS a été attribué à cette recommandation de bonne pratique en octobre 2014.

Les chapitres 9.2 à 9.4.2 sont reproduits ici.

9.2 Choix du traitement

Le choix de l'antiépileptique sera essentiellement guidé par le syndrome épileptique et si celui-ci ne peut être déterminé par le type de crise principal. Ce choix devra tenir compte des comorbidités, du sexe, de l'âge, du mode de vie et des préférences du patient.

Les recommandations ci-dessous synthétisent les données de la littérature et les recommandations internationales en vigueur, et intègrent à la fois l'efficacité des molécules mais également la tolérance et l'observance du traitement. (*N.B. : les molécules sont présentées par ordre alphabétique*).

9.2.1 Épilepsie focale

La carbamazépine, la lamotrigine, le lévétiracetam et l'oxcarbazépine sont recommandés en première intention (grade A et B selon les niveaux de preuve retenus). D'autres molécules ont par ailleurs obtenu l'AMM dans cette indication, mais sont considérées comme moins efficaces et/ou moins bien tolérées.

9.2.2 Épilepsie généralisée

Épilepsie généralisée idiopathique avec crises tonico-cloniques généralisées seules

- La lamotrigine et le valproate de sodium sont recommandés en première intention (grade B).
- Chez la femme en âge de procréer, la lamotrigine est à privilégier.

En cas de suspicion d'une épilepsie myoclonique juvénile (EMJ)

- La lamotrigine et le valproate de sodium sont recommandés en première intention.
- Chez la femme en âge de procréer, la lamotrigine est à privilégier.

- À noter que la lamotrigine peut majorer les myoclonies.

En cas de suspicion d'épilepsie absence

- La lamotrigine et le valproate de sodium sont recommandés en première intention (grade B).
- Chez la femme en âge de procréer, la lamotrigine est à privilégier.
- L'éthosuximide, médicament de référence dans les absences de l'enfant, n'est pas à privilégier dans le cadre des épilepsies de l'adulte jeune car des crises généralisées associées sont possibles dans ce syndrome et peuvent être majorées par l'éthosuximide.

9.3 Suivi du traitement

9.3.1 Suivi pharmacologique

Il n'est pas recommandé de prescrire un dosage médicamenteux de façon systématique à l'introduction du traitement (avis d'expert).

On recommande de le réaliser en cas de :

- recherche d'une prise irrégulière ou d'une absence de prise du traitement ;
- suspicion de toxicité liée à un surdosage médicamenteux ;
- dans certaines conditions particulières telles que l'insuffisance hépatique, l'insuffisance rénale, la grossesse, la survenue d'un état de mal, etc. :
 - lors de la gestion d'interactions médicamenteuses,
 - lors du changement de formulation ou de passage à un générique,
 - si les crises persistent malgré une posologie correcte,
 - quand survient un changement inexpliqué de réponse thérapeutique.

9.3.2 Surveillance de la tolérance clinique

En dehors de la surveillance propre à chacun des antiépileptiques, il est recommandé d'informer le patient et/ou son entourage du retentissement thymique, comportemental et cognitif potentiel des antiépileptiques (avis d'experts).

9.4 Situations particulières

9.4.1 Femme en âge de procréer

On recommande dès la première consultation :

- d'informer la patiente sur les risques tératogènes, les répercussions neuropsychologiques de l'épilepsie, des crises et des antiépileptiques ;
- d'envisager la planification d'une grossesse pour pouvoir anticiper les modifications thérapeutiques éventuelles ;
- d'éviter au maximum, dans la mesure du possible, la prescription de valproate de sodium (grade B) ;
- de réaliser éventuellement un dosage de référence avant la grossesse, en cas de traitement par la lamotrigine ;
- de débuter une supplémentation folique d'au moins 0,4 mg/j (en général 5 mg/j) 2 mois avant la conception et jusqu'à la fin du premier trimestre (grade B).

En cas de grossesse, on recommande :

- de privilégier la dose minimale efficace sur les crises tonico-cloniques généralisées, notamment pendant le premier trimestre ;
- d'essayer de maintenir des doses de lamotrigine au-dessous de 300 mg/j et de valproate de sodium au-dessous de 750 mg/j (grade B) ;
- de privilégier les formes à libération prolongée et d'essayer de fractionner les prises dans la journée afin de minimiser les pics de doses ;

- de mettre en place un suivi gynéco-obstétrical dès le début de la grossesse afin de dépister au mieux les malformations fœtales (échographie supplémentaire à 18 SA).

9.4.2 Contraception

Les antiépileptiques inducteurs enzymatiques tels que le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, et dans une moindre mesure le topiramate et l'oxcarbazépine augmentent la clairance de la contraception orale, et augmentent ainsi le risque d'échec de la contraception.

La contraception progestative pure ainsi que les implants progestatifs ne sont pas recommandés en cas de prise d'antiépileptiques inducteurs.

Par ailleurs, les contraceptions œstro-progestatives tendent à augmenter la clairance de la lamotrigine et donc à en réduire l'efficacité.

1.5 Fiches du centre de référence sur les agents tératogènes

Les huit fiches suivantes sont reproduites ici :

- État des connaissances sur l'acide valproïque, 17 décembre 2014
- Acide valproïque dans les troubles bipolaires, 17 décembre 2014
- Acide valproïque dans l'épilepsie, 17 décembre 2014
- Antiépileptiques et grossesse, 17 décembre 2014
- Thymorégulateurs et grossesse, 16 janvier 2015
- Acide folique chez les femmes enceintes traitées par anticonvulsivants (épileptiques ou non), 17 octobre 2014
- Les médicaments dangereux pendant la grossesse, 29 janvier 2014
- Lithium et grossesse, 3 juillet 2015

1.5.1 État des connaissances sur l'acide valproïque

État des connaissances sur l'acide valproïque

Mise à jour : 17 décembre 2014

- **Aspect malformatif**

- L'acide valproïque entraîne un syndrome polymalformatif dans 9 à 15 % des cas en moyenne. Ce risque est significativement élevé par rapport à tous les autres antiépileptiques ou thymorégulateurs, au risque chez des femmes épileptiques non traitées et à celui de la population générale (environ 2 % de malformations majeures à la naissance).
- Malformations les plus fréquentes :
 - cardiopathies
 - anomalies de fermeture du tube neural (spina-bifida essentiellement) dans 2 à 3 % des cas (0,05 % dans la population générale)
 - hypospadias, malformations rénales et des membres
 - fentes labiales et/ou palatines
 - craniosténoses (notamment trigonocéphalies)
 - dysmorphies faciales caractéristiques
- Effet-dose :
 - Le risque malformatif est proportionnel à la dose d'acide valproïque.
 - Il n'y a pas de dose sans effet. Un risque malformatif existe même à faible posologie (< 700 mg/j).
- Période à risque :
 - anomalies de fermeture du tube neural : entre 4 et 6 semaines d'aménorrhée
 - malformations cardiaques : entre 4 et 9 semaines d'aménorrhée
 - craniosténoses : *a priori* toute la grossesse.
- **La présence dans la fratrie d'un enfant déjà atteint d'une malformation liée à l'acide valproïque est un facteur de risque supplémentaire majeur de récurrence.**

- **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 sont proportionnelles 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 deux à six fois plus fréquent chez ces enfants.
- Les troubles envahissants du développement sont également cinq à six 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.

- **Aspect fœtal et néonatal**

- L'acide valproïque passe le placenta : les concentrations néonatales sont équivalentes ou supérieures aux concentrations maternelles.
- Des thrombopénies et une diminution du fibrinogène ont été décrites dans quelques cas chez des nouveau-nés de mères traitées jusqu'à l'accouchement. L'acide valproïque n'est pas inducteur enzymatique et ses effets indésirables sont indépendants de la vitamine K.
- Des hypoglycémies ont été signalées dans la première semaine de vie chez des nouveau-nés de mères traitées jusqu'à l'accouchement.

- **Aspect maternel**

- L'acide valproïque peut être responsable chez l'adulte de troubles de l'hémostase sans rapport avec les facteurs vitamine K dépendants : thrombopénie, diminution du fibrinogène, allongement du temps de saignement.

EN PRATIQUE

L'acide valproïque est fortement déconseillé chez la femme en âge de procréer sans contraception efficace et tout au long de la grossesse.

1.5.2 Acide valproïque dans les troubles bipolaires

Acide valproïque dans les troubles bipolaires

Mise à jour : 17 décembre 2014

Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour éviter une grossesse sous acide valproïque (cf. [État des connaissances](#)).

- **Prescription d'acide valproïque chez la femme en âge de procréer**

- On préférera prescrire un autre thymorégulateur chez la femme jeune, ([cliquez ici](#) pour les alternatives thérapeutiques).
- S'assurer qu'il n'y a pas de grossesse en cours.
- L'utilisation d'une contraception est indispensable.

- **En prévision d'une grossesse**

- On envisagera en accord avec le spécialiste l'arrêt de l'acide valproïque avant la conception. Pour les alternatives thérapeutiques, [cliquez ici](#).
- En ce qui concerne la prescription d'acide folique ([cliquez ici](#)).

- **Traiter une femme enceinte**

- Compte tenu des risques de l'acide valproïque en cours de grossesse, **tout doit être envisagé pour instaurer un autre thymorégulateur chez la femme enceinte quel que soit l'âge de la grossesse**, ([cliquez ici](#) pour les alternatives thérapeutiques).
- En ce qui concerne la prescription d'acide folique ([cliquez ici](#)).

- **Découverte d'une grossesse pendant le traitement**

- Compte tenu des risques de l'acide valproïque en cours de grossesse, **tout sera mis en œuvre pour changer de thymorégulateur** chez la femme enceinte quel que soit l'âge de la grossesse, ([cliquez ici](#) pour les alternatives thérapeutiques).
- En cas d'exposition à l'acide valproïque au 1^{er} trimestre de la grossesse :
 - la surveillance prénatale sera orientée sur le tube neural, le cœur, la face, le crâne, les reins, les organes génitaux externes et le squelette (cf. [État des connaissances](#)).
- En cas d'exposition après le 1^{er} trimestre, la surveillance prénatale sera orientée sur le crâne.
- En ce qui concerne la prescription d'acide folique ([cliquez ici](#)).
- Si le traitement thymorégulateur a été suspendu en raison de la grossesse, il sera rétabli au plus tôt après l'accouchement aux posologies antérieures du fait du risque de décompensation dans le *post-partum*.

1.5.3 Acide valproïque dans l'épilepsie

Acide valproïque dans l'épilepsie

Mise à jour : 17 décembre 2014

Il est important que l'épilepsie soit bien équilibrée tout au long de la grossesse. Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour éviter une grossesse sous acide valproïque (cf. [État des connaissances](#)).

- **Prescription d'acide valproïque chez la femme en âge de procréer**
 - On préférera prescrire un autre antiépileptique chez la femme jeune ([cliquez ici](#)).
 - S'assurer qu'il n'y a pas de grossesse en cours.
 - L'utilisation d'une contraception est indispensable.
- **En prévision d'une grossesse**
 - Envisager l'arrêt de l'acide valproïque avant la conception et son relais par un autre antiépileptique. Pour les alternatives, [cliquez ici](#).
 - Si, après avis du spécialiste, l'acide valproïque est indispensable car son interruption risque de compromettre gravement l'équilibre maternel et qu'il n'existe aucune alternative acceptable, la poursuite du traitement n'est envisageable que sous réserve du maintien de posologies les plus faibles possibles (cf. [État des connaissances](#)).
 - En ce qui concerne la prescription d'acide folique chez les femmes épileptiques traitées ([cliquez ici](#)).
- **Traiter une femme enceinte**
 - Compte tenu des risques de l'acide valproïque en cours de grossesse, **tout sera envisagé pour instaurer un autre anticonvulsivant chez la femme enceinte** quel que soit l'âge de la grossesse. Pour les alternatives, [cliquez ici](#).
 - **En dernier recours**, l'utilisation de l'acide valproïque ne sera envisagée qu'à la plus faible posologie possible (cf. ["État des connaissances"](#)).
- **Découverte d'une grossesse pendant le traitement**
 - Ne pas arrêter le traitement sans un avis spécialisé.
 - Compte tenu des risques de l'acide valproïque en cours de grossesse (cf. [État des connaissances](#)), **on envisagera de changer de traitement** chez la femme enceinte quel que soit l'âge de la grossesse. Pour les alternatives, [cliquez ici](#).
 - **En dernier recours**, l'utilisation de l'acide valproïque ne sera envisagée qu'à la plus faible posologie possible (cf. [État des connaissances](#)).
 - En cas d'exposition à l'acide valproïque au 1^{er} trimestre de la grossesse, la surveillance prénatale sera orientée sur le tube neural, le cœur, la face, le crâne, les reins, les organes génitaux externes et le squelette (cf. [État des connaissances](#)).
 - En ce qui concerne la prescription d'acide folique chez les femmes épileptiques traitées [cliquez ici](#).
 - En cas d'exposition après le 1^{er} trimestre, la surveillance prénatale sera orientée sur le crâne.
 - Si l'acide valproïque est poursuivi jusqu'à l'accouchement :
 - Envisager un bilan d'hémostase chez la mère avant l'accouchement (plaquettes, fibrinogène, TCA, temps de saignement).
 - Informer l'équipe de la maternité du traitement maternel pour lui permettre d'adapter l'accueil du nouveau-né (fibrinogène, plaquettes et glycémie) (cf. [État des connaissances](#)).

1.5.4 Antiépileptiques et grossesse

Antiépileptiques et grossesse

Mise à jour : 17 décembre 2014

L'acide valproïque est le plus tératogène des anticonvulsivants et des thymorégulateurs. Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour éviter une grossesse sous acide valproïque. Pour plus d'informations, [cliquez ici](#)

- Il est important que l'épilepsie soit bien équilibrée tout au long de la grossesse.
 - Ne pas arrêter ou modifier un traitement par antiépileptique sans l'avis du spécialiste.
 - En prévision d'une grossesse, une consultation préconceptionnelle est souhaitable [cliquez ici](#).
-
- L'anticonvulsivant qui soulève le moins d'inquiétude chez la femme enceinte à ce jour est la lamotrigine (Lamictal®) ([cliquez ici](#)) :
 - données très nombreuses pour l'aspect malformatif ;
 - données rassurantes pour le développement psychomoteur (jusqu'à 7.5 ans).
 - Viennent ensuite :
 - le lévétiracétam (Keppra®) : les données sont aussi rassurantes pour les aspects malformatifs et psychomoteurs (jusqu'à 42 mois) que pour la lamotrigine, mais un peu moins nombreuses ([cliquez ici](#)) ;
 - la phénytoïne (Di-Hydan®) : les données récentes très nombreuses écartent le risque malformatif évoqué par les études anciennes et les données sur le développement psychomoteur sont rassurantes ([cliquez ici](#)) ;
 - l'oxcarbazépine (Trileptal®) : les données sont très nombreuses et rassurantes pour l'aspect malformatif, mais il n'y a pas encore de données sur le développement psychomoteur ([cliquez ici](#)).
 - Les anticonvulsivants suivants peuvent être prescrits en cours de grossesse, mais leur évaluation conduit à les proposer après la lamotrigine, le lévétiracétam, la phénytoïne et l'oxcarbazépine :
 - la gabapentine (Neurontin®), [cliquez ici](#) :
 - données nombreuses et rassurantes pour l'aspect malformatif,
 - pas de données sur le développement psychomoteur ;
 - la carbamazépine (Tégréol®) ([cliquez ici](#)) :
 - données très nombreuses ; augmentation de la fréquence globale des malformations modérée si elle existe, mais présence de spina-bifida avec un risque individuel qui reste faible,
 - données rassurantes pour le développement psychomoteur.
 - Les benzodiazépines à visée antiépileptique sont utilisables en cours de grossesse : clonazépam (Rivotril®) ([cliquez ici](#)) et clobazam (Urbanyl®) ([cliquez ici](#)).
 - Si les options précédentes ne conviennent pas et que l'interruption des antiépileptiques suivants est impossible car elle risque de compromettre gravement l'équilibre maternel, leur utilisation est envisageable en cours de grossesse :
 - éthosuximide (Zarontin®), [cliquez ici](#)
 - felbamate (Taloxa®), [cliquez ici](#)
 - phénobarbital (Alepsal®, Gardénal®), [cliquez ici](#)
 - prégabaline (Lyrica®), [cliquez ici](#)
 - tiagabine (Gabitril®), [cliquez ici](#)
 - topiramate (Epilex®), [cliquez ici](#)
 - vigabatrin (Sabril®), [cliquez ici](#)
 - zonisamide (Zonégran®), [cliquez ici](#)

1.5.5 Thymorégulateurs et grossesse

Thymorégulateurs et grossesse

Mise à jour : 16 janvier 2015

- Les thymorégulateurs les mieux connus en cours de grossesse sont les suivants :
 - la lamotrigine (Lamictal®) : données très nombreuses ([cliquez ici](#)) ;
 - l'olanzapine (Zyprexa®) : données très nombreuses ([cliquez ici](#)) ;
 - la quétiapine (Xeroquel®) : données nombreuses ([cliquez ici](#)).
- En cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance de ces molécules, on pourra envisager en 2^e intention :
 - l'aripirazole (Abilify®) : données peu nombreuses mais aucun élément inquiétant à ce jour ([cliquez ici](#)) ;
 - le lithium (Teralithe®, Neurolithium®) : augmentation de la fréquence des cardiopathies pour des expositions entre 5 et 9 semaines d'aménorrhée ([cliquez ici](#)) ;
 - la carbamazépine (Tégréto®) : données très nombreuses ne montrant pas d'augmentation de la fréquence globale des malformations, mais une augmentation des spina bifida avec un risque individuel qui reste faible et qui concerne les expositions pendant les 2 premiers mois de grossesse ([cliquez ici](#)).
- **Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour éviter une grossesse sous acide valproïque, divalproate de sodium ou valpromide (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®) ([cliquez ici](#)).**

1.5.6 Acide folique chez les femmes enceintes traitées par anticonvulsivants (épileptiques ou non)

Pas d'intérêt de l'acide folique chez les femmes enceintes traitées par anticonvulsivants (épileptiques ou non)

Mise à jour : 17 octobre 2014

- Chez les femmes traitées par anticonvulsivants (qu'elles soient épileptiques ou non), y compris par ceux qui sont responsables d'anomalies de fermeture du tube neural ([carbamazépine](#) et [acide valproïque](#)), la supplémentation en acide folique (quelle que soit sa posologie : 0,4 ou 5 mg/j) est inefficace :
 - Toutes les études ayant analysé l'intérêt de l'acide folique chez les femmes épileptiques traitées ne retrouvent aucune efficacité de cette supplémentation (Hernandez-Diaz 2000, Meijer 2005, Kjaer 2008, Morrow 2008, Veiby 2009, Mawer 2010, Jentink 2010).
 - Morrow 2008 : 2 375 femmes enceintes épileptiques sans acide folique préconceptionnel comparées à 1 935 avec supplémentation préconceptionnelle. Sur l'ensemble de la cohorte, la supplémentation est inefficace sur le taux global de malformations, sur la fréquence des cardiopathies, des anomalies de fermeture du tube neural, des fentes et des hypospadias. La supplémentation est inefficace chez les femmes traitées par carbamazépine (n = 1 069) ou valproate (n = 810).
 - Dans les registres sur « Épilepsie et grossesse », 70 à 100 % des mères d'enfants malformés sont supplémentées en acide folique, y compris celles traitées par acide valproïque (Wyszynsky 2005, Vajda 2006, Thomas 2007, Holmes 2008, Diav-Citrin 2008, Holmes 2011, Tomson 2011).

- Plusieurs cas de spina-bifida chez des enfants de mères sous valproate supplémentées en acide folique ont été rapportés (Craig 1999, Duncan 2001, Candito 2007).
- **En conclusion :**
 - La supplémentation périconceptionnelle en acide folique est inefficace, quelle que soit sa posologie (0,4 ou 5 mg/j), chez les femmes traitées par anticonvulsivants (qu'elles soient épileptiques ou non), y compris par ceux qui sont responsables d'anomalies de fermeture du tube neural ([carbamazépine](#) et [acide valproïque](#)).
 - **Cette conclusion ne remet pas en question l'intérêt de la supplémentation périconceptionnelle en acide folique proposée dans la population générale (0.4 mg/j), ou dans la prévention d'une récurrence familiale d'anomalie de fermeture du tube neural (5 mg/j).**

1.5.7 Les médicaments dangereux pendant la grossesse

Les médicaments dangereux pendant la grossesse

Mise à jour : 29 janvier 2014

I - Les médicaments tératogènes

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

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

La période où les risques tératogènes sont les plus importants se situe au cours des 2 premiers mois de grossesse (cf. Les grandes lignes du raisonnement : [cliquez ici](#)).

- **Médicaments tératogènes à proscrire pendant au moins les 2 premiers mois de grossesse, et si possible au-delà, sauf indication exceptionnelle**
 - acide valproïque (Dépakine®, Dépakide®, Dépakote®) : fréquence élevée de malformations et diminution du QI chez les enfants exposés *in utero* ([cliquez ici](#))
 - acitrétine (Soriatane®)
 - antiméitotiques, par exemple :
 - méthotrexate ([cliquez ici](#))
 - cyclophosphamide ([cliquez ici](#))
 - isotrétinoïne par voie orale (Contracné®, Curacné®, Procuta®, Roaccutane®) ([cliquez ici](#))
 - misoprostol (Cytotec®, Gymiso®) ([cliquez ici](#))
 - mycophénolate (Cellcept®) ([cliquez ici](#))
 - 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 :

 - certains autres antiépileptiques :
 - carbamazépine (Tégréol®) ([cliquez ici](#))
 - phénobarbital (Gardénal®...) ([cliquez ici](#))
 - topiramate (Epilex®) ([cliquez ici](#))
 - lithium (Neurolithium®, Téralithe®) ([cliquez ici](#))
 - anticoagulants oraux (AVK) :
 - warfarine (Coumadine®) ([cliquez ici](#))

- acénocoumarol (Sintrom®) ([cliquez ici](#))
 - fluindione (Préviscan®) ([cliquez ici](#))
 - carbimazole (Néomercazole®) ([cliquez ici](#))
-

II- Les médicaments contre-indiqués pendant la vie fœtale

Dès le début du 3^e mois de grossesse, la vie fœtale commence. Certains médicaments sont spécifiquement contre-indiqués pendant cette période en raison d'effets fœtaux ou néonataux graves (sans effet malformatif) (cf. Les grandes lignes du raisonnement [cliquez ici](#)) :

- anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et inhibiteurs de Cox2 ([cliquez ici](#)), comme par exemple :
 - ibuprofène (Advil®...) ([cliquez ici](#))
 - kétoprofène (Profenid®...) ([cliquez ici](#))
 - nimésulide (Nexen®) ([cliquez ici](#))
 - ...
- inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes de l'angiotensine 2 ([cliquez ici](#)), comme par exemple :
 - captopril (Lopril®...) ([cliquez ici](#))
 - énalapril (Renitec®...) ([cliquez ici](#))
 - losartan (Cozaar®...) ([cliquez ici](#))
 - ...

1.5.8 Lithium et grossesse

Lithium

Mise à jour : 3 juillet 2015

TÉRALITHE®

Le lithium est un thymorégulateur.

Ses effets indésirables sont notamment des troubles du rythme, des dysthyroïdies, une sédation, une hypotonie et un diabète insipide.

Le lithium s'élimine essentiellement au niveau rénal.

ÉTAT DES CONNAISSANCES ([cliquez ici](#))

EN PRATIQUE

Un traitement par lithium ne contre-indique pas une grossesse, mais certaines précautions sont à prendre.

- **Prescription de lithium chez la femme en âge de procréer**
 - S'assurer qu'il n'y a pas de grossesse en cours.
 - L'utilisation d'une contraception est souhaitable.
 - Informer la patiente des effets du lithium en cas de grossesse (cf. [État des connaissances](#)).
- **En prévision d'une grossesse**
 - On préférera, si possible, et avec l'accord du prescripteur :
 - soit arrêter le lithium de la conception jusqu'à la fin de l'organogenèse cardiaque (50^e jour post-conception) pour éviter une éventuelle malformation cardiaque liée au lithium (cf. ["État des connaissances"](#)) ;
 - soit recourir à un autre traitement (cf. [Thymorégulateurs](#)).
 - Si, après avis du prescripteur, l'interruption du lithium pendant cette période est difficile car elle risque de compromettre l'équilibre maternel, la poursuite du traitement est possible sous réserve d'une surveillance adaptée (cf. ci-dessous).
- **Traiter une femme enceinte**
 - On préférera si possible un autre thymorégulateur en particulier pendant les 2 premiers mois de grossesse ([cliquez ici](#)).
 - Si, après avis d'un spécialiste, le lithium est nécessaire à l'équilibre maternel, il peut être instauré sous réserve d'une surveillance adaptée (cf. ci-dessous).
 - Si le lithium doit être introduit pendant la période à risque de cardiopathie (J21 à J50 post-conception), le diagnostic échographique sera orienté sur le cœur fœtal (échographie cardiaque fœtale).
 - Dès la fin de l'organogenèse cardiaque (J50 post-conception) le lithium peut être (ré)introduit puisque la période à risque pour les malformations cardiaques est passée.
 - Si le lithium est poursuivi, la surveillance sera axée sur :
 - les lithiémies maternelles, surtout en fin de grossesse. Certaines équipes proposent une lithiémie mensuelle, puis hebdomadaire le dernier mois de grossesse ;
 - le volume du liquide amniotique et la thyroïde fœtale.
 - En cas d'accouchement sous lithium, informer l'équipe de la maternité pour lui permettre d'adapter l'accueil du nouveau-né (cf. [État des connaissances](#)).
 - Si les posologies de lithium ont été augmentées du fait de la grossesse, elles seront rétablies dès l'accouchement au niveau antérieur à la grossesse.
- **Découverte d'une grossesse pendant le traitement**
 - Ne pas arrêter brutalement le lithium.
 - Une fois le 2^e mois de grossesse achevé, l'arrêt du traitement est inutile pour prévenir l'apparition d'une malformation.
 - En cas d'exposition au lithium pendant la période à risque de cardiopathie (J21 à J50 post-conception), le diagnostic échographique sera orienté sur le cœur fœtal (échographie cardiaque fœtale).
 - L'avis d'un spécialiste est nécessaire à l'évaluation du bien-fondé de la poursuite du lithium en cours de grossesse.
 - Si celui-ci est poursuivi, la surveillance sera axée sur :
 - les lithiémies maternelles, surtout en fin de grossesse. Certaines équipes proposent une lithiémie mensuelle, puis une lithiémie hebdomadaire le dernier mois de grossesse ;
 - le volume du liquide amniotique et la thyroïde fœtale.
 - En cas d'accouchement sous lithium, informer l'équipe de la maternité pour lui permettre d'adapter l'accueil du nouveau-né (cf. [État des connaissances](#)).
 - Si les posologies de lithium ont été augmentées du fait de la grossesse, elles seront rétablies dès l'accouchement au niveau antérieur à la grossesse.
- **Allaitement**
 - Dans la littérature, on retrouve une trentaine d'enfants allaités de mères sous lithium.
 - Les lithiémies de ces enfants peuvent atteindre 50 %, voire plus, de celles de leurs mères.
 - Parmi ces enfants allaités, plusieurs effets réversibles à l'arrêt de l'allaitement ont été signalés :
 - troubles neurologiques ;
 - TSH élevée ;

- hypotonie, cyanose, souffle cardiaque ;
 - urémie augmentée.
- Rappelons que le lithium est un médicament à marge thérapeutique étroite et que la lithiémie peut augmenter notamment en cas de déplétion sodée (chaleur, fièvre, diarrhée, vomissements...) ou de prise d'AINS (ibuprofène...).
- Ces situations sont courantes chez les nourrissons et augmentent la toxicité du lithium ingéré par voie lactée.
- Au vu de ces données, il est souhaitable de ne pas allaiter en cas de traitement par lithium.

2. Version soumise aux parties prenantes

Fiche Mémo

Alternatives à l'acide valproïque chez les patientes en âge de procréer ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie

Septembre 2015

Préambule

L'acide valproïque ou valproate (Dépakine®) est utilisé dans le traitement de l'épilepsie.

Le divalproate de sodium (Dépakotec®) et le valpromide (Dépamide®) sont utilisés dans les troubles bipolaires et se métabolisent tous les deux en acide valproïque.

L'acide valproïque est le plus tératogène des anticonvulsivants et des thymorégulateurs.

Ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez les adolescentes et femmes en âge de procréer, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses existantes.

Chez les patientes pour qui ces spécialités sont indispensables ;

- la prescription initiale annuelle est désormais réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie selon l'indication et requiert le recueil d'un accord de soins après information de la patiente ;
- le renouvellement peut être effectué par tout médecin dans la limite de 1 an au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise ;
- le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué régulièrement et au moins une fois par an, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse.

Prise en charge thérapeutique des patientes susceptibles de procréer ou enceintes ayant un trouble bipolaire

Traitement des épisodes maniaques

- Les alternatives au divalproate de sodium dans le traitement des troubles bipolaires lors des épisodes aigus maniaques ou mixtes, hypomaniaques, sont en première intention :
 - un thymorégulateur (le lithium) ;
 - les antipsychotiques atypiques (l'olanzapine, la rispéridone, l'aripiprazole).
- D'autres traitements peuvent être envisagés en deuxième intention : la carbamazépine, l'oxcarbazépine (hors AMM), les neuroleptiques conventionnels (hors AMM).

Traitement prophylactique

- Le traitement prophylactique du trouble bipolaire repose en première intention sur un médicament normothymique (ou régulateur de l'humeur) : le lithium.
- D'autres traitements peuvent être utilisés en seconde intention ou à visée adjuvante :
 - la lamotrigine (dans la prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs) ;
 - l'olanzapine (dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par olanzapine) ;
 - l'aripiprazole (dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patients ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole) ;
 - la carbamazépine (dans la prévention des épisodes maniaques ou hypomaniaques dans le cadre des psychoses maniaco-dépressives, dans les formes résistantes ou présentant des contre-indications au lithium).
- Le choix du traitement prophylactique repose sur :
 - l'efficacité d'un traitement antérieur observée chez le patient ;
 - les effets indésirables ;
 - les comorbidités du patient ;
 - les souhaits et l'acceptation du patient.
- Le divalproate de sodium et le valpromide ne doivent pas être prescrits chez les jeunes filles de moins de 18 ans en raison du risque de syndrome ovarien polykystique.

En cas de grossesse

- Changer de thymorégulateur, quel que soit l'âge de la grossesse.
- En cas d'exposition à l'acide valproïque :
 - au premier trimestre de la grossesse, la surveillance prénatale sera orientée sur le tube neural, le cœur, la face, le crâne, les reins, les organes génitaux et le squelette ;
 - après le premier trimestre : la surveillance prénatale sera orientée sur le crâne.
- Si le traitement thymorégulateur a été suspendu en raison de la grossesse, il sera rétabli au plus tôt après l'accouchement aux posologies antérieures du fait du risque de décompensation dans le *post-partum*.

Prise en charge thérapeutique des patientes susceptibles de procréer ou enceintes ayant une épilepsie

Épilepsie focale

- La carbamazépine, la lamotrigine, le lévétiracetam et l'oxcarbazépine sont recommandés en première intention.

Épilepsie généralisée

- La lamotrigine et le valproate de sodium sont recommandés en première intention.
- Chez la femme en âge de procréer, la lamotrigine est à privilégier.

Dès la première consultation :

- informer la patiente sur les risques tératogènes, les répercussions neuropsychologiques de l'épilepsie, des crises et des antiépileptiques ;
- envisager la planification d'une grossesse pour pouvoir anticiper les modifications thérapeutiques éventuelles ;
- éviter au maximum, dans la mesure du possible, la prescription de valproate de sodium ;
- réaliser éventuellement un dosage de référence avant la grossesse, en cas de traitement par la lamotrigine ;
- débuter une supplémentation folique d'au moins 0,4 mg/j (en général 5 mg/j) 2 mois avant la conception et jusqu'à la fin du premier trimestre.

En cas de grossesse :

- privilégier la dose minimale efficace sur les crises tonico-cloniques généralisées, notamment pendant le premier trimestre ;
- essayer de maintenir des doses de lamotrigine au-dessous de 300 mg/j et de valproate de sodium au-dessous de 750 mg/j ;
- privilégier les formes à libération prolongée et essayer de fractionner les prises dans la journée afin de minimiser les pics de doses ;
- mettre en place un suivi gynéco-obstétrical dès le début de la grossesse afin de dépister au mieux les malformations fœtales (échographie supplémentaire à 18 SA).

Liste des recommandations sources

- Guide médecin ALD n° 23 : Troubles bipolaires. Haute Autorité de Santé - 2009
- Recommandation de bonne pratique : Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. Société française de neurologie – 2014 (recommandation de bonne pratique ayant le label méthodologique de la HAS)
- Centre de référence sur les agents tératogènes

3. Avis des parties prenantes

COMMENTAIRES SUR LA FORME	
Éléments (+)	Éléments (-)
CNQSP Bon moyen d'informer tous les prescripteurs du caractère indispensable de la réévaluation régulière d'un traitement par valproate chez les femmes en âge de procréer...	CMG Les informations ne me semblent pas « applicables » Il n'est fait mention nulle part d'une concertation entre les gynéco-obstétriciens et les neurologues La difficulté sera de rassurer, de traiter en pesant les bénéfices risques et de ne pas passer d'un médicament tératogène à un autre tout aussi dangereux. Les informations du CRAT sont infiniment plus pratiques. Pourquoi ne pas les utiliser telles qu'elles sont ? Puisque le vrai problème est le risque de grossesse chez une patiente qui a besoin de médicaments.
COMMENTAIRES « PRÉAMBULE »	
Commentaires : CNQSP Dépakote et non Dépakotec CMG D'une manière générale, les interdictions de prescriptions faites aux MG posent deux problèmes : d'une part un glissement de prescription vers d'autres molécules (et cette fiche est donc nécessaire), d'autre part un problème d'équité par rapport aux autres spécialités qui prescrivent sans problèmes dans des domaines autres que leurs champs de compétence, voire avec l'accord des autorités ; ex. : les dermatologues qui sont amenés à prescrire des contraceptifs.	
COMMENTAIRES « PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES PATIENTES SUSCEPTIBLES DE PROCRÉER OU ENCEINTES AYANT UN TROUBLE BIPOLAIRE »	
« Traitement des épisodes maniaques »	
Commentaires : CNQSP Pas d'avis car non-spécialiste CNQSP Si la fiche précise la possibilité d'utiliser les neuroleptiques (hors AMM), pourquoi ne pas citer les benzodiazépines ? CMG Le lithium qui semble recommandé pose des problèmes de tératogénèse aussi. La présentation de la fiche incite à le prescrire sans préciser les dangers	

« Traitement prophylactique »

Commentaires :

CNQSP

Pas d'avis car non-spécialiste

CMG

La fiche semble inciter à prescrire du lithium qui pose également des problèmes, et ce n'est pas mentionné dans cette fiche. Cela ne me semble pas raisonnable

Le paragraphe sur « le choix du (...) » ne comporte que des généralités qui ne sont pas d'une grande aide pour le praticien. Et non spécifiques à cette pathologie.

« En cas de grossesse »

Commentaires :

CNQSP

Pas d'avis car non-spécialiste

CNQSP

- la phrase « (...) de privilégier la dose minimale efficace sur les crises tonico-cloniques généralisées notamment pendant le premier trimestre » n'a probablement pas sa place

- la phrase « si le traitement thymorégulateur a été suspendu en raison de la grossesse, il sera rétabli au plus tôt après l'accouchement aux posologies antérieures du fait du risque de décompensation dans le *post-partum* » laisse entendre que l'arrêt brutal du valproate sans remplacement par un autre thymorégulateur est une option possible. Ce qui me paraît maladroit. Les recommandations sont unanimes pour indiquer qu'un arrêt brutal d'un thymorégulateur est associé à un risque important de rechute.

CMG

Ce chapitre est précédé d'une phrase sur la supplémentation en acide folique dont le CRAT dit qu'elle est inefficace. Ceci risque de décrédibiliser la fiche dans sa totalité

COMMENTAIRES « PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DES PATIENTES SUSCEPTIBLES DE PROCRÉER OU ENCEINTES AYANT UNE ÉPILEPSIE »

« Épilepsie focale »

Commentaires :

CNQSP

Entièrement d'accord

CMG

OK

« Épilepsie généralisée »

Commentaires :

CNQSP

Entièrement d'accord

CMG

OK avec un risque nul ? Sinon le dire

« Dès la première consultation »

Commentaires :

CNQSP

Rien à signaler

CMG

Ok en étant plus précis sur les risques tératogènes de la population générale

« En cas de grossesse »

Commentaires :

CNQSP

Rien à signaler

CMG

« Changer de (...) » : oui, mais pour lequel ?

La surveillance échographique doit être plus précise : échographiste spécialisé et à quel terme ?

AUTRES COMMENTAIRES

CNAMTS

Deux observations générales :

- Le titre « alternatives (...) » laisse présager d'un exposé et de recommandations sur comment traiter sans acide valproïque. Or la lecture du document montre un décalage manifeste, puisqu'il fait encore référence au traitement par AV.
- En cas de traitement par AV, s'assurer de l'existence d'une contraception ou la mettre en place n'apparaissent ni dans le préambule de la fiche mémo, ni dans les deux parties du texte. Idem pour le rapport d'évaluation dans ses deux parties.

Par ailleurs :

Fiche mémo

- Prise en charge thérapeutique des patientes susceptibles de procréer ou enceintes ayant un trouble bipolaire : Indiquer de manière explicite la nécessité d'arrêter le divalproate de sodium (sauf impasse thérapeutique), et de choisir une alternative thérapeutique.

Bas de la page 2, 2° flèche, 1° point, « au premier trimestre de la grossesse (...) » : la fin de cette phrase fait allusion aux crises tonico-cloniques, alors que le chapitre parle des troubles bipolaires, et que le point aborde la surveillance en cas de grossesse.

Cette phrase ne semble pas en position correcte.

- Prise en charge thérapeutique des patientes susceptibles de procréer ou enceinte ayant une épilepsie : « dès la première consultation » : préciser première consultation pour quoi ? Pour épilepsie, pour prescription de VdeS, pour 1° prescription de VdeS ?
- « En cas de grossesse » : indiquer de manière explicite la nécessité d'arrêter le valproate de sodium, et de choisir une alternative.

Rapport d'évaluation

p. 5 : « 1.1 Guide ALD n°23 : troubles bipolaires HAS, 2009 » : retirer l'espace entre le 2 et le 3 (du n°23) et remplacer 2009 par 2009

« traitements des épisodes dépressifs » : commencer le paragraphe par les classes thérapeutiques qui ont l'AMM dans cette indication.

ANSM

Je vous transmets en pièce jointe la proposition de l'ANSM intégrée dans une nouvelle version de cette fiche mémo.

Cette nouvelle version prend en compte les conclusions de l'arbitrage européen, finalisé au cours du dernier trimestre 2014, portant sur l'utilisation des spécialités à base de valproate chez les femmes en âge de procréer ou enceintes. En effet, il m'apparaît impératif que la fiche mémo s'inscrive dans le strict respect des conclusions de cet arbitrage, ce qui n'était pas pleinement le cas du document proposé, document que l'ANSM souhaite donc voir évoluer.

CMG

D'une manière générale, rappeler que le risque malformatif existe chez toutes les femmes, et plus chez les épileptiques. Ce qui veut dire une prise en charge adaptée : grossesse à risque. Parler de contraception, de l'arrêt programmé de celle-ci en cas de désir d'enfant.

Proposition ANSM

Fiche Mémo

Alternatives à l'acide valproïque chez les patientes en âge de procréer ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie

Septembre 2015

Préambule

L'acide valproïque (Dépakine[®], Micropakine[®], Dépakote[®], Dépamide[®] et génériques) est le plus tératogène des anticonvulsivants et des thymorégulateurs. Il entraîne également un risque accru de troubles du développement psychomoteur chez les enfants exposés *in utero*.

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 environ quatre à cinq fois 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 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 trois fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ cinq 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).

Compte tenu de ces risques, ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses existantes.

Chez les patientes pour lesquelles ces spécialités sont la seule option thérapeutique (les alternatives médicamenteuses existantes sont inefficaces ou mal tolérées) :

- Les conditions de prescription et délivrance de l'acide valproïque sont les suivantes :
 - la prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie et requiert le recueil d'un accord de soins après information de la patiente ;
 - le renouvellement peut être effectué par tout médecin dans la limite de 1 an au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise ;
 - le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué régulièrement et au moins une fois par an, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse.
- Les femmes en âge de procréer doivent impérativement utiliser une contraception efficace pendant le traitement et être complètement informées des risques associés à l'utilisation de l'acide valproïque pendant la grossesse.
- Chez les femmes envisageant une grossesse, toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour recourir à un autre traitement approprié avant la conception.
- Le traitement par une spécialité à base d'acide valproïque ne peut être maintenu qu'après une réévaluation annuelle du rapport bénéfice / risque du traitement par un médecin spécialiste de l'épilepsie ou du trouble bipolaire.

Prise en charge thérapeutique des filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant une épilepsie

Traitement de l'épilepsie généralisée (idiopathique tonico-clonique)

- Les données actuellement disponibles conduisent à recommander, en première intention :
 - la lamotrigine.
- Peuvent ensuite être recommandés (les données disponibles sont moins nombreuses) :
 - le lévétiracetam (en association) ;
 - la phénytoïne.

Attention : Dans l'espèce humaine, un syndrome particulier, dont ni la réalité ni la fréquence ne sont clairement établies à l'heure actuelle, a été évoqué pour la prise d'hydantoïnes au premier trimestre : anomalies craniofaciales, hypoplasie des phalanges distales, retard de la croissance intra-utérine, retard psychomoteur. En tout état de cause, le risque tératogène lors d'une exposition au premier trimestre, s'il existe, apparaît faible

- En cas d'échec ou d'intolérance aux traitements précédemment cités :

- la carbamazépine ;

Attention : La carbamazépine entraîne un risque de malformations deux à trois fois supérieur à celui de la population générale, qui est de 2-3 %. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (0,5 à 1 %), des fentes faciales, des malformations cardiaques et des hypospadias. L'association avec d'autres anticonvulsivants est un facteur de risque important dans l'apparition de ces malformations. En cas de désir de grossesse, une consultation préconceptionnelle est conseillée

- le topiramate.

Attention : Le topiramate utilisé en monothérapie durant le premier trimestre de la grossesse entraîne un risque accru de malformations congénitales (fente palatine, hypospadias et anomalies impliquant différents systèmes). L'association avec d'autres anticonvulsivants est un facteur de risque important dans l'apparition de ces malformations. Les enfants exposés *in utero* au topiramate présentent un risque accru de faible poids à la naissance (< 2 500 g)

- Le valproate 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 thérapeutiques.

Traitement de l'épilepsie partielle

- Les données actuellement disponibles conduisent à recommander, en première intention :
 - la lamotrigine.
- Peuvent ensuite être recommandés (les données disponibles sont moins nombreuses) :
 - le lévétiracetam ;
 - l'oxcarbazépine ;
 - la phénytoïne.

Attention : Dans l'espèce humaine, un syndrome particulier, dont ni la réalité ni la fréquence ne sont clairement établies à l'heure actuelle, a été évoqué pour la prise d'hydantoïnes au premier trimestre : anomalies craniofaciales, hypoplasie des phalanges distales, retard de la croissance intra-utérine, retard psychomoteur. En tout état de cause, le risque tératogène lors d'une exposition au premier trimestre, s'il existe, apparaît faible

→ En cas d'échec ou d'intolérance aux traitements précédemment cités :

- la gabapentine ;
- le carbamazépine.

Attention : La carbamazépine entraîne un risque de malformations deux à trois fois supérieur à celui de la population générale, qui est de 2-3 %. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (0,5 à 1 %), des fentes faciales, des malformations cardiaques et des hypospadias. L'association avec d'autres anticonvulsivants est un facteur de risque important dans l'apparition de ces malformations. En cas de désir de grossesse, une consultation préconceptionnelle est conseillée

→ Les données concernant les grossesses exposées pour les autres antiépileptiques indiqués dans le traitement des épilepsies partielles mettent en évidence un risque malformatif (phénobarbital ou topiramate) ou sont peu nombreuses.

Le valproate de sodium (Dépakine®, Micropakine® et génériques) ne doit pas être utilisé chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes en raison de leur potentiel tératogène élevé et du risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero*, sauf en cas de contre-indication ou d'intolérance aux alternatives thérapeutiques.

Prise en charge thérapeutique des filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un épisode maniaque dans le cadre du trouble bipolaire

Traitement des épisodes maniaques

- ➔ Dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire, sont recommandés en première intention :
 - les antipsychotiques, en particulier en cas d'épisode maniaque sévère associé à des symptômes psychotiques :
 - l'olanzapine (adultes),
 - la quétiapine (adultes).
- ➔ D'autres traitements peuvent être envisagés en deuxième intention :
 - les antipsychotiques :
 - l'aripirazole (adultes et enfants à partir de 13 ans),
 - la rispéridone (adultes) ;
 - lithium (thymorégulateur), en particulier en cas d'absence de symptômes psychotiques ;

Attention : Une augmentation du taux global des malformations a été observée chez des enfants exposés *in utero* au lithium. Les malformations observées sont principalement cardiaques, dont la maladie d'Ebstein. Le risque global de malformations ne peut être quantifié précisément, mais serait de l'ordre de trois à quatre fois celui observé dans la population générale, qui est d'approximativement 2-3 %. En cas de désir de grossesse, une consultation préconceptionnelle est conseillée. Si l'état maternel le permet, un arrêt de traitement doit être envisagé jusqu'à la 9^e semaine d'aménorrhée (fin de l'organogénèse cardiaque)

- carbamazépine (adultes et enfants).

Attention : La carbamazépine entraîne un risque de malformations deux à trois fois supérieur à celui de la population générale, qui est de 2-3 %. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (0,5 à 1 %), des fentes faciales, des malformations cardiaques et des hypospadias. L'association avec d'autres anticonvulsivants est un facteur de risque important dans l'apparition de ces malformations. En cas de désir de grossesse, une consultation préconceptionnelle est conseillée

- ➔ Le divalproate de sodium (Dépakote®) et le valpromide (Dépamide®) se métabolisent en acide valproïque (valproate). Ces spécialités ne doivent pas être utilisées chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes en raison de leur potentiel tératogène élevé et du risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero*, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives thérapeutiques.

Informations importantes concernant les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes traitées par valproate pour une épilepsie ou un épisode maniaque du trouble bipolaire

Chez une patiente déjà traitée par valproate et n'envisageant pas de grossesse

1) Réévaluation et instauration d'un autre traitement

- Ne pas arrêter brutalement le traitement sans un avis spécialisé.
- Le traitement par valproate doit être réévalué par un spécialiste des troubles bipolaires (psychiatre) ou de l'épilepsie (neurologue), suivant l'indication.
- Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour recourir à d'autres traitements (voir alternatives ci-dessus).

2) Si, après évaluation attentive, le valproate devait absolument être maintenu (absence d'alternative efficace) :

- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.
- Le médecin doit s'assurer que la patiente a reçu une information complète sur les risques associés à l'utilisation de valproate pendant la grossesse, à l'aide de documents tels que la brochure d'information patiente pour l'aider à comprendre les risques, et a dûment complété et signé le formulaire d'accord de soins (signatures patient et médecin).
- Le médecin doit notamment s'assurer que la patiente a bien compris :
 - la nature et l'importance des risques d'une exposition pendant la grossesse ;
 - la nécessité d'utiliser une contraception efficace ;
 - la nécessité de réévaluer régulièrement le traitement ;
 - la nécessité de planifier la survenue d'une grossesse et de consulter en amont son médecin si elle envisage une grossesse afin de pouvoir anticiper les modifications thérapeutiques ;
 - la nécessité de consulter immédiatement son médecin si elle pense être enceinte.
- Le rapport bénéfice-risque doit être réévalué attentivement, à intervalles réguliers au cours du traitement, à la puberté, et de manière urgente lorsqu'une femme en âge de procréer, traitée par valproate, envisage une grossesse ou en cas de grossesse.

Chez une patiente traitée par valproate, envisageant une grossesse ou en cas de grossesse

1) Réévaluation urgente et instauration d'un autre traitement

- Ne pas arrêter brutalement le traitement sans un avis spécialisé.
- Une consultation préconceptionnelle doit être réalisée.
- Le traitement par valproate doit être réévalué en urgence par un spécialiste des troubles bipolaires (psychiatre) ou de l'épilepsie (neurologue), suivant l'indication.
- Compte tenu des risques du valproate en cours de grossesse, **tout doit être mis en œuvre pour instaurer un autre traitement quel que soit l'âge de la grossesse** (voir alternatives ci-dessus).
- Si le traitement thymorégulateur a été suspendu en raison de la grossesse, il sera rétabli au plus tôt après l'accouchement aux posologies antérieures du fait du risque de décompensation dans le *post-partum*.

2) Si, après évaluation attentive, le valproate devait absolument être maintenu (absence d'alternative efficace), il conviendrait :

- le médecin doit s'assurer que la patiente a reçu une information complète sur les risques, à l'aide de documents tels que la brochure d'information patiente pour l'aider à comprendre les risques, et a dûment complété et signé le formulaire d'accord de soins (signatures patient et médecin) ;
- d'utiliser la dose minimale efficace et de répartir les prises au cours de la journée ;
- les données disponibles ne mettent pas en évidence d'action préventive de l'acide folique sur les malformations liées aux antiépileptiques ;
- d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations ;
- de prévoir un suivi spécifique à long terme de l'enfant après sa naissance.



Liste des recommandations et documents sources

- Guide médecin ALD n°23 : Troubles bipolaires. Haute Autorité de Santé - 2009
- Recommandation de bonne pratique : Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. Société française de neurologie – 2014 (recommandation de bonne pratique ayant le label méthodologique de la HAS)
- Centre de référence sur les agents tératogènes
- *NICE clinical guideline 185: Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care Issued. April 2015*
- Conclusions de la réévaluation du bénéfice-risque au niveau européen (arbitrage) des spécialités à base de valproate chez la femme en âge de procréer (novembre 2014)
- Guide d'information sur les médicaments contenant du valproate et dérivés à destination des médecins prescripteurs
- Brochure d'information à l'attention de la patiente et/ou de son représentant concernant les médicaments contenant du valproate et dérivés
- Formulaire d'accord de soins pour le traitement des patientes par valproate

4. Validation

4.1 Avis de la commission

Avis de la commission des stratégies de prise en charge du 20 octobre 2015.

La commission a retenu la deuxième version de la fiche mémo à la suite de la présentation des deux rapporteurs.

La commission a demandé les modifications suivantes avant envoi au Collège :

- inverser les chapitres dans la partie « conduite à tenir » ;
- mentionner, dans la partie « épilepsie généralisée », le texte suivant : « En cas d'intolérance, les autres antiépileptiques peuvent être prescrits en association » ;
- préciser, à la suite de ce texte, que les antiépileptiques sont des inducteurs enzymatiques pouvant entraîner une efficacité moins importante des contraceptifs oraux ;
- insérer dans les chapitres « en cas de grossesse » :
 - la mention des fiches du CRAT,
 - une phrase précisant que la grossesse doit être prise en charge par une équipe multidisciplinaire.

4.2 Adoption par le Collège de la HAS

Le Collège de la HAS a adopté la fiche mémo et son rapport d'élaboration en sa séance du 18 novembre 2015.

5. Mise à jour Juillet 2018

L'ANSM a adressé une lettre aux professionnels de santé (information destinée aux psychiatres, neurologues, pédiatres, médecins généralistes, pharmaciens hospitaliers et officinaux, gynécologues, gynécologues obstétriciens, sages-femmes, centres de PMI et de planning familial) le 6 juillet 2017 pour les informer que Dépakote® et Dépamine® dans les troubles bipolaires sont désormais contre-indiqués :

- chez les femmes enceintes ;
- et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace.

Si une grossesse est envisagée ou en cas de découverte d'une grossesse : interrompre le traitement.

- Chez les femmes en âge de procréer, prescription de Dépakote® et Dépamine® uniquement si inefficacité ou intolérance aux alternatives médicamenteuses, et si :
 - test de grossesse plasmatique négatif à l'instauration du traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement ;
 - utilisation d'une contraception efficace.
- Prescription initiale annuelle réservée aux psychiatres.
- Accord de soins obligatoire (signé par la patiente ou son représentant légal et par le psychiatre).
- Délivrance uniquement si ordonnance du psychiatre + accord de soins (+ ordonnance du généraliste si renouvellement). »

Afin de prendre en compte ces modifications et d'améliorer la lisibilité de la fiche mémo de novembre 2015, il a été décidé de faire une fiche mémo par maladie, soit deux fiches mémo :

- Femmes en âge de procréer ayant un trouble bipolaire : spécialités à base de valproate et alternatives médicamenteuses.
- Filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant une épilepsie : spécialités à base de valproate et alternatives médicamenteuses.

Ces fiches ont été adressées aux associations de patients/usagers suivantes pour avis :

- Épilepsie France ;
- Association d'aide aux parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anti-convulsivant (APESAC) ;
- Association Argos 2001 ;
- Fédération nationale des associations d'usagers en psychiatrie (Fnapsy).

Ces fiches ont ensuite été modifiées par l'ANSM en juillet 2018 pour prendre en compte les conclusions du nouvel arbitrage européen, des RCP modifiés, et des nouvelles mesures de réduction du risque d'exposition au valproate pendant la grossesse ainsi que de l'évaluation des données grossesse des autres antiépileptiques réalisée par l'ANSM.

6. Avis des parties prenantes

6.1 Avis de l'APESAC

1. Je pense qu'avant toute chose, il est indispensable de rappeler que tous les antiépileptiques sont tératogènes :

- qu'il est indispensable de revoir son spécialiste (neurologue ou psychiatre) avant toute grossesse pour réévaluer ensemble le côté vital du traitement ;
- si le traitement n'engage pas le pronostic vital de la mère, il devra être interrompu.

2. La sur-prescription des antiépileptiques :

Beaucoup de femmes sont traitées alors qu'il n'y a pas nécessité ; rappeler l'arbre décisionnel de la mise sous traitement de la patiente :

https://www.vidal.fr/recommandations/1679/epilepsie_de_l_adulte/prise_en_charge/

3. Quelques remarques sur les antiépileptiques les plus couramment donnés :

- Le lévétiracétam (Keppra)

Ne peut pas être proposé comme alternative thérapeutique dans la mesure où le producteur UCB dit qu'il ne faut pas le prescrire chez la femme enceinte :

Voir notice patient téléchargeable ici

On parle de maladies congénitales, malformation.

Aux États-Unis, la FDA (équivalent de l'ANSM) a démontré l'aspect tératogène du Keppra chez l'animal. Vous trouverez ci-dessous une traduction de leur site consacré à ce sujet :

« Ce médicament a démontré sa toxicité pour le développement (y compris les effets tératogènes) dans les études animales à des doses similaires ou supérieures aux doses thérapeutiques humaines. Il n'y a aucune étude adéquate et bien contrôlée pour les femmes enceintes. UA TGA grossesse catégorie B3 : Les médicaments qui ont été pris par un nombre limité de femmes enceintes et de femmes en âge de procréer, sans une augmentation de la fréquence des malformations ou d'autres effets nocifs directs ou indirects sur le fœtus humain ayant été observés. Les études chez l'animal ont mis en évidence la présence accrue de lésions au fœtus, l'importance de ce qui est considéré incertain chez les humains. États-Unis : US FDA grossesse catégorie C : Les études de reproduction animale ont montré un effet négatif sur le fœtus, et il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les humains, mais les avantages potentiels peuvent justifier l'utilisation du médicament chez les femmes enceintes en dépit des risques potentiels. UCB, Inc. a créé le registre des grossesses UCB AED pour faire avancer les connaissances scientifiques sur la sécurité et les résultats chez les femmes enceintes étant traitées avec tous les médicaments antiépileptiques UCB. »

Vous pouvez accéder à cet article avec le lien ci-dessous. Notre association l'APESAC recense déjà de nombreux cas, nos données sont déclarées à la CNIL et nous sommes prêts à les mettre au service de recherche auprès d'un épidémiologiste.

Voici aussi une autre source datant de 2015 :

https://www.researchgate.net/publication/281734911_Teratogenic_effects_of_the_anti-epileptic_drug_levetiracetam_on_albino_rat_fetuses_during_pregnancy_and_lactation

« Ainsi, l'administration de LVE pendant la grossesse et l'allaitement ne doit être envisagée que si le bénéfice attendu pour la mère est supérieur à tout risque possible pour le fœtus. »

Je pense donc qu'il faut rester prudent quant à ce traitement et appliquer le principe de précaution et faire remonter la nécessité d'un suivi de cohorte de ces populations.

- La lamotrigine (Lamictal) est tératogène également :

Malformations :

Le risque possible de fente labio-palatine chez le nouveau-né de mère traitée par lamotrigine en monothérapie est mis en balance avec le bénéfice du traitement chez la mère. Il faut rappeler que d'autres antiépileptiques sont associés à une augmentation du risque de malformation congénitale. Voir les PJ dans mon mail.

Mortalité :

Chez les rats, on a observé une augmentation de la mortalité fœtale et postnatale lorsque la lamotrigine a été administrée à la fin de la gestation et jusqu'au début de la période suivant la naissance. La lamotrigine a réduit les concentrations d'acide folique chez le fœtus de rat.

Quelques liens bibliographiques :

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2001000300010
<http://www.neurology.org/content/76/21/1817.short>
<http://www.drugs.com/pregnancy/lamotrigine.html>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2970517/>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1949212/>
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2001000300010
http://www.rightdiagnosis.com/l/lamotrigine_teratogenic_agent/intro.htm
<http://smj.sma.org.sg/4810/4810ra1.pdf>
http://www.pjsr.org/July11_pdf/2-Dr.C.Mohanty.pdf
http://oasis.ibict.br/vufind/Record/ABNE_1556ff40aebb1495c0bd8d21f44fcbbd
https://books.google.fr/books?id=Xx7iNGdV25IC&pg=PA790&lpg=PA790&dq=lamotrigine+teratogenic+effects&source=bl&ots=Uu91Bq6ePt&sig=rsc0KHfyPeG7AwvCiR_hDXuu640&hl=fr&sa=X&ved=0ahUKEwik7Ir-k_3KAhXKvBoKHfybC104ChDoAQhRMAY#v=onepage&q=lamotrigine_teratogenic_effects&f=false

Je pense que, là aussi, il faut rester très prudent dans l'étude de 2013 : les enfants exposés à la lamotrigine présentent un fort taux d'autisme. Je pense donc une fois encore qu'il faut appliquer le principe de précaution.

- L'épitomax (Topiramate) est INTERDIT pendant la grossesse. Cela soulève plusieurs problèmes :

1. Cela signifie que le traitement le plus tératogène (Dépakine) n'est pas contre-indiqué alors que d'autres le sont.
2. La contre-indication de l'épitomax a été mise en place sans aucun protocole d'information, contrairement au valproate.
3. Il est possible d'interdire un antiépileptique.

- Le tégréto (Carbamazépine) est tératogène, c'est une certitude, la littérature scientifique est fournie sur ce vieil antiépileptique. Il ne peut être une alternative thérapeutique ni pour les bipolaires, ni pour les épileptiques, et donc ne doit pas être mentionné dans le texte.

- Autres remarques :

1. « Instaurer une surveillance prénatale spécialisée » : les consultations prénatales ne permettront jamais d'identifier l'autisme chez le fœtus, c'est ce qui est le plus invalidant, et qui nécessite à vie la présence d'une tierce personne au côté de l'enfant et futur adulte victime. C'est donc entretenir l'illusion d'une solution, ce qui est inexact ; les troubles neurologiques ne sont pas détectables à l'échographie et sont les plus invalidants.

2. Différence de traitement de l'information des patientes suivant qu'elles sont épileptiques ou bipolaires :

- bipolaires : « Informer la patiente sur les risques tératogènes des alternatives (notamment suite à un traitement par lithium ou carbamazépine) » ;

- l'épilepsie :

« Informer la patiente sur les risques tératogènes (notamment suite à un traitement par carbamazépine ou topiramate), les répercussions neuropsychologiques de l'épilepsie, des crises et des antiépileptiques ».

Que veut dire « répercussions neuropsychologiques » ? Il faut dans ce cas expliquer à la femme épileptique ce que c'est de vivre avec un enfant handicapé, l'informer qu'elle va donner naissance à un enfant autiste qui sera à vie chez elle.

Je pense qu'il faut enlever ce bout de phrase ou bien mettre à l'identique pour les bipolaires et épileptiques.

6.2 Avis d'Épilepsie France

Fiche RECO292 – ÉPILEPSIE : il est dit page 2 (« Alternatives médicamenteuses existantes ») que « Certains de ces médicaments sont des inducteurs enzymatiques pouvant induire une efficacité moins importante des contraceptifs oraux. » => vice-versa, certains contraceptifs oraux peuvent réduire l'efficacité de médicaments antiépileptiques, c'est notamment le cas de la lamotrigine citée juste avant.

Plusieurs points nous interrogent :

- La question de la prescription initiale par un médecin neurologue non spécialiste de l'épilepsie : nous comprenons bien que réserver la prescription initiale aux seuls médecins neurologues spécialisés en épilepsie serait difficile à l'heure actuelle et risquerait d'alourdir la prise en charge (délais de rendez-vous, inégalités d'accès à un neurologue spécialisé sur le territoire). Mais vu la complexité des problématiques liées à la grossesse et à une bonne prise en charge globale, nous nous posons la question de l'évolution des prescriptions et du risque de suppression totale de l'acide valproïque en épilepsie si les prescriptions n'étaient pas réalisées dans de bonnes conditions.
- C'est également cette raison qui nous amène à nous interroger sur le renouvellement d'une prescription par tout médecin.

Enfin, sur la fiche mémo « Alternatives à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie » : il est dommage de mélanger sur cette fiche les épilepsies et les troubles bipolaires, alors que ces pathologies n'ont rien de commun dans l'esprit des gens, à moins de vouloir revenir à une parenté entre « psychiatrie » et « épilepsies ».

- Sur ce même document, page 3, rubrique « Prise en charge thérapeutique des filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant une épilepsie », il est dit : « Dès la première consultation (...) Réaliser éventuellement un dosage de référence avant la grossesse, en cas de traitement par la lamotrigine » : cette formulation nous interroge. Comment jugera-t-on de la nécessité de modifier les doses de traitement pendant la grossesse si l'on n'a pas fait de dosage de référence ? Et pourquoi seulement pour la lamotrigine ?

Dernier commentaire : pour l'ensemble des documents, pourquoi n'est-il fait référence qu'au CRAT et pas à d'autres références en matière d'effets latéraux des médicaments utilisées dans le monde entier, comme le dictionnaire HALE ?

7. Adoption par le Collège de la HAS

Le Collège de la HAS a adopté la fiche mémo et son rapport d'élaboration en sa séance du 20 septembre 2018.

Annexe 1. ANSM. Lettre aux professionnels de santé. 12/12/2014

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

12/12/2014



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

Suite à une réévaluation du bénéfice/risque à l'échelle européenne des spécialités à base de valproate et dérivés (valproate de sodium, acide valproïque, valproate de sodium et valpromide), les professionnels de santé ont été destinataires de nouvelles informations et alertés sur le renforcement des mises en garde relatives à l'utilisation de ces médicaments :

- 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.

Annexe 2. ANSM. Point d'information. 26/05/2015

Renforcement des conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de Valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse - Point d'information

26/05/2015



L'ANSM informe d'un renforcement des conditions de prescription et de délivrance pour ces médicaments :

■ **Ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses.**

■ **Chez celles pour qui ces spécialités sont indispensables :**

La prescription initiale annuelle :

- est désormais **réservée aux spécialistes** en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie, selon l'indication ;
- requiert le recueil d'un **accord de soins** après information complète de la patiente ;

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

Le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué régulièrement et au moins une fois par an, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse.

Les patientes en âge de procréer doivent impérativement utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

■ **Pour toute délivrance du médicament par le pharmacien, la prescription initiale annuelle par un spécialiste et la présentation d'un accord de soins signé sont obligatoires :**

- dès à présent pour toutes les initiations de traitement ;
- **dès que possible**, et au plus tard le 31 décembre 2015, pour les patientes en cours de traitement.

