

NOTE sur la DEPAKINE

Evolution des RCP de 1986 à 2015

IMPORTANT : le présent document retrace uniquement l'évolution des RCP données aux prescripteurs concernant la Dépakine 200 mg. Ces éléments sont extraits des AMM successives de la Dépakine 200mg.

L'information donnée aux patients, qui figure dans les NOTICES, fait l'objet d'une note distincte (NOTE sur la DEPAKINE - Evolution des NOTICES de 1986 à 2015)

Le 10 octobre 1986, le RCP de la Depakine contient quelques éléments relatifs à la grossesse menée sous Depakine :

- Au titre des précautions d'emploi :

« GROSSESSE »

1- Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques:

Tous antiépileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3 pour cent environ) de la population générale, bien qu'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement établie.

Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardiovasculaires.

L'interruption brutale du traitement anti-épileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au fœtus.

2- Risque lié à la Dépakine:

Chez l'animal : l'expérimentation met en évidence un effet tératogène chez la souris, le rat et le lapin.

Chez l'homme: le risque global de malformation lors de l'administration au premier trimestre, n'est pas supérieur à celui des autres antiépileptiques.

Cependant sur la base d'une étude isolée, Dépakine semble induire préférentiellement des anomalies de fermeture du tube neural : myéломéningocèle, spinabifida, ... malformations dont le diagnostic anténatal est possible.

La fréquence de cet effet est de l'ordre de 1 pour cent.

3- Compte tenu de ces données:

- chez une femme épileptique traitée par Dépakine, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception.

- si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antiépileptique.

- pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par Dépakine ne doit pas être interrompu.

Toutefois, une surveillance anténatale spécialisée doit être mise en route pour déceler l'éventuelle survenue d'une anomalie de fermeture du tube neural.

Extrait de la RCP du 10 octobre 1986:

GROSSESSE

1 - Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques :

Tous antiépileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3 pour cent environ) de la population générale, bien qu'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement établie.

Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardio-vasculaires.

L'interruption brutale du traitement antiépileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au fœtus.

2 - Risque lié à la DEPAKINE :

Chez l'animal : l'expérimentation met en évidence un effet tératogène chez la souris, le rat, le lapin.

Chez l'homme : le risque global de malformation lors de l'administration au premier trimestre, n'est pas supérieur à celui des autres antiépileptiques. Cependant, sur la base d'une étude isolée, DEPAKINE semble induire préférentiellement des anomalies de fermeture du tube neural : myéломéningocèle, spinabifida, ... malformations dont le diagnostic anténatal est possible.

La fréquence de cet effet est de l'ordre de 1 pour cent.

3 - Compte-tenu de ces données :

- chez une femme épileptique traitée par DEPAKINE, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception.

- si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antiépileptique.

- pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par DEPAKINE ne doit pas être interrompu.

Toutefois, une surveillance anténatale spécialisée doit être mise en route pour déceler l'éventuelle survenue d'une anomalie de fermeture du tube neural.

Annexe 1 : 1986.10 - AMM-RCP-NOTICE

• Au titre des précautions d'emploi :

« Risque tératogène : Cf. Précautions d'emploi »

Extrait de la RCP du 10 octobre 1986:

- Risque tératogène : Cf. Précautions d'emploi

Annexe 1 : 1986.10 - AMM-RCP-NOTICE

Sur ce point, le RCP est inchangé jusqu'au mois de septembre 1995¹ :

Le 25 septembre 1995, quelques ajouts sont réalisés concernant la rédaction des précautions d'emploi relatives à la grossesse au sujet du nouveau né. De plus, les précautions d'emploi ne décrivent plus le « risque lié à la DEPAKINE » mais le « risque lié au valproate »:

« (...)

2- Risque lié au valproate :

(...)

4- Chez le nouveau né

Les antiépileptiques ont pu provoquer un syndrome hémorragique chez le nouveau-né. Contrairement au phénobarbital et aux inducteurs enzymatiques, ce syndrome hémorragique, dans le cas du valproate de sodium, n'est probablement pas lié à un déficit en vitamine K. Pratiquer une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (temps de céphaline activée: TCA) avant l'accouchement chez la mère. Des résultats normaux chez la mère ne permettent pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Eviter, dans la mesure du possible, un accouchement traumatique Pratiquer à la naissance un dosage du fibrinogène, un temps de coagulation (TCA), une numération plaquettaire chez le nouveau-né². »

Extrait du RCP du 25 septembre 1995 :

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

1 - Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques :

Tous antiépileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3 pour cent environ) de la population générale, bien que l'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement établie.

Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardio-vasculaires.

L'interruption brutale du traitement antiépileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au fœtus.

2 - Risque lié au valproate :

Chez l'animal : l'expérimentation met en évidence un effet tératogène chez la souris, le rat, le lapin.

Chez l'homme : le risque global de malformation lors de l'administration au premier trimestre, n'est pas supérieur à celui des autres antiépileptiques. Cependant, sur la base d'une étude isolée, le valproate de sodium semble induire préférentiellement des anomalies de fermeture du tube neural : myéloméningocèle, spina bifida, ... malformations dont le diagnostic anténatal est possible.

La fréquence de cet effet est de l'ordre de 1 pour cent.

3 - Compte-tenu de ces données :

chez une femme épileptique traitée par le valproate de sodium, il ne semble pas légitime de déconseiller une contraception.

si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antiépileptique.

pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par le valproate de sodium ne doit pas être interrompu.

Toutefois, une surveillance anténatale spécialisée doit être mise en route pour détecter l'éventuelle survenue d'une anomalie de fermeture du tube neural.

4 - Chez le nouveau-né

Les antiépileptiques ont pu provoquer un syndrome hémorragique chez le nouveau-né. Contrairement au phénobarbital et aux inducteurs enzymatiques, ce syndrome hémorragique, dans le cas du valproate de sodium, n'est probablement pas lié à un déficit en vitamine K.

Pratiquer une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (temps de céphaline activée : TCA) avant l'accouchement chez la mère. Des résultats normaux chez la mère ne permettent pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né.

Eviter, dans la mesure du possible, un accouchement traumatique.

Pratiquer à la naissance un dosage du fibrinogène, un temps de coagulation (TCA), une numération plaquettaire chez le nouveau-né.

Annexe 2 : 1995-09 – AMM-RCP-NOTICE

Sur ce point, le RCP est inchangé jusqu'au mois de d'aout 1997 :

Le 07 aout 1997, le RCP note que quelques cas de poly malformations et de dysmorphies faciales ont été relevés chez l'homme, mais précise que la réalité et la fréquence de ces effets n'on été clairement établies. Le RCP préconise alors la monothérapie et l'administration des doses journalières minimales pendant la grossesse:

« (...)

2- *Risque lié au valproate:*

- *Chez l'animal: l'expérimentation met en évidence un effet tératogène chez la souris, le rat, le lapin.*

- *Chez l'homme: le risque global de malformation lors de l'administration au premier trimestre, n'est pas supérieur à celui des autres antiépileptiques.*

Quelques cas de poly malformations et de dysmorphies faciales ont été rapportés. La réalité et la fréquence de ces effets ne sont pas clairement établies à l'heure actuelle.

Cependant, sur la base d'une étude isolée, le valproate de sodium semble induire préférentiellement des anomalies de fermeture du tube neural: myéломéningocèle, spinabifida, etc, malformations dont le diagnostic anténatal est possible.

La fréquence de cet effet est de l'ordre de 1 pour cent.

3- Compte tenu de ces données:

- chez une femme épileptique traitée par le valproate de sodium, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception.

- si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antiépileptique.

- pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par le valproate de sodium ne doit pas être interrompu; la monothérapie est souhaitable; il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace et de la répartir en plusieurs prises.

Toutefois, une surveillance anténatale spécialisée doit être mise en route pour déceler l'éventuelle survenue d'une anomalie de fermeture du tube neural.

(...)»

Extrait du RCP du 07 aout 1997 :

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

1 - Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques :

Tous antiépileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3 pour cent environ) de la population générale, bien que l'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement établie.

Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardio-vasculaires.

L'interruption brutale du traitement antiépileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au foetus.

2 - Risque lié au valproate :

Chez l'animal : l'expérimentation met en évidence un effet tératogène chez la souris, le rat, le lapin.

Chez l'homme : le risque global de malformation lors de l'administration au premier trimestre, n'est pas supérieur à celui des autres antiépileptiques.

Quelques cas de polymalformations et de dysmorphies faciales ont été rapportés. La réalité et la fréquence de ces effets ne sont pas clairement établies à l'heure actuelle.

Cependant, sur la base d'une étude isolée, le valproate de sodium semble induire préférentiellement des anomalies de fermeture du tube neural : myéломéningocèle, spinabifida etc, malformations dont le diagnostic anténatal est possible.

La fréquence de cet effet est de l'ordre de 1 pour cent.

3 - Compte-tenu de ces données :

- chez une femme épileptique traitée par le valproate de sodium, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception.
- si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antiépileptique.
- pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par le valproate de sodium ne doit pas être interrompu ; la monothérapie est souhaitable ; il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace et de la répartir en plusieurs prises.

Toutefois, une surveillance anténatale spécialisée doit être mise en route pour déceler l'éventuelle survenue d'une anomalie de fermeture du tube neural.

4 - Chez le nouveau-né

Les antiépileptiques ont pu provoquer un syndrome hémorragique chez le nouveau-né. Contrairement au phénobarbital et aux inducteurs enzymatiques, ce syndrome hémorragique, dans le cas du valproate de sodium, n'est probablement pas lié à un déficit en vitamine K.

Pratiquer une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (temps de céphaline activée : TCA) avant l'accouchement chez la mère. Des résultats normaux chez la mère ne permettent pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né.

Un accouchement traumatique peut majorer le risque hémorragique.

Pratiquer à la naissance un dosage du fibrinogène, un temps de coagulation (TCA), une numération plaquettaire chez le nouveau-né.

Annexe 3 : 1997-08 – AMM-RCP-NOTICE

Sur ce point, le RCP reste inchangé jusqu'au mois de janvier 1999³.

NB : Pour 1998, une analyse plus précise devra être menée en l'absence de la page 8 du RCP (page relative à la grossesse) dans les documents adressés par l'ANSM.

Le 06 janvier 1999, le terme « poly malformations » est remplacé par celui d'« anomalies des membres » dans le RCP :

« (...)

2- Risque lié au valproate:

Chez l'animal : l'expérimentation met en évidence un effet tératogène chez la souris, le rat, le lapin.

Chez l'homme : le risque global de malformation lors de l'administration au premier trimestre, n'est pas supérieur à celui des autres antiépileptiques.

Quelques cas de dysmorphies faciales et d'anomalies des membres ont été rapportés. La réalité et la fréquence de ces effets ne sont pas clairement établies à l'heure actuelle.

Cependant, sur la base d'une étude isolée, le valproate de sodium semble induire préférentiellement des anomalies de fermeture du tube neural : myéломéningocèle, spinabifida ..., malformations dont le diagnostic anténatal est possible.

La fréquence de cet effet est de l'ordre de 1 pour cent.

(...)

Extrait du RCP du 06 janvier 1999 :

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

1 - Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques :

Tous antiépileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3 pour cent environ) de la population générale, bien que l'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement établie.

Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardio-vasculaires.

L'interruption brutale du traitement antiépileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au fœtus.

2 - Risque lié au valproate :

Chez l'animal : l'expérimentation met en évidence un effet tératogène chez la souris, le rat, le lapin.

Chez l'homme : le risque global de malformation lors de l'administration au premier trimestre, n'est pas supérieur à celui des autres antiépileptiques.

Quelques cas de dysmorphies faciales et d'anomalies des membres ont été rapportés.

La réalité et la fréquence de ces effets ne sont pas clairement établies à l'heure actuelle.

Cependant, sur la base d'une étude isolée, le valproate de sodium semble induire préférentiellement des anomalies de fermeture du tube neural : myéломéningocèle, spinabifida etc, malformations dont le diagnostic anténatal est possible.

La fréquence de cet effet est de l'ordre de 1 pour cent.

3 - Compte-tenu de ces données :

- chez une femme épileptique traitée par le valproate de sodium, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception.
- si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antiépileptique.
- pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par le valproate de sodium ne doit pas être interrompu ; la monothérapie est souhaitable ; il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace et de la répartir en plusieurs prises.

Toutefois, une surveillance anténatale spécialisée doit être mise en route pour déceler l'éventuelle survenue d'une anomalie de fermeture du tube neural.

4 - Chez le nouveau-né

Les antiépileptiques ont pu provoquer un syndrome hémorragique chez le nouveau-né. Contrairement au phénobarbital et aux inducteurs enzymatiques, ce syndrome hémorragique, dans le cas du valproate de sodium, n'est probablement pas lié à un déficit en vitamine K.

Pratiquer une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (temps de céphaline activée : TCA) avant l'accouchement chez la mère. Des résultats normaux chez la mère ne permettent pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né.

Un accouchement traumatique peut majorer le risque hémorragique.

Pratiquer à la naissance un dosage du fibrinogène, un temps de coagulation (TCA), une numération plaquettaire chez le nouveau-né.

Annexe 4 : 1999-01 – AMM-RCP-NOTICE

Le 21 janvier 2000, le RCP précise les risques de malformations liées au valproate pendant la grossesse, que sont les anomalies de fermeture du tube neural :

« (...)

2- *Risque lié au valproate:*

Chez l'animal : l'expérimentation met en évidence un effet tératogène chez la souris, le rat, le lapin.

Chez l'homme : le risque global de malformation lors de l'administration au premier trimestre, n'est pas supérieur à celui des autres antiépileptiques.

Cependant, le valproate de sodium semble induire préférentiellement des anomalies de fermeture du tube neural : myéloméningocèle, spinabifida etc, malformations dont le diagnostic anténatal est possible.

La fréquence de cet effet est de l'ordre de 1 pour cent.

Quelques cas de dysmorphies faciales et d'anomalies des membres ont été rapportés.

La fréquence de ces effets n'est pas clairement établie à l'heure actuelle. (...)

Extrait du RCP du 21 janvier 2000 :

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

1 - Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques :

Tous antiépileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3 pour cent environ) de la population générale, bien que l'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement établie.

Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardio-vasculaires.

L'interruption brutale du traitement antiépileptique peut entraîner pour la mère une aggravation de la maladie préjudiciable au fœtus.

2 - Risque lié au valproate :

Chez l'animal : l'expérimentation met en évidence un effet tératogène chez la souris, le rat, le lapin.

Chez l'homme : le risque global de malformation lors de l'administration au premier trimestre, n'est pas supérieur à celui des autres antiépileptiques.

Cependant, le valproate de sodium semble induire préférentiellement des anomalies de fermeture du tube neural : myéloméningocèle, spina bifida etc, malformations dont le diagnostic anténatal est possible.

La fréquence de cet effet est de l'ordre de 1 pour cent.

Quelques cas de dysmorphies faciales et d'anomalies des membres ont été rapportés.

La fréquence de ces effets ne sont pas clairement établies à l'heure actuelle.

3 - Compte-tenu de ces données :

- chez une femme épileptique traitée par le valproate de sodium, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception.
- si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antiépileptique.

- pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par le valproate de sodium ne doit pas être interrompu ; la monothérapie est souhaitable ; il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace et de la répartir en plusieurs prises.

Toutefois, une surveillance anténatale spécialisée doit être mise en route pour déceler l'éventuelle survenue d'une anomalie de fermeture du tube neural.

4 - Chez le nouveau-né

Les antiépileptiques ont pu provoquer un syndrome hémorragique chez le nouveau-né. Contrairement au phénobarbital et aux inducteurs enzymatiques, ce syndrome hémorragique, dans le cas du valproate de sodium, n'est probablement pas lié à un déficit en vitamine K.

Pratiquer une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (temps de céphaline activée : TCA) avant l'accouchement chez la mère. Des résultats normaux chez la mère ne permettent pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né.

Un accouchement traumatique peut majorer le risque hémorragique.

Pratiquer à la naissance un dosage du fibrinogène, un temps de coagulation (TCA), une numération plaquettaire chez le nouveau-né.

Annexe 5 : 2000-01 – AMM-RCP-NOTICE

Sur ce point, le RCP reste inchangé jusqu'au mois de juillet 2004 ⁴.

Le 2 juillet 2004, le RCP déconseille expressément l'interruption du traitement en cas de grossesse alors même qu'il recense une augmentation de la fréquence des anomalies de fermeture du tube neural, précise que la prévention des malformations par l'acide folique n'a pas d'effets prouvés et que le médicament peut provoquer un syndrome hémorragique chez le nouveau-né:

« (...)

GROSSESSE

1 - Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques:

Tous antiépileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3 pour cent environ) de la population générale. Bien que l'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement établie.

Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardiovasculaires.

Cependant, l'interruption brutale du traitement antiépileptique doit être évitée car elle expose la patiente à la survenue de crises qui pourraient avoir des conséquences préjudiciables tant pour la mère que pour le fœtus.

2- Risque malformatif lié au valproate:

Chez l'animal l'expérimentation met en évidence un effet tératogène chez la souris, le rat, le lapin.

Dans l'espèce humaine, le valproate semble induire préférentiellement des anomalies de fermeture du tube neural : myéломéningocèle, spinabifida, etc, malformations dont le diagnostic anténatal est possible.

La fréquence de cet effet est de l'ordre de 1 à 2 pour cent.

Quelques cas de dysmorphies faciales et d'anomalies des membres (en particulier réductionnelles) ont été rapportés. La fréquence de ces effets n'est pas clairement établie à l'heure actuelle.

En conséquence:

- Chez une femme épileptique traitée par le valproate, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception.

- Si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antiépileptique.

- Pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par le valproate ne doit pas être interrompu; la monothérapie est souhaitable; il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace et de la répartir en plusieurs prises.

- La prévention par l'acide folique des anomalies du tube neural, chez les femmes épileptiques enceintes traitées par le valproate, n'est pas étayée à ce jour. Pour cette raison, la surveillance anténatale du tube neural en cas d'exposition au cours du premier mois de grossesse doit être effectuée de même façon, que la patiente ait reçu, ou non, de l'acide folique.

3 Chez le nouveau né:

Ce médicament peut provoquer un syndrome hémorragique chez le nouveau-né. Ce syndrome hémorragique, dans le cas du valproate n'est probablement pas lié à un déficit en vitamine K. Pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (temps de céphaline activée: TCA) avant l'accouchement chez la mère. Des résultats normaux chez la mère ne permettent pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né, aussi à la naissance un bilan comprenant au minimum une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène, un temps de coagulation (TCA) doivent être pratiqués.

Un accouchement traumatique peut majorer le risque hémorragique.

Extrait du RCP du 02 juillet 2004 :

Grossesse

1 - Risque lié à l'épilepsie et aux antiépileptiques :

Tous antiépileptiques confondus, il a été montré que dans la descendance des femmes épileptiques traitées, le taux global de malformations est de 2 à 3 fois supérieur à celui (3 pour cent environ) de la population générale. Bien que l'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement établie.

Les malformations le plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et des malformations cardio-vasculaires.

Cependant, l'interruption brutale du traitement antiépileptique doit être évitée car elle expose la patiente à la survenue de crises qui pourraient avoir des conséquences préjudiciables tant pour la mère que pour le fœtus.

2- Risque malformatif lié au valproate :

Chez l'animal : l'expérimentation met en évidence un effet tératogène chez la souris, le rat, le lapin.

Dans l'espèce humaine, le valproate semble induire préférentiellement des anomalies de fermeture du tube neural : myéloméningocèle, spina bifida, etc, malformations dont le diagnostic anténatal est possible.

La fréquence de cet effet est de l'ordre de 1 à 2 pour cent.

Quelques cas de dysmorphies faciales et d'anomalies des membres (en particulier réductionnelles) ont été rapportés. La fréquence de ces effets n'est pas clairement établie à l'heure actuelle.

En conséquence :

- Chez une femme épileptique traitée par le valproate, il ne semble pas légitime de déconseiller une conception.
- Si une grossesse est envisagée, c'est l'occasion de peser à nouveau l'indication du traitement antiépileptique.
- Pendant la grossesse, un traitement antiépileptique efficace par le valproate ne doit pas être interrompu ; la monothérapie est souhaitable ; il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace et de la répartir en plusieurs prises.
- La prévention par l'acide folique des anomalies du tube neural, chez les femmes épileptiques enceintes traitées par le valproate, n'est pas étayée à ce jour. Pour cette raison, la surveillance anténatale du tube neural en cas d'exposition au cours du premier mois de grossesse doit être effectuée de même façon, que la patiente ait reçu, ou non, de l'acide folique.

3 - Chez le nouveau-né :

Ce médicament peut provoquer un syndrome hémorragique chez le nouveau-né. Ce syndrome hémorragique, dans le cas du valproate, n'est probablement pas lié à un déficit en vitamine K.

Pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (temps de céphaline activée : TCA) avant l'accouchement chez la mère. Des résultats normaux chez la mère ne permettent pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né, aussi à la naissance un bilan comprenant au minimum une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène, un temps de coagulation (TCA) doivent être pratiqués.

Un accouchement traumatique peut majorer le risque hémorragique.

Le 25 janvier 2006, le RCP déconseille pour la première fois l'utilisation de la Depakine pendant la grossesse. En effet, l'indication de la fréquence des risques de malformations est augmentée et d'autres types de malformations sont précisés. Pour la première fois, les symptômes de troubles du développement sont évoqués même s'il est indiqué qu'ils restent soumis à des études complémentaires. En conséquence, le RCP conclut que le valproate de sodium ne doit désormais être utilisé qu'en l'absence d'alternative et si possible à une posologie inférieure à 1000 mg/j :

« (...)

GROSSESSE

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de valproate de sodium est déconseillée tout au long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace.

*Dans l'espèce humaine, **le valproate de sodium entraîne un risque de malformations 3 à 4 fois supérieur à celui de la population générale** qui est de 3%. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3%), des dysmorphies faciales, des fentes faciales, des crâniosténoses, des malformations cardiaques, des malformations rénales et urogénitales et des malformations de membres. Des posologies supérieures à 1000 mg/j et l'association avec d'autres anticonvulsivants sont des facteurs de risque importants dans l'apparition de ces malformations.*

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

Si une grossesse est envisagée:

Toutes les mesures seront mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.

Si le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative):

Il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace et de privilégier des formes à libération prolongée, ou à défaut de la répartir en plusieurs prises afin d'éviter les pics plasmatiques d'acide valproïque.

L'efficacité d'une supplémentation en acide folique n'est pas étayée à ce jour chez les femmes exposées au valproate de sodium en cours de grossesse. Toutefois compte tenu de son effet bénéfique dans d'autres situations, celle-ci peut être proposée à la posologie de 5 mg/j, 1 mois avant et 2 mois après la conception. Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.

Pendant la grossesse:

Si un traitement par le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative), il conviendrait d'administrer la posologie minimale efficace en évitant si possible les posologies supérieures à 1000 mg/j.

Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.

Avant l'accouchement:

Pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage de fibrinogène et un temps de coagulation (Temps de Céphaline Activée : TCA) chez la mère avant l'accouchement.

Chez le nouveau né:

Ce médicament peut provoquer un syndrome hémorragique qui n'est pas lié à un déficit en vitamine K.

Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Aussi à la naissance un bilan comprenant au minimum une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (TCA) sera pratiqué chez le nouveau né.

Par ailleurs, des hypoglycémies ont été signalées dans la première semaine de vie.

Extrait du RCP du 25 janvier 2006 :

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de valproate de sodium est déconseillée tout au long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace. Dans l'espèce humaine, le valproate de sodium entraîne un risque de malformations 3 à 4 fois supérieur à celui de la population générale qui est de 3%. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3%), des dysmorphies faciales, des fentes faciales, des crâniosténoses, des malformations cardiaques, des malformations rénales et urogénitales et des malformations de membres. Des posologies supérieures à 1000 mg/j et l'association avec d'autres anticonvulsivants sont des facteurs de risque importants dans l'apparition de ces malformations.

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

Si une grossesse est envisagée :

Toutes les mesures seront mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.

Si le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative) :

Il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace et de privilégier des formes à libération prolongée, ou à défaut de la répartir en plusieurs prises afin d'éviter les pics plasmatiques d'acide valproïque.

L'efficacité d'une supplémentation en acide folique n'est pas étayée à ce jour chez les femmes exposées au valproate de sodium en cours de grossesse. Toutefois compte tenu de son effet bénéfique dans d'autres situations, celle-ci peut être proposée à la posologie de 5 mg/j, 1 mois avant et 2 mois après la conception. Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.

Pendant la grossesse :

Si un traitement par le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative), il conviendrait d'administrer la posologie minimale efficace en évitant si possible les posologies supérieures à 1000 mg/j.

Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.

Avant l'accouchement :

Pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage de fibrinogène et un temps de coagulation (Temps de Céphaline Activée : TCA) chez la mère avant l'accouchement.

Chez le nouveau né :

Ce médicament peut provoquer un syndrome hémorragique qui n'est pas lié à un déficit en vitamine K.

Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Aussi à la naissance un bilan comprenant au minimum une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (TCA) sera pratiqué chez le nouveau-né.

Par ailleurs, des hypoglycémies ont été signalées dans la première semaine de vie.

Annexe 7 : 2006-01 – AMM-RCP-NOTICE

Sur ce point, le RCP est inchangé jusqu'au mois d'octobre 2009⁵.

Le 12 octobre 2009, le RCP est modifié et ajoute les informations relatives aux risques pendant la grossesse dans la rubrique des effets indésirables:

*«Affections congénitales, familiales et génétiques
Risque tératogène (voir rubrique 4.6)»*

Extrait du RCP du 12 octobre 2009 :

4.8. Effets indésirables

Affections congénitales, familiales et génétiques

- Risque tératogène (voir rubrique 4.6).

Annexe 8 : 2009-10 – AMM-RCP-NOTICE

Le 08 juin 2010, le RCP note l'existence d'une augmentation de la fréquence des troubles envahissants du développement qui n'est plus décrite comme hypothétique⁶:

« Les données épidémiologiques actuelles n'ont pas mis en évidence de diminution du quotient intellectuel global chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. Cependant, une légère diminution des capacités verbales et/ou une augmentation de la fréquence du recours à l'orthophonie ou au soutien scolaires ont été décrites chez ces enfants. Une augmentation de fréquence des troubles envahissants du développement (syndrome appartenant au spectre de l'autisme a également été rapportée chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium ».

5 - Absence de modification lors du changement du RCP le 05 décembre 2008

6 - Il s'agit d'ailleurs de l'unique modification du RCP

Extrait du RCP du 08 juin 2010 :

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de valproate de sodium est déconseillée tout au long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace.

Dans l'espèce humaine, le valproate de sodium entraîne un risque de malformations 3 à 4 fois supérieur à celui de la population générale qui est de 3 %. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3 %), des dysmorphies faciales, des fentes faciales, des crâniosténoses, des malformations cardiaques, des malformations rénales et urogénitales et des malformations de membres.

Des posologies supérieures à 1000 mg/j et l'association avec d'autres anticonvulsivants sont des facteurs de risque importants dans l'apparition de ces malformations.

Les données épidémiologiques actuelles n'ont pas mis en évidence de diminution du quotient intellectuel global chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. Cependant, une légère diminution des capacités verbales et/ou une augmentation de la fréquence du recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire ont été décrites chez ces enfants. Une augmentation de la fréquence des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) a également été rapportée chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium.

Si une grossesse est envisagée :

Toutes les mesures seront mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.

Si le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative) :

Il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace et de privilégier des formes à libération prolongée, ou à défaut de la répartir en plusieurs prises afin d'éviter les pics plasmatiques d'acide valproïque.

L'efficacité d'une supplémentation en acide folique n'est pas étayée à ce jour chez les femmes exposées au valproate de sodium en cours de grossesse. Toutefois compte tenu de son effet bénéfique dans d'autres situations, celle-ci peut être proposée à la posologie de 5 mg/j, 1 mois avant et 2 mois après la conception. Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.

Pendant la grossesse

Si un traitement par le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative), il conviendrait d'administrer la posologie minimale efficace en évitant si possible les posologies supérieures à 1000 mg/j.

Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.

Avant l'accouchement

Pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage de fibrinogène et un temps de coagulation (Temps de Céphaline Activée : TCA) chez la mère avant l'accouchement.

Chez le nouveau-né

Ce médicament peut provoquer un syndrome hémorragique qui n'est pas lié à un déficit en vitamine K.

Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Aussi à la naissance un bilan comprenant au minimum une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (TCA) sera pratiqué chez le nouveau-né.

Par ailleurs, des hypoglycémies ont été signalées dans la première semaine de vie.

Annexe 9 : 2010-06 – AMM-RCP-NOTICE

Le 15 novembre 2011, le RCP note de façon plus explicite le fait que la Depakine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, *sauf* en cas de réelle nécessité, et que les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement:

« Grossesse:

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sauf en cas de réelle nécessité (ex. en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses).

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

(...)»

Extrait du RCP du 15 novembre 2011 :

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sauf en cas de réelle nécessité (ex : en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses).

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

Dans l'espèce humaine, le valproate de sodium entraîne un risque de malformations 3 à 4 fois supérieur à celui de la population générale qui est de 3%. Les malformations le plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3%), des dysmorphies faciales, des fentes faciales, des crâniosténoses, des malformations cardiaques, des malformations rénales et urogénitales et des malformations de membres.

Des posologies supérieures à 1000 mg/j et l'association avec d'autres anticonvulsivants sont des facteurs de risque importants dans l'apparition de ces malformations.

Les données épidémiologiques actuelles n'ont pas mis en évidence de diminution du quotient intellectuel global chez les enfants exposés *in utero* au valproate de sodium. Cependant une légère diminution des capacités verbales et/ou une augmentation de la fréquence du recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire ont été décrites chez ces enfants.

Une augmentation de la fréquence des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) a également été rapportée chez les enfants exposés *in utero* au valproate de sodium.

Si une grossesse est envisagée

Toutes les mesures seront mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.

Si le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative) :

- Il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace et de privilégier les formes à libération prolongée, ou à défaut de la répartir en plusieurs prises afin d'éviter les pics plasmatiques d'acide valproïque.
- L'efficacité d'une supplémentation en acide folique n'est pas étayée à ce jour chez les femmes exposées au valproate de sodium en cours de grossesse. Toutefois, compte tenu de son effet bénéfique dans d'autres situations, celle-ci peut être proposée à la posologie de 5 mg/j, 1 mois avant et 2 mois après la conception. Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.

Pendant la grossesse

Si un traitement par le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative), il conviendrait d'administrer la posologie minimale efficace en évitant si possible les posologies supérieures à 1000 mg/j.

Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.

Avant l'accouchement

Pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (Temps de Céphaline Activée : TCA) chez la mère avant l'accouchement.

Chez le nouveau-né

Ce médicament peut provoquer un syndrome hémorragique qui n'est pas lié à un déficit en vitamine K.

Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Aussi, à la naissance, un bilan comprenant au minimum une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (TCA) sera pratiqué chez le nouveau-né.

Par ailleurs, des hypoglycémies ont été signalées dans la première semaine de vie.

Annexe 10 : 2011-11 – AMM-RCP-NOTICE

Sur ce point, le RCP reste inchangé jusqu'au mois de juin 2013 ⁷.

Le 26 juin 2013, le RCP est modifié dans plusieurs rubriques:

• au titre de la rubrique « Mise en garde spéciales et précautions d'emploi »

Une mise en garde particulière est insérée au titre des mises en gardes spéciales et précautions d'emploi générales au début du RCP:

« Femmes en âge de procréer

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer sauf en cas de réelle nécessité, c'est à dire en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Cette évaluation doit être faite avant la prescription de DEPAKJNE ou quand une femme en âge de procréer, traitée par DEPAKÎNE, envisage une grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement »

Extrait du RCP du 26 juin 2013 :

Femmes en âge de procréer

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer sauf en cas de réelle nécessité, c'est-à-dire en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Cette évaluation doit être faite avant la 1ère prescription de DEPAKINE ou quand une femme en âge de procréer, traitée par DEPAKINE, envisage une grossesse.

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

Annexe 11 : 2013-06 – AMM-RCP-NOTICE

• au titre de la rubrique « Grossesse »

Le RCP précise que même en cas de doses inférieures à 1000 mg/j, des risques de malformations existent et que l'utilisation de la Depakine entraîne une diminution du quotient intellectuel global chez les enfants exposés in utero, contrairement à ce qui était affirmé auparavant:

« (...) Des posologies supérieures à 1000 mg/j et l'association avec d'autres anticonvulsivants sont des facteurs de risque importants dans l'apparition de ces malformations. Une posologie moindre n'exclut pas ce risque.

Les données épidémiologiques actuelles mettent en évidence une diminution du quotient intellectuel global chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium.

Une légère diminution des capacités verbales et/ou une augmentation de la fréquence du recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire ont été décrites chez ces enfants.

Une augmentation de la fréquence des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) a également été rapportée chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium.

L'utilisation du valproate qu'il soit en monothérapie ou en polythérapie est associée à des issues de grossesses anormales.

Au vu de ces données, DEPAKINE ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer, sauf en cas de réelle nécessité, c'est à dire en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Cette évaluation doit être faite avant la prescription de DEPAKINE ou quant une femme en âge de procréer, traitée par DEPAKINE, envisage une grossesse.

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

Si une grossesse est envisagée:

Si une grossesse est envisagée une consultation pré-conceptionnelle est souhaitable.

Toutes les mesures seront mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.

Si le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative):

Il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace. L'efficacité d'une supplémentation en acide folique n'est pas étayée à ce jour chez les femmes exposées au valproate de sodium en cours de grossesse. Toutefois compte tenu de son effet bénéfique dans d'autres situations, celle-ci peut être proposée à la posologie de 5 mg/j, 1 mois avant et 2 mois après la conception. Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.

Pendant la grossesse:

Si un traitement par le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative), il conviendrait d'administrer la posologie minimale efficace en évitant si possible les posologies supérieures à 1000 mg/j.

Une surveillance prénatale spécialisée sera requise en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.

Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique

Avant l'accouchement

Pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (Temps de Céphaline Activée: TCA) chez la mère avant l'accouchement.

Chez le nouveau-né

Ce médicament peut provoquer un syndrome hémorragique qui n'est pas lié à un déficit en vitamine K.

Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Aussi, à la naissance, un bilan comprenant au minimum une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (TCA) sera pratiqué chez le nouveau né. Par ailleurs, des hypoglycémies ont été signalées dans la première semaine de vie chez des nouveau nés de mères traitées avec du valproate jusqu'à l'accouchement.

Extrait du RCP du 26 juin 2013 :

Grossesse

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sauf en cas de réelle nécessité (ex: en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses).

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

Dans l'espèce humaine, le valproate de sodium entraîne un risque de malformations 3 à 4 fois supérieur à celui de la population générale qui est de 3 %. Les malformations le plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3 %), des dysmorphies faciales, des fentes faciales, des crâniosténoses, des malformations cardiaques, des malformations rénales et urogénitales et des malformations de membres.

Des posologies supérieures à 1000 mg/j et l'association avec d'autres anticonvulsivants sont des facteurs de risque importants dans l'apparition de ces malformations. Une posologie moindre n'exclut pas ce risque.

Les données épidémiologiques actuelles mettent en évidence une diminution du quotient intellectuel global chez les enfants exposés *in utero* au valproate de sodium. Une légère diminution des capacités verbales et/ou une augmentation de la fréquence du recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire ont été décrites chez ces enfants.

Une augmentation de la fréquence des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) a également été rapportée chez les enfants exposés *in utero* au valproate de sodium.

L'utilisation du valproate qu'il soit en monothérapie ou en polythérapie est associée à des issues de grossesses anormales.

Au vu de ces données, DEPAKINE ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer sauf en cas de réelle nécessité, c'est-à-dire en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Cette évaluation doit être faite avant la 1^{ère} prescription de DEPAKINE ou quand une femme en âge de procréer, traitée par DEPAKINE, envisage une grossesse.

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

Si une grossesse est envisagée :

Si une grossesse est envisagée une consultation pré-conceptionnelle est souhaitable.

Toutes les mesures seront mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.

Si le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative) :

Il convient d'administrer la dose journalière minimale efficace. L'efficacité d'une supplémentation en acide folique n'est pas étayée à ce jour chez les femmes exposées au valproate de sodium en cours de grossesse. Toutefois compte tenu de son effet bénéfique dans d'autres situations, celle-ci peut être proposée à la posologie de 5 mg/j, 1 mois avant et 2 mois après la conception. Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.

Pendant la grossesse

Si un traitement par le valproate de sodium devait absolument être maintenu (absence d'alternative), il conviendrait d'administrer la posologie minimale efficace en évitant si possible les posologies supérieures à 1000 mg/j. Une surveillance prénatale spécialisée sera requise en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.

Le dépistage des malformations sera identique que la patiente ait reçu ou non de l'acide folique.

Avant l'accouchement

Pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (Temps de Céphaline Activée: TCA) chez la mère avant l'accouchement.

Chez le nouveau-né

Ce médicament peut provoquer un syndrome hémorragique qui n'est pas lié à un déficit en vitamine K.

Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Aussi, à la naissance, un bilan comprenant au minimum une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (TCA) sera pratiqué chez le nouveau-né.

Par ailleurs, des hypoglycémies ont été signalées dans la première semaine de vie chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate jusqu'à l'accouchement.

Sur ce point, le RCP est inchangé jusqu'au mois d'avril 2015 ⁸

Le 17 avril 2015, le RCP est très largement modifié.

• **Au titre de la rubrique « Posologie et mode d'administration »**

*« Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes
Le traitement par Depakine doit être débuté et surveillé par un médecin spécialiste de l'épilepsie.*

Le traitement doit être instauré uniquement en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements (voir rubriques 4.4 et 4.6) et le rapport bénéfice/risque doit être réévalué attentivement, à intervalles réguliers au cours du traitement. DEPAKINE doit être prescrit de préférence en monothérapie et à la dose minimale efficace.

La dose journalière peut être répartie en 2 prises minimum.

(...)»

Extrait du RCP du 17 avril 2015:

4.2. Posologie et mode d'administration

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes

Le traitement par DEPAKINE doit être débuté et surveillé par un médecin spécialiste de l'épilepsie.

Le traitement doit être instauré uniquement en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements (voir rubriques 4.4 et 4.6) et le rapport bénéfice/risque doit être réévalué attentivement, à intervalles réguliers au cours du traitement. DEPAKINE doit être prescrit de préférence en monothérapie et à la dose minimale efficace.

La dose journalière peut être répartie en 2 prises minimum.

Cette forme n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 8 ans (risque de fausse-route).

Parmi les formes pharmaceutiques orales, les formes sirop, solution buvable et granulés LP sont particulièrement adaptées à l'administration chez les enfants de moins de 11 ans.

Annexe 13 : 2015-04 – AMM-RCP-NOTICE

• **Au titre de la rubrique « mises en gardes et précaution d'emploi »**

*«Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes
DEPAKINE ne doit pas être utilisé chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses en raison de son potentiel tératogène élevé et du risque de troubles neuro-développementaux exposés in utero au valproate.*

Le rapport bénéfice-risque doit être réévalué attentivement, à intervalles réguliers au cours du traitement, à la puberté et de manière urgente lorsqu'une femme en âge de procréer, traitée par DEPAKINE, envisage une grossesse ou en cas de grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et être complètement informées des risques associés à l'utilisation de DEPAKINE pendant la grossesse (voir 4.6).

Le médecin doit s'assurer que la patiente a reçu une information complète sur les risques, à l'aide de documents tels que la brochure d'information patiente pour l'aider à comprendre les risques et a dûment complété et signé le formulaire d'accord de soins.

Le médecin doit notamment s'assurer que la patiente a bien compris:

- *la nature et l'importance des risques d'une exposition pendant la grossesse, en particulier des risques tératogènes et des risques de troubles neuro-développementaux;*
- *la nécessité d'utiliser une contraception efficace;*
- *la nécessité de réévaluer régulièrement le traitement;*
- *la nécessité de consulter rapidement son médecin si elle envisage une grossesse ou pense être enceinte.*

*Chez les femmes envisageant une grossesse toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour recourir à un autre traitement approprié avant la conception, si possible.
(voir rubrique 4.6).*

Le traitement par une spécialité à base de valproate ne peut être maintenu qu'après une réévaluation du rapport bénéfice) risque du traitement par un médecin spécialiste de l'épilepsie »

Extrait du RCP du 17 avril 2015

Mises en garde

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes

DEPAKINE ne doit pas être utilisé chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses en raison de son potentiel tératogène élevé et du risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero* au valproate.

Le rapport bénéfice-risque doit être réévalué attentivement, à intervalles réguliers au cours du traitement, à la puberté, et de manière urgente lorsqu'une femme en âge de procréer, traitée par DEPAKINE, envisage une grossesse ou en cas de grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et être complètement informées des risques associés à l'utilisation de DEPAKINE pendant la grossesse (voir rubrique 4.6).

Le médecin doit s'assurer que la patiente a reçu une information complète sur les risques, à l'aide de documents tels que la brochure d'information patiente pour l'aider à comprendre les risques et a dûment complété et signé le formulaire d'accord de soins.

Le médecin doit notamment s'assurer que la patiente a bien compris :

- la nature et l'importance des risques d'une exposition pendant la grossesse, en particulier des risques tératogènes et des risques de troubles neuro-développementaux ;
- la nécessité d'utiliser une contraception efficace ;
- la nécessité de réévaluer régulièrement le traitement ;
- la nécessité de consulter rapidement son médecin si elle envisage une grossesse ou pense être enceinte.

Chez les femmes envisageant une grossesse toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour recourir à un autre traitement approprié avant la conception, si possible (voir rubrique 4.6).

Le traitement par une spécialité à base de valproate ne peut être maintenu qu'après une réévaluation du rapport bénéfice / risque du traitement par un médecin spécialiste de l'épilepsie.

Annexe 13 : 2015-04 – AMM-RCP-NOTICE

- Au titre de la rubrique « Grossesse et allaitement »:

«DEPAKINE ne doit pas être utilisé chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses.

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

Si une grossesse est envisagée, toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.

Risques liés à l'exposition au valproate pendant la grossesse

L'utilisation du valproate, qu'il soit en monothérapie ou en polythérapie, est associée à des issues de grossesses anormales. Les données disponibles suggèrent qu'une polythérapie antiépileptique, incluant le valproate, est associée à un risque de malformations congénitales plus élevé qu'une monothérapie par valproate.

Malformations congénitales

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

Les données disponibles montrent une incidence accrue de malformations mineures et majeures. Les malformations le plus souvent rencontrées incluent des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3%), des dysmorphies faciales, des fentes labiales et fentes palatines, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales et uro-génitales (notamment hypospadias), des malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius) et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps.

Troubles neuro-développementaux

*Les études mettent en évidence que le **valproate entraîne un risque accru des troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero**. Le risque semble dose-dépendant mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose excluant ce risque. La période à risque pourrait concerner toute la grossesse.*

Des études menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés in utero au valproate montrent que jusqu'à 30 à 40% d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance, tels que des retards dans l'acquisition de la parole et de la marche, des capacités intellectuelles diminuées, des capacités verbales (parole et compréhension) diminuées ainsi que des troubles de la mémoire.

Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) exposés in utero au valproate est en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques. Bien que le rôle des facteurs confondants ne puisse être exclu il est prouvé que cette diminution de QI observée chez les enfants exposés in utero est indépendante du QI maternel.

Les données sur l'évolution de ces troubles à long terme sont limitées.

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

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

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer (voir ci-dessus et rubrique 4.4)

DEPAKINE ne doit pas être utilisé chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Si une grossesse est envisagée ou en cas de grossesse:

- *Le traitement par valproate doit être réévalué,*
- *Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres*
- *thérapeutiques en vue de cette grossesse,*
- *Une consultation pré-conceptionnelle est recommandée.*

Le traitement par le valproate ne doit pas être interrompu sans une réévaluation du rapport bénéfique/risque du traitement pour la patiente, par un médecin spécialiste dans la prise en charge de l'épilepsie. Pendant la grossesse, les crises tonico-cloniques et l'état de mal épileptique avec hypoxie chez la mère peuvent entraîner des conséquences graves voire mortelles pour la mère et le fœtus.

Si après évaluation attentive des risques et des bénéfices le traitement par le valproate devait absolument être maintenu pendant la grossesse (absence d'alternative), il conviendrait:

- *D'utiliser la dose minimale efficace et de répartir les prises au cours de la journée.*
- *L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques.*
- *Une supplémentation en acide folique avant la grossesse pourrait diminuer le risque d'anomalies de fermeture du tube neural inhérent à toute grossesse. Cependant, les données disponibles ne mettent pas en évidence d'action préventive de l'acide folique sur les malformations liées au valproate.*
- *D'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.*

Avant l'accouchement:

Pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (Temps de Céphaline Activée: TCA) chez la mère avant l'accouchement.

Risque chez le nouveau-né:

De très rares cas de syndrome hémorragique ont été rapportés chez les nouveau-nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse. Ce syndrome hémorragique est lié à une thrombopénie, une hypofibrinogénie et/ou une diminution des autres facteurs de coagulation. Une afibrinogénie a également été rapportée et peut être fatale. Toutefois, ce syndrome doit être distingué du déficit en facteurs de la vitamine K induit par le phénobarbital et les inducteurs enzymatiques. Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Par conséquent, à la naissance, un bilan

comprenant une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène, les tests et les facteurs de coagulation sera pratiqué chez les nouveau-nés.

Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate au cours du troisième trimestre de leur grossesse.

Des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant la grossesse.

Un syndrome de sevrage (en particulier agitation, irritabilité, hyperexcitabilité, nervosité, hyperkinésie, troubles du tonus, tremblements, convulsions et troubles de l'alimentation) peut survenir chez les nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant le troisième trimestre de la grossesse. »

Extrait du RCP du 17 avril 2015:

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

DEPAKINE ne doit pas être utilisé chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Si une grossesse est envisagée, toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.

Risques liés à l'exposition au valproate pendant la grossesse

L'utilisation du valproate, qu'il soit en monothérapie ou en polythérapie, est associée à des issues de grossesses anormales. Les données disponibles suggèrent qu'une polythérapie antiépileptique, incluant le valproate, est associée à un risque de malformations congénitales plus élevé qu'une monothérapie par valproate.

Malformations congénitales

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

Les données disponibles montrent une incidence accrue de malformations mineures et majeures. Les malformations le plus souvent rencontrées incluent des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3%), des dysmorphies faciales, des fentes labiales et fentes palatines, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales et uro-génitales (notamment hypospadias), des malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius) et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps.

Troubles neuro-développementaux

Les études mettent en évidence que le valproate entraîne un risque accru des troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero*. Le risque semble dose-dépendant mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose excluant ce risque. La période à risque pourrait concerner toute la grossesse.

Des études menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés *in utero* au valproate montrent que jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance, tels que des retards dans l'acquisition de la parole et de la marche, des capacités intellectuelles diminuées, des capacités verbales (parole et compréhension) diminuées ainsi que des troubles de la mémoire.

Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) exposés *in utero* au valproate est en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques. Bien que le rôle des facteurs confondants ne puisse être exclu, il est prouvé que cette diminution de QI observée chez les enfants exposés *in utero* est indépendante du QI maternel.

Les données sur l'évolution de ces troubles à long terme sont limitées.

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

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

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer (voir ci-dessus et rubrique 4.4)

DEPAKINE ne doit pas être utilisé chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Si une grossesse est envisagée ou en cas de grossesse :

- le traitement par valproate doit être réévalué,
- toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse,
- une consultation pré-conceptionnelle est recommandée.

Le traitement par le valproate ne doit pas être interrompu sans une réévaluation du rapport bénéfice/risque du traitement pour la patiente, par un médecin spécialiste dans la prise en charge de l'épilepsie. Pendant la grossesse, les crises tonico-cloniques et l'état de mal épileptique avec hypoxie chez la mère peuvent entraîner des conséquences graves voire mortelles pour la mère et le fœtus.

Si après évaluation attentive des risques et des bénéfices le traitement par le valproate devait absolument être maintenu pendant la grossesse (absence d'alternative), il conviendrait :

- d'utiliser la dose minimale efficace et de répartir les prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques.
- une supplémentation en acide folique avant la grossesse pourrait diminuer le risque d'anomalies de fermeture du tube neural inhérent à toute grossesse. Cependant, les données disponibles ne mettent pas en évidence d'action préventive de l'acide folique sur les malformations liées au valproate.
- d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.

Avant l'accouchement :

Pratiquer un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (Temps de Céphaïne Activée : TCA) chez la mère avant l'accouchement.

Risque chez le nouveau-né

- De très rares cas de syndrome hémorragique ont été rapportés chez les nouveau-nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse. Ce syndrome hémorragique est lié à une thrombopénie, une hypofibrinogénémié et/ou une diminution des autres facteurs de coagulation. Une afibrinogénémié a également été rapportée et peut être fatale. Toutefois, ce syndrome doit être distingué du déficit en facteurs de la vitamine K induit par le phénobarbital et les inducteurs enzymatiques. Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né. Par conséquent, à la naissance, un bilan comprenant une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène, les tests et les facteurs de coagulation sera pratiqué chez les nouveau-nés.
- Des cas d'hypoglycémie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate au cours du troisième trimestre de leur grossesse.
- Des cas d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant la grossesse.
- Un syndrome de sevrage (en particulier agitation, irritabilité, hyperexcitabilité, nervosité, hyperkinésie, troubles du tonus, tremblements, convulsions et troubles de l'alimentation) peut survenir chez les nouveau-nés de mères traitées avec du valproate pendant le troisième trimestre de la grossesse.

Annexe 13 : 2015-04 – AMM-RCP-NOTICE

- **Au titre de la rubrique « Effets indésirables Classification des fréquences attendues » :**

« Affections congénitales, familiales et génétiques :

Malformations congénitales, troubles neuro-développementaux (voir rubriques 4.4 et 4.6) »

Extrait du RCP du 17 avril 2015:

Affections congénitales, familiales et génétiques

- Malformations congénitales, troubles neuro-développementaux (voir rubriques 4.4 et 4.6).

Annexe 13 : 2015-04 – AMM-RCP-NOTICE

- **Au titre des conditions de prescription et de délivrance:**

« *Liste II*

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes: Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. Renouvellement non restreint. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement. la prescription initiale nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins de la patiente; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueilli »

Extrait du RCP du 17 avril 2015:

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.

Enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes : Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie ou en pédiatrie. Renouvellement non restreint. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement : la prescription initiale nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins de la patiente ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueilli.

Annexe 13 : 2015-04 – AMM-RCP-NOTICE

Pièces jointes :

- Annexe 1 : 1986-10 – AMM-RCP-NOTICE
- Annexe 2 : 1995-09 – AMM-RCP-NOTICE
- Annexe 3 : 1997-08 – AMM-RCP-NOTICE
- Annexe 4 : 1999-01 – AMM-RCP-NOTICE
- Annexe 5 : 2000-01 – AMM-RCP-NOTICE
- Annexe 6 : 2004-07 – AMM-RCP-NOTICE
- Annexe 7 : 2006-01 – AMM-RCP-NOTICE
- Annexe 8 : 2009-10 – AMM-RCP-NOTICE
- Annexe 9 : 2010-06 – AMM-RCP-NOTICE
- Annexe 10 : 2011-11 – AMM-RCP-NOTICE
- Annexe 11 : 2013-06 – AMM-RCP-NOTICE
- Annexe 12 : 2013-06 – AMM-RCP-NOTICE
- Annexe 13 : 2015-04 – AMM-RCP-NOTICE