



## Lettre aux professionnels de santé

Octobre 2023

### **VALPROATE ET DÉRIVÉS : RISQUE POTENTIEL DE TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX CHEZ LES ENFANTS DONT LE PÈRE A ÉTÉ TRAITÉ DANS LES 3 MOIS QUI PRÉCÈDENT LA CONCEPTION**

*Information destinée aux pharmaciens (ville et hôpital), neurologues, neuropédiatres, pédiatres, médecins généralistes, psychiatres, gynécologues, gynéco-obstétriciens et sages-femmes*

L'ANSM souhaite vous faire part d'une étude qui suggère une augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux, chez les enfants dont le père a été traité par valproate ou ses dérivés (Dépakine, Dépakote, Dépamide, Micropakine et génériques) dans les trois mois précédant la conception, comparativement aux pères traités par d'autres médicaments (lamotrigine ou lévétiracétam). Cette étude présente des limites qui ne permettent pas de tirer de conclusions définitives à ce stade.

L'Agence européenne du médicament (EMA) a donc demandé aux laboratoires des analyses complémentaires pour évaluer la robustesse de ces données.

Dans l'attente de ses conclusions et par mesure de précaution, nous souhaitons partager dès à présent cette information afin que vous puissiez en parler avec vos patients et en tenir compte le cas échéant.

### **HOMMES OU ADOLESCENTS TRAITÉS PAR VALPROATE OU UN DE SES DÉRIVÉS :**

L'utilisation de ces médicaments dans les trois mois précédant la conception d'un enfant pourrait exposer celui-ci à un risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux.

- Informez vos patients de ce risque potentiel.
  - Pour ceux qui envisagent de concevoir un enfant, discutez avec eux de la possibilité d'alternatives thérapeutiques.
  - Pour ceux qui ont conçu un enfant (déjà né ou à naître) lors de leur traitement, invitez-les à vous faire part de leurs interrogations afin de permettre une prise en charge adaptée.
  - Pour les parents qui s'interrogent sur d'éventuels troubles du développement de leur enfant, il est possible de les orienter vers les plateformes de coordination et d'orientation (PCO).
- **Signalez à vos patients de ne pas arrêter d'eux-mêmes le traitement et des risques encourus s'ils arrêtaient leur traitement.**
- Discutez de la nécessité de la mise en place de mesures contraceptives efficaces pendant le traitement et au moins trois mois après l'arrêt de celui-ci.
- Indiquez-leur de ne pas réaliser de don de sperme pendant le traitement par valproate ou ses dérivés et au moins trois mois après l'arrêt de celui-ci.
- Remettez-leur la fiche d'information patient lors de la prescription ou de la délivrance d'un médicament à base de valproate ou de ses dérivés.

Des exemplaires papier de cette fiche d'information patient sont joints à cet envoi. Vous pouvez en commander d'autres en contactant les laboratoires commercialisant des spécialités à base de valproate ou dérivés ou imprimer cette fiche disponible sur le site Internet de l'ANSM.

### **RAPPEL DES INDICATIONS DE VALPROATE ET DERIVES**

Dépakine (valproate de sodium ou acide valproïque) et ses génériques, ainsi que Micropakine (valproate de sodium ou acide valproïque) sont indiqués dans le traitement de l'épilepsie.

Dépakote, (divalproate de sodium) et son générique (Divalcote), ainsi que Dépamide (valpromide), sont indiqués en deuxième intention dans les épisodes maniaques du trouble bipolaire.

## CONTEXTE DE L'ETUDE

En 2018, à l'issue de la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de ces médicaments, il a été demandé aux laboratoires pharmaceutiques commercialisant ces médicaments de mener des études visant à mieux caractériser les risques liés à leur prise.

Une de ces études (<https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=104938>) avait pour objectif d'évaluer les risques malformatifs et neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père avait été traité par valproate ou un de ses dérivés dans les trois mois précédant la conception.

Cette étude rétrospective, conduite sur la base de plusieurs registres scandinaves, a comparé les enfants dont le père était traité par valproate dans les trois mois qui précèdent la conception aux enfants dont le père était traité par lamotrigine ou lévétiracétam.

Le risque de troubles neurodéveloppementaux pour les enfants conçus par des pères arrêtant le valproate plus de trois mois avant la conception n'est pas connu.

## POUR RAPPEL CHEZ LES FEMMES

Le valproate (et dérivés) est un principe actif aux effets tératogènes connus qui expose à un risque élevé de malformations congénitales (11 %) et de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 à 40 %) en cas d'exposition maternelle au cours de la grossesse. Ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez les patientes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Pour plus d'informations, retrouvez sur le site de l'ANSM le dossier thématique consacré au valproate et dérivés.

## Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre centre régional de pharmacovigilance ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez <https://ansm.sante.fr/> ou <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.



## Information médicale

Pour toute demande d'information médicale complémentaire, nous vous invitons à contacter les laboratoires commercialisant des spécialités à base de valproate ou dérivés :

Dénomination	Titulaire / exploitant
DEPAKINE 200 mg, 500 mg, comprimé gastro-résistant DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable pour voie IV DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable L.P. MICROPAKINE LP 100 mg, LP 250 mg, LP 500 mg, LP 750 mg, LP 1000 mg, granulés L.P. en sachet-dose DEPAKOTE 250 mg, 500 mg, comprimé gastro-résistant DEPAMIDE 300 mg, comprimé pelliculé gastro-résistant	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE Information Médicale et Scientifique du lundi au vendredi de 9h à 18h aux numéros suivants : Depuis la Métropole : <b>0 800 394 000</b> <small>Service à appel gratuits</small> Depuis les Territoires d'Outre-Mer : <b>0 800 626 626</b> <small>Service à appel gratuits</small> Si vous souhaitez faire une demande de Fiche d'information patient, vous pouvez nous contacter au : Depuis la Métropole : <b>0 805 460 000</b> <small>Service à appel gratuits</small> Depuis les Territoires d'Outre-Mer : <b>0 800 626 626</b> <small>Service à appel gratuits</small>
VALPROATE DE SODIUM AGUETTANT 400mg/4ml, solution injectable	Laboratoire AGUETTANT Tél : 0800 749 974 <a href="https://www.aguettant.fr/">https://www.aguettant.fr/</a> (Rubrique Nos produits en détails)
VALPROATE DE SODIUM TEVA SANTE L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	TEVA Santé Tél : 0800 513 411 <a href="https://www.teva-sante.fr/">https://www.teva-sante.fr/</a> (Rubrique Outils de Réduction des Risques)
VALPROATE DE SODIUM ARROW L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM ARROW 200mg/ml, solution buvable	Laboratoire ARROW Tél : 04 72 71 63 97 <a href="https://www.laboratoire-arrow.com/">https://www.laboratoire-arrow.com/</a> (Rubrique Information sécurité produits)
VALPROATE DE SODIUM EG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	EG LABO Tél : 01 46 94 86 86 <a href="http://www.eqlabo.fr">www.eqlabo.fr</a> (Rubrique : Nos produits de santé)
VALPROATE DE SODIUM VIATRIS L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée DIVALCOTE Gé 250 mg, 500 mg, comprimé gastro-résistant	VIATRIS SANTE Tél : 0800 12 35 50 <a href="https://www.viatris.fr/">https://www.viatris.fr/</a> (Rubrique Information de sécurité)

## Information importante concernant votre traitement par valproate ou ses dérivés (Dépakine, Dépakote, Dépamide, Micropakine et génériques)

Votre médecin vous a prescrit un médicament à base de valproate ou de l'un de ses dérivés.

Une étude, demandée aux laboratoires pharmaceutiques concernés dans le cadre de la surveillance européenne de ces médicaments qui comparait les pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam et les pères traités par valproate, suggère **une augmentation du risque de troubles du développement mental et/ou moteur chez les enfants dont le père a été traité par valproate ou l'un de ses dérivés dans les trois mois avant la conception.**

Cette étude ne permet pas de tirer des conclusions définitives à ce stade. Des données complémentaires ont été demandées par l'Agence européenne du médicament. Dans cette attente, nous vous conseillons d'échanger avec votre médecin ou votre pharmacien.

Il n'y a pas de données sur ce risque de troubles mental et/ou moteur pour les enfants conçus plus de trois mois après l'arrêt du traitement par valproate.

### Si vous êtes un homme traité par un médicament contenant du valproate ou un de ses dérivés :

- ◆ **N'arrêtez pas votre traitement sans en parler à votre médecin.** L'arrêt de votre traitement vous expose à la réapparition de vos symptômes.
- ◆ **Une méthode de contraception efficace pendant votre traitement et au moins trois mois après l'arrêt** doit être discutée avec votre médecin.
- ◆ **Si vous envisagez d'avoir un enfant, contactez votre médecin.** Il échangera avec vous sur ce risque potentiel et les éventuelles alternatives thérapeutiques.
- ◆ **Si vous allez avoir un enfant, contactez votre médecin pour lui faire part de vos interrogations.**
- ◆ **Si vous avez déjà un enfant et que vous avez des interrogations sur sa santé, votre médecin pourra vous orienter si besoin vers une plateforme de coordination et d'orientation spécialisée (PCO).**
- ◆ **Vous ne devez pas faire de don de sperme au cours de votre traitement avec le valproate ou l'un de ses dérivés, et au moins trois mois après l'arrêt de celui-ci.**

Les informations sur la suite de l'évaluation européenne seront publiées [sur le site de l'ANSM](https://ansm.sante.fr)  
(<https://ansm.sante.fr>)