■ Les patientes en âge de procréer ou susceptibles de l'être un jour et actuellement traitées par ces spécialités doivent consulter un médecin spécialiste dans les meilleurs délais, afin qu'il réévalue la nécessité du traitement, qu'il leur délivre une information complète et qu'il leur fasse signer un accord de soins en cas de maintien du traitement.

■ Les patientes déjà traitées par un de ces médicaments ne doivent en revanche pas arrêter leur traitement sans avoir consulté au préalable leur médecin.

- [Liste des spécialités concernées à base de valproate et dérivés \(26/05/2015\)](#)  (118 ko)

Trois documents sont prévus par ce nouveau cadre :

- [Un guide d'information à destination des médecins prescripteurs \(26/05/2015\)](#)  (1854 ko) ;

- [Une brochure d'information à destination de la patiente et/ou de son représentant légal \(26/05/2015\)](#)  (1368 ko) ;
- [Un formulaire d'accord de soins qui devra être signé par le spécialiste et par la patiente et/ou son représentant légal, avant toute prescription annuelle \(26/05/2015\)](#)  (468 ko).

La version papier de ces documents sera adressée aux professionnels de santé, directement par les laboratoires pharmaceutiques concernés, à partir de la mi-juin.

Informations sur les risques

Le valproate de sodium (ou acide valproïque et dérivés, divalproate de sodium et valpromide) est un principe actif aux effets tératogènes connus qui expose à un risque de malformations congénitales dans environ 10 % des cas, soit une fréquence environ quatre à cinq fois supérieure à celle observée dans la population générale. **Le risque tératogène est mentionné dans l'information mise à disposition depuis 1986 et a été précisé à plusieurs reprises depuis.**

De données plus récentes montrent que les enfants exposés pendant la grossesse présentent également un risque élevé de troubles graves neuro-développementaux :

- Jusqu'à 30 à 40 % de ces enfants présentent des retards dans l'acquisition de la marche et/ou de la parole, des difficultés d'élocution et de langage, des troubles de la mémoire et des capacités intellectuelles plus faibles que celles des autres enfants.
- À l'âge de 6 ans, ces enfants ont un quotient intellectuel en moyenne 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques pendant la grossesse.
- Ces enfants présentent un risque accru d'autisme infantile (cinq fois plus fréquent) et de pathologies proches de l'autisme (trois fois plus fréquent).
- Des données suggèrent également que ces enfants sont plus à risque de développer des symptômes du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).

Au regard de l'ensemble de ces données, 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. À l'issue de cette réévaluation, [l'Agence européenne du médicament \(EMA\) a confirmé, en décembre 2014](#), la nécessité de maintenir ces médicaments à disposition de ces patientes en raison de leur caractère indispensable en cas d'intolérance ou d'échec aux autres traitements disponibles, avec un renforcement de l'information des professionnels de santé et des patientes sur ces risques, et en limitant leur prescription initiale aux médecins spécialisés dans la prise en charge de ces pathologies.

[Une lettre a été adressée en décembre 2014 à tous les professionnels de santé concernés](#), afin de les informer sur ces risques et sur ces nouvelles recommandations.

Rappel

L'ANSM attire l'attention des professionnels de santé sur la **nécessité de se conformer strictement aux indications autorisées** des spécialités à base de valproate et dérivés, et de **respecter les mises en garde et conditions de prescriptions et délivrance**.

Lire aussi

- [Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés \(Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques\) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse - Lettre aux professionnels de santé \(26/05/2015\)](#)
- [Malformations congénitales et troubles neuro-développementaux chez les enfants nés de mères traitées par valproate et ses dérivés \(Dépakine® et génériques, Micropakine®, Dépakote®, Dépamide®\) pendant la grossesse - Questions/Réponses \(26/05/2015\)](#)  (59 ko)
- [Valproate et dérivés \(Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques\) : risque d'issues anormales de grossesse - Lettre aux professionnels de santé \(12/12/2014\)](#)
- [Dossier - Valproate et dérivés](#)

Travaux de l'Agence européenne du médicament

- [Médicaments contenant du valproate et dérivés, de la testostérone, PSUR worksharing : retour sur la réunion de novembre 2014 du CMDh - Point d'information \(11/12/2014\)](#)
- [Iclusig \(ponatinib\), médicaments à base de testostérone, médicaments contenant du valproate et dérivés \(divalproate de sodium / valpromide\) : retour d'information sur le PRAC d'octobre 2014 - Point d'Information \(15/10/2014\)](#)
- [Médicaments contenant de la bromocriptine, de la méthadone et de la povidone, de l'ivabradine, de la testostérone, du valproate \(DEPAKOTE®\), et ponatinib : retour d'information sur le PRAC de juillet 2014 - Point d'Information \(15/07/2014\)](#)
- [Retour d'information sur le PRAC - Médicaments utilisés dans le double blocage du système rénine-angiotensine, à base de valproate, d'ambroxol ou de bromhexine, de codéine chez l'enfant, de testostérone, vaccins anti-HPV - Point d'information \(14/04/2014\)](#)
- [Médicaments contenant le facteur VIII octocog alpha, médicaments contenant de l'hydroxyéthylamidon, médicaments contenant du valproate, les contraceptifs hormonaux combinés, cabazitaxel \(Jevatana\) – Retour d'information sur le PRAC \(11/10/2013\)](#)

Annexe 3. Formulaire d'accord de soins téléchargeable sur le site de l'ANSM. Traitement des patientes par valproate

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. ☐

J'ai discuté des points suivants avec la patiente susnommée/son représentant* :

☐ Les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse, présentent un risque élevé de malformations congénitales (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.

Références

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Médicaments contenant du valproate et dérivés. Guide à destination des médecins prescripteurs. ANSM, 2015.

<http://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/%28offset%29/0>

Haute Autorité de santé. Guide ALD n° 23. Troubles bipolaires. HAS, 2009.

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_849818/fr/ald-n-23-troubles-bipolaires

Société française de neurologie. Recommandation de bonne pratique. Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. SFN, 2014.

<http://www.sf-neuro.org/epilepsie/la-prise-en-charge-dune-premiere-crise-d-epilepsie-de-ladulte>

National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar Disorder: assessment and management. Clinical Guideline. NICE, 2014.

<http://www.nice.org.uk/guidance/cg185>

Centre de référence sur les agents tératogènes. Etat des connaissances sur l'acide valproïque. CRAT, mise à jour 17 décembre 2014.

http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=52

Centre de référence sur les agents tératogènes. Acide valproïque dans les troubles bipolaires. CRAT, mise à jour 17 décembre 2014.

http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=651

Centre de référence sur les agents tératogènes. Acide valproïque dans l'épilepsie. CRAT, mise à jour 17 décembre 2014.

http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=368

Centre de référence sur les agents tératogènes. Antiépileptiques et grossesse. CRAT, mise à jour 17 décembre 2014.

http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=652

Centre de référence sur les agents tératogènes. Thymorégulateurs et grossesse. CRAT, mise à jour 16 janvier 2015.

http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=886

Centre de référence sur les agents tératogènes. Acide folique chez les femmes enceintes traitées par anticonvulsivants. CRAT, mise à jour 17 octobre 2014.

http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=884

Centre de référence sur les agents tératogènes. Les médicaments dangereux pendant la grossesse. CRAT, mise à jour 29 janvier 2014.

http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=742

Centre de référence sur les agents tératogènes. Lithium. CRAT, mise à jour 3 juillet 2015.

http://www.lecrat.org/articleSearch.php3?id_groupe=12

Participants

Les **parties prenantes** suivantes ont été consultées pour avis :

- Organismes professionnels
 - Collège national pour la qualité des soins en psychiatrie
 - Fédération française de psychiatrie
 - Société française de neurologie
 - Collège national des gynécologues et obstétriciens français
 - Collège de la médecine générale
- Institutionnels
 - ANSM
 - CNAMTS, RSA, RSI
 - DGS
 - DGOS
- Représentants d'usagers du système de soins
 - Association Argos 2001
 - Fédération nationale des associations d'usagers en psychiatrie (Fnapsy)
 - Épilepsie France

Fiche descriptive

Titre	Alternatives à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie
Méthode de travail	Fiche mémo
Objectif(s)	Mettre à disposition des professionnels de santé des recommandations afin de contribuer au bon usage de l'utilisation de spécialités à base d'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie, et de réduire les risques au minimum.
Patients ou usagers concernés	Filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie.
Professionnel(s) concerné(s)	Médecins généralistes, neurologues, psychiatres et gynécologues.
Demandeur	Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM).
Promoteur	Haute Autorité de Santé (HAS), service des bonnes pratiques professionnelles.
Financement	Fonds publics.
Pilotage du projet	Coordination : Dr Michel Laurence, chef de service, service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS Secrétariat : Mme Sladana Praizovic
Auteurs du rapport d'élaboration	Dr Michel Laurence, chef du service des bonnes pratiques professionnelles de la HAS
Participants	Parties prenantes consultées : cf. liste des participants
Validation	Adoption par le Collège de la HAS en novembre 2015
Actualisation	L'actualisation de cette fiche mémo et de son rapport d'élaboration sera envisagée en fonction des données publiées dans la littérature scientifique ou des modifications de pratique significatives survenues depuis sa publication.
Autres formats	Fiche mémo téléchargeable sur www.has-sante.fr

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr