Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Embryo-Fœtopathie au Valproate

Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Ouest
Coordonnateur : Pr Sylvie ODENT

Coordination de la rédaction : Dr Hubert JOURNEL
Filières ANDDI-Rares et DéfiScience

Mai 2017

Sommaire

Liste des abréviations **3**

Synthèse à destination du médecin traitant **5**

Texte du PNDS **7**

1 Introduction **7**

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins **7**

3 Diagnostic et évaluation initiale **7**
3.1 Professionnels impliqués et modalités de coordination 7
3.2 Circonstances de découverte et démarche diagnostique 8
3.3 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel 15
3.4 Evaluation de la sévérité/extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic 17
3.5 Annonce du diagnostic et information du patient 17
3.6 Conseil génétique 17

4 Prise en charge thérapeutique **18**
4.1 Objectifs 18
4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination 18
4.3 Prise en charge thérapeutique 19
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie 22
4.5 Recours aux associations de personnes malades 22

5 Suivi **22**
5.1 Objectifs 22
5.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination 23
5.3 Rythme et contenu des consultations 23
5.4 Examens complémentaires 23

Annexe 1. Liste des participants **24**

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence et des associations de patients **25**

Annexe 3. Tableaux divers et documents utiles **27**

Annexe 4. Les troubles des apprentissages **31**

Annexe 5. Communiqué de l'Agence Européenne du Médicament (EMA 21 novembre 2014) **33**

Annexe 6. Médicaments contenant du valproate et dérivés – Guide à destination des médecins prescripteurs (ANSM, avril 2015) **37**

Annexe 7. Brochure d'information à l'attention de la patiente et/ou de son représentant **45**

Annexe 8. Suivi médical et paramédical selon l'âge **53**

Références bibliographiques **56**

Liste des abréviations

Abréviations concernant les antiépileptiques et spécifiques à ce PNDS

AE	Antiépileptique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
DCI	Dénomination commune internationale
EFV	Embryofœtopathie au valproate
FVS	Fetal Valproate Syndrome
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
SFAC	Syndrome fœtal des anticonvulsivants
VPA	Valproate de sodium

Etudes génétiques

ACPA	Analyse cytogénétique sur puce à ADN
CGH array	Puce d'hybridation génomique comparative

Epidémiologie - Statistiques

CI	Intervalle de confiance
CIM-10	Classification internationale des maladies version 10
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5e révision
OR	Odds ratio
RR	Risque relatif

Grossesse et accouchement

ANSM	Agence nationale de sécurité des médicaments et produits de santé
B9	Vitamine B9, acide folique ou folinique
CMD(h)	Groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain - AEM
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
DPN	Diagnostic prénatal
EMA	European Medicines Agency (Agence Européenne du médicament)
EPP	Entretien prénatal précoce
HRP	Hématome rétro-placentaire
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
SA	Semaine d'aménorrhée

Malformations

AFTN	Anomalies de fermeture du tube neural
CIA	Communication interauriculaire
CIV	Communication interventriculaire
FL	Fente labiale
FLP	Fente labio-palatine
PCA	Persistance du canal artériel

Troubles Psycho-intellectuels

DI	Déficience intellectuelle
MCDD	Multiple Complex Developpemental Disorder
QD	Quotient de développement
QI	Quotient intellectuel
QIV	Quotient intellectuel verbal
TDAH	Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

TAE	Troubles des apprentissages de l'enfant
TED	Trouble envahissant du développement

Prise en charge

ALD	Affection de longue durée
AVS	Auxiliaire de vie scolaire
CAMSP	Centres d'action médico-sociale précoce
CMP/CMPP	Centre médico-psychologique/pédagogique
CRA	Centre de ressource de l'autisme
CRTLA	Centres de référence des troubles du langage et des apprentissages
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
SESSAD	Services d'éducation et de soins spécialisés à domicile

Synthèse à destination du médecin traitant

▪ Informations générales concernant la prescription du valproate ou ses dérivés

Le valproate de sodium ne doit pas être prescrit chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et chez les femmes enceintes sauf en cas d'échec des autres traitements.
Les adolescentes et les femmes en âge de procréer doivent bénéficier d'une contraception efficace si elles doivent être traitées.
En cas de projet de grossesse ou de grossesse, la patiente doit consulter le spécialiste prescripteur au plus vite.
La prescription initiale doit être réalisée par un spécialiste (neurologue, psychiatre ou pédiatre) au moins une fois par an. A cette occasion, la patiente doit signer un accord de soins avec le spécialiste. Le renouvellement de traitement peut être effectué par tout médecin.

Pour toute information complémentaire, voir les annexes 5, 6 et 7 du présent document

*NB : La France a déclenché un **arbitrage européen** le **lundi 20 février 2017** visant, dans les indications psychiatriques, à contre-indiquer le valproate chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.*

▪ Conséquences de l'exposition *in utero* au valproate ou à ses dérivés

L'exposition de l'embryon et du fœtus *in utero* au valproate de sodium (VPA) ou à ses dérivés (DEPAKINE®, DEPAMIDE®, DEPAKOTE®, DEPAKINE CHRONO®, MICROPAKINE® et génériques), utilisés dans le cadre d'une épilepsie maternelle ou d'un trouble de l'humeur bipolaire, peut être responsable de 5 types de troubles du développement observés chez l'enfant et l'adulte. Il existe un effet dose et une potentialisation si plusieurs anticonvulsivants sont associés.

1. Au cours de la grossesse et à la naissance : troubles de la croissance fœtale (RCIU ou macrosomie), risques de syndrome de sevrage chez le nouveau-né (irritabilité, hypotonie, convulsions, difficultés d'alimentation) dans les 12 à 48 premières heures.
2. Des malformations qui touchent environ 10 % des enfants :
   - Les plus fréquentes sont les anomalies du tube neural (*spina bifida*), les cardiopathies, les fentes palatines, les anomalies génitales (hypospadias) et les anomalies des membres.
   - Le risque est augmenté pour des malformations plus rares : craniosténoses (soudure prématurée des sutures), omphalocèles, atteintes oculaires.
   - Les malformations les plus sévères peuvent être dépistées *in utero*. Certaines peuvent aggraver le pronostic évolutif.
3. La dysmorphie est presque toujours présente, mais de manière plus ou moins marquée : elle peut être facile à reconnaitre ou plus délicate à décrire. Sa persistance à l'âge adulte n'est pas systématique.
4. Les troubles neurodéveloppementaux et les troubles des apprentissages sont observés dans 30 à 40 % des cas. Il s'agit de troubles du langage, de troubles moteurs, de troubles spécifiques des apprentissages et de troubles du comportement et des interactions sociales. L'évaluation, le dépistage et l'accompagnement précoces sont nécessaires. Il existe un risque de troubles sévères du développement comportant des troubles du spectre autistique et d'autres troubles du comportement atypiques.

5. Des maladies ou symptômes organiques évolutifs (liste non limitative) :
   - Hernies inguinales et ombilicales, trachéomalacie ;
   - Des troubles musculo-squelettiques (hyperlaxités, scolioses très fréquentes) ;
   - Des troubles sensoriels (ophtalmologiques et auditifs) ;
   - Des infections ORL fréquentes dans la petite enfance.

Le diagnostic est évoqué sur un faisceau d'arguments : association de troubles du développement physique et psycho-intellectuel chez un enfant, adolescent ou adulte dont la mère a pris du VPA, même en présence d'une autre étiologie possible.

La recherche de pathologies associées (prématurité, anomalies génétiques, complications de prise en charge) et le diagnostic différentiel avec les autres étiologies de ces anomalies sont nécessaires.

Il n'y a pas de traitement spécifique. Comme pour tout enfant porteur d'anomalies du développement, une prise en charge adaptée est proposée. L'accompagnement permet de faciliter un parcours scolaire souvent difficile et une autonomisation la plus complète possible à l'âge adulte. Un suivi à long terme est indispensable.

Rôle du médecin traitant

1. **Assurer l'orientation pour la confirmation diagnostique par un centre de référence ou de compétence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs ou pour les maladies rares du développement cérébral et déficiences intellectuelles, ou par un centre de référence des troubles du langage et des apprentissages, et le cas échéant l'orientation vers un centre de ressource autisme.**
2. **Veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe multidisciplinaire adaptée.**
3. **Assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes.**
4. **Assurer la prévention du risque est essentielle : informer les jeunes femmes en âge de procréer des risques du VPA chez le fœtus et envisager en préconceptionnel une alternative thérapeutique. Aucun médicament antiépileptique ne peut être considéré comme totalement sans danger durant la grossesse, mais le VPA semble être le plus tératogène.**

Pour se procurer des informations complémentaires, il est possible de consulter le site Orphanet (http://www.orpha.net) ou le site de l'association de malades APESAC (http://www.apesac.org/).

Texte du PNDS

1 Introduction

L'embryofœtopathie au Valproate (EFV) implique:

- une mère, épileptique ou atteinte de troubles de l'humeur, traitée par l'acide valproïque (VPA)
- et une grossesse, avec un ou plusieurs fœtus « exposés », qui peuvent développer des atteintes variables (détaillées dans le chapitre 3.2). L'atteinte peut faire l'objet de manifestations *in utero*, post-natales, précoces ou tardives.

Le diagnostic repose sur l'exposition maternelle au VPA associée à la présence, chez l'enfant ou l'adulte, de critères morphologiques, de malformations ou anomalies somatiques, de pathologies neuro-développementales. La diversité et la sévérité du retentissement sont en partie liées aux doses du traitement maternel, aux autres médicaments éventuels et à des comorbidités (maladies associées). Aucun critère n'est spécifique et c'est sur un faisceau d'arguments que cette fœtopathie sera évoquée.

La prise en charge pourra renvoyer à des spécialistes, voire à d'autres PNDS. L'EFV entraine souvent la coexistence de pathologies multiples avec un impact pendant toute la vie de l'individu. La coordination des soins est donc importante.

Certaines inconnues demeurent concernant notamment le devenir à l'âge adulte, les solutions de soutien à envisager à long terme ainsi que les mécanismes d'action du VPA. Ce PNDS sera donc amené à évoluer en fonction des progrès des connaissances et des études qui pourront être menées avec l'aide des familles et des associations de patients et pourra prendre en compte de nouveaux médicaments indiqués dans le traitement de l'épilepsie au regard de la réévaluation en cours par l'ANSM.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce document est, en l'absence de test biologique, de rendre lisibles les critères cliniques, les préconisations, le diagnostic différentiel avec d'autres étiologies et le consensus sur les effets à long terme.

- **Particularités d'un diagnostic d'embryofœtopathie au VPA**

L'embryofœtopathie au valproate est **variable** dans ses aspects cliniques et pronostiques. Si l'élément toxique est le valproate, le contexte maternel (épilepsie ou trouble psychiatrique) et familial, la variabilité des doses, de l'observance, des associations médicamenteuses, de la période de prescription sont à l'origine de tableaux cliniques d'une **extrême diversité**.

L'évolutivité de ces anomalies du développement est à prendre en considération.

- **Lisibilité, clarté et consensus**

Le diagnostic est construit sur une anamnèse précise et un descriptif clinique détaillé. L'apport de spécialistes généticiens cliniciens est souhaitable pour éviter de longues errances, mais selon des critères diagnostiques définis. D'autres spécialistes du développement, en pédiatrie, neuropédiatrie, neurologie ou psychiatrie peuvent être sollicités.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Professionnels impliqués et modalités de coordination

- Médecins généralistes ;
- Neurologues ;
- Gynécologues, obstétriciens, sages-femmes ;
- Pédiatres, néonatologistes, neuropédiatres, cardiopédiatres ;

- Généticiens cliniciens, biologistes moléculaires, biologistes ;
- Chirurgiens spécialistes (neurochirurgien, maxillo-facial, ORL, cardio-vasculaire, orthopédiste, plasticiens, chirurgiens pédiatres) ;
- Rééducateurs fonctionnels ;
- Ophtalmologistes ;
- ORL ;
- Echographistes, radiologues ;
- Dentistes, orthodontistes ;
- Psychiatres, pédopsychiatres ;
- Urologues, endocrinologues ;
- Neuropsychologues, psychologues ;
- Personnels des CAMSP, SESSAD, CMP/CMPP, personnels des réseaux de santé en périnatalité, personnels des centres de référence des troubles du langage et des apprentissages (CRTLA), CRA et professionnels libéraux (psychomotriciens, orthophonistes, psychologues, ergothérapeutes, kinésithérapeutes, éducateurs, etc.) ;
- Assistantes sociales, personnels des MDPH, personnels des caisses d'assurance maladie et mutualités.

Tout nouveau-né de mère traitée par VPA devrait être repéré et suivi dans un réseau de suivi d'enfants vulnérables ou de suivi de cohorte.

3.2 Circonstances de découverte et démarche diagnostique

- **<u>Contextes de découverte :</u>**
  - Diagnostic prénatal ;
  - Malformations de découverte néonatale ;
  - Enfant pris en charge pour trouble neurodéveloppemental.

- **<u>L'anamnèse précise :</u>**

1) Le contexte du traitement par VPA pendant la grossesse et le déroulement de celle-ci
   - La nature de l'épilepsie maternelle ou du trouble bipolaire, son historique et son éventuel caractère familial, sa surveillance pendant la grossesse et le nombre de crises.
   - Les AE pris pendant la grossesse (nombre, doses, associations médicamenteuses diverses, produits précis en DCI et nom de spécialité). Les produits, les doses et l'observance sont notés, ainsi que les variations de dose et les arrêts thérapeutiques. La gravité du phénotype est en relation avec :
     - le nombre d'AE associés au VPA ;
     - les doses prises (NB : l'impact reste très variable : à faible dose des effets délétères ont été observés, et à fortes doses il n'existe parfois aucune anomalie phénotypique) ;
     - la période de prise : la prise uniquement pendant la phase embryonnaire (< 12 SA) est à risque de dysmorphie et malformations, et l'effet intellectuel est variable. La prise uniquement à partir de la phase de développement fœtal (> 12 SA) ne donne pas de malformation, peu ou pas de dysmorphie, mais un risque psycho-intellectuel.
   - On précise les signes échographiques pendant la grossesse (malformations, associations), plus ou moins complétés par une IRM fœtale, une échographie cardiaque fœtale ou d'autres explorations selon le contexte (précision du niveau d'un spina bifida, caractère isolé d'une fente (labio)-palatine, suspicion de malformation cardiaque, etc.)
   - On précise les modalités de l'accouchement.

2) Comme pour toute évaluation d'un patient porteur de malformations et/ou d'un trouble du neurodéveloppement, les données familiales concernant les deux branches parentales et la fratrie sont recueillies et un arbre généalogique est réalisé.

- **Cinq critères de suspicion**

Ils sont fondés sur l'association :

1. d'un traitement par VPA pendant toute ou partie de la grossesse, seul ou en association avec d'autres AE ;
2. de signes morphologiques (anomalies morphologiques faciales, squelettiques, des extrémités) ;
3. de malformations ;
4. de troubles cognitifs et/ou comportementaux ;
5. d'atteintes organiques variables.

- **Dysmorphie et phénotype clinique**

La **morphologie faciale** n'est pas univoque : elle dépend des doses, du nombre d'AE, de l'observance et de la période de prise, et de la morphologie parentale. Initialement décrite chez l'enfant, elle est « atténuée » et plus difficile à reconnaitre après la puberté et son évolution à l'âge adulte n'est pas bien connue. On pourra donc toujours se référer à des photos de la petite enfance pour faire le descriptif.

Les signes classiques sont **très variables** :

- front haut et large ;
- suture métopique saillante, trigonocéphalie ;
- sourcils arqués latéralisés ;
- sillons sous palpébraux ;
- épicanthus ;
- fentes palpébrales parfois en bas et en dehors ;
- élargissement de la base du nez ;
- narines évasées ;
- narines antéversées ou horizontales ;
- columelle effacée ;
- arête du nez plate (large) parfois pointue (étroite) ;
- philtrum long et effacé, lèvre supérieure longue ;
- vermillon supérieur fin ;
- lèvre inférieure tombante ;
- bouche horizontale, souvent petite ;
- microrétrognathie ;
- oreilles dysplasiques, souvent basses.

Ces signes sont **évolutifs** avec l'âge et l'on peut distinguer 2 formes :

- une dysmorphie **modérée** : il y a plus de ressemblance entre les sujets (homomorphie) que de différence avec la population générale. On note aussi des éléments de ressemblance avec les parents. Avec la croissance et l'âge adulte, on assiste à une « disparition du morphotype », qui confère des traits plus fins mais non discriminants ;
- une dysmorphie **importante** : persistante ou s'aggravant avec l'âge, qui modifie la morphologie du grand enfant et de l'adulte et qui devient parfois très marquée.

Remarques :

- la dysmorphie est plus facilement dépistable entre les âges précoces de 1 à 5 ans ;
- une variabilité existe au sein d'une même famille, exposée aux mêmes doses ;
- une variabilité existe entre jumeaux ;
- le phénotype semble plus évident chez les filles (bas âge) ;
- la relative différence avec le morphotype parental (les enfants ressemblent moins aux parents qu'à d'autres enfants atteints) est à prendre en compte.

Des **anomalies (variations morphologiques) des mains et des pieds** (en dehors de malformations) : on citera de façon associés et variables, différents signes donnant toute sorte de combinaisons :

- brachydactylie, harmonieuse ou non ;
- raccourcissement des 4e et 5e métacarpes ou tarses ;
- arachnodactylies ;
- syndactylies modérées le plus souvent ;
- pouce digitalisé dans le plan de la main, pouce hypoplasique ;
- doigts hyperlaxes ;
- hypoplasie des ongles modérée ;
- anomalies des plis palmaires ;
- clinodactylies et autres déviations ;
- pieds plats (utiliser un podoscope).

La morphologie liée à d'autres AE (carbamazépine/Tegretol®, phénytoïne/Dilantin®) est différente, les traits sont plus fins et plus verticalisés. La morphologie liée au syndrome d'alcoolisation fœtale est parfois évoquée par certains aspects. L'utilisation de logiciels spécialisés est possible. L'avis de dysmorphologistes est recommandé.

▪ Malformations

• Généralités

Le risque malformatif chez les enfants exposés en anténatal au VPA, toutes malformations congénitales majeures confondues, est 2 à 7 fois supérieur au risque associé à une exposition anténatale à un autre AE (carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne et phenobarbital) et 3 à 4 fois supérieur au risque de la population générale. Globalement, les études rapportent un taux de malformations congénitales majeures variant entre 5 et 11 %. Le risque est également majoré par l'association à d'autres AE, voire à d'autres traitements.

Un effet dose a clairement été démontré. Le taux de malformations pour des doses journalières inférieures à 700 mg est estimé à 5,6 %, ce taux passe à 10,4 % pour des doses comprises entre 700 et 1500 mg/j et à 24,2 % pour des doses supérieures à 1500 mg/j.

• Principales malformations associées

1. Anomalies de fermeture du tube neural (AFTN)

Dans le FVS, elles concernent essentiellement le rachis (spina bifida) et exceptionnellement le pôle cérébral (anencéphalie). Le risque de spina bifida chez ces enfants varie entre 1 et 3 % selon les études, avec un risque de l'ordre de 30 fois supérieur à celui de la population générale.

2. Cardiopathies

Le risque de cardiopathie est estimé 2 à 3 fois supérieur par rapport à la population générale. Les malformations les plus fréquemment rapportées sont :

- les communications interventriculaires (CIV) ;
- les communications interauriculaires (CIA) ;
- les sténoses aortiques ;
- les sténoses pulmonaires ;
- les persistances du canal artériel (PCA).

3. Autres malformations

Il est également rapporté un risque accru de :

- malformations génitales, en particulier hypospadias (OR : 4,8) ;
- craniosténoses, en particulier trigonocéphalie (OR : 6,8) ;

- fentes palatines (OR : 5,2) ;
- malformations des membres (anomalies du rayon radial incluant un radius court ou absent, pouce absent ou triphalangé, polydactylie pré-axiale, mains fendues). Pour les polydactylies, l'OR est de 2,2. Bien d'autres anomalies mineures sont décrites ;
- autres malformations : pulmonaires, laryngées (hypoplasie), cérébrales ;
- malformations oculaires : elles sont assez rares chez des enfants exposés *in utero* au VPA. Il a été rapporté : des colobomes, essentiellement de localisation irienne ou rétinienne, des microphtalmies, des cataractes congénitales ;
- malformations rénales.

Cette liste est **non limitative**. Certaines malformations peuvent ne pas être dépistées en période ante ou néonatale.

- **<u>Autres anomalies associées touchant tous les organes</u>**

  - T**issus de soutien :** hernies de la ligne blanche, inguinales, ombilicales, bursites.
  - C**roissance :** retard de croissance et petite taille, grande taille, macrocéphalie, surcharge pondérale.
  - **Cutanées** : agénésie cutanée du vertex, hémangiomes, taches café au lait ou achromiques, vergetures, nævi.
  - **Squelettiques** : pectus excavatum, carinatum, thorax étroit, scolioses, cyphoses, bascules du bassin, dysplasie des hanches, pieds plats, genu valgum, hyperlaxités des poignets et des mains, hyperlaxité des grosses articulations, hyperlaxités distales, …
  - **Réno-urinaires** : énurésie, reflux vésico-urétéral et infections.
  - **ORL** : infections ORL récurrentes. Nécessité de pose de drains trans-tympaniques, amygdalectomies, adénoïdectomies. Troubles de l'audition.
  - **Divers :** encoprésie, strabisme, épilepsie (liste non limitative).

- **<u>Troubles du neurodéveloppement</u>**

  - **Les troubles du développement intellectuel, des apprentissages et du comportement**

Ils sont retrouvés chez 30 à 40 % des enfants et adultes exposés *in utero* au VPA, et probablement sous-estimés.

Les troubles du neurodéveloppement sont liés à un dysfonctionnement cérébral, qui peut être dû à une agression du cerveau en développement (infection, anoxie, traumatisme, toxique) pendant la grossesse, à la naissance ou lors de l'enfance, ou à des facteurs génétiques. Le handicap plus ou moins important qui en résulte est modulé par l'interaction entre différents facteurs : vulnérabilité et environnement (psycho-affectif, éducatif, social, pédagogique, culturel).

Parmi ceux-ci, on distingue :

- *la déficience intellectuelle* (DI), qui résulte d'un trouble du raisonnement logique et provoque des troubles d'adaptation *;*
- *les troubles du spectre autistique* (TSA), qui résultent d'une perturbation de l'interaction sociale avec des comportements répétitifs et des intérêts restreints ;
- *les troubles spécifiques du langage et des apprentissages* (TSLA), comme le déficit d'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), les troubles d'acquisition de la coordination (TAC ou dyspraxies), les

troubles d'acquisition du langage oral (dysphasies), les troubles d'acquisitions scolaires (lecture : dyslexie ; écriture : dys(ortho)graphie ; mathématiques : dyscalculie).

Tous ces troubles du neurodéveloppement se distinguent des simples « retards » ou « difficultés scolaires » par leur caractère durable et sévère, résistant partiellement aux rééducations et accompagnements précoces.

Quel que soit le trouble du neurodéveloppement, plus on intervient tôt, plus on a de chance de mobiliser les compétences de l'enfant. Il est démontré que pour être efficaces, les interventions doivent être précoces, sans rupture, prolongées, multidisciplinaires, s'appuyant sur les compétences de l'enfant et en partenariat avec ses parents.

Pour reconnaitre un trouble du neurodéveloppement, il est indispensable de connaître le développement psychomoteur et affectif normal de l'enfant.

- **Le développement psychomoteur normal**

Il existe des échelles permettant d'observer la mise en place normale des principales fonctions au fur et à mesure du développement (test de Brunet Lézine en France, échelle de Bayley dans les pays anglo-saxons). On distingue plusieurs axes de développement : le développement moteur global (motricité globale), la coordination oculo-manuelle (motricité fine/coordination visuomotrice), le développement des fonctions langagières et le développement des interactions sociales. Un profil harmonieux de développement s'accompagne d'acquisitions régulières en accord avec l'âge chronologique de l'enfant dans ces quatre axes de développement. Il existe des acquisitions « clés » dans chaque axe de développement. La mise en place de ces acquisitions génétiquement programmées est variable d'un enfant à l'autre.

- **Le retard de développement**

Lorsque l'ensemble des acquisitions de l'enfant est en décalage par rapport à ce qui est attendu pour l'âge, un retard global de développement ou retard psychomoteur est évoqué. Un profil de développement disharmonieux (certaines acquisitions se font normalement pour l'âge et d'autres non) oriente vers une pathologie sous-jacente, orientée par l'acquisition déficitaire : par exemple, un retard postural et moteur contrastant avec un éveil et des acquisitions cognitives conservées oriente vers une maladie neuromusculaire ; un retard de langage isolé fait évoquer un trouble spécifique du langage ; des difficultés de communication visuelles et langagières peuvent faire suspecter un trouble du spectre autistique.

Certains troubles comme la DI et l'autisme sont souvent associés. De même, il est fréquent que plusieurs troubles spécifiques soient présents chez un même enfant (exemples : dyslexie et TDAH, dysphasie et dyspraxie, etc.). Enfin les troubles du neurodéveloppement peuvent être associés à des troubles moteurs ou sensoriels (trouble de l'audition ou de la vision), des troubles graves du sommeil, de l'alimentation ou des pathologies médicales comme l'épilepsie qui constituent autant de situations de pluri-handicaps ou de surhandicap. En cas de DI sévère et de handicap moteur sévère, on parle de polyhandicap, situation de grande vulnérabilité associée à des besoins de soutien spécifiques. Les enfants présentant des troubles neurodéveloppementaux sont aussi susceptibles de présenter des troubles psychopathologiques très variés tels que anxiété, dépression, trouble obsessionnel compulsif, trouble de la régulation émotionnelle.

- **La déficience intellectuelle : quelques définitions**

La déficience intellectuelle (DI) fait référence, selon l'Organisation mondiale de la santé et d'autres autorités reconnues, à un déficit de l'intelligence (capacité sensiblement réduite de comprendre une information nouvelle ou complexe et d'apprendre et d'appliquer de nouvelles compétences) ainsi qu'à des limitations du fonctionnement adaptatif apparaissant au cours de la période développementale. La DI est fréquente puisqu'environ 1,5 à 2 % de la population seraient concernés. L'explosion récente des connaissances, tant sur les causes des DI que sur les processus cognitifs et adaptatifs sous-jacents, permet de mieux appréhender le fonctionnement des personnes avec une DI et d'envisager des stratégies adaptées d'apprentissages, d'accompagnements et de soutiens.

La révision des classifications du DSM-V propose de moins s'appuyer sur le quotient intellectuel (QI) pour porter le diagnostic. Selon cette proposition, un diagnostic de trouble du développement intellectuel requiert :

- des déficiences dans les aptitudes mentales générales, tel que le raisonnement, la résolution de problèmes, la planification, la pensée abstraite, le jugement, les apprentissages académiques et les apprentissages par l'expérience, avec un QI inférieur de deux ou plusieurs déviations standards par rapport à une population de même âge et culture (QI < 70) ;
- ces déficiences altèrent suffisamment le fonctionnement en limitant la participation et les performances dans un ou plusieurs domaines de la vie quotidienne, comme la communication, la participation sociale, le fonctionnement à l'école ou au travail, ou autonomie à la maison ou en institutions. Ces limitations indiquent un nécessaire soutien à l'école, au travail ou pour mener une vie autonome ;
- survenue lors de la période développementale.

- **Les altérations du développement neurologique dans l'EFV**

Les enfants exposés *in utero* au VPA ont un risque aujourd'hui reconnu de présenter un trouble du développement. Cette conclusion repose sur la comparaison de l'évolution motrice, cognitive et sociale chez cette population d'enfants avec des enfants témoins non soumis à cette exposition ou avec des enfants exposés à un autre traitement antiépileptique *in utero.*

Ces études ont montré un quotient de développement (QD) et un QI significativement plus bas (-10 en moyenne) chez les enfants exposés au VPA par comparaison avec des enfants exposés à d'autres traitements et des enfants n'ayant pas été exposés à une prise de traitement. Il existe également un effet dose avec le VPA qui n'est pas retrouvé avec les autres traitements antiépileptiques étudiés (carbamazépine, phénytoïne, topiramate). Le risque est plus élevé si la dose de VPA atteint ou dépasse 800 mg/jour. Ces constatations sont identiques lorsque les mères sont traitées par VPA pour une autre cause que l'épilepsie.

L'analyse des profils cognitifs révèle une diminution plus importante des compétences verbales (QIV) en comparaison des autres compétences même si ces dernières sont également diminuées.

Même si les capacités de l'enfant sont étroitement liées à celles de leurs parents (corrélation QI maternel/QI de l'enfant), il existe une grande hétérogénéité du retentissement de l'exposition *in utero* au VPA, y compris pour des expositions à des doses identiques.

Les troubles développementaux et des apprentissages retrouvés chez les enfants atteints d'EFV peuvent ainsi s'apparenter, pour les cas les plus sévères, à un profil de retard global d'acquisition, et pour les moins sévères, à un profil cognitif normal se situant le plus souvent dans la norme inférieure (70-90) avec des compétences verbales plus faibles que les autres compétences. Les difficultés langagières concernent aussi bien la compréhension que le versant expressif. La prédominance des difficultés concernant le langage, certains enfants ont un profil de développement proche des enfants avec dysphasie.

D'autres compétences sont décrites comme moins performantes en comparaison des enfants témoins. Les performances motrices globales et l'attention sont fréquemment rapportées dans les résultats des tests, mais également dans les questionnaires proposés aux parents pour l'évaluation précoce du développement de leur enfant.

Il existe une corrélation nette entre l'existence d'autres malformations associées et un QI plus bas. L'existence d'un RCIU, fréquemment retrouvé, ou de complications néonatales de type hypoglycémie précoce est également à prendre en compte comme cofacteurs de risque d'altération du développement neurologique de l'enfant.

La prise en compte, le plus précocement possible, des altérations physiques et psychosensorielles associées est fondamentale pour en diminuer l'impact sur les capacités cognitives, motrices et sociales (hyperlaxité et altérations visuelles en particulier).

La prise en compte d'autres troubles associés est également fondamentale. Les plus fréquemment décrits sont des déficits des interactions sociales et des troubles attentionnels. L'association de plusieurs types de troubles chez un enfant rend l'accompagnement rééducatif complexe et nécessite des actions de prévention, de dépistage et d'accompagnement précoces. L'intrication de difficultés multiples rend nécessaire un accompagnement pluridisciplinaire spécialisé et une coordination des acteurs de soins et d'éducation. Une meilleure connaissance des spécificités des troubles neurodéveloppementaux et de leur profil d'évolution cognitive permettra d'adapter au mieux la rééducation si elle est nécessaire, prenant en compte notamment les capacités les mieux préservées. Le recours à des thérapeutiques médicamenteuses d'appui sera également à discuter : traitement des troubles attentionnels, des troubles du sommeil, des troubles comportementaux relationnels.

Il s'agit, à partir de là, de proposer un parcours de soin à ces enfants : reconnaissance du risque connu en anténatal, évaluation de la sévérité en anténatal si une malformation est repérée puis à la naissance. Dans tous les cas il parait légitime d'inclure systématiquement un suivi et un dépistage précoce par le biais du réseau « nouveau-nés vulnérables » en lien avec des consultations dans un CAMSP.

Un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) est fréquemment décrit dans de nombreux cas cliniques, avec une incidence qui pourrait être supérieure à la population générale. Ce déficit peut, selon les critères bien définis par ailleurs, faire envisager un accompagnement spécifique (orthophonie notamment) ou un traitement dont l'efficacité n'est pas établi dans cette pathologie.

Les troubles envahissants du développement (TED) semblent plus fréquents, mais aucune donnée épidémiologique n'est disponible. Il s'agit de trouble du développement hétérogène (le niveau de développement est variable selon les axes) touchant l'ensemble du développement (psychomoteur, du langage et de la communication, psycho-cognitif et psycho-affectif). Nous en distinguerons 3 types principaux :

1. Les TED de type Autisme, Asperger : le diagnostic d'autisme repose sur la présence de suffisamment de symptômes, regroupant à la fois des troubles des interactions sociales, des troubles de la communication verbale et non verbale et des intérêts restreints, des jeux et comportements stéréotypés. Le diagnostic de syndrome d'Asperger ne se distingue du diagnostic d'autisme qu'en raison de l'apparition précoce du langage et d'une absence de déficience intellectuelle (que l'on peut observer également dans l'autisme).

   Lorsqu'un enfant exposé au VPA est diagnostiqué autiste, ce diagnostic repose sur les critères reconnus par les classifications internationales (CIM-10 ou DSM-V). Par ailleurs, ces enfants présentent des anomalies morphologiques habituelles des EFV, ou d'autres signes associés.

   A côté de ces formes typiques, nous observons également des situations cliniques où l'autisme est associé à une DI. Le diagnostic est alors parfois plus difficile et c'est bien souvent au fil du temps qu'il se confirme ou s'infirme. L'autisme est aujourd'hui reconnu comme un trouble neuro-développemental qui se traduit par des processus de maturation (neurosensoriels, cognitifs, parfois aussi immunitaires) très spécifiques et ainsi très différents des processus de maturation d'enfants au développement traditionnel.

   Concernant l'évolution de ces troubles, l'expérience clinique nous apprend qu'elle est aussi diverse que dans les autres situations d'autisme. Une prise en charge adaptée la plus précoce possible est absolument nécessaire et participe au pronostic : en effet si l'enfant parvient à mettre en place le langage assez tôt, sa scolarisation en classe traditionnelle s'en trouvera facilitée, transformant radicalement le devenir en termes d'autonomie et d'accès à une formation professionnelle.

   La présence d'une DI associée marque durablement le pronostic, rendant plus longs et complexes les apprentissages et l'autonomie.

Assez souvent, l'autisme s'accompagne d'autres troubles, épilepsie, problème immunitaire complexe, troubles digestifs qu'il convient alors de traiter sans tarder, afin de ne pas rendre plus compliqué le développement.

La question du diagnostic précoce est difficile et reste l'affaire de centres spécialisés (centre de ressources autisme - CRA). Si le diagnostic repose sur la présence de symptômes, ceux-ci ne sont mis en évidence que vers l'âge de 30 mois alors que bien souvent les parents repèrent auparavant des difficultés. Il s'agit alors de troubles des processus de maturation, par exemple un bébé qui dormait bien et qui vers 12-18 mois ne parvient plus à s'endormir, un langage qui stagne après l'apparition des premiers mots (chez l'enfant au développement traditionnel durant les 6 mois qui suivent l'apparition du langage, on observe une augmentation importante du nombre de mots utilisés), la moindre régression, des difficultés d'interaction sociale, des gênes sensorielles. Même si le diagnostic ne sera confirmé qu'un peu plus tard, il convient de mettre en place une prise en charge adaptée sans tarder.

2. Les autres TED et TED non spécifiés : il s'agit de TED dans lesquels on ne retrouve pas l'ensemble de la symptomatologie conférant le diagnostic d'autisme ; il s'agit de catégories diagnostiques définies par défaut qui regroupent une importante hétérogénéité de situations cliniques.

3. Troubles du comportement : comme pour le reste de la pathologie associée aux EFV, il existe une grande diversité des troubles du comportement. Nous resterons très prudents sur les symptômes, les associations pathologiques et les fréquences observées, tant nous manquons de descriptifs sur de grandes cohortes, seules à même de nous guider.

   Les troubles anxieux, dépressifs, les colères, les petits troubles de l'insertion sociale sont fréquemment décrits et doivent faire mettre en place un accompagnement spécifique d'autant qu'ils sont souvent associés aux troubles du langage et de la communication. Par contre ils sont de bon pronostic.

Des évaluations neuropsychologiques sont indispensables au diagnostic et au pronostic. Elles devront s'étager dans la vie, de l'enfance à l'âge adulte.

3.3 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

- **Aucun « score » diagnostique n'existe**

Le diagnostic repose sur l'exposition au VPA et tout ou partie des signes ci-dessus.

- Morphologie : des anomalies faciales parfois sévères (dysmorphies), souvent assez modérées (« homomorphie » - la morphologie faciale est alors une ressemblance entre les patients EFV).
- Malformations
- Troubles neurodéveloppementaux
- Autres atteintes organiques

- **Aucun test maternel ou parental n'est actuellement validé**

La description de la cause de l'épilepsie maternelle est importante. Dans certains cas, une origine génétique peut être suspectée. Il se peut que les 2 parents soient épileptiques. Il se peut que l'un ou les 2 parents aient eu des troubles des apprentissages. En cas de suspicion de maladie précise, des tests paracliniques ou génétiques peuvent être demandés. Les techniques de séquençage haut débit (NGS) seront bientôt possibles.

- **Il n'existe pas de diagnostic différentiel, il peut exister des diagnostics ou comorbidités « surajoutés »**

  - **Autres fœtopathies :** autres AE dont la phénytoïne et la carbamazépine, syndrome d'alcoolisation fœtale.

- **Anomalies chromosomiques :** la recherche d'une micro-anomalie chromosomique par puce à ADN (CGHarray ou ACPA) est proposée devant un TED, une DI, un trouble autistique atypique et/ou un ensemble de signes dysmorphiques ou malformatifs. Si un microremaniement est identifié, hérité ou non d'un parent, on étudiera le rôle pathogène respectif des 2 étiologies. Dans le cas de DI et/ou TED surtout chez un garçon, on recherchera un syndrome de l'X fragile.
- **Syndromes d'origine génique :** devant une association syndromique particulière, on peut être amené à étudier un gène plus spécifique. Le patient peut être aussi atteint d'une maladie génétique autre et sans rapport. L'exposition au VPA peut être alors un facteur de risque aggravant cette autre maladie, ou plus simplement la « mimer ». On citera au minimum :
  - le Syndrome de Baller-Gerold avec craniosténose coronale et anomalies du rayon radial (oligodactylie, aplasie ou hypoplasie du pouce, aplasie ou hypoplasie du radius) ;
  - le Syndrome de Fanconi avec hypoplasie du pouce, RCIU, pancytopénie ;
  - le Syndrome de Smith-Lemli-Opitz avec hypospadias, RCIU et anomalie des extrémités ;
  - Les colobomes iriens doivent faire envisager des diagnostics différentiels en fonction des autres signes cliniques observés (syndrome du cat-eye, syndrome CHARGE, …).

- **Séquelles de grossesse ou de prématurité** : il est important d'éviter les crises épileptiques (les crises généralisées tonico-cloniques) pendant la grossesse car celles-ci sont pourvoyeuses d'hypoxie fœtale avec augmentation, par rapport à la population générale, du nombre de fausses couches, de morts fœtales *in utero*, d'hémorragies intracrâniennes et de troubles du développement. Un bon équilibre clinique, avec une dose minimale d'AE, est donc recommandé. Le dosage plasmatique des AE est recommandé mais c'est l'équilibre clinique qui prime :
  - la mortalité fœtale liée au VPA est égale à celle liée aux autres antiépileptiques, aux environs de 3 % ;
  - concernant le déroulement de la grossesse et de l'accouchement, on retrouve une augmentation significative de pré-éclampsie, d'HRP, d'hémorragie ;
  - le RCIU est plus fréquent chez les nouveau-nés de femmes épileptiques, de même que la prématurité. On note globalement une adaptation à la vie extra-utérine moins bonne avec un score d'Apgar plus bas. Il existe une bonne adaptation à la vie extra-utérine chez 92-96 % des nouveau-nés de femmes épileptiques (versus 98 % en population générale).

- **Le risque néonatal** : à la naissance en raison du risque hémorragique, l'enfant doit recevoir 1 mg de Vitamine K en *intraveineux* ou 2 mg *per os,* puis de nouveau à J3 et à 1 mois selon les mêmes posologies (risque hémorragique majoré par le traitement antiépileptique maternel).

  Le VPA est excrété dans le lait maternel à une concentration comprise entre 1 % et 10 % des niveaux sériques maternels. Des troubles hématologiques ont été observés chez des nouveau-nés et nourrissons allaités par des femmes sous traitement. La décision d'interrompre l'allaitement ou de suspendre le traitement par VPA doit tenir compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

  Il a été décrit un syndrome de sevrage au VPA avec agitation, irritabilité, hyperexcitabilité, nervosité, hyperkinésie, troubles du tonus, tremblements, convulsions et difficultés d'alimentation (en corrélation avec les doses de VPA prises au 3°trimestre).

  Le VPA a des conséquences métaboliques en période néonatale en favorisant la survenue d'hypoglycémie par deux mécanismes (diminution de la production endogène de glycogène et dysfonctionnement sur la voie de la glycolyse). Il a aussi été rapporté de rares cas d'hyperammoniémie néonatales chez des nouveau-nés de mère traités par fortes doses de VPA et sans autre étiologie retrouvée.

Une épilepsie de l'enfant ne fait pas partie du diagnostic, et fera peut-être rechercher une forme familiale d'épilepsie rare d'origine génétique.

En post natal, il est intéressant d'inscrire l'enfant dans un registre de suivi. Certains conseils doivent être prodigués aux mères épileptiques pour s'occuper de leur bébé seule, à savoir le changer au sol, ne pas lui donner de bain seule.

3.4 Evaluation de la sévérité/extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic

En l'absence de bilan « type », un bilan initial est effectué pour rechercher les malformations associées au syndrome afin de guider la prise en charge. Ce bilan peut être variable en fonction de l'âge et des données de l'examen clnique.

- **Examen clinique** : examen général, croissance, auscultation cardio-respiratoire, examen génital (garçon : hypospadias, cryptorchidie), examen squelettique et articulaire, examen dysmorphologique, cavité buccale.
- **Avis cardiopédiatrique** (à la naissance en cas de diagnostic anténatal de cardiopathie) : réalisation d'un ECG et d'une échographie cardiaque pour rechercher des anomalies malformatives.
- **Examen ORL** : pour rechercher des anomalies laryngées (trachéomalacie, hypoplasie laryngée) ou prévenir des infections à répétition, audiogramme.
- **Examen ophtalmologique** : fond d'œil (colobome, rétine, nerf optique) et surveillance annuelle.
- **Consultation spécialisée en orthopédie ou rééducation foctionnelle pédiatrique** : afin de prendre en charge précocement une anomalie des mains et/ou des pieds qui pourraient entraîner une gêne fonctionnelle.
- **Echographie abdomino-rénale** : recherche d'anomalies de l'arbre urinaire (duplication rénale, dilatation pyélique).
- **Consultation avec un dentiste**
- **Consultation en gynécologie** pour les patientes après la puberté.
- **Bilans psychologique et orthophonique.**
- **IRM et EEG** : à envisager selon la clinique.

3.5 Annonce du diagnostic et information du patient

Elle doit faire l'objet d'une consultation dédiée, par le médecin évoquant cliniquement le diagnostic. La présence d'une psychologue est vivement recommandée.

Cette annonce explique aux parents les principales caractéristiques du syndrome, les possibilités de prise en charge et de suivi. Il est recommandé que le diagnostic soit repris ultérieurement de façon plus détaillée, sans la présence de l'enfant.

Les coordonnées d'une association de patients et d'usagers sont communiquées aux parents (cf. chapitre 4.5).

Un soutien psychologique pourra être proposé aux parents et à la fratrie.

Un courrier est adressé aux correspondants qui prennent en charge l'enfant pour rapporter les différents points discutés avec les parents.

3.6 Conseil génétique

La consultation de génétique doit permettre de rechercher et éliminer les diagnostics différentiels avec plusieurs objectifs :

- diagnostic et risque éventuel de récurrence ;

- étude des comorbidités ;
- risques liés aux épilepsies familiales et liés à la transmission éventuelle de la maladie maternelle s'accompagnant d'une épilepsie ;
- conseils de prévention des récurrences par modifications ou arrêt du traitement ;
- prescription de tests génétiques chez l'enfant si nécessaire, c'est-à-dire en cas de DI, avec ou sans malformations, pour rechercher un autre syndrome associé à l'EFV ou à l'origine des signes observés. Les premiers tests prescrits en routine sont la recherche d'un syndrome de l'X fragile et une ACPA (CGH array) pour recherche d'un microremaniement chromosomique. La découverte d'une anomalie génique ou microchromosomique peut être à l'origine d'investigations parentales et familiales secondaires avec la nécessité d'informer sur des risques spécifiques.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

Ils sont nombreux au vu de la diversité des pathologies existantes. Seul un bilan initial et un suivi régulier permet de les préciser :

- **Surveillance néonatale spécifique.**
- **Prise en charge/corrections chirurgicales des malformations** si nécessaire.
- **Prise en charge des pathologies pédiatriques** :
  - Prise en charge ORL ;
  - Surveillance croissance.
- **Prise en charge du retard de développement psychomoteur :**
  - Evaluations précoces (CAMPS, Professionnels libéraux)
- **Prise en charge des troubles du langage et de la parole :**
  - Centres ressources du langage ;
  - Unités neurologiques du développement.
- **Prévention et prise en charge des troubles du comportement et des pathologies psychiatriques :**
  - CPEA – CMPP ;
  - Centre ressource de l'autisme.
- **Autour de l'intégration scolaire :**
  - Recours aux AVS ;
  - Recours aux SESSAD ;
  - Scolarité adaptée (ULIS) si besoin.
- **Intégration socio-professionnelle à l'âge adulte.**

4.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

La prise en charge globale de la maladie du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par un médecin des centres de référence ou de compétence (cf. supra chapitre 3 et annexe).

La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital. Les professionnels sont médicaux, paramédicaux, psychologue, travailleurs sociaux, des centres médicaux-sociaux et du monde de l'éducation nationale. Tous les professionnels travaillent conjointement avec le médecin référent. Sont aussi impliqués les CAMSP, SESSAD et toute structure intervenant auprès de l'enfant ou de l'adulte

Les Associations de personnes malades ont toute leur place pour accompagner un patient dans sa prise en charge.

4.3 Prise en charge thérapeutique

- **Prises en charge spécifiques**

  - **Spina bifida (cf. PNDS spina bifida)**

Les anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) sont des malformations secondaires à des anomalies de l'induction et de la fermeture de la plaque neurale, qui se constituent précocement au cours de la grossesse, dès la 3e semaine post-conceptionnelle. La prévalence de ces malformations est estimée à 0,5-1/1 000 grossesses. Les AFTN regroupent un spectre vaste de malformations, pouvant toucher le pôle céphalique (exencéphalie, anencéphalie, méningo-encéphalocèle, méningocèle) et le rachis (spina bifida). Elles sont responsables de handicaps variés, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire (neurochirurgie, médecine physique et réadaptation, gastro-entérologie, urologie, etc.).

  - **Cardiopathies (cf. PNDS cardiopathies congénitales complexes)**

1. Prise en charge médicale

Le traitement médical de la cardiopathie est du ressort du cardiopédiatre et adapté au type de cardiopathie et à son évolution. La prévention de l'endocardite infectieuse est indiquée dans les cardiopathies congénitales cyanogènes non opérées, opérées avec shunt résiduel, opérées avec matériel prothétique si shunt résiduel ou dans les 6 mois après la mise en place, et chez les patients porteurs de prothèses valvulaires (cf. recommandations HAS prescription des antibiotiques en pratique bucco-dentaire).

2. Prise en charge chirurgicale

La prise en charge d'une cardiopathie congénitale et du ressort de centres de chirurgie cardiopédiatrique. La nature des interventions, de même que l'âge auquel ces dernières seront réalisées, dépend du type de cardiopathie, de leur gravité et de la tolérance clinique.

  - **Prise en charge des anomalies anatomiques et fonctionnelles du voile du palais et ORL et du langage**

1. Prise en chargemédicale et paramédicale

Les otites sero-muqueuses doivent être recherchées à chaque consultation et correctement traitées afin de ne pas entraîner de perte de l'audition. Les otites récurrentes qui ne guérissent pas totalement, nécessitent la pose d'aérateurs transtympaniques (diabolos). Les baignades en piscine peuvent être autorisées avec des précautions (utilisation de bouchons auriculaires).

Les rhinosinusites à répétition nécessitent des désobstructions nasales une à plusieurs fois par jour dans la petite enfance pour diminuer l'encombrement nasal.

La prise en charge orthophonique est indispensable pour évaluer les déficits et encourager une communication précoce. Pour les troubles du langage, très fréquents, une prise en charge orthophonique précoce (avant l'âge d'un an avec une guidance parentale) est requise. La prise en charge concernant les troubles de la parole et plus particulièrement les troubles de l'articulation orthophonique nécessitent une collaboration entre les orthophonistes et les autres professionnels en charge de l'enfant.

2. Prise en charge chirurgicale

Prise en charge chirurgicale de la fente vélo-palatine ou labio-palatine : il existe plusieurs protocoles ; en général la chirurgie du voile (véloplastie) est préconisée vers 6 mois et elle est associée à la chirurgie sur la lèvre et le nez (chéilorhinoplastie) dans les cas de fente labio-palatine. La fermeture de la fente osseuse est envisagée entre 12 et 18 mois.

Prise en charge chirurgicale de l'incompétence vélo-pharyngée en fonction de l'anatomie, des reflux par le nez et de l'évolution orthophonique : l'insuffisance vélopharyngée peut nécessiter une intervention chirurgicale (vélopharyngoplastie)et plusieurs techniques sont possibles en fonction du retentissement, de l'anatomie de la région et de l'équipe chirurgicale prenant en charge l'enfant.

Interventions ORL dans le cadre d'une pathologie otologique infectieuse ou inflammatoire (otites séreuses - complication des otites séreuses - mise en place très fréquente d'aérateurs trans-tympaniques ou diabolos ou yoyos - parfois tympanoplastie - parfois appareillage auditif classique - plus rarement avec des prothèses auditives non conventionnelles).

L'ablation des végétations adénoïdes ou une amygdalectomie peuvent améliorer les troubles du langageà condition d'une rééducation orthophonique correcte. Ces indications chirurgicales doivent être prises en milieu ORL pédiatrique spécialisé après concertation multidisciplinaire des centres de référence ou de compétence.

- **Anomalies ophtalmologiques**

Les malformations oculaires sont assez rares. Les conséquences des colobomes sur la vision sont variables en fonction de la localisation et de l'existence d'une amblyopie. On devra toujours rechercher des anomalies associées (microphtalmie, glaucome).

Tous les enfants atteints d'EFV doivent être suivis dès l'âge de 6 mois, puis une fois par an : dépistage précoce de myopie, troubles de la réfraction, strabisme, amblyopies, traitement par verres correcteurs, etc.

- **Traitement chirurgical des malformations en dehors des cardiopathies et des fentes**

Les malformations uro-génitales, crânienne (craniosténose), hernie diaphragmatique, hernies ombilicale et inguinale, nécessitent l'intervention des services de chirurgie (ou neuro-chirurgie) pédiatrique. Les décisions chirurgicales concernant ces complications rares et le suivi post-intervention sont du domaine du spécialiste et ne seront pas détaillées ici.

Le traitement des malformations vertébrales (spina bifida) et des anomalies rachidiennes peut faire intervenir les neurochirurgiens en période anté ou néonatale pour les premières, les chirurgiens orthopédiques pour les déformations plus tardives. La surveillance attentive de la croissance rachidienne est toujours indispensable, notamment à l'adolescence.

Autres prises en charge

- **Prise en charge diverses**

1. Soins dentaires

Hygiène dentaire habituelle avec brossage, prise de fluor *per os* ou appliqué sur les dents, orthodontie.

2. Prise en charge ostéoarticulaires

Prise en charge des déformations, des anomalies de la statique vertébrale, des troubles des extrémités, des hyperlaxités (kinésithérapie, rééducation fonctionnelle, appareillages orthopédiques, chirurgie, etc.).

- **Traitement des TDAH**

Si nécessaire, lorsqu'existe un retentissement sur la scolarité ou les relations sociales.

En première intention, des mesures correctives psychologiques, éducatives, sociales et familiales doivent être instaurées. A l'école, l'aide d'une auxiliaire de vie scolaire (AVS) est souvent très profitable. Quand ces mesures correctives s'avèrent insuffisantes, en complément à ces mesures, un traitement par méthylphénidate (Ritaline®, Ritaline LP®, Concerta LP®, Quasym LP®)) à une dose d'entrée de 0,3 mg par kilo de poids corporel peut être prescrit chez l'enfant âgé de plus de 6 ans. La prescription initiale et les renouvellements annuels sont réglementairement réservés aux spécialistes et/ou services hospitaliers spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie. L'utilisation du méthylphénidate peut exposer à des effets indésirables graves dont le risque de survenue est limité par le respect des conditions d'utilisation. Les effets indésirables nécessitent une surveillance particulière (neuropsychiatrique, cardiovasculaire et cérébro-vasculaire). L'avis d'un cardiologue est obligatoire avant toute prescription. (cf. données de l'ANSM concernant le méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France : 17/07/2013)

- **Traitement des troubles du sommeil**

L'expérience clinique montre de très bons résultats avec une prescription de mélatonine (hormone naturelle) à petites doses (début à 1 mg avec possibilité d'augmenter à 2 ou 3 mg par paliers) trente minutes avant le coucher. Si l'enfant ne dort toujours pas avant minuit ou s'il se réveille de manière récurrente en milieu de nuit, la prise d'une deuxième dose est possible. La prescription de Circadin®, mélatonine à libération prolongée dosés à 2 mg de mélatonine, est indiquée dans cette situation.

- **Prise en charge du retard de développement psychomoteur**

1. Psychomotricité

Des séances de psychomotricité doivent être mise en place dès la constatation d'un décalage chez l'enfant, souvent dès la première année de vie. La mise en place précoce de séances de psychomotricité permet d'acquérir plus rapidement les étapes motrices de l'enfant : tenue de tête, station assise, passage assis-couché, déplacement en rampant, 4 pattes, station debout puis acquisition de la marche.

2. Orthophonie

Les séances d'orthophonie peuvent être débutées très tôt en cas de troubles de la déglutition chez le nouveau-né. Elles ont pour but de stimuler les praxies buccofaciales, la succion et la déglutition. Secondairement, les séances d'orthophonie prendront en charge la lutte contre le retard de parole et de langage et favoriseront une meilleure acquisition d'un langage compréhensif précoce. La prise en charge orthophonique est faite en relation avec les équipes multidisciplinaires et les ORL.

3. Ergothérapie

Des aides en ergothérapie peuvent être nécessaires. Elles seront proposées si nécessaire par les structures de prise en charge comme les CAMSP ou les SESSAD.

- **Prise en charge des difficultés comportementales et cognitives**

L'aide d'un psychologue est importante, aussi bien pour le patient que pour sa famille (parents et fratrie).

Une prise en charge spécifique impose la réalisation d'un bilan neuropsychologique précis pour évaluer les difficultés qu'il faudra cibler et repérer les aptitudes qui seront utilisées pour aider la personne.

- **Problèmes psychiatriques et neurologiques de l'adolescent et de l'adulte**

Les traitements médicamenteux prescrits pour des troubles du comportement ou des maladies psychiatriques doivent être associés à une prise en charge « globale » des pathologies. Leur prescription nécessite une confrontation multidisciplinaire.

1. Traitement des troubles du comportement, des troubles anxio-dépressifs

Une indication a été octroyée au méthylphénidate chez les enfants âgés de plus de 5 ans dans le traitement des troubles du comportement (tels que hétéro-agressivité, automutilation, impulsivité majeure et stéréotypies sévères) observés dans les syndromes autistiques, en monothérapie. Pour les patients < 50 kg, une posologie initiale de 0,25 mg une fois par jour est recommandée. Si nécessaire, cette posologie sera adaptée individuellement par paliers de 0,25 mg une fois par jour, au maximum tous les deux jours. Pour la majorité des patients, la posologie optimale est de 0,5 mg une fois par jour. Toutefois, chez certains patients une posologie de 0,25 mg une fois par jour peut suffire, d'autres patients peuvent nécessiter une posologie de 0,75 mg une fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : syndrome parkinsonien, prise de poids, sédation/somnolence, céphalée, et insomnie.

2. Traitements des troubles pédopsychiatriques

Le dépistage et la prise en charge précoce des maladies psychiatriques doivent être effectués par les pédo-psychiatres et les psychiatres d'adultes.

- **Aide parentale et à la famille**

Soutien familial, aide psychologique, informations sur les associations de familles (voir la liste des associations sur le site d'Orphanet : http://www.orpha.net/) doivent être proposés.

4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

- **Concernant la mère**

L'éducation thérapeutique, en amont de toute grossesse, concerne une femme épileptique jeune pour lui signifier toutes les consignes du soin préconceptionnel :

- réévaluation annuelle de l'activité épileptique ;
- recherche du bon dosage et dépistage des complications thérapeutiques ;
- changement d'AE avant la grossesse, optimisation des doses ;
- contraception et grossesse choisie ;
- remise du livret d'information et carte patiente édités par l'ANSM (http://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/(offset)/).

- **Concernant le sujet atteint**

L'éducation thérapeutique s'adresse aux parents d'un enfant mais aussi à un patient devenu adulte. Elle fait partie intégrante de la prise en charge globale de la maladie. L'éducation thérapeutique débute au moment de l'annonce du diagnostic. Les informations données concernent l'explication du diagnostic, ses répercussions sur le conseil génétique pour chaque personne de la famille, les conséquences médicales possibles du diagnostic de FVS chez la personne atteinte et la planification de la prise en charge.

Une attention particulière est apportée à l'importance d'un suivi par une équipe multidisciplinaire adaptée, notamment en fonction de l'âge du patient. Les intervenants ne sont pas toujours les mêmes à chaque âge de la vie, d'où l'importance d'une équipe « pivot » qui doit assurer la continuité de la prise en charge tout au long de la vie du patient. On y inclut la prévention et la prise en charge des troubles du comportement et des troubles psychiatriques graves.

Les centres de référence et de compétence peuvent assurer et/ou coordonner cette prise en charge et la surveillance régulière du patient en relation avec les professionnels de proximité (pédiatre, médecin généraliste, paramédicaux de proximité, …).

4.5 Recours aux associations de personnes malades

Des associations de personnes malades pouvent être impliquées :

- Spécifique de l'EFV : APESAC (http://www.apesac.org/);
- globales : Alliance Maladies Rares (http://www.alliance-maladies-rares.org/), ADAPEI (Association d'aide et de soutien aux personnes handicapées mentales et à leur famille) ;
- par organe ou malformation : liste sur Orphanet (www.orpha.net)

Un contact avec les associations doit être systématiquement proposé à la famille. La décision de rentrer en relation avec une association reste le choix de la famille ou du patient. Les associations sont des partenaires incontournables des centres de référence ou de compétence. Elles jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent.

Les associations favorisent aussi les échanges entre les familles, elles peuvent donner des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne. Les associations travaillent en collaboration avec les centres de référence et de compétence, tout particulièrement dans le cadre des filières de santé maladies rares AnDDI-Rares et DéfiScience (cf. liste des associations qui peuvent être impliquées dans l'aide aux familles et dans les coopérations avec les professionnels et les centres de prise en charge).

5 Suivi

5.1 Objectifs

Il n'existe pas de traitement curatif spécifique du FVS. Les objectifs thérapeutiques sont donc de :

- corriger et prendre en charge les malformations congénitales ;
- surveiller et prendre en charge les pathologies infectieuses de la petite enfance ;
- surveiller et prendre en charge les déficits sensoriels (ORL, ophtalmologie) ;

- surveiller et prendre en charge les troubles de phonation (ORL, orthophonie) ;
- surveiller et prendre en charge le développement psychomoteur ;
- organiser la prise en charge éducative ;
- surveiller et prendre en charge les troubles du comportement et les pathologies psychiatriques ;
- suivre les patients à l'âge adulte pour les pathologies qui leur sont spécifiques (pathologies médicales et psychiatriques).

Ces objectifs nécessitent une coordination de la prise en charge et une collaboration entière de la famille et des professionnels assurant la prise en charge de proximité. Il faut pour cela :

- informer les patients sur l'évolution des connaissances ;
- informer le médecin traitant ;
- inciter à la prise en charge régulière des comorbidités ;
- accompagner les périodes importantes du développement : début de la scolarité, suivi des apprentissages, adolescence, passage de l'enfance à l'âge adulte.

5.2 Professionnels impliqués et modalités de coordination

Dans les cas les plus complexes, comportant des malformations multiples, le suivi est le plus souvent coordonné par un généticien clinicien. En cas de malformation cérébrale, d'épilepsie ou de trouble sévère du neurodéveloppement, le suivi est plutôt coordonné par un neuropédiatre. En cas d'autisme, de trouble psychiatrique ou du comportement prédominant, un pédopsychiatre est le mieux placé pour coordonner les soins. Selon le trouble prédominant et le degré de sévérité, le médecin coordonnateur peut être le pédiatre traitant ou le médecin d'un service spécialisé (CAMSP, CMP, SESSAD). En cas de situation particulièrement complexe, un avis, voire la coordination des soins, peut être assurée par un centre de recours : Centre de référence des troubles des apprentissages (CRTLA), Centre de ressource autisme (CRA), Centre de référence ou de compétence maladies rares prenant en charge les anomalies du développement (cf. sites internet des filières de santé maladies rares AnDDI-Rares et DéfiScience).

La prise en charge globale du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire et fait intervenir :

- des médecins de plusieurs disciplines : généraliste, pédiatre, pédopsychiatre, généticien clinicien, cardiologue, neurologue, ORL, chirurgien maxillo-facial (et/ou plasticien), immunologue, néphrologue, ophtalmologue, endocrinologue, orthopédiste, chirurgien-dentiste, psychiatre, hépato-gastro-entérologue, radiologue, biologiste, rhumatologue, médecin scolaire, médecin de médecine physique et réadaptation ;
- des professionnels paramédicaux : infirmier, kinésithérapeute, psychologue, psychomotricien, orthophoniste, diététicien, orthodontiste, orthoptiste ;
- d'autres professionnels : assistant social, éducateur, enseignants généraux et spécialisés de l'éducation nationale ou des centres médicaux pédagogiques (IME, IMPro, …).

5.3 Rythme et contenu des consultations

Le rythme varie en fonction de l'âge du patient et de la situation clinique. Des consultations régulières sont nécessaires pour réévaluer l'efficacité de la prise en charge et l'adapter le cas échéant.

5.4 Examens complémentaires

- Les examens génétiques ne sont fait qu'une fois.
- Les examens de radiographies de rachis sont fait de préférence au tout début de la puberté.
- Une IRM cérébrale et médullaire est réalisée en cas de suspicion de pathologies spécifiques.
- Les autres examens sont proposés selon la clinique .

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été co-coordonné par le Pr Sylvie ODENT, Centre de référence maladies rares « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » de l'Interrégion Ouest (CHU de Rennes, CLAD-Ouest) et le Dr Hubert JOURNEL, centre de compétence du Centre de référence maladies rares « anomalies du développement et syndromes malformatifs » de l'Interrégion Ouest (CHBA Vannes, CLAD-Ouest).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs
Dr Hubert JOURNEL, généticien, Vannes
Dr Hélène GRIMAULT, pédiatre, Vannes
Dr Audrey PUTOUX, généticien, Lyon
Dr Isabelle CAUBEL, pédiatre, Lorient
Dr Eric LEMONNIER, pédopsychiatre, Limoges

Groupe de travail multidisciplinaire
Dr Nolwenn JEAN, pédiatre, Dijon
Pr Patrick EDERY, généticien, Lyon
Pr Nicole PHILIP, généticienne, Marseille
Pr David GENEVIEVE, généticien, Montpellier
Dr Sébastien MOUTTON, généticien, Bordeaux
Pr Sylvie MANOUVRIER, généticienne, Lille
Dr Yline CAPRI, pédiatre, Paris
Pr Sylvie ODENT, généticienne, Rennes
Dr Delphine HERON, généticienne, Paris
Pr Vincent DES PORTES, neuropédiatre, Lyon
Dr Lydie BURGLEN, généticienne, Paris
Pr David COHEN, pédopsychiatre, Paris
Pr Maïthé TAUBER, pédiatre, Toulouse
Pr Nadia BAHI-BUISSON, neurologue, Paris
Dr Marie GONZALES, fœtopathologiste, Paris
Mme Myriam MIKATY, neuropsychologue, Rennes
Dr Sarah HADJADJ, neuropédiatre, Rennes
Dr Florence ROUGET, pédiatre (Registre Malformation), Rennes
Dr Elisabeth ELEFANT, embryologiste (tératovigilance), Paris
Dr Florent COLIN, post-doctorant à l'institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (IGBMC), Illkirch
Dr Marika NOSTEN, CR1 CNRS à l'Institut du Fer à Moulin (IFM, UMR-S 839 Inserm / UPMC), Paris
Dr Fiona FRANCIS, DR1 CNRS à l'Institut du Fer à Moulin (IFM, UMR-S 839 Inserm / UPMC), Paris
Dr Caroline DEMILY, psychiatre, Bron
Dr Sandrine HUGE, médecin généraliste, Vannes
Mme Marine MARTIN, Présidente de l'association APESAC, Pollestres

Déclarations d'intérêt
Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence et des associations de patients

Centres de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs :

Site de la fédération des centres de référence « anomalies du développement et syndromes malformatifs » : http://www.feclad.org

- Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'Ouest (Coordonnateur Pr Sylvie ODENT). CHU de RENNES - Hôpital Sud - 16, boulevard de Bulgarie, BP 90347, 35203 Rennes Cedex 2 – Tél : 02 99 26 67 44

- Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'Est (Coordonnateur Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE). CHU de Dijon - Centre de génétique - Hôpital d'enfants - 2, Boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny, BP 77908, 21079 DIJON CEDEX – Tél : 03 80 29 53 13

- Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs du Sud-Est (Coordonnateurs : Pr Patrick EDERY). Hospices civils de Lyon - Groupement Hospitalier Est - Hôpital Femme Mère Enfant - 59 boulevard Pinel, 69 677 BRON - Tél : 04 27 85 55 73

- **Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs du Sud-Ouest Occitanie Réunion** (Coordonnateur Pr Didier LACOMBE). Service de génétique médicale - CHU de Bordeaux - Groupe hospitalier Pellegrin - Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex – Tél : 05 57 82 03 63

- Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatif d'Ile-de-France (Coordonnateur Pr Alain VERLOES). Assistance Publique-Hôpitaux de Paris - Département de génétique - CHU Robert Debré, 37 bd SERURIER, 75019 PARIS – Tél : 01 40 03 53 42

- Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'interrégion Nord-Ouest (Coordonnateur Pr Sylvie MANOUVRIER-HANU). CHRU de Lille – Service de génétique clinique - Hôpital Jeanne de Flandre - Rue Pierre Decoulx, 59037 Lille Cedex France – Tél : 03 20 44 49 11

Centres de référence pour les maladies rares du développement cérébral et déficiences intellectuelles :

- Centre de référence des déficiences intellectuelles de causes rares (Coordonnateur : Dr Delphine HERON)**.** Assistance Publique-Hôpitaux de Paris - Hôpital de la Pitié Salpêtrière - Département de génétique et cytogénétique- 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13 –Tél : 01 42 16 13 47

- Centre de Référence du Syndrome de Prader-Willi et syndromes apparentés (Coordonnateur : Pr Maithé TAUBER). CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants - 330 avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse Cedex 9 - Tél : 05 34 55 86 98

- Centre de référence des maladies rares à expression psychiatrique (Coordonnateur : Pr David COHEN). Assistance Publique-Hôpitaux de Paris - Hôpital de la Pitié Salpêtrière - Département de génétique et cytogénétique- 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13 - Tél : 01 42 16 23 89

- Centre de référence des malformations et maladies congénitales du cervelet (Coordonnateur : Dr Lydie BURGLEN**).** Assistance Publique-Hôpitaux de Paris - Service de

génétique et embryologie médicale - CHU Paris Est - Hôpital Armand Trousseau – 26, avenue du Dr Arnold Netter, 75012 PARIS – Tél : 01 44 73 67 27

- Centre de référence des épilepsies rares (Coordonnateur : Pr Rima NABBOUT). Assistance Publique-Hôpitaux de Paris – Service de neurologie – Hôpital Necker-Enfants malades – 149, rue de Sèvres, 75015 Paris – Tél : 01 44 49 48 54

Centre Ressources Autisme et **Centres Référents pour les Troubles du Langage et des Apprentissages** : liste disponible sur le site du ministère de la santé.

Autres centres :

- Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) (Responsable : Dr ELEFANT) : Service de génétique et embryologie médicales - CHU Paris Est - Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, 26 avenue du Docteur Arnold Netter - 75571 PARIS CEDEX 12

- Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire (GBMC) - CNRS UMR 7104 - Inserm U 964 : équipe « Mécanismes génétiques des maladies neuro-développementales » (responsable : Pr MANDEL) - 1 rue Laurent Fries / BP 10142 / 67404 Illkirch CEDEX / France Tél +33 (0)3 88 65 32 00

- Institut du Fer à Moulin (IFM) - UMR-S 839 Inserm / UPMC : équipe « Développement cortical et pathologie » (responsable : Drs Francis et Goutebroze) - 17 Rue du Fer à Moulin 75005 Paris

Associations de personnes malades :

- Association d'Aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant (APESAC)- Présidente Marine MARTIN - 43 rue des Oliviers, 66450 Pollestres

- Alliance Maladies Rares – Présidente Nathalie Triclin-Conseil - 96 rue Didot, 75014 Paris

Annexe 3. Tableaux divers et documents utiles

- **Croquis réalisé par e Dr F. DARCEL dans le cadre de sa thèse (1986)**

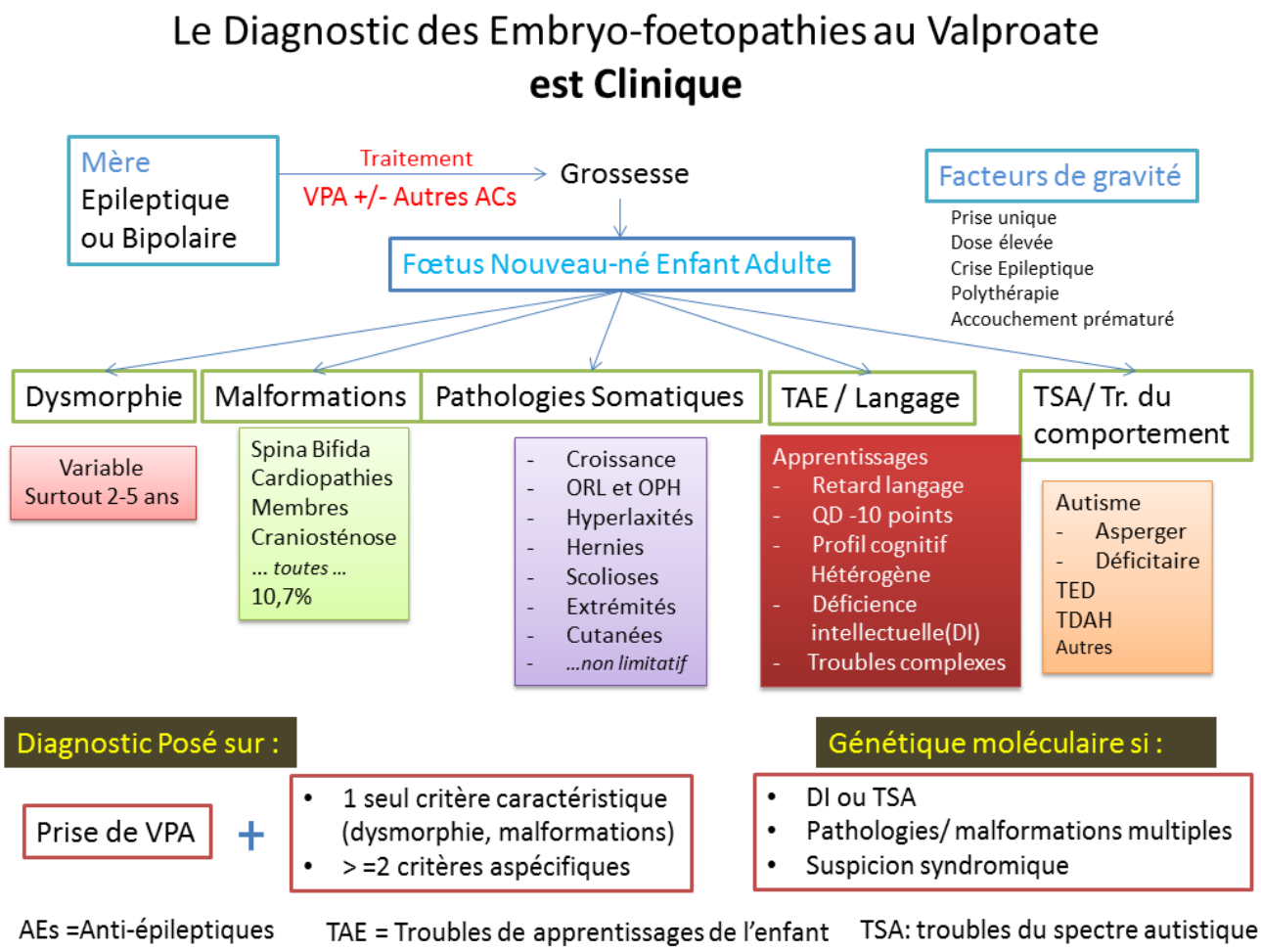
- front haut et large
- sillons sous palpébraux
- épicanthus
- élargissement de la base du nez
- philtrum long et effacé, lèvre supérieure longue et fine

▪ Fiche Clinique : suspicion d'exposition In Utero à l'acide valproïque

- o Obtenir les photos de l'enfance
- o Signes cliniques :
  - ☐ Faible poids à la naissance (<3e centile)
  - ☐ Anomalie de croissance
  - ☐ Macrocéphalie
  - ☐ Microcéphalie
  - ☐ Trigonocéphalie
  - ☐ Craniosynostose
  - ☐ Crête métopique
  - ☐ Anencéphalie / craniorachischisis
  - ☐ Atrophie cérébrale / anomalie myéline
  - ☐ Hydranencéphalie / porencéphalie / kyste arachnoïde
  - ☐ Septum pellucidum / anomalie de la faux
  - ☐ Défect du Scalp
  - ☐ Hirsutisme généralisé / hypertrichose
  - ☐ Front étroit/ rétrécissement temporel
  - ☐ Hypertélorisme
  - ☐ Colobome de l'iris
  - ☐ Hypoplasie / dysplasie du nerf optique
  - ☐ Atrophie optique
  - ☐ Colobome de la rétine / choroïde
  - ☐ Nystagmus
  - ☐ Strabisme / regard de paralysie
  - ☐ Epicanthus
  - ☐ Plis Infra-orbitaux
  - ☐ Petit nez court /
  - ☐ Nez retroussé
  - ☐ Hypoplasie racine nasale / plat
  - ☐ Narines antéversées
  - ☐ hypoplasie moyenne du visage (hors région malaire)
  - ☐ Petite mandibule / micrognathie
  - ☐ Lèvre inférieure éversée / Proéminente
  - ☐ Philtrum long
  - ☐ Philtrum Simple / lisse / absent
  - ☐ Lèvre supérieure mince
  - ☐ Hypertrophie gingivale
  - ☐ Méningocèle / méningo-myélocèle
  - ☐ Cœur, anomalies générales
  - ☐ Anomalie cardiaque congénitale, sans précision
  - ☐ Tétralogie de Fallot

- ☐ Défaut septal ventriculaire CIV
- ☐ Anomalies trachéale ou laryngées / épiglotte bifide
- ☐ Hernie inguinale
- ☐ Omphalocèle
- ☐ Hypospadias
- ☐ Petits reins
- ☐ Hypoplasie ou humérus absent
- ☐ Pouces absents ou hypoplasiques
- ☐ Hypoplasie ou péroné absent
- ☐ Oligodactylie
- ☐ Arachnodactylie
- ☐ Camptodactylie
- ☐ Polydactylie post-axiale des doigts
- ☐ Doigts effilés
- ☐ pied bots / varus
- ☐ Chevauchement / clinodactylie des orteils
- ☐ polydactylie des orteils
- ☐ Déficience intellectuelle retard / développement / difficultés d'apprentissage
- ☐ TDAH / Hyperactivité
- ☐ Autisme
- ☐ Hyperlaxité
- ☐ Autres signes:

▪


Le Diagnostic des Embryo-foetopathies au Valproate
est Clinique
Mère
Epileptique
ou Bipolaire
Traitement
VPA +/- Autres ACs
Grossesse
Facteurs de gravité
Prise unique
Dose élevée
Crise Epileptique
Polythérapie
Accouchement prématuré
Fœtus Nouveau-né Enfant Adulte
Dysmorphie
Malformations
Pathologies Somatiques
TAE / Langage
TSA/ Tr. du comportement
Variable
Surtout 2-5 ans
Spina Bifida
Cardiopathies
Membres
Craniosténose
... toutes ...
10,7%
- Croissance
- ORL et OPH
- Hyperlaxités
- Hernies
- Scolioses
- Extrémités
- Cutanées
- ...non limitatif
Apprentissages
- Retard langage
- QD -10 points
- Profil cognitif Hétérogène
- Déficience intellectuelle(DI)
- Troubles complexes
Autisme
- Asperger
- Déficitaire
TED
TDAH
Autres
Diagnostic Posé sur :
Prise de VPA
+
• 1 seul critère caractéristique (dysmorphie, malformations)
• > =2 critères aspécifiques
Génétique moléculaire si :
• DI ou TSA
• Pathologies/ malformations multiples
• Suspicion syndromique
AEs =Anti-épileptiques
TAE = Troubles de apprentissages de l'enfant
TSA: troubles du spectre autistique

Annexe 4. Les troubles des apprentissages

Les troubles des apprentissages concernent un dysfonctionnement dans le processus d'acquisition des connaissances, en lien avec un dysfonctionnement, détecté ou non, du système nerveux central et non lié à une atteinte visuelle, motrice ou auditive, un trouble affectif ou un milieu défavorisé.

Ces Troubles d'Apprentissage (TAE) toucheraient 4 à 6 % des enfants d'âge scolaire, et 1 % seraient considérés comme des troubles sévères.

- **Il existe différentes formes de troubles des apprentissages**
  - **La dyslexie : langage écrit**

Difficultés sévères et durables d'acquisition du langage écrit chez des enfants d'intelligence normale, sans troubles sensoriels ni désordres affectifs graves. Les difficultés persistent malgré une prise en charge en orthophonie et après 18 mois d'apprentissage de la lecture.

  - **La dysphasie : langage oral**

Trouble spécifique du développement de la parole et du langage entraînant l'échec d'une acquisition normale du langage réceptif et/ou expressif qui ne résulte pas d'une déficience intellectuelle, d'une déficience sensorielle ni d'un désordre affectif grave. Les difficultés persistent au-delà de l'âge de 6 ans et malgré une rééducation orthophonique intensive.

  - **La dyspraxie : coordination et développement moteur**

La dyspraxie est un trouble psychomoteur qui affecte tout ce qui est geste volontaire et qui doit être organisé en séquences. La prévalence est évaluée à environ 5 à 7 % des enfants de 5 à 11 ans.
Les enfants dyspraxiques ont des difficultés à planifier, à programmer et coordonner des gestes complexes. Ils ne peuvent pas automatiser un certain nombre de gestes volontaires, notamment l'écriture (ce qui entraîne une dysgraphie).

  - **La dyscalculie : le calcul et les activités numériques**

Difficultés à acquérir et maîtriser les différentes connaissances et habiletés à l'œuvre dans les mathématiques, que ce soit dans l'accès à la numération, dans l'apprentissage des opérations arithmétiques, la résolution de problèmes ou la géométrie, chez des enfants présentant une intelligence normale.
Les enfants atteints de dyscalculie ont une **mauvaise perception des quantités numériques (sens du nombre), socle sur lequel se construisent les habiletés arithmétiques ultérieures**. Ils peuvent aussi rencontrer des difficultés de mémorisation et d'apprentissage des tables d'addition et de multiplication.

  - **Le déficit d'attention avec ou sans hyperactivité**

C'est un trouble neuro-développemental qui se manifeste avant l'âge de 7 ans et ne peut être causé par des troubles psycho-sociaux ou intellectuels.
Les enfants présentant des troubles de l'attention, avec ou sans hyperactivité, ont des **difficultés à se concentrer et à soutenir leur attention lors d'une tâche ou d'une activité particulière, ceci en dépit de leur bonne volonté**. Ces troubles seraient présents chez environ 3 à 5 % des enfants et touche davantage les garçons que les filles.

  - **Les fonctions cognitives**

Les fonctions cognitives sont les capacités de notre cerveau qui nous permettent notamment de communiquer, de percevoir notre environnement, de nous concentrer, de nous souvenir d'un évènement ou d'accumuler des connaissances.

- **Les fonctions cognitives regroupent**
  - **La mémoire**

Il existe différentes formes de mémoire qui nous permettent d'enregistrer (encoder) et de restituer une information. Il existe des formes de mémoire à court terme et des formes de mémoire à long terme.
La mémoire à court terme regroupe la mémoire à court terme (retenir une information le temps de la noter par exemple) et la mémoire de travail (capacité à stocker et à traiter une information)

La mémoire à long terme regroupe la mémoire épisodique (mémoire personnelle de notre identité) et la mémoire sémantique (mémoire des connaissances générales sur le monde).

- **Les fonctions exécutives**

Les fonctions exécutives permettent à la personne de s'adapter à une situation nouvelle, non routinière ou habituelle. Elles rassemblent *la planification* (prévoir les étapes pour atteindre un but), *l'inhibition* (capacité à inhiber des réponses automatiques. Cette capacité est souvent comparée à un frein ou à un filtre), *la flexibilité mentale* (capacité de s'adapter à la nouveauté ou au changement), la capacité de mise à jour des informations (remplacer une information ancienne par une information nouvelle).

- **Le langage**

Ensemble d'habilités qui permettent de communiquer. Elles sont divisées en 2 groupes : réceptive (comprendre le langage oral et écrit) et expressif (parler et écrire).

- **L'attention**

Il existe différentes formes d'attention :

- la vigilance : permet de rester « en alerte » face à l'environnement et de réagir si nécessaire,
- l'attention soutenue : permet de maintenir son attention sur une tâche
- l'attention divisée : permet de réaliser simultanément plusieurs tâches
- l'attention sélective : sélectionner une information répondant à l'attente dans des circonstances données. Seule l'information sélectionnée est examinée.

- **Les gnosies**

Les gnosies réfèrent à la capacité à percevoir un objet grâce à nos différents sens (vision, ouïe, toucher), puis à le reconnaitre.

- **Les praxies**

Capacité à exécuter des mouvements simples ou des séquences de mouvement de façon volontaire. Ce type d'habiletés inclut également la capacité à réaliser un dessin ou à construire un objet.

Annexe 5. Communiqué de l'Agence Européenne du Médicament (EMA 21 novembre 2014)

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/Valproate_and_related_substances_31/Position_provided_by_CMDh/WC500177637.pdf

Le CMD(h) accepte de renforcer les mises en garde concernant l'utilisation de médicaments à base de valproate chez les femmes et les filles.
Mieux informer les femmes sur les risques associés à l'utilisation de valproate au cours de la grossesse et la nécessité de recourir à la contraception.

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

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

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

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

Ces recommandations font suite à un examen d'études récentes montrant des problèmes de développement chez jusqu'à 30 à 40 % des enfants d'âge préscolaire exposés au valproate in utero, notamment des retards de la marche et de la parole, des troubles de la mémoire, des difficultés d'expression et de langage et des facultés intellectuelles diminuées. (1,2,3,4,5)

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

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

Les médecins doivent s'assurer que leurs patientes sont correctement informées des risques associés à la prise de valproate au cours de la grossesse, et réévaluer régulièrement la nécessité du traitement chez les patientes en âge de procréer. Les médecins doivent également réévaluer le rapport bénéfice/risque des

médicaments à base de valproate chez toute patiente qui tombe enceinte ou envisage une grossesse et chez les filles atteignant la puberté.

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

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

- **Informations à l'intention des patients**

• N'interrompez pas la prise de votre médicament contenant du valproate sans consulter votre médecin, car cela pourrait être néfaste pour vous-même ou pour votre enfant à naître.

• Les médicaments à base de valproate peuvent provoquer des malformations et des problèmes de développement précoce chez les enfants lorsqu'ils sont exposés à ces médicaments dans l'utérus.

• Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace. Si vous avez des questions concernant la méthode contraceptive la plus appropriée pour vous, parlez-en à votre médecin.

• Prévenez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez pouvoir être enceinte ou si vous envisagez une grossesse. Votre médecin réexaminera sans tarder votre traitement.

• Si vous avez des questions concernant votre traitement ou votre contraception, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

- **Informations à l'intention des professionnels de santé**

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

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

- Ne prescrire des médicaments à base de valproate pour le traitement de l'épilepsie et du trouble bipolaire que si les autres traitements sont inefficaces ou non tolérés.
- Conseiller aux patientes prenant des médicaments à base de valproate sur la nécessité d'une contraception efficace pendant leur traitement.
- Veiller à ce que le traitement de l'épilepsie et du trouble bipolaire soit surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement de ces pathologies.
- Envisager d'autres solutions thérapeutiques si une patiente tombe enceinte ou envisage une grossesse pendant le traitement par valproate. Réexaminer régulièrement la nécessité du traitement et réévaluer le rapport bénéfice/risque chez les patientes et les filles atteignant la puberté et prenant du valproate.
- Informer les patientes des risques associés à la prise de valproate au cours de la grossesse.

- <u>Pour la prévention des migraines (dans les pays où cette prescription est autorisée[*])</u>

- Ne pas prescrire de valproate chez les patientes en âge de procréer si elles n'utilisent pas une méthode de contraception efficace ou si elles sont déjà enceintes – une telle utilisation est désormais contre-indiquée.
- Exclure toute grossesse avant d'instaurer un traitement au valproate chez une patiente pour le traitement des migraines.

[*] **En France, la prescription de valproate dans la prévention de la migraine n'est pas autorisée**

- Interrompre le traitement par valproate en cas de survenue d'une grossesse ou d'un projet de grossesse.
- Veiller à ce que les patientes en âge de procréer soient bien conscientes de la nécessité de maintenir leur contraception tout au long du traitement.
- Informer les patientes des risques associés à la prise de valproate au cours de la grossesse.

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

Références

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. Epilepsy Res 2008;81(1):1-13.
2. Meador KJ, Penovich P, Baker GA, et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. Epilepsy Behav 2009;15(3):339-43
3. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, et al. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. Neurology 2008;71(23):1923-4
4. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. Arch Dis Child 2011 July;96(7):643-7.
5. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. Epilepsy Behav 2008 Jul;13(1):229-36.
6. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA 2013 Apr 24;309(16):1696-1703.
Le CMD(h) accepte de renforcer les mises en garde concernant l'utilisation de médicaments à base de valproate chez les femmes et les filles
7. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. Epilepsy Behav 2013;29(2):308-15
8. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. Epilepsy Behav 2011 Oct;22(2):240-6.
9. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol 2013;12(3):244-52.

Informations complémentaires sur le médicament

Les médicaments à base de valproate sont utilisés pour traiter l'épilepsie et le trouble bipolaire. Dans certains États membres, ils sont également autorisés pour la prévention des migraines.
Les principes actifs sont inscrits sur l'emballage comme: acide valproïque, valproate de sodium, valproate semisodique ou valpromide.
Les médicaments à base de valproate ont été autorisés par des procédures nationales dans tous les États membres de l'UE ainsi qu'en Norvège et en Islande. Ils sont commercialisés sous plusieurs noms commerciaux, notamment: Absenor, Convival Chrono, Convulex, Convulsofin Tabletten, Delepsine, Depakine, Deprakine, Diplexil, Dipromal, Epilim, Episenta, Epival, Ergenyl, Espa-Valept, Hexaquin, Leptilan, Micropakine L.P., Orfiril, Orlept, Petilin, Valberg, Valepil et Valhel.

Plus d'informations sur la procédure

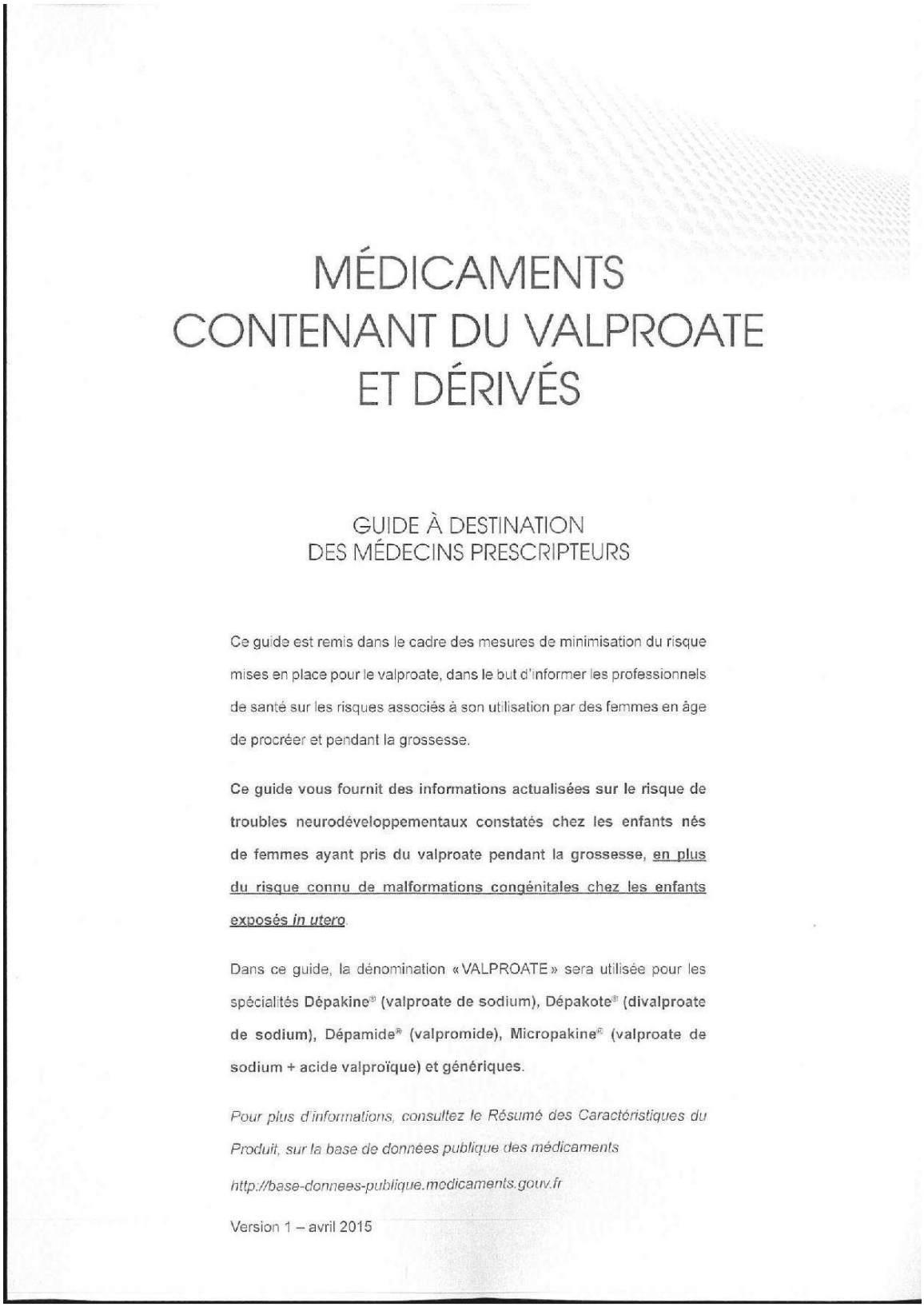
L'évaluation des médicaments à base de valproate a commencé en octobre 2013 à la demande de l'Agence du médicament du Royaume-Uni (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)] conformément à l'article 31 de la directive 2001/83/CE, à la suite de la publication de nouvelles données concernant des risques de malformations et de problèmes de développement chez les bébés exposés au valproate in utero.
L'évaluation a été menée dans un premier temps par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), le comité de l'EMA responsable de l'évaluation de la sécurité des médicaments

à usage humain, qui a établi une série de recommandations. Étant donné que les médicaments à base de valproate sont tous autorisés au niveau national au sein de l'UE, les recommandations du PRAC ont été transmises au groupe de coordination pour la procédure de reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée - médicaments à usage humain [CMD(h)] pour avis. Le CMD(h), un organisme qui représente les États membres de l'UE, est chargé d'assurer l'harmonisation des normes de sécurité pour les médicaments autorisés via des procédures nationales dans l'ensemble de l'UE.
L'avis du CMD(h) a été adopté par consensus, et les recommandations sur l'utilisation du valproate chez les femmes et les filles seront mises en œuvre par les États membres de l'UE selon un calendrier convenu.

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

30 Churchill Place ● Canary Wharf ● London E14 5EU ● United Kingdom
An agency of the European Union
Telephone +44 (0)20 3660 6000 Facsimile +44 (0)20 3660 5555
Send a question via our website www.ema.europa.eu/contact
© European Medicines Agency, 2015. Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

Annexe 6. Médicaments contenant du valproate et dérivés – Guide à destination des médecins prescripteurs (ANSM, avril 2015)



MÉDICAMENTS
CONTENANT DU VALPROATE
ET DÉRIVÉS

GUIDE À DESTINATION
DES MÉDECINS PRESCRIPTEURS

Ce guide est remis dans le cadre des mesures de minimisation du risque mises en place pour le valproate, dans le but d'informer les professionnels de santé sur les risques associés à son utilisation par des femmes en âge de procréer et pendant la grossesse.

Ce guide vous fournit des informations actualisées sur le risque de troubles neurodéveloppementaux constatés chez les enfants nés de femmes ayant pris du valproate pendant la grossesse, en plus du risque connu de malformations congénitales chez les enfants exposés *in utero*.

Dans ce guide, la dénomination « VALPROATE » sera utilisée pour les spécialités **Dépakine® (valproate de sodium), Dépakote® (divalproate de sodium), Dépamide® (valpromide), Micropakine® (valproate de sodium + acide valproïque) et génériques.**

Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit, sur la base de données publique des médicaments
http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

Version 1 – avril 2015

MESSAGES CLÉS

■ **Risque d'issues anormales de grossesse : Nouvelles données**

Le valproate est un principe actif aux effets tératogènes connus qui expose à un risque élevé de malformations congénitales. Les nouvelles données disponibles confirment également que l'exposition *in utero* est associée à un risque accru de troubles neurodéveloppementaux.

Le risque de malformations congénitales est en moyenne de 10,73 % (IC à 95 % : 8,16-13,29). Ce risque de malformations majeures est plus élevé que celui de la population générale, qui est de 2 % à 3 %.

Troubles neurodéveloppementaux :

- 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.**
  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.
- **Les données disponibles montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque accru de présenter des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à celui des populations témoins.**
- **Des données limitées à ce jour suggèrent que les enfants exposés *in utero* au valproate sont plus susceptibles de développer des symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).**

■ **Nouvelles conditions de prescription et de délivrance : Chez les enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes : la prescription initiale annuelle est désormais réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie, pédiatrie.**
Le renouvellement est non restreint et peut donc être effectué par un médecin généraliste.

Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement : la prescription initiale annuelle nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins de la patiente ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueilli.

■ **En conséquence, la prise en charge thérapeutique est modifiée :**

<u>À l'attention des médecins spécialistes prescripteurs (en neurologie, psychiatrie, pédiatrie)</u> :
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.

En cas de prescription, respectez les points suivants :

- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.
- Une information complète doit être délivrée à la patiente et/ou son représentant légal, en s'assurant qu'ils ont bien compris les risques associés au traitement par valproate pendant la grossesse.

Deux documents sont à votre disposition pour vous y aider :

- Une brochure d'information à remettre à la patiente : elle résume les informations de sécurité sur le risque pour l'enfant à naître et souligne les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique.
- Un formulaire d'accord de soins :
  - Il doit être complété et signé par vous et par la patiente et/ou son représentant légal* lors de chaque prescription initiale annuelle.
  - Un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente.
  - Un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal* en l'informant que celui-ci devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne toute délivrance du médicament.

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

<u>À l'attention des médecins généralistes : conduite à tenir face à une patiente déjà traitée par valproate</u> :

- Orientez votre patiente vers son médecin spécialiste au plus tôt, afin qu'il réévalue la nécessité d'un traitement par valproate, et qu'il lui fasse signer un accord de soins en cas de maintien du traitement. Cet accord de soins sera indispensable pour toute délivrance du médicament.
- Remettez à votre patiente la brochure d'information si elle n'est pas déjà en sa possession.
- Vérifiez que votre patiente, si elle est en âge de procréer, utilise une contraception efficace. Si ce n'est pas le cas, donnez-lui des conseils sur les méthodes de contraception efficaces et adressez-la à un spécialiste si nécessaire.

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

CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR AU SUJET DES RISQUES LIÉS À L'UTILISATION D'ACIDE VALPROÏQUE CHEZ LA FEMME

Le VALPROATE est un principe actif aux effets tératogènes connus, qui expose à un risque élevé de malformations congénitales. Les nouvelles données disponibles confirment également que l'exposition *in utero* au valproate est associée à un risque accru de troubles neurodéveloppementaux. Ces risques sont décrits ci-dessous.

1 MALFORMATIONS CONGÉNITALES

Les données d'une méta-analyse (incluant des registres et des études de cohortes) montrent que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse est de 10,73 % (IC à 95 % : 8,16-13,29). Ce risque de malformations majeures est plus élevé que celui de la population générale, qui est de 2 % à 3 %[1]. Les données disponibles montrent que ce risque est dose-dépendant et qu'il est plus élevé pour des doses fortes. Cependant, aucune dose excluant ce risque n'a pu être déterminée.

Les malformations le plus souvent rencontrées incluent des anomalies de fermeture du tube neural, des dysmorphies faciales, des fentes labiales et palatines, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales et urogénitales (notamment hypospadias), des malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius) et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps.

2 TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX

Les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque accru de présenter des troubles du développement. 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[2-5] 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[9]. Bien que le rôle de facteurs confondants ne puisse être exclu, il est prouvé que cette diminution de QI observée chez les enfants exposés *in utero* est indépendante du QI maternel.
Les données sur l'évolution de ces troubles à long terme sont limitées.

Les données disponibles montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque accru de présenter des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à celui des populations témoins[7].

Des données limitées à ce jour suggèrent que les enfants exposés *in utero* au valproate sont plus susceptibles de développer des symptômes du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)[8].

Traitement des femmes par valproate

Chez les enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes : la prescription initiale annuelle est désormais réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie, pédiatrie. Le renouvellement est non restreint et peut donc être effectué par un médecin généraliste.

A PREMIÈRE PRESCRIPTION À UN ENFANT DE SEXE FÉMININ

Après un examen médical, vous envisagez de prescrire du valproate à une fille (prépubère) :

Confirmez que le traitement par valproate est la seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente : c'est-à-dire que tous les autres traitements ont échoué.

Pour les patientes en échec avec les traitements alternatifs :

- **Délivrez une information complète à votre patiente et les membres de sa famille/ ses représentants* en discutant des points suivants :**
  - Risques gravidiques associés à la pathologie sous-jacente.
  - Risques associés au valproate au cours de la grossesse.
  - Nécessité d'une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse non désirée, à partir de la puberté et avant les premières relations sexuelles.
  - Nécessité d'une réévaluation régulière du traitement et au moins une fois par an, et impérativement lorsqu'une jeune fille atteint la puberté.

Pour vous y aider, une brochure d'information à remettre à la patiente résume les informations de sécurité sur le risque, en cas de grossesse, pour l'enfant à naître et souligne les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique :

- **Assurez-vous que votre patiente et/ou ses représentants* :**
  - A/ont bien compris les risques en cas de grossesse.
  - A/ont reçu la brochure d'information patiente.
  - A/ont reçu, complété et signé le formulaire d'accord de soins (également complété et signé par vos soins) :
    - un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente.
    - un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal* en l'informant que celui-ci devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne la délivrance du médicament.

- **Prévoyez de réévaluer régulièrement et au moins une fois par an la nécessité du traitement, et notamment lorsque la patiente atteint la puberté.**

Au moment de la puberté :

- Évaluez la nécessité de donner des conseils sur les méthodes de contraception efficaces et adressez votre patiente à un spécialiste si nécessaire.

- Demandez à votre patiente de vous consulter **immédiatement** en cas de grossesse ou si elle pense être enceinte.

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

B PRESCRIPTION CHEZ UNE FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER QUI N'ENVISAGE PAS DE GROSSESSE

Après un examen médical, vous envisagez de prescrire du valproate à votre patiente :

Confirmez que le traitement par valproate est la seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente : c'est-à-dire que tous les autres traitements ont échoué.

Pour les patientes en échec avec les traitements alternatifs :

- **Délivrez une information complète à votre patiente et les membres de sa famille/ ses représentants* en discutant des points suivants :**
  - Risques gravidiques associés à la pathologie sous-jacente.
  - Risques associés au valproate au cours de la grossesse.
  - Nécessité d'une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse non désirée.
  - Nécessité d'une réévaluation du traitement au moins une fois par an.

Pour vous y aider, une brochure d'information à remettre à la patiente résume les informations de sécurité sur le risque pour l'enfant à naître et souligne les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique :

- **Assurez-vous que votre patiente et/ou ses représentants* :**
  - A/ont bien compris les risques pour l'enfant à naître en cas d'utilisation du valproate pendant la grossesse.
  - A/ont bien compris la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement.
  - A/ont reçu la brochure d'information patiente.
  - A/ont reçu, complété et signé le formulaire d'accord de soins (également complété et signé par vos soins) :
    - un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente.
    - un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal* en l'informant que celui-ci devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne la délivrance du médicament.

- **Demandez à votre patiente** de vous consulter en amont si elle change d'avis et souhaite envisager une grossesse.

- **Demandez à votre patiente de vous consulter immédiatement** en cas de grossesse ou si elle pense être enceinte.

C RÉÉVALUATION DU TRAITEMENT CHEZ UNE FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER QUI ENVISAGE UNE GROSSESSE

■ **Rappelez à vos patientes les risques tératogènes et de troubles du développement susceptibles d'être gravement handicapants chez l'enfant à naître associés à la prise de valproate pendant la grossesse, mais également les risques associés à une épilepsie ou à un trouble bipolaire non traité.**

Pour vous y aider, une brochure d'information à remettre à la patiente résume les informations de sécurité sur le risque pour l'enfant à naître et souligne les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique :

> **Réévaluez impérativement la nécessité du traitement par valproate, quelle que soit l'indication : toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour recourir à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.** De plus, les données disponibles suggèrent qu'une polythérapie antiépileptique, incluant le valproate, est associée à un risque de malformations congénitales plus élevé qu'une monothérapie par valproate.

■ **Adressez votre patiente à des spécialistes pour une consultation préconceptionnelle.**

■ **Si après évaluation attentive, le traitement par valproate devait absolument être maintenu (seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente : c'est-à-dire que tous les autres traitements ont échoué),** il conviendrait :

- d'utiliser la dose minimale efficace et de répartir les prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques.
- d'envisager une supplémentation en acide folique qui pourrait diminuer le risque général d'anomalies de fermeture du tube neural. **Attention, la prévention par l'acide folique des malformations liées au valproate n'est pas étayée à ce jour.**
- d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.
- de suivre spécifiquement l'enfant après sa naissance.

■ **Assurez-vous que votre patiente et/ou ses représentants* :**

- A/ont bien compris les risques pour l'enfant à naître en cas d'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- A/ont reçu la brochure d'information patiente.
- A/ont reçu, complété et signé le formulaire d'accord de soins (également complété et signé par vos soins) :
  - un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente.
  - un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal* en l'informant que celui-ci devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne la délivrance du médicament.

■ **Demandez à votre patiente de vous consulter immédiatement en cas de grossesse, ou si elle pense être enceinte, afin d'instaurer une surveillance adéquate : une surveillance prénatale en vue de détecter de possibles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations et un suivi spécifique de l'enfant après sa naissance.**

D GROSSESSES NON PRÉVUES

- Programmez une consultation en urgence avec votre patiente afin d'envisager les solutions relatives à la poursuite ou non de sa grossesse.

- Dites-lui de ne pas interrompre le traitement jusqu'à sa consultation, sauf si vous êtes en mesure de lui donner un autre conseil en fonction de votre évaluation de la situation.

- Dans le cas où la patiente souhaite poursuivre cette grossesse :

> **Réévaluez la nécessité ou non du traitement par valproate, quelle que soit l'indication. Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour recourir à d'autres thérapeutiques compte tenu de cette grossesse.** De plus, les données disponibles suggèrent qu'une polythérapie antiépileptique, incluant le valproate, est associée à un risque de malformations congénitales plus élevé qu'une monothérapie par valproate.

- **Si après évaluation attentive, le traitement par valproate devait absolument être maintenu (seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente : c'est-à-dire que tous les autres traitements ont échoué),** il conviendrait :
  - d'utiliser la dose minimale efficace et de répartir les prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques.
  - d'envisager une supplémentation en acide folique qui pourrait diminuer le risque général d'anomalies de fermeture du tube neural. Attention, la prévention par l'acide folique des malformations liées au valproate n'est pas étayée à ce jour.
  - d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.
  - de suivre spécifiquement l'enfant après sa naissance.

- **Assurez-vous que votre patiente et/ou ses représentants* :**
  - A/ont bien compris les risques pour l'enfant à naître en cas d'utilisation du valproate pendant la grossesse.
  - A/ont reçu la brochure d'information patiente.
  - A/ont reçu, complété et signé le formulaire d'accord de soins (également complété et signé par vos soins) :
    - Un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente.
    - Un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal* en l'informant que celui-ci devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne la délivrance du médicament.

- **Assurez-vous qu'une surveillance adéquate sera mise en place :**
  - **surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter de possibles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.**
  - **suivi spécifique de l'enfant après sa naissance.**

Références

1. Meador K., Reynolds M.W., Crean S., Fahrbach K., Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.
2. Bromley R.L., Mawer G., Love J., Kelly J., Purdy L., McEwan L. *et al.* Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October;51(10):2058-65.
3. Cummings *et al.* Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch. Dis. Child* 2011;96:643-647.
4. Meador K. *et al.* Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360(16):1597-1605.
5. Thomas S.V. *et al.* Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008(13):229-236.
6. Meador K.J., Baker G.A., Browning N., Cohen M.J., Bromley R.L., Clayton-Smith J., Kalayjian L.A., Kanner A., Liporace J.D., Pennell P.B., Privitera M., Loring D.W.; NEAD Study Group. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. Neurology. 2012;78(16):1207-1214.
7. Christensen J. *et al.* Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703.
8. Cohen M.J. *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure : motor, adaptive and emotional/behavioural functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246.
9. Meador K. *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 March;12(3):244-252.

RÉSUMÉ

PREMIÈRE PRESCRIPTION À UN ENFANT DE SEXE FÉMININ

1. Ne prescrivez valproate qu'en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.
2. Informez votre patiente de la nécessité d'utiliser une contraception efficace dès que cela sera nécessaire.
3. Expliquez les risques potentiels de la pathologie elle-même en cas de grossesse pour l'enfant à naître, ainsi que les risques associés à l'utilisation de valproate pendant la grossesse.
4. Assurez-vous que votre patiente et/ou son représentant a/ont reçu la brochure d'information et a/ont signé le formulaire d'accord de soins (conserver un exemplaire signé dans le dossier médical de la patiente et leur remettre l'autre exemplaire).
5. Prévoyez de réévaluer régulièrement et au moins une fois par an la nécessité du traitement, et notamment lorsque la patiente atteint la puberté.

PRESCRIPTION CHEZ UNE FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER QUI N'ENVISAGE PAS DE GROSSESSE

1. Ne prescrivez valproate qu'en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.
2. Informez votre patiente de la nécessité d'utiliser une contraception efficace.
3. Expliquez les risques pour l'enfant à naître associés à l'utilisation de valproate pendant la grossesse et d'une maladie non traitée.
4. Assurez-vous que votre patiente a reçu la brochure d'information et a signé le formulaire d'accord de soins (conserver un exemplaire signé dans le dossier médical de la patiente et lui remettre l'autre exemplaire).
5. Demandez à votre patiente de vous consulter en amont si elle change d'avis et souhaite envisager une grossesse.
6. Demandez à votre patiente de vous consulter **immédiatement** en cas de grossesse ou si elle pense être enceinte.

RÉÉVALUATION DU TRAITEMENT CHEZ UNE FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER QUI ENVISAGE UNE GROSSESSE

1. Expliquez les risques potentiels de la pathologie elle-même pour l'enfant à naître, indépendamment des risques propres au valproate.
2. Expliquez les risques pour l'enfant à naître associés à l'utilisation de valproate pendant la grossesse.
3. Réévaluez le rapport bénéfice/risque du traitement de la patiente et mettez tout en œuvre pour recourir à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.
4. Si vous maintenez le traitement (seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente), utilisez la dose minimale efficace à répartir en plusieurs prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques.
5. Assurez-vous que votre patiente a reçu la brochure d'information et a signé le formulaire d'accord de soins (conserver un exemplaire signé dans le dossier médical de la patiente et lui remettre l'autre exemplaire).
6. Demandez à votre patiente de vous consulter **immédiatement** en cas de grossesse ou si elle pense être enceinte ; si cette grossesse est poursuivie, assurez-vous qu'une surveillance adéquate sera mise en place (surveillance prénatale et suivi spécifique de l'enfant après sa naissance).

GROSSESSES NON PRÉVUES

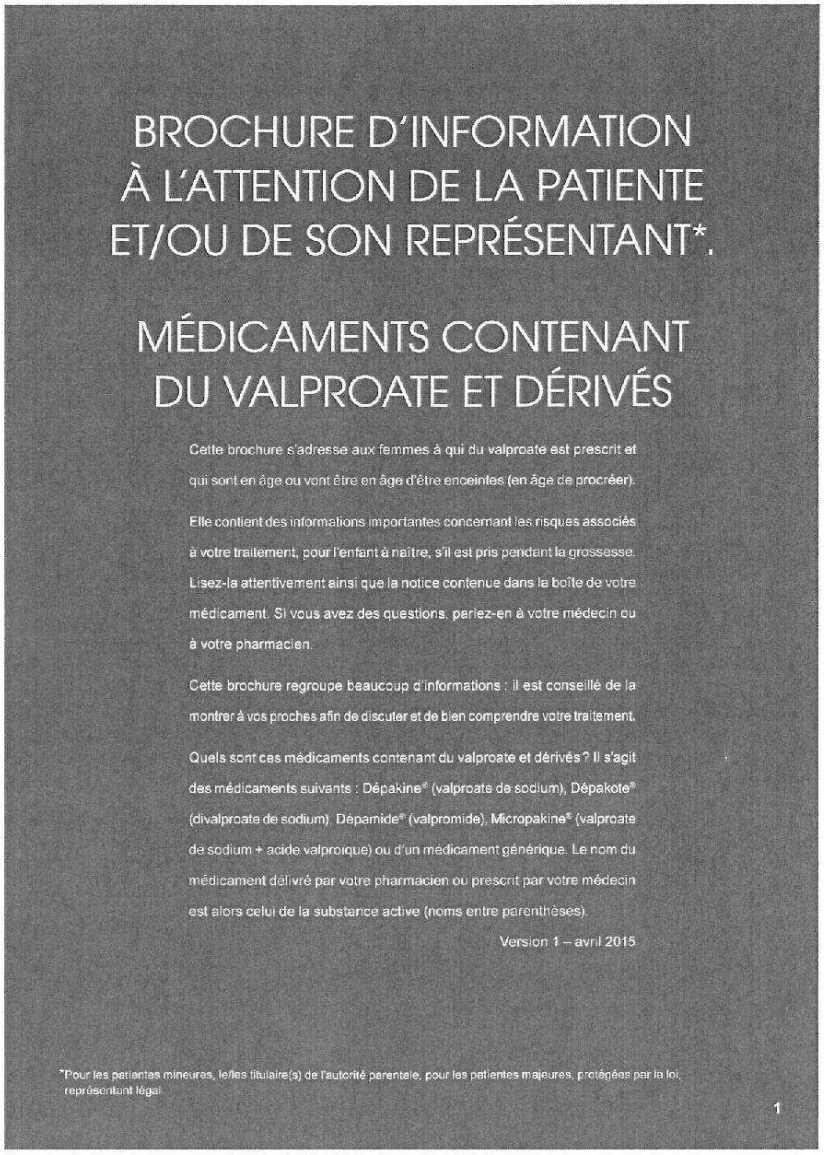
1. Programmez une consultation en urgence afin d'envisager les solutions relatives à la poursuite ou non de sa grossesse.
2. Dites à votre patiente de continuer son traitement jusqu'à sa consultation.

Si la patiente souhaite poursuivre sa grossesse :

3. Assurez-vous qu'elle a bien compris les risques associés au valproate pendant la grossesse.
4. Réévaluez le rapport bénéfice/risque de son traitement et mettez tout en œuvre pour recourir à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.
5. Si vous maintenez le traitement (seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente), utilisez la dose minimale efficace à répartir en plusieurs prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques.
6. Assurez-vous que votre patiente a reçu la brochure d'information et a signé le formulaire d'accord de soins (conserver un exemplaire signé dans le dossier médical de la patiente et lui remettre l'autre exemplaire).
7. Assurez-vous qu'une surveillance adéquate sera mise en place (surveillance prénatale et suivi spécifique de l'enfant après sa naissance).

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité de l'emploi. Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr)

Annexe 7. Brochure d'information à l'attention de la patiente et/ou de son représentant



BROCHURE D'INFORMATION
À L'ATTENTION DE LA PATIENTE
ET/OU DE SON REPRÉSENTANT*.

MÉDICAMENTS CONTENANT
DU VALPROATE ET DÉRIVÉS

Cette brochure s'adresse aux femmes à qui du valproate est prescrit et qui sont en âge ou vont être en âge d'être enceintes (en âge de procréer).

Elle contient des informations importantes concernant les risques associés à votre traitement, pour l'enfant à naître, s'il est pris pendant la grossesse. Lisez-la attentivement ainsi que la notice contenue dans la boîte de votre médicament. Si vous avez des questions, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Cette brochure regroupe beaucoup d'informations : il est conseillé de la montrer à vos proches afin de discuter et de bien comprendre votre traitement.

Quels sont ces médicaments contenant du valproate et dérivés ? Il s'agit des médicaments suivants : Dépakine® (valproate de sodium), Dépakote® (divalproate de sodium), Dépamide® (valpromide), Micropakine® (valproate de sodium + acide valproïque) ou d'un médicament générique. Le nom du médicament délivré par votre pharmacien ou prescrit par votre médecin est alors celui de la substance active (noms entre parenthèses).

Version 1 – avril 2015

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

1

Vous prenez ou votre médecin souhaite vous prescrire un traitement par un médicament à base de valproate.
Le valproate peut avoir des effets graves sur l'enfant à naître s'il est pris pendant la grossesse.

Conditions de prescription et de délivrance chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes :
La prescription de valproate ne peut se faire qu'en cas d'échec des autres traitements (réponse insuffisante ou intolérance).
La prescription de valproate est désormais réservée à certains médecins spécialistes (en neurologie, psychiatrie, pédiatrie) qui pourront initier le traitement et devront le réévaluer régulièrement et au moins une fois par an.
Un médecin généraliste pourra renouveler la prescription entre deux consultations chez le spécialiste.
Le traitement continue à pouvoir être délivré tous les mois en pharmacie de ville, sur présentation de l'ordonnance de votre médecin spécialiste, accompagnée de celle de votre généraliste en cas de renouvellement de la prescription.
Le pharmacien vérifiera également que vous avez bien signé un accord de soins.

En pratique :

Si vous êtes une fille, une adolescente, une femme en âge de procréer ou une femme enceinte, votre médecin spécialiste ne pourra vous prescrire le valproate qu'en cas d'échec des autres traitements.

Si vous êtes déjà sous traitement et suivie par un médecin généraliste, vous devez prendre rendez-vous rapidement avec un médecin spécialiste pour qu'il réévalue votre traitement.

Si vous êtes une femme en âge de procréer et que le valproate est la seule option thérapeutique :

- Avant de vous prescrire ce médicament, votre médecin spécialiste devra vous avoir expliqué les risques pour un enfant à naître en cas de grossesse.
- Après en avoir parlé avec lui et si vous en êtes d'accord, lisez attentivement et signez le formulaire d'accord de soins qui vous sera remis par votre médecin spécialiste.

Conservez ce formulaire d'accord de soins dans cette brochure, vous devrez le présenter à votre pharmacien pour toute délivrance de votre médicament.

Vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement.
Les médecins généralistes, les gynécologues, les sages-femmes sont là pour vous renseigner, vous aider à choisir la contraception qui vous convient et vous la prescrire. Vous pouvez également vous rendre dans un centre de planning familial.

Si par la suite vous envisagez une grossesse, vous ne devez pas interrompre votre traitement et votre contraception sans en avoir parlé avec votre médecin spécialiste et convenu d'un autre traitement si cela est possible.

A RISQUES POUR L'ENFANT À NAÎTRE

Les enfants nés de femmes ayant pris du valproate pendant la grossesse présentent un risque élevé de troubles graves du développement (jusqu'à 30 % à 40 % des cas) et/ou de malformations (environ 10 % des cas).
Qu'il soit pris seul ou avec un autre antiépileptique, le valproate comporte un risque plus élevé que les autres antiépileptiques s'il est pris pendant la grossesse. Plus la dose est élevée, plus les risques sont importants. Toutefois, toutes les doses exposent à ce risque.

Si vous prenez du valproate pendant la grossesse, vous avez un risque plus élevé que les autres femmes d'avoir un enfant atteint de malformations. Le valproate étant utilisé depuis de nombreuses années, il est établi que près de 10 % des enfants[1] nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse présentent des malformations, contre 2 % à 3 % des enfants dans la population générale. Les malformations incluent le spina bifida (malformation osseuse de la colonne vertébrale), des malformations de la face, de la lèvre supérieure et du palais, du crâne, du cœur, des reins, des voies urinaires et des organes génitaux, ainsi que des membres.

On estime que jusqu'à 30 % à 40 % des enfants[2] d'âge préscolaire dont les mères ont pris du valproate pendant la grossesse présentent des troubles du développement (intellectuel, moteur et comportemental) dans leur petite enfance. Les enfants concernés marchent et/ou parlent plus tardivement et/ou ont des capacités intellectuelles plus faibles que les autres enfants et/ou ont des difficultés de langage et de mémoire.

Les troubles du spectre autistique et l'autisme infantile sont plus souvent diagnostiqués chez les enfants exposés au valproate durant la grossesse.
Des données limitées à ce jour indiquent que les enfants sont plus susceptibles de développer des symptômes du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).

Si vous essayez d'avoir un enfant, interrogez votre médecin sur la prise d'acide folique. L'acide folique pourrait diminuer le risque général de spina bifida et de fausse couche précoce possible au cours de la grossesse. Néanmoins, il est peu probable qu'il diminue le risque de malformations liées à l'utilisation de valproate.

[1] Soit 1 enfant sur 10.
[2] Soit 1 enfant sur 3.

B PREMIÈRE PRESCRIPTION

S'il s'agit de votre première prescription de valproate, votre médecin spécialiste devra s'assurer que le valproate est la seule option thérapeutique (inefficacité ou intolérance des autres traitements) et vous avoir expliqué les risques pour l'enfant à naître en cas de grossesse.
Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement. Pour obtenir des conseils sur la contraception, adressez-vous à un professionnel de santé ou à un centre de planning familial.

Messages clés :

- Vous ne devez prendre ce traitement que si votre médecin spécialiste s'est assuré que le valproate est la seule option thérapeutique.
- Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace.
- Si vous souhaitez avoir un enfant, discutez-en d'abord avec votre médecin spécialiste.
- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, consultez immédiatement votre médecin spécialiste.

C POURSUITE DU TRAITEMENT ET ABSENCE DE DÉSIR DE GROSSESSE

Si vous continuez votre traitement par le valproate, mais que vous n'envisagez pas une grossesse, votre médecin spécialiste devra réévaluer votre traitement régulièrement et au moins une fois par an pour vérifier que le valproate est la seule option thérapeutique (inefficacité ou intolérance des autres traitements).
Si vous êtes en âge de procréer, assurez-vous d'utiliser une contraception efficace.
Pour obtenir des conseils sur la contraception, adressez-vous à un professionnel de santé ou à un centre de planning familial.

Messages clés :

- Vous ne devez prendre ce traitement que si votre médecin spécialiste s'est assuré que le valproate est la seule option thérapeutique.
- Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace.
- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, consultez immédiatement votre médecin spécialiste.

5

D POURSUITE DU TRAITEMENT ET GROSSESSE ENVISAGÉE

Les enfants nés de mères traitées par valproate ont un risque important de présenter des malformations et des troubles graves du développement qui peuvent se révéler lourdement handicapants.

Si vous continuez votre traitement par valproate et que vous envisagez une grossesse, vous ne devez pas interrompre votre traitement par le valproate ou votre contraceptif avant d'en avoir parlé avec votre médecin spécialiste.
Avant une grossesse, vous devez discuter avec votre médecin spécialiste de façon à pouvoir mettre en place les mesures nécessaires pour que votre grossesse soit surveillée étroitement.

Votre médecin spécialiste mettra tout en œuvre pour vous prescrire un autre médicament avant que vous n'essayiez de concevoir. Si le traitement devait absolument être maintenu, votre médecin spécialiste vous prescrira la dose minimale efficace.
En cas de grossesse, vous serez suivie étroitement, à la fois pour le traitement de votre épilepsie/ trouble bipolaire et pour la surveillance prénatale.
Si vous envisagez une grossesse, interrogez votre médecin sur la prise d'acide folique. L'acide folique pourrait diminuer le risque général de spina bifida et de fausse couche possible au cours de toute grossesse.
Néanmoins, il est peu probable qu'il diminue le risque de malformations liées à l'utilisation du valproate.
Après la naissance, vous devrez prévenir le(s) médecin(s) qui suivra(ont) votre enfant que vous avez été traitée par valproate durant votre grossesse.

Messages clés :

- **Votre médecin spécialiste mettra tout en œuvre pour vous prescrire un autre traitement que le valproate avant que vous n'essayiez de concevoir un enfant.**
- **N'arrêtez pas votre contraception ni votre traitement par le valproate avant d'en avoir discuté avec votre médecin spécialiste** et convenu d'un traitement pour contrôler votre épilepsie/trouble bipolaire et réduire les risques pour votre bébé.
- Si vous souhaitez avoir un enfant, si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, consultez **immédiatement** votre médecin spécialiste.

6

E GROSSESSE NON PRÉVUE AU COURS DU TRAITEMENT

Les enfants nés de mères traitées par valproate ont un risque important de présenter des malformations et des troubles graves du développement qui peuvent se révéler lourdement handicapants.

Si vous prenez du valproate et pensez être enceinte, consultez immédiatement votre médecin spécialiste qui envisagera avec vous les solutions relatives à la poursuite ou non de cette grossesse. N'arrêtez pas votre traitement de l'épilepsie/trouble bipolaire sans que votre médecin ne vous l'ait demandé.

Si vous décidez de poursuivre votre grossesse, votre médecin mettra tout en œuvre pour vous prescrire un autre médicament. Si le traitement devait absolument être maintenu (absence d'alternative efficace), vous serez suivie étroitement, à la fois pour le traitement de votre épilepsie/trouble bipolaire et pour la surveillance prénatale.

Interrogez votre médecin sur la prise d'acide folique. L'acide folique peut diminuer le risque général de spina bifida et de fausse couche précoce inhérent à toute grossesse. Néanmoins, il est peu probable qu'il diminue le risque de malformations associées à l'utilisation de valproate.

Après la naissance, vous devrez prévenir le(s) médecin(s) qui suivra(ont) votre enfant que vous avez été traitée par valproate durant votre grossesse.

Messages clés :

- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, **consultez en urgence** votre médecin spécialiste.
- **N'arrêtez pas votre traitement** sans que votre médecin spécialiste ne vous l'ait demandé.
- **Si vous décidez de poursuivre votre grossesse, votre médecin spécialiste mettra tout en œuvre pour vous prescrire un autre médicament.**

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable ou si vous constatez un effet indésirable chez votre enfant, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance : www.ansm.sante.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

COORDONNÉES DE LA PATIENTE :

Nom :

Adresse :

Téléphone :

COORDONNÉES DE VOTRE MÉDECIN SPÉCIALISTE :

Autre médecin (généraliste, gynécologue...)

Assurez-vous de signer le formulaire d'accord de soins qui vous sera remis par votre médecin, après en avoir parlé avec lui.

8

Annexe 8. Suivi médical et paramédical selon l'âge

1- Autour de la petite enfance

De la naissance à 3 ans	Suivi MG ou Pédiatre	Evaluation	Suivi Spécialiste et parcours
Naissance	Examen néonatal	Dépistage **malformation**, dépistage **hypoglycémie**, dépistage **syndrome de sevrage** Description morphologique	consultation spécialiste(s) d'organe si malformation, Bilan initial, malformatif et biologique. Bilan audio avec otoémissions acoustiques et PEA, examen morphologique.
De 1 mois à 6 mois	Consultation mensuelle MG ou pédiatre	Evaluation du développement général, **recherche malformation mineure ou passée inaperçue**, prévention des infections ORL précoces	Consultation Cardio-pédiatre ou spécialiste d'organe si besoin, consultation Ophtalmologiste de principe à 6 mois. Chirurgie si besoin. Généticien de Centre de référence maladies rares.
9 mois	Consultation MG ou pédiatre	Evaluation du développement général, Examen moteur et sensoriel, Examen clinique complet	Adressage CAMSP si besoin, mise en place stimulation (psychomotricité)
1 an à 3 ans	Consultation MG ou pédiatre	Evaluation du développement général. Examen ORL et examen Ophtalmologique annuel, **Dépistage des malformations occultes**, Evaluation Orthophoniste avant rentrés à l'école	1ère guidance orthophonique dans les Centres de référence ou compétence CLAD. Suivi en CAMSP. Évaluations au niveau cognitif et langage. Evaluation troubles du comportement. Avis médecin rééducation fonctionnelle enfant. Dossier MDPH. Evaluation CRA si besoin.

2- De 4 ans à la puberté

Age	Suivi MG ou Pédiatre	Evaluation	Suivi Spécialiste
4 ans à 7 ans	Consultation MG ou pédiatre	Evaluation du développement général, cognitif et langage. Examen ORL et examen ophtalmologique. Appréciation médico-sociale de l'aide scolaire, AVS, orthophoniste, médecin de rééducation fonctionnelle enfant. Dossier MDPH, évaluation CRA si besoin, suivi malformatif si besoin. Prise en charges propreté décalée. Avis urologique. Neuro-imagerie. Mise en place accompagnements SESSAD ou libéral.	Examen ORL. Examen ophtalmologique. Soins dentaires. Spécialiste si suivi malformation. Médecin de rééducation fonctionnelle. Neuro-pédiatre. Pédopsychiatre, orthophoniste, psychomotricien(ne), ergothérapie, kinésithérapie Psychologue
7 ans à 8 ans	Consultation MG ou pédiatre	Evaluation du développement général, cognitif et langage. Examen ORL et examen ophtalmologique. Appréciation médico-sociale de l'aide scolaire, médecin de rééducation fonctionnelle enfant. Suivi malformatif si besoin. Evaluation neuropsychologique. Traitement TDAH. Insertions scolaire et sociale.	Examen ORL. Examen ophtalmologique. Soins dentaires. Spécialiste si suivi malformation. Rééducation fonctionnelle. Neuro-pédiatre. Pédopsychiatre, orthophoniste, psychomotricien(ne), ergothérapie, kinésithérapie Psychologue
9 à 12 ans	Consultation MG ou pédiatre	Evaluation du développement général. Nutrition. Obésité. Puberté. Cognitif, comportement et langage. Vaccinations, insertions scolaire et sociale.	Examen ORL. Examen Ophtalmologique. Soins dentaires. Spécialiste si suivi malformation. Rééducation fonctionnelle. Neuro-pédiatre. Pédopsychiatre, Orthophoniste, psychomotricien(ne), ergothérapie, kinésithérapie Orthoptie Psychologue

3- De la puberté à l'Age adulte

De la puberté à l'âge adulte	Suivi Médical	Evaluation	Suivi Spécialiste
12 à 15 ans	Consultation MG ou Spécialiste	Evaluation du développement général. Nutrition. Obésité. **Puberté**. Cognitif. **Surveillance Rachis**. Comportement et langage. Vaccinations	Examen ORL. Examen Ophtalmologique. Soins dentaires. Spécialiste si suivi malformation. Rééducation fonctionnelle. Neuro-pédiatre. Pédopsychiatre, Orthophoniste, psychomotricien(ne), ergothérapie, kinésithérapie Orthoptie Psychologue
16 à 18 ans	Consultation MG ou Spécialiste	Evaluation du développement général. Cognitif, **Transition médicale, voire institutionnelle**	Examen ORL. Examen ophtalmologique. Soins dentaires. Spécialiste si suivi malformation. Rééducation fonctionnelle. Neuro-pédiatre. Pédopsychiatre, orthophoniste, psychomotricien(ne), ergothérapie, kinésithérapie Psychologue
Adulte : 1/ an	Consultation MG ou Spécialiste	Evaluation du développement général. Suivi Gynécologique et prévention des pathologies de la grossesse. Suivi Fertilité dans les 2 sexes. **Adaptation de la santé en milieu professionnel**.	Examen ORL. Examen Ophtalmologique. Soins dentaires. Spécialiste si suivi malformation. Rééducation fonctionnelle. Neurologue. Psychiatre, Orthophoniste, psychomotricien(ne), ergothérapie, Kinésithérapie Psychologue

Références bibliographiques

Etudes Historiques

Dalens B, Raynaud EJ, Gaulme J Teratogenicity of vaproic acid. J Pediatr 1980, 37, 332-333

Gomez MR. Possible teratogenicity of valproic acid. J Pediatr 1981, 98, 3, 508-509

DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, et al. The fetal valproate syndrome. Am J Med Genet. 1984 Nov; 19(3):473-81.

Voir aussi

Le Devehat C. L'embryofoetopathie du valproate: à propos de 30 familles. [Thèse]. [France]: Université de Rennes 1; 1989

Lecuroux F. Les embryofoetopathies de mères épileptiques: la dysmorphie du valproate de sodium est-elle spécifique ? [Thèse]: Université François Rabelais (Tours). UFR de médecine; 1988.

Pétriat M-A. L'enfant de mère sous valproate [Thèse]. [1970-2013, France]: Université de Bordeaux II; 1988.

Thomas de la Pintière A. Embryo-foetopathie au valproate (Depakine°): suivi des grossesses et des enfants à la consultation de génétique. [Thèse]: Université de Rennes 1; 2002.

Grossesses, Foetus, Naissance

Braillon A, Bewley S. Epilepsy in women during pregnancy. Lancet. 13 févr 2016;387(10019):646.

Christensen J, Pedersen HS, Kjaersgaard MISet al. Apgar-score in children prenatally exposed to antiepileptic drugs: a population-based cohort study. BMJ Open. 2015;5(9):e007425.

Delgado-Escueta AV, Janz D. Consensus guidelines: pre-conception counseling, mana-gement, and care of the pregnant woman with epilepsy. Neurology. avr 1992;42(4 Suppl 5):149-60.

Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes. Epilepsia. 1 May 2009;50(5):1237-46

Harden CL, Pennell PB, Koppel B, et al. Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding. Epilepsia. 1 May 2009;50(5):1247-55

Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): Obstetrical complications and change in seizure frequency Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. Neurology. 14 July 2009; 73(2):126-32.

Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA, Davis AR. Contraceptive practices of women with epilepsy: Findings of the epilepsy birth control registry. Epilepsia. avr 2016;57(4):630-7.

Huang J, Zhu T, Qu Y, Mu D. Prenatal, Perinatal and Neonatal Risk Factors for Intellectual Disability: A Systemic Review

and Meta-Analysis. PLoS ONE. 2016;11(4):e0153655.

Janszky J, Magyar Epilepszia Liga (MEL). [Position Statement of Hungarian Epilepsy League: The use of valproate preparations for epilepsy in pregnancy and in women of childbearing age]. Ideggyogy Sz. 30 mars 2015;68(3-4):143

Lavi-Blau T, Ekstein D, Neufeld MY, Eyal S. Use of antiepileptic drugs during pregnancy and lactation: Type of information provided by searching Google. Epilepsy Behav. 1 févr 2016;55:113-9.

Lu Y-T, Hsu C-W, Tsai W-C, Cheng M-Y, Shih F-Y, Fu T-Y, et al. Status epilepticus associated with pregnancy: A cohort study. Epilepsy Behav. 23 avr 2016;59:92-7

Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, Kalayjian LA, Liporace JD, Loring DW, et al. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. Neurology. 8 août 2006;67(3):407-12.

Meador KJ. Breastfeeding and Antiepileptic Drugs. JAMA. 7 May 2014;311(17):1797

Murphy S, Bennett K, Doherty CP. Prescribing trends for sodium valproate in Ireland. Seizure. mars 2016;36:44-8

Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. Ther Adv Neurol Disord. mars 2016;9(2):118-29

Sargar KM, Herman TE, Siegel MJ. Valproate fetopathy. J Perinatol. janv 2015;35(1):82-3.

Sharma A, Cavitt J, Privitera M, Moseley BD. Improving the prescription of folate to women receiving antiepileptic drugs. Epilepsy Research. mai 2015;112:27-30.

Tomson T. Commentary: Valproate in the treatment of epilepsy in women and girls: The need for recommendations. Epilepsia. 1 juill 2015;56(7):1004-5.

Tomson T, Marson A, Boon P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. Epilepsia. juill 2015;56(7):1006-19

Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig JJ, Lindhout D, Perucca E, et al. Antiepileptic drugs and intrauterine death A prospective observational study from EURAP. Neurology. 17 juill 2015;10.1212.

Watanabe M, Honda M. [Monitoring and Care of Expectant Mothers with Epilepsy]. Seishin Shinkeigaku Zasshi. 2015;117(11):918-27.

Winterbottom JB, Pulman J, Greenhalgh J, Smyth RM, Marson AG. Preconception counselling for women with epilepsy. In: Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014

Voir aussi

Préscrire Rédaction. Alternatives à l'acide valproïque chez les femmes: un document confus et dangereux. La Revue Préscrire. 36(393):547.

Malformations

Alessandri JL, Isidor B, David A, et al. Tibial developmental field defect in valproic acid embryopathy Am J Med Genet A. 2010 Nov;152A(11):2805-9

Ardinger HH, Atkin JF, Blackston RD et al. Verification of the fetal valproate syndrome phenotype.
Am J Med Genet. 1988 Jan;29(1):171-85.

Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T et al. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. Neurology. 2005 Jun 14;64(11):1874-8.

Ban L, Fleming KM, Doyle P, et al. Congenital Anomalies in Children of Mothers Taking Antiepileptic Drugs with and without Periconceptional High Dose Folic Acid Use: A Population-Based Cohort Study. PLoS One. 2015 Jul 6;10(7)

Buntinx IM Preaxial polydactyly in the fetal valproate syndrome. Eur J Pediatr. 1992 Dec;151(12):919-20.

Cabaret AS, Loget P, Loeuillet L, et al Embryology of neural tube defects: information provided by associated malformations. Prenat Diagn. 2007 Aug;27(8):738-42)

Deck GM, Nadkarni N, Montouris GD. Et al. Congenital malformations in infants exposed to antiepileptic medications in utero at Boston Medical Center from 2003 to 2010. Epilepsy & Behavior. Oct 2015;51:166-9

Glover SJ1, Quinn AG, Barter P, et al Ophthalmic findings in fetal anticonvulsant syndrome(s). Ophthalmology. 2002 May;109(5):942-7

Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Allen Hauser W, Gronseth GS, French JA, et al. Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes. Epilepsia. 1 mai 2009;50(5):1237-46

Jackson A, Bromley R, Morrow J, Irwin B, Clayton-Smith J. In utero exposure to valproate increases the risk of isolated cleft palate. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. mai 2016;101(3):F207-211.

Jäger-Roman E, Deichl A, Jakob S, et al. Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. J Pediatr. 1986 Jun;108(6):997-1004.

Jentink J, Loane MA, Dolk H, et al. EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. N Engl J Med. 2010 Jun 10;362(23):2185-93.

Kaplan YC, Nulman I, Koren G. Dose-Dependent Risk of Malformations With Antiepileptic Drugs: An Analysis of Data From the EURAP Epilepsy and Pregnancy Registry. Ther Drug Monit. oct 2015;37(5):557-8.

Kozma. Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature. Am J Med Genet. 2001 Jan 15;98(2):168-75.

Lajeunie E, Barcik U, Thorne JA, et al.

Craniosynostosis and fetal exposure to sodium valproate. J Neurosurg. 2001 Nov;95(5):778-82.

Mawhinney E, Campbell J, Craig J. et al. Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important? Seizure. April 2012;21(3):215-8

Meadow SR. Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. Lancet. 1968 Dec 14;2(7581):1296

Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006 Feb;77(2):193-8.

Ozdemir O, Sari ME, Kurt A, Sakar VS, Atalay CR. Pregnancy outcome of 149 pregnancies in women with epilepsy:

Experience from a tertiary care hospital. Interv Med Appl Sci. sept 2015;7(3):108-13.

Pulman J, Bromley R, Adab N, Greenhalgh J, McKay AJ, Tudur Smith C, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 14 nov 2012

Robert E, Löfkvist E, Mauguiere F. Valproate and spina bifida. Lancet. 1984 Dec 15;2(8416):1392

Rodríguez-Pinilla E1, Arroyo I, Fondevilla J et al.Prenatal exposure to valproic acid during pregnancy and limb deficiencies: a case-control study. Am J Med Genet. 2000 Feb 28;90(5):376-81.

Santos de Oliveira R Lajeunie E, Arnaud E, et al. Fetal exposure to sodium valproate associated with Baller-Gerold syndrome: case report and review of the literature. Childs Nerv Syst. 2006 Jan;22(1):90-4. Epub 2005 Mar 23.

Sharony R, Garber A, Viskochil D et al. Preaxial ray reduction defects as part of valproic acid embryofetopathy. Prenat Diagn. 1993 Oct;13(10):909-18.

Tanoshima M., Kobayashi T., Bezene J., Koren G., Ito S.Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid *in utero:* a systematic review and cumulative meta-analysis. Clin Pharmacol Ther. 2015 Oct;98(4):417-41

Tomson T, Battino D. Teratogenicity of antiepileptic drugs: state of the art. Curr Opin Neurol. 2005 Apr; 18(2):135-40.

Tomson T, Battino D, Bonizzani et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs : an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. Lancet Neurol. 2011 Jul;10(7):609-17

Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. The Lancet Neurology sept 2012;11(9):803-13.

Tomson T, Xue H, Battino D. Major congenital malformations in children of women with epilepsy. Seizure. mai 2015;28:46-50.

Verloes A1, Frikiche A, Gremillet C, et al. Proximal phocomelia and radial ray aplasia in fetal valproic syndrome. Eur J Pediatr. 1990 Jan;149(4):266-7.

Voir aussi

Camby V: Hypospadias et Foetopathie au valproate Mémoire DIU medicine Foetale 2003

Journel H : Poster Assises de génétique 2004

Deck GM, Nadkarni N, Montouris GD, Lovett A Congenital malformations in infants exposed to antiepileptic medications in utero at Boston Medical Center from 2003 to 2010 Epilepsy Behav. 2015 Oct; 51:166-9.

Morphologie

Kini U, Adab N, Vinten J, Fryer A.et al. Dysmorphic features: an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 3 Jan 2006;91(2):F90-5.

DARCEL F Les embryofoetopathies de mères épileptiques : la dysmorphie du valproate de sodium est-elle spécifique ? Thèse pour le doctorat en Médecine - Université de Tours 2 février 1988

Autres Atteintes – Pathologies d'organes

Gaily E, Granström ML. Minor anomalies in children of mothers with epilepsy. Neurology. 1992 Apr;42(4 Suppl 5):128-31.

Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes J Med Genet. 2000 Jul;37(7):489-97.

Journel F. La pathologie ophtalmologique dans l'Embryofoetopathie au Valproate. Cas cliniques et revue de la littérature. Mémoire pour le DU d'ophtalmologie pédiatrique, Université René Descartes, ParisV,2002

Troubles des Apprentissages, déficiences

Baker GA, Bromley RL, Briggs M. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs A controlled cohort study. Neurology. 27 Jan 2015;84(4):382-90

Gally E, Kantola-Sorsa E, Granström M-L. Intelligence of children of epileptic mothers. The Journal of Pediatrics. 1 Oct 1988;113(4):677-84

Dean JCS, Hailey H, Moore SJ. Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth. J Med Genet. 4 Jan 2002;39(4):251-9.

Inoyama K, Meador KJ. Cognitive outcomes of prenatal antiepileptic drug exposure. Epilepsy Research. août 2015;114:89-97

Huang J, Zhu T, Qu Y, Mu D. Prenatal, Perinatal and Neonatal Risk Factors for Intellectual Disability: A Systemic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE. 2016;11(4):e0153655

Inoyama K, Meador KJ. Cognitive outcomes of prenatal antiepileptic drug exposure. Epilepsy Research. Aug 2015;114:89-97

Jäger-Roman E, Deichl A, Jakob S et al. Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. J Pediatr. 1986 Jun;108(6):997-1004.

Meador KJ, Baker GA, Browning N. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. The Lancet Neurology. March 2013;12(3):244-52.

Nadebaum C, Anderson VA, Vajda F, et al. Neurology. 2011 Feb 22;76(8):719-26. Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs.

Nicolai J, Vles JSH, Aldenkamp AP. Neurodevelopmental delay in children exposed to antiepileptic drugs in utero: A critical review directed at structural study-bias. Journal of the Neurological Sciences. 15 Aug 2008;271(1–2):1-14.

Veiby G, Daltveit AK, Schjølberg S. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: A prospective population-based study. Epilepsia. 1 Aug 2013;54(8):1462-72

Voir aussi

Arkilo D, Hanna J, Dickens D, Justesen L, Brunn J, Garland S, et al. Pregnancy and neurodevelopmental outcomes with in-utero antiepileptic agent exposure. A pilot study. European Journal of Paediatric Neurology. janv 2015;19(1):37-40

Bromley RL, Calderbank R, Cheyne CP. Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium

valproate. Neurology. 11 Jan 2016;87(18):1943-53

Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. Cochrane Database of Systematic Reviews 30 Oct 2014

Deshmukh U, Adams J, Macklin EA, Dhillon R, McCarthy KD, Dworetzky B, et al. Behavioral outcomes in children exposed prenatally to lamotrigine, valproate, or carbamazepine. Neurotoxicol Teratol. avr 2016;54:5-14.

Gerad E, Meador K. An Update on maternal Use of Antiepileptic Medications in Pregnancy and Neurodevelopmental Outcomes. Journal of Pediatric Genetics. 2015;4(2):94-110.

McCorry D, Bromley R. Does in utero exposure of antiepileptic drugs lead to failure to reach full cognitive potential? Seizure. mai 2015;28:51-6

Meador KJ, Loring DW. Developmental effects of antiepileptic drugs and the need for improved regulations. Neurology. 30 oct 2015;10.1212/WNL.

Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. Neurology. 17 avr 2012;78(16):1207-14.

Nashef L, Tomson T. Epilepsy: Intriguing new data on epilepsy and risks at delivery. Nat Rev Neurol. oct 2015;11(10):550-2

Velez-Ruiz NJ, Meador KJ. Neurodevelopmental effects of fetal antiepileptic drug exposure. Drug Saf. mars 2015;38(3):271-8

Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, Mccorry D, Bagary M, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. The Lancet 2015;386(10006):1845–1852.

Weston J, Bromley R, Jackson CF. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database of Systematic Reviews 7 Nov 2016;

Wood AG, Chen J, Barton S, Nadebaum C, Anderson VA, Catroppa C, et al. Altered cortical thickness following prenatal sodium valproate exposure. Ann Clin Transl Neurol. Jul 2014;1(7):497-501.

Autisme Troubles du comportement

Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA. 2013 Apr 24;309(16):1696-703

Meador KJ, Loring DW. Risks of In Utero Exposure to Valproate. JAMA. 24 April 2013;309(16):1730.

Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. J Med Genet 2000;37:489–497

Rasalam AD, Hailey H, Williams JH, et al. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. Dev Med Child Neurol. 2005 Aug;47(8):551-5.

Vinten J, Bromley RL, Taylor J The behavioral consequences of exposure to antiepileptic drugs in utero. Epilepsy Behav. 2009 Jan;14(1):197-201.

Williams G, King J, Cunningham M. Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association. Developmental Medicine and Child Neurology. 9 April 2001;43(3):202

Wood AG, Nadebaum C, Anderson V, et al. Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. Epilepsia. 1 juill 2015;56(7):1047-55

Voir aussi

Besag FMC. Current controversies in the relationships between autism and epilepsy. Epilepsy & Behavior. juin 2015;47:143-6

Dufour-Rainfray D, Vourc'h P, Tourlet S. Fetal exposure to teratogens: Evidence of genes involved in autism. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. April 2011;35(5):1254-65

Iwata K, Matsuzaki H, Takei N. Animal Models of Autism: An Epigenetic and Environmental Viewpoint. J Cent Nerv Syst Dis. 10 Nov 2010;2:37-44

Meador KJ, Loring DW. Prenatal valproate exposure is associated with autism spectrum disorder and childhood autism. J Pediatr. Sept 2013;163(3):924.

Singh S. Valproate use during pregnancy was linked to autism spectrum disorder and childhood autism in offspring. JAMA. 2013;309:1696-703.

Smith V, Brown N. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 1 April 2014;edpract-2013-305636.

Solignac I. [A girl with foetal valproate syndrome and autism spectrum disorder]. Tijdschr Psychiatr. 2016;58(3):228-31

Wood AG, Nadebaum, C Anderson V. Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. Epilepsia. 2015 Jul;56(7):1047-55.

Wood A. Prenatal exposure to sodium valproate is associated with increased risk of childhood autism and autistic spectrum disorder. Evid Based Nurs. 7 Jan 2014;17(3):84-84

Divers

Communiqué AEM-MEA

Valproate de sodium : plan d'action des autorités sanitaires - Communiqués de presse - Ministère des Affaires sociales et de la Santé [Internet]. [cité 29 juill 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr

Valproate et dérivés - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 29 juill 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives