

## Fiche mémo

# Filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant une épilepsie : spécialités à base de valproate et alternatives médicamenteuses

Novembre 2015

Mise à jour septembre 2018

### Recommandations générales chez une patiente épileptique<sup>1</sup> traitée par antiépileptique

- Le risque lié à l'exposition aux antiépileptiques au cours de la grossesse est à considérer dès l'instauration du traitement.
- Si aucun risque ne peut être totalement écarté, le niveau de risque peut être hiérarchisé selon les antiépileptiques (en particulier pour ce qui concerne le risque malformatif).
- Un avis médical doit être donné aux filles, adolescentes et femmes en âge de procréer, avec une réévaluation régulière du traitement par un médecin spécialiste.
- Celles-ci doivent être informées, avant le début du traitement, de la nécessité d'anticiper un projet de grossesse. Lorsqu'une femme envisage une grossesse, la nécessité du traitement antiépileptique doit être réévaluée et un suivi adapté mis en place.

1. Toutes les patientes de sexe féminin qui sont ou seront susceptibles d'être enceintes (filles, adolescentes, femmes en âge de procréer).

## Valproate (ou acide valproïque) : plan de prévention des grossesses

- L'acide valproïque ou valproate (Dépakine<sup>®</sup>, Dépakine Chrono<sup>®</sup>, Micropakine<sup>®</sup>, Dépakote<sup>®</sup>, Dépamide<sup>®</sup> et génériques) est le plus tératogène des anticonvulsivants et des thymorégulateurs. Il entraîne également un risque accru de troubles neuro-développementaux (cognitifs, autistiques, comportementaux) chez les enfants exposés *in utero*.
  - Seules les spécialités suivantes à base de valproate ont l'indication dans le traitement de l'épilepsie : Dépakine<sup>®</sup>, Dépakine Chrono<sup>®</sup>, Micropakine<sup>®</sup> et génériques.
  - Compte tenu de ces risques, ces spécialités sont contre-indiquées :
    - pendant la grossesse, sauf s'il n'existe aucune alternative thérapeutique appropriée ;
    - chez les filles, adolescentes et femmes en âge de procréer sauf :
      - en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements **et** si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont respectées<sup>2</sup>.
  - Chez les filles, adolescentes et les femmes en âge de procréer, si une spécialité à base de valproate est cependant prescrite (inefficacité ou intolérance aux alternatives médicamenteuses existantes), toutes les conditions du programme de prévention des grossesses doivent être respectées<sup>2</sup> :
    - la patiente doit être informée des risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux, et des options thérapeutiques ;
    - la patiente doit réaliser un test de grossesse avant le début du traitement et pendant le traitement en tant que de besoin ;
    - les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement sans interruption ;
    - un formulaire d'accord de soins doit être co-signé annuellement par le médecin spécialiste et la patiente ;
    - le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué régulièrement et au moins une fois par an par le spécialiste, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse ;
    - le risque de grossesse doit être évalué au cas par cas en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir sa compréhension des risques pour l'enfant à naître en cas d'exposition au valproate pendant la grossesse ;
    - la patiente comprend la nécessité de consulter son médecin dès qu'elle envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse ;
    - la patiente a reçu la brochure d'information patiente et a reconnu avoir compris les risques et précautions nécessaires associés à l'utilisation du valproate.
- Chez les filles, les adolescentes et les femmes en âge de procréer, la prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes en neurologie ou pédiatrie, et requiert le recueil d'un accord de soins après information de la patiente sur les risques liés à l'exposition au valproate au cours de la grossesse ; le renouvellement peut être effectué par tout médecin dans la limite d'un an au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise.
- Chez les femmes enceintes : le valproate ne doit **JAMAIS** être prescrit aux femmes enceintes, sauf dans des situations exceptionnelles de patientes épileptiques, en échec de tous les autres traitements.

2. Pour les filles non pubères le test de grossesse et la contraception ne sont pas requis, mais toutes les conditions du programme de prévention des grossesses doivent être discutées avec la patiente et ses parents/soignants.

## Chez une patiente traitée par valproate envisageant une grossesse

- Le traitement doit être réévalué par le spécialiste et si un traitement antiépileptique doit être maintenu, tous les efforts doivent être faits pour passer à un traitement alternatif approprié avant la conception (avant l'arrêt de la contraception).
- Ne pas arrêter brutalement la spécialité à base de valproate.
- Si un changement de traitement est impossible, la patiente devra recevoir des conseils supplémentaires au regard des risques que le valproate présente pour l'enfant à naître.
- Une supplémentation en acide folique avant la grossesse et en début de grossesse pourrait diminuer le risque d'apparition d'anomalies du tube neural inhérent à toute grossesse. À noter que les données disponibles ne mettent pas en évidence d'action préventive de l'acide folique sur les malformations liées au valproate.

## En cas de grossesse chez une patiente traitée par valproate

- La prise en charge de la grossesse doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire.
- Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour avoir recours à d'autres thérapeutiques médicamenteuses.
- Dans les situations exceptionnelles où la spécialité à base de valproate est la seule option thérapeutique :
  - maintenir les doses minimales efficaces de valproate ;
  - privilégier les formes à libération prolongée et essayer de fractionner les prises dans la journée afin de minimiser les pics de doses.
- Mettre en place un suivi gynéco-obstétrical dès le début de la grossesse afin de dépister au mieux les malformations fœtales (échographie supplémentaire à 18 SA) :
  - au premier trimestre de la grossesse, la surveillance prénatale sera orientée sur le tube neural, le cœur, la face, le crâne, les reins, les organes génitaux et le squelette ;
  - après le premier trimestre, la surveillance prénatale sera orientée sur le crâne.
- Prévoir un suivi spécifique à long terme de l'enfant après la naissance.

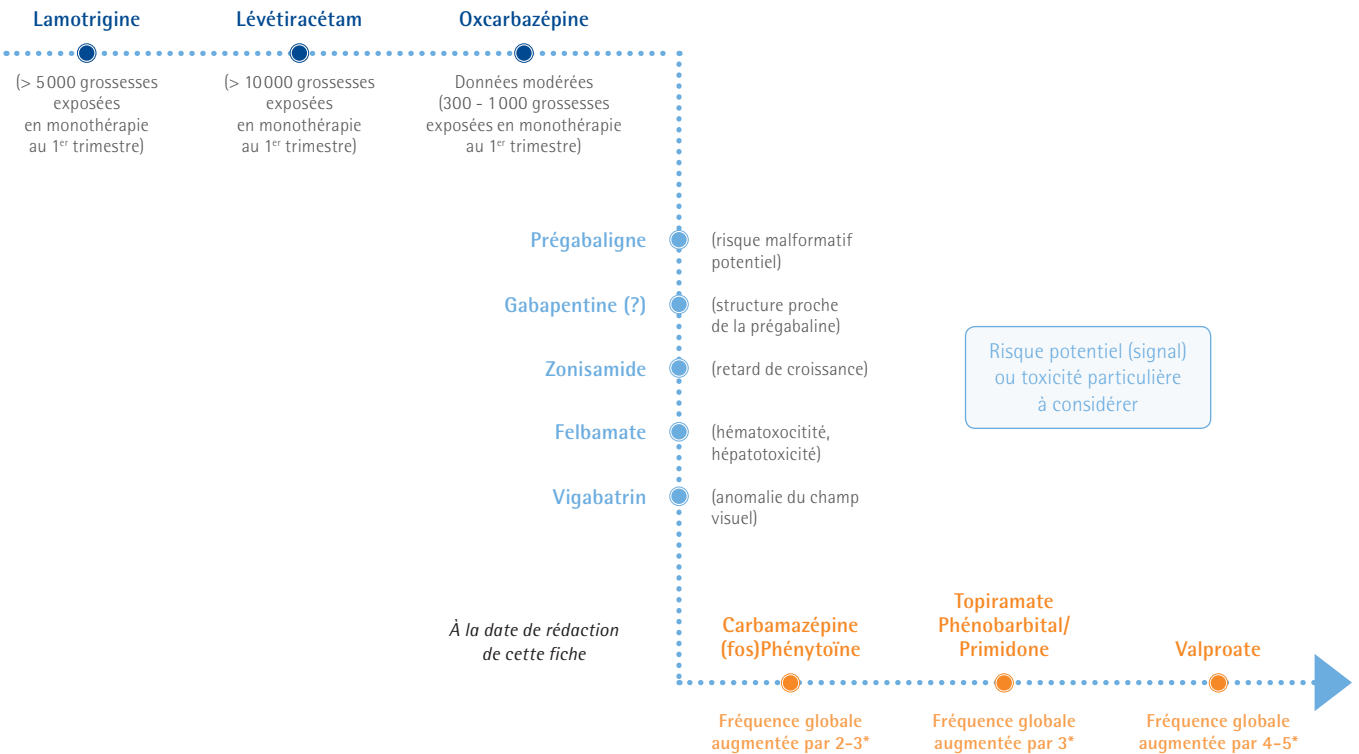
## Alternatives au valproate

- Les alternatives médicamenteuses existantes sont :
  - **épilepsie focale** : la lamotrigine est à privilégier puis le lévétiracétam et l'oxcarbazépine. En cas d'intolérance, se référer aux données disponibles sur le risque en cas d'exposition pendant la grossesse (cf. ci-dessus).
  - **épilepsie généralisée** : la lamotrigine est à privilégier. En cas d'intolérance, d'autres antiépileptiques peuvent être prescrits en association, en se référant aux données disponibles sur le risque en cas d'exposition pendant la grossesse (cf. ci-dessus)

## Risque global de malformations

- Si aucun risque ne peut être totalement écarté, le niveau de risque peut être hiérarchisé selon les antiépileptiques (en particulier pour ce qui concerne le risque malformatif).
- Vue d'ensemble sur le risque **global** de malformations (à la date de rédaction de cette fiche).

Fréquence globale de malformations ne semblant pas augmentée (avec un niveau de données disponibles différent suivant la substance).  
Pour autant, l'augmentation d'un type de malformations en particulier ne peut être écartée.



Augmentation de la fréquence globale de malformations par rapport à la fréquence observée en population générale (qui est de 2-3%)

### Absence de données

Eslicarbazépine, éthosuximide, lacosamide, pérampandol, rétigabine, rufinamide, tiagabine

*Une absence de données ne signifie pas une absence de risque, mais une absence de connaissance, ce qui ne permet aucune conclusion et impose la prudence*

\* par rapport à la population générale

## Risque de troubles neuro-développementaux

→ Vue d'ensemble sur le risque **de troubles neuro-développementaux** (à la date de rédaction de cette fiche).

| Données trop limitées pour permettre une conclusion définitive<br>(pas de signal en termes de quotient intellectuel, évalué jusqu'à l'âge de 6 ans) | Données insuffisantes pour pouvoir conclure   | Risque non exclu, à considérer   | Risque avéré  |
|---|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Lamotrigine</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Eslicarbazépine</li> <li>Éthosuximide</li> <li>Felbamate</li> <li>Gabapentine</li> <li>Lacosamide</li> <li>Lévétiracétam</li> <li>Oxcarbazépine</li> <li>Perampanel</li> <li>Prégabaline</li> <li>Rétigabine</li> <li>Rufinamide</li> <li>Tiagabine</li> <li>Vigabatrin</li> <li>Zonisamide</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Topiramate</li> <li>Carbamazépine</li> <li>Phénobarbital</li> <li>Primidone</li> <li>(fos)phénytoïne</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Valproate</li> </ul> |

### En savoir plus sur le valproate

- Traitement des patientes épileptiques par les spécialités Dépakine®, Dépakine Chrono®, Micropakine® et spécialités génériques à base de valproate de sodium : guide à destination des médecins prescripteurs (ANSM).
- Formulaire d'accord de soins – Traitement des patientes épileptiques par les spécialités Dépakine®, Dépakine Chrono®, Micropakine® et génériques à base de valproate de sodium (ANSM).
- Traitement par les spécialités Dépakine® (valproate de sodium), Depakine Chrono® (Valproate de sodium + acide valproïque), Micropakine® (valproate de sodium + acide valproïque) et génériques à base de valproate de sodium – Brochure d'information à l'attention de la patiente et/ou de son représentant (ANSM).
- Carte patiente à remettre systématiquement à votre patiente ou à son représentant (ANSM).