

qui prennent en charge des patients de sexe féminin et masculin traités par valproate*

Guide d'utilisation
du valproate conformément
au programme de prévention
de la grossesse

Informations sur les risques de la prise de valproate*
(Depakine®, Depakine® Chrono, Valproate Chrono Sanofi®, Orfiril®, Orfiril®/-long,
Valproat Chrono Desitin®, Valproat Sandoz®, Convulex®)

**VEUILLEZ LIRE CE GUIDE ATTENTIVEMENT AVANT TOUTE PRESCRIPTION
DE VALPROATE AUX FILLES (DE TOUT ÂGE) ET AUX FEMMES EN ÂGE DE
PROCRÉER ET AUX PATIENTS DE SEXE MASCULIN APTES À PROCRÉER.**

Ce document est diffusé par les entreprises commercialisant des médicaments à base de valproate, en accord avec Swissmedic. Des informations sur l'utilisation du valproate peuvent également être consultées en ligne sur www.swissmedicinfo.ch.

Les matériels éducationnels sont disponibles sur le site de Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrique DHPC/HCP) ainsi que sur les sites des entreprises.

Il est recommandé que les femmes enceintes prenant du valproate soient inscrites dans un registre recensant l'utilisation des médicaments antiépileptiques pendant la grossesse, ou tout autre système similaire de collecte de données au niveau national.

* «Valproate» est un terme générique comprenant l'acide valproïque, le valproate sodique, le valproate semisodique, le valproate de magnésium et le valpromide.

TABLE DES MATIÈRES

Objectif de ce guide destiné aux professionnels de santé

JEUNES FILLES ET FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER

- ▶ **1** Que devez-vous savoir/faire au sujet des conditions de prescription du valproate chez les patientes de sexe féminin, jeunes filles et adolescentes comprises ? ... **4-6**
- ▶ **2** Quel est votre rôle dans la gestion, le traitement ou la prise en charge de ? **7-20**
- Jeunes filles/femmes en âge de procréer atteintes d'épilepsie, si vous êtes :
 - Médecin spécialiste **7-9**
 - Médecin généraliste **10-11**
 - Femmes en âge de procréer atteintes de troubles bipolaires, si vous êtes :
 - Médecin spécialiste **12-13**
 - Médecin généraliste **14-15**
 - Jeunes filles/femmes en âge de procréer, si vous êtes :
 - Gynécologue-obstétricien, sage-femme, infirmière .. **16-17**
 - Pharmacien **18-19**
- ▶ **3** Quels sont les risques associés au valproate s'il est pris pendant la grossesse ? **20-23**
- Malformations congénitales
 - Troubles neuro-développementaux

PATIENTS DE SEXE MASCULIN APTES À PROCRÉER

- ▶ **1** Ce que vous devez savoir sur le risque potentiel pour les enfants nés de pères traités par valproate dans les 3 mois avant et/ou au moment de la conception **24**
- ▶ **2** Quel est votre rôle dans la gestion, le traitement ou la prise en charge des patients de sexe masculin aptes à procréer atteints d'épilepsie ou de trouble bipolaire, si vous êtes :
- Médecin spécialiste **25**
 - Médecin généraliste **25**
 - Pharmacien **25**

TB : troubles bipolaires; **PS** : professionnel de santé; **TND** : troubles neuro-développementaux;
FAP : femmes en âge de procréer

Objectif de ce guide destiné aux professionnels de santé

L'utilisation du valproate pendant la grossesse est nocive pour l'enfant à naître. Les enfants exposés *in utero* au valproate présentent un risque plus élevé de :

- Malformations congénitales,
- Troubles neuro-développementaux.

Il existe un risque potentiel accru de troubles neuro-développementaux chez les enfants dont les pères ont été traités par valproate dans les 3 mois avant et/ou au moment de la conception.

Du matériel éducationnel sur le valproate a été développé spécifiquement à l'intention des médecins ainsi qu'aux patients de sexe féminin et masculin traités par valproate.

Ces outils comprennent :

- Ce guide à l'intention des professionnels de santé
- 2 formulaires annuels d'accord de soins (patients de sexe féminin et masculin)
- 2 Brochures destinées aux patients (patients de sexe féminin et masculin)
- Une carte patient

L'objectif de ce guide à l'intention des professionnels de santé est de fournir à tous les professionnels de santé impliqués dans le parcours du patient des informations sur :

- Les conditions de prescription chez les jeunes filles, les femmes en âge de procréer et les patients de sexe masculin aptes à procréer,
- Les risques tératogènes et neuro-développementaux, associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- Le risque potentiel de troubles neuro-développementaux associés à la prise de valproate dans les 3 mois avant la conception chez les patients de sexe masculin aptes à procréer.
- Les mesures nécessaires pour minimiser les risques.

Les professionnels de santé ciblés par ce guide comprennent :

- Médecins spécialistes,
- Médecins généralistes,
- Gynécologues/obstétriciens, sage-femmes, membres du personnel infirmier,
- Pharmaciens




Pour les patients mineurs ou n'ayant pas la capacité de prendre une décision éclairée, fournissez les informations à leurs parents/représentants légaux/aidants et assurez-vous qu'ils les comprennent clairement.

Veillez lire la version la plus récente de l'information professionnelle avant de prescrire le valproate.

1

Que devez-vous savoir/faire au sujet des conditions de prescription du valproate chez les patientes de sexe féminin, jeunes filles et adolescentes comprises ?

- Le traitement par valproate doit être initié et supervisé par un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie ou des troubles bipolaires.
- Il ne doit pas être utilisé chez les jeunes filles/adolescentes et les femmes en âge de procréer, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres alternatives médicamenteuses.
- Il doit être prescrit et dispensé conformément au programme de prévention de la grossesse du valproate.

	Elle est atteinte de	
	Épilepsie	Troubles bipolaires
Elle est en âge de procréer Épilepsie : des premières règles à la ménopause TB : femmes adultes	 Vous ne devez PAS prescrire de valproate <u>sauf</u> si les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies	
Elle est enceinte	 Vous ne devez PAS prescrire de valproate <u>sauf</u> si aucune alternative thérapeutique n'est appropriée.	 Vous ne devez PAS prescrire de valproate

Aperçu des conditions du programme de prévention de la grossesse (pour plus de détails, lisez l'information professionnelle)

- Évaluer le risque de survenue d'une grossesse des patientes,
- expliquer les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux,
- effectuer un test de grossesse avant de le début du traitement et pendant le traitement, à la demande,
- conseiller sur la nécessité d'une contraception efficace tout au long du traitement,
- expliquer la nécessité de planifier une grossesse,
- expliquer la nécessité de consulter en urgence son médecin en cas de grossesse,
- comprendre la nécessité que le médecin spécialiste réévalue régulièrement (au moins chaque année) le traitement,
- fournir la brochure d'information patiente,
- compléter le formulaire annuel d'accord de soins avec la patiente, lors de l'instauration du traitement et de l'examen annuel.

Ces mesures concernent également les femmes qui ne sont pas actuellement sexuellement actives, sauf si le prescripteur considère qu'il existe des raisons convaincantes d'indiquer qu'il n'y a pas de risque de grossesse.

Ce que vous devez faire si vous suivez une jeune fille/adolescente traitée par valproate

- Lui expliquer ou expliquer à ses parents/représentants légaux (selon l'âge) les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux.
- Lui expliquer ou expliquer à ses parents/représentants légaux l'importance de contacter un médecin spécialiste, une fois qu'elle a ses premières règles.
- Réévaluer la nécessité d'un traitement par valproate au moins une fois par an et envisager d'autres options thérapeutiques, dès qu'elle a eu ses premières règles.
- Évaluer toutes les options de passage à un traitement alternatif avant qu'elle n'atteigne l'âge adulte.

2

Quel est votre rôle ?

Médecin spécialiste - Épilepsie

Médecin généraliste - Épilepsie

Médecin spécialiste - Troubles bipolaires

Médecin généraliste - Troubles bipolaires

Gynécologue/Obstétricien/Infirmière/
Sage-femme

Pharmacien

MÉDECINS SPÉCIALISTES prescrivants du valproate aux jeunes filles et aux femmes en âge de procréer atteintes d'ÉPILEPSIE

Prescription INITIALE de valproate

Uniquement si :

- les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés
- le test de grossesse est négatif (pour les FAP)

RENOUVELLEMENT du valproate

SANS PLANIFICATION de grossesse

Réévaluer le traitement au moins chaque année

Expliquer/rappeler et s'assurer que la patiente comprenne

- I. Les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero*
- II. L'utilisation obligatoire d'une **contraception efficace** (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant, ou 2 méthodes de contraception complémentaires, incluant une méthode barrière)
 - même en cas d'aménorrhée
 - sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate
 - quel que soit le statut d'activité sexuelle
 - orienter au besoin vers un centre de planning familial pour des conseils de contraception
- III. La **nécessité de :**
 - passer un test de grossesse si nécessaire pendant le traitement
 - **planifier** une grossesse
 - **réévaluer** le traitement de l'épilepsie avec vous **chaque année**

Remplir et signer le formulaire annuel d'accord des soins lors de l'instauration du traitement et à chaque visite annuelle. Fournir la brochure patiente

Spécifique aux jeunes filles

- I. Expliquer les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux aux parents/représentants (et aux enfants selon leur âge)
- II. Expliquer aux parents/représentants (et aux enfants en fonction de leur âge) l'importance de contacter le médecin spécialiste une fois qu'une enfant de sexe féminin sous valproate a ses premières règles
- III. Évaluer le moment le plus approprié pour donner des conseils sur la contraception
- IV. Réévaluer la nécessité d'un traitement par valproate au moins chaque année
- V. S'efforcer de passer à un traitement alternatif, avant que les filles n'atteignent l'âge adulte

Expliquer que si elle pense être enceinte ou tombe enceinte, **elle ne doit pas arrêter le valproate et doit vous contacter immédiatement.**

POUR TOUTES LES PATIENTES : remplir et signer le **formulaire annuel d'accord de soins** (en 2 exemplaires) lors de l'instauration du traitement et chaque année; remettre la **brochure patiente** et en discuter

prescription chez les femmes

PLANIFICATION d'une grossesse

GROSSESSE non planifiée

En cas d'épilepsie, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas de traitement alternatif approprié

Expliquer que la contraception ne doit être arrêtée qu'après l'arrêt complet du valproate

La patiente ne doit pas arrêter de prendre le valproate et doit vous consulter en urgence

- I. **Informez la patiente et son partenaire à propos des risques**
 - pour l'enfant à naître exposé au valproate *in utero*
 - de crises non traitées pendant la grossesse
- II. **Expliquez la nécessité de passer à un traitement alternatif, le cas échéant, et que cela prend du temps :**
 - le nouveau médicament est progressivement introduit en addition au valproate
 - jusqu'à 6 semaines pour atteindre une dose efficace
 - puis arrêter progressivement le valproate sur des semaines et des mois
 - en général 2-3 mois
- III. **Si une crise survient pendant la période de sevrage du valproate, maintenir la dose minimale requise**

Remplir et signer le formulaire annuel d'accord de soins lors de l'instauration du traitement et à chaque visite annuelle. Fournir la brochure patiente



Si, dans des situations exceptionnelles, une femme enceinte doit recevoir du valproate pour traiter l'épilepsie

Le valproate doit être prescrit de préférence :

- en monothérapie
- à la dose minimale efficace la plus faible, avec une dose quotidienne divisée en plusieurs petites doses
- avec des formes à libération prolongée

Diriger votre patiente et son partenaire vers :

- une gynécologue/obstétricienne/sage-femme
- un médecin spécialiste expérimenté en tératologie pour commencer un suivi approprié de la grossesse (y compris un suivi prénatal pour détecter la survenue possible de malformations du tube neural ou d'autres malformations)

MÉDECINS GÉNÉRALISTES suivant des jeunes filles et des femmes en âge de procréer atteintes d'ÉPILEPSIE et prenant du **valproate**

Si elle...

NE PLANIFIE PAS une grossesse

À chaque visite...



Expliquer/rappeler et s'assurer que la patiente comprenne

- I. **Les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero***
- II. L'utilisation obligatoire d'une **contraception efficace** (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant, ou 2 méthodes de contraception complémentaires, incluant une méthode barrière)
 - même en cas d'aménorrhée
 - sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate
 - quel que soit le statut d'activité sexuelle
- III. **La nécessité de :**
 - passer un test de grossesse si nécessaire pendant le traitement
 - **planifier** une grossesse
 - **réévaluer** le traitement de l'épilepsie avec son **médecin spécialiste chaque année**



Fournir la brochure patiente



Spécifique aux jeunes filles

- I. Expliquer les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux aux parents/représentants légaux (et aux enfants selon leur âge)
- II. Expliquer aux parents/représentants légaux (et aux enfants en fonction de leur âge) l'importance de contacter le médecin spécialiste une fois qu'une fille prenant du valproate a ses premières règles, pour envisager un autre traitement
- III. Évaluer le moment le plus approprié pour donner des conseils sur la contraception



Expliquer que si elle pense être enceinte ou tombe enceinte, **elle ne doit pas arrêter le valproate et doit contacter immédiatement son médecin spécialiste.**

POUR TOUTES LES PATIENTES : remettre la **brochure patiente** et en discuter

Si elle...

PLANIFIE une grossesse

Si elle a...

une **GROSSESSE** non planifiée

En cas d'épilepsie, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas de traitement alternatif approprié

Expliquer que la contraception ne doit être arrêtée qu'après l'arrêt complet du valproate

La patiente ne doit pas arrêter le valproate et doit consulter son spécialiste en urgence



I. Informer la patiente et son partenaire à propos des risques

- pour l'enfant à naître exposé au valproate *in utero*
- de crises non traitées pendant la grossesse

II. Diriger rapidement la patiente vers son médecin spécialiste pour passer à un autre traitement si cela est approprié

III. Dites à votre patiente de continuer à prendre le valproate jusqu'à la date du rendez-vous avec son spécialiste



Fournir la brochure patiente

Diriger votre patiente et son partenaire vers :

- une gynécologue/obstétricien/sage-femme
- médecin spécialiste en tératologie pour une évaluation et des conseils supplémentaires

Quel est votre rôle ?
Spécialiste - Troubles bipolaires

MÉDECINS SPÉCIALISTES prescrivants du valproate aux femmes en âge de procréer atteintes de **TROUBLES BIPOLAIRES**

Prescription INITIALE de valproate

- Uniquement si :
- les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés
 - le test de grossesse est négatif

RENOUVELLEMENT du valproate

SANS PLANIFICATION de grossesse

Réévaluer le traitement au moins chaque année

Expliquer/rappeler et s'assurer que la patiente comprenne

- I. Les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero*
- II. L'utilisation obligatoire d'une **contraception efficace** (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant, ou 2 méthodes de contraception complémentaires, incluant une méthode barrière)
 - même en cas d'aménorrhée
 - sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate
 - quel que soit le statut d'activité sexuelle
 - orienter au besoin vers un centre de planning familial pour des conseils de contraception
- III. La nécessité de :
 - passer un test de grossesse si nécessaire pendant le traitement
 - **planifier** une grossesse
 - **réévaluer** le traitement des troubles bipolaires avec vous **chaque année**

Remplir et signer le formulaire annuel d'accord des soins lors de l'instauration du traitement et à chaque visite annuelle. Fournir la brochure patiente

Expliquer que si elle pense être enceinte ou tombe enceinte, **elle ne doit pas arrêter le valproate et doit vous contacter immédiatement.**

POUR TOUTES LES PATIENTES : remplir et signer le **formulaire annuel d'accord des soins** (en 2 exemplaires) lors de l'instauration du traitement et chaque année; remettre la **brochure patiente** et en discuter

prescription chez les femmes

PLANIFICATION d'une grossesse

GROSSESSE non planifiée

En cas de troubles bipolaires, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse

Passer à un autre traitement avant la conception

La patiente ne doit pas arrêter de prendre le valproate et doit vous consulter en urgence

Informez la patiente et son partenaire à propos des risques

- pour l'enfant à naître exposé au valproate *in utero*
- des troubles bipolaires non traités pendant la grossesse

- Expliquer que la contraception ne doit être arrêtée qu'après l'arrêt complet du valproate
- Le valproate doit être arrêté progressivement sur quelques semaines afin de prévenir des rechutes précoces¹

- Arrêter le valproate
- Passer à un traitement alternatif : **une diminution progressive rapide de la dose lors de l'instauration du traitement alternatif est recommandée²**

Dirigez votre patiente et son partenaire vers :

- une gynécologue/obstétricienne/sage-femme
- un médecin spécialiste expérimenté en tératologie pour commencer un suivi approprié de la grossesse (y compris un suivi prénatal pour détecter la survenue possible de malformations du tube neural ou d'autres malformations)

Remplir et signer le **formulaire annuel d'accord des soins** lors de l'instauration du traitement et à chaque visite annuelle. Fournir la **brochure patiente**

MÉDECINS GÉNÉRALISTES suivant des femmes en âge de procréer atteintes de TROUBLES BIPOLAIRES et prenant du valproate

Si elle ...

NE PLANIFIE PAS une grossesse

À chaque visite...



Expliquer/rappeler et s'assurer que la patiente comprenne

- I. Les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero*
- II. L'utilisation obligatoire d'une **contraception efficace** (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant, ou 2 méthodes de contraception complémentaires, incluant une méthode barrière)
 - même en cas d'aménorrhée
 - sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate
 - quel que soit le statut d'activité sexuelle
- III. La **nécessité de :**
 - passer un test de grossesse si nécessaire pendant le traitement
 - **planifier** une grossesse
 - **réévaluer** le traitement des troubles bipolaires avec son **médecin spécialiste chaque année**



Fournir la brochure patiente



Expliquer que si elle pense être enceinte ou tombe enceinte, **elle ne doit pas arrêter le valproate et doit contacter immédiatement son médecin spécialiste.**

POUR TOUTES LES PATIENTES: remettre la **brochure patiente** et en discuter

Si elle...

PLANIFIE une grossesse

Si elle a...

une GROSSESSE non planifiée

En cas de troubles bipolaires, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse

Expliquer que la contraception ne doit être arrêtée qu'après l'arrêt complet du valproate

La patiente ne doit pas arrêter le valproate et doit consulter son spécialiste en urgence

- ▶
- I. Informer la patiente et son partenaire à propos des risques
 - pour l'enfant à naître exposé au valproate *in utero*
 - de troubles bipolaires non traités pendant la grossesse
 - II. Diriger la patiente vers son médecin spécialiste pour passer à un autre traitement

▶ Fournir la brochure patiente

Diriger votre patiente et son partenaire vers :

- une gynécologue/obstétricien/sage-femme
- un médecin spécialiste en tératologie pour une évaluation et des conseils supplémentaires

Quel est votre rôle ?
Gynécologue/
Obstétricien/Infirmière/
Sage-femme

GYNÉCOLOGUES, OBSTÉTRICIENS, SAGE-FEMMES, MEMBRES DU PERSONNEL INFIRMIER suivant des jeunes filles et des femmes en âge de procréer prenant du **valproate**

JEUNES FILLES et FEMMES NON ENCEINTES prenant du **valproate**



Expliquer/rappeler et s'assurer que la patiente comprenne

- I. **Les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero***
- II. L'utilisation obligatoire d'une **contraception efficace** (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant, ou 2 méthodes de contraception complémentaires, incluant une méthode barrière)
 - même en cas d'aménorrhée
 - sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate
 - quel que soit le statut d'activité sexuelle
- III. **La nécessité de :**
 - passer un test de grossesse si nécessaire pendant le traitement
 - **planifier** une grossesse
 - réévaluer le traitement avec son **médecin spécialiste chaque année**



Fournir la brochure patiente



Expliquer que si elle pense être enceinte ou tombe enceinte, **elle ne doit pas arrêter le valproate et doit contacter immédiatement son médecin spécialiste.**

POUR TOUTES LES PATIENTES : remettre la **brochure patiente** et en discuter

En cas d'épilepsie, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas de traitement alternatif approprié.

En cas de troubles bipolaires, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse.

Lorsqu'une femme consulte pour une **GROSSESSE EXPOSÉE** :
LA DIRIGER VERS 2 MÉDECINS SPÉCIALISTES

▶ Spécialiste n° 1

Un médecin spécialiste de la maladie pour laquelle le valproate est prescrit pour une évaluation et des conseils sur le changement de traitement et l'arrêt du traitement si cela est approprié dans son cas

▶ Spécialiste n° 2

Un médecin spécialiste en tératologie pour commencer un suivi approprié de la grossesse (y compris un suivi prénatal pour détecter la survenue possible de malformations du tube neural ou d'autres malformations) pour évaluation et conseils

▶ Fournir la brochure patiente

PHARMACIEN conseillant des jeunes filles et des femmes en âge de procréer prenant du **valproate**



Expliquer/rappeler et s'assurer que la patiente comprenne

- I. **Les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés *in utero***
- II. L'utilisation obligatoire d'une **contraception efficace** (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant, ou 2 méthodes de contraception complémentaires, incluant une méthode barrière)
 - même en cas d'aménorrhée
 - sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate
 - quel que soit le statut d'activité sexuelle
- III. **La nécessité de :**
 - passer un test de grossesse si nécessaire pendant le traitement
 - **planifier** une grossesse
 - réévaluer le traitement avec son **médecin spécialiste chaque année**



Expliquer que si elle pense être enceinte ou tombe enceinte, **elle ne doit pas arrêter le valproate et doit contacter immédiatement son médecin spécialiste.**

POUR TOUTES LES PATIENTES : **remettre la carte patient**

En cas d'épilepsie, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas de traitement alternatif approprié.

En cas de troubles bipolaires, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse.



À propos du matériel éducatif

CARTE PATIENT

- S'assurer qu'elle est remise aux patientes
- Discutez-en chaque fois que le valproate est délivré
- Conseiller au patient de la garder à portée de main

BROCHURE PATIENTE

- Assurez-vous que la patiente l'a bien reçue

INFORMATIONS EN LIGNE

- Les matériels éducatifs sont disponibles sur le site de Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrique DHPC/HPC) ainsi que sur les sites des entreprises

3

Quels sont les risques associés au valproate s'il est pris pendant la grossesse ?

L'utilisation du valproate pendant la grossesse est nocive pour l'enfant à naître. Les enfants exposés *in utero* au valproate présentent un risque élevé de :

- Malformations congénitales,
- Troubles neuro-développementaux.

Les risques sont dose-dépendants. Il n'y a pas de dose-seuil en dessous de laquelle il n'existe aucun risque. Toute dose de valproate pendant la grossesse peut être nocive pour l'enfant à naître. La nature des risques pour les enfants exposés au valproate pendant la grossesse est la même, quelle que soit l'indication pour laquelle le valproate a été prescrit.

La prise de valproate en monothérapie et en polythérapie, y compris en association à d'autres antiépileptiques, est fréquemment associée à des issues de grossesses anormales.

1. Malformations congénitales

Environ 11 %³ des enfants de femmes épileptiques exposées au valproate en monothérapie pendant la grossesse présentaient des malformations congénitales majeures.

Ce risque est plus élevé que dans la population générale (environ 2 à 3 %).

Les données disponibles montrent une incidence accrue de malformations mineures ou majeures. Les types de malformations les plus fréquents comprenaient :

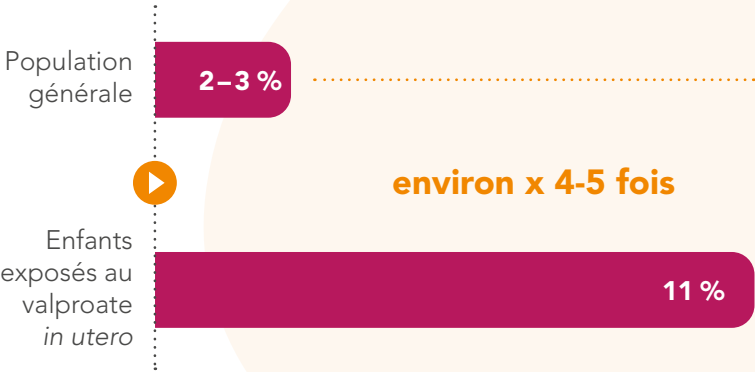
- Anomalies du tube neural
- Déformations faciales
- Fente labiale et palatine
- Sténose crânienne
- Malformations cardiaques, rénales et urogénitales
- Malformations des membres (incluant aplasie bilatérale du radius)
- Anomalies multiples impliquant différents systèmes de l'organisme.

L'exposition *in utero* au valproate peut également entraîner :

- Déficience auditive unilatérale ou bilatérale ou surdité, qui peut ne pas être réversible⁴,
- Malformations oculaires (notamment colobomes, microphthalmie) qui ont été rapportées conjointement avec d'autres malformations congénitales. Ces malformations oculaires peuvent affecter la capacité visuelle.

Les preuves disponibles ne montrent pas que la supplémentation en acide folique empêche les malformations congénitales dues à l'exposition au valproate⁵.

Risque de malformations congénitales



3

Quels sont les risques associés au valproate s'il est pris pendant la grossesse ?

2. Troubles neuro-développementaux

- ▶ L'exposition au valproate *in utero* peut avoir des effets indésirables sur le développement mental et physique des enfants exposés.
- ▶ La période exacte du risque gestationnel est incertaine **et la possibilité d'un risque tout au long de la grossesse ne peut être exclue.**
- ▶ Jusqu'à 30 ou 40 % des enfants d'âge préscolaire exposés *in utero* peuvent présenter des retards dans les premières phases de développement, tels que :⁶⁻⁹
 - Retards dans l'acquisition de la parole et de la marche
 - Capacités intellectuelles limitées
 - Capacités verbales limitées (parler et comprendre)
 - Problèmes de mémoire
- ▶ Chez les enfants d'âge scolaire (6 ans) ayant des antécédents d'exposition au valproate *in utero*, le quotient intellectuel (QI) mesuré était en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés *in utero* à d'autres antipileptiques¹⁰.

Les données concernant les effets à long terme sont limitées.

- ▶ Les enfants ayant des antécédents d'exposition au valproate *in utero* présentent un risque augmenté par rapport à la population non exposée de :
 - Troubles du déficit de l'attention/hyperactivité¹¹ : environ 1,5 fois,
 - Trouble du spectre de l'autisme¹² : environ 3 fois,
 - Autisme infantile¹² : environ 5 fois.

Risques accrus chez les enfants exposés au valproate *in utero*

Retards dans les premières phases de développement



Jusqu'à 30 à 40 %
des enfants d'âge préscolaire

Quotient intellectuel



de -7 à -10 points
Par rapport aux enfants exposés à d'autres médicaments antiépileptiques

Troubles du déficit de l'attention/hyperactivité



environ x 1,5

Par rapport à la population non exposée

Trouble du spectre de l'autisme



env. x 3

Par rapport à la population non exposée

Autisme infantile



env. x 5

Par rapport à la population non exposée

1

Ce que vous devez savoir sur le risque pour les enfants nés de pères traités par valproate dans les 3 mois avant et/ou au moment de la conception

Une étude observationnelle rétrospective sur dossiers médicaux électroniques (registres) menée dans trois pays d'Europe du Nord indique un risque accru de troubles neuro-développementaux (TND) chez les enfants (de 0 à 11 ans) nés de pères traités par valproate dans les 3 mois avant et/ou au moment de la conception en comparaison avec les enfants nés de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam.

Le risque cumulé de TND, ajusté sur les principaux facteurs de confusion et de risque paternels et maternels, était, selon les pays, compris entre **4,0 % et 5,6 %** dans le groupe des pères exposés au valproate, et entre **2,3 % et 3,2 %** dans le groupe composite des pères exposés à la lamotrigine ou au lévétiracétam en monothérapie.

Le rapport de risque (HR-hazard ratio) instantané ajusté, poolé pour les TND dans les trois pays, tous sous-types confondus, obtenu à partir de la méta-analyse était de 1,50 (IC à 95% : 1,09-2,07).

En raison des limites de l'étude, il n'est pas possible de déterminer quels sous-types de TND étudiés (trouble du spectre autistique, déficit intellectuel, trouble de la communication, troubles du déficit de l'attention/hyperactivité, troubles moteurs) contribuent au risque global accru de TND.

Le risque pour les enfants nés de pères arrêtant le valproate plus de trois mois avant la conception (c.-à-d. le délai permettant une nouvelle spermatogenèse sans exposition au valproate) n'est pas connu.

2

Quel est votre rôle dans la gestion, le traitement ou la prise en charge des patients de sexe masculin aptes à procréer atteints d'épilepsie ou de trouble bipolaire?

MÉDECIN GÉNÉRALISTE et MÉDECIN SPÉCIALISTE

▶ Expliquer/rappeler et s'assurer que le patient comprenne

À l'initiation du traitement et à chaque réévaluation annuelle

- I. **Le risque potentiel de troubles neuro-développementaux chez les enfants nés de pères traités par valproate dans les 3 mois avant et/ou au moment de la conception.**
- II. L'absence de données sur ce risque potentiel pour les enfants conçus plus de trois mois après l'arrêt du traitement de valproate (c.-à-d., un délai permettant une nouvelle spermatogenèse sans exposition au valproate).
- III. La **nécessité d'une contraception efficace**, y compris pour la partenaire féminine, pendant l'utilisation du valproate et pendant les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement.
- IV. **L'obligation de ne pas faire de don de sperme** pendant le traitement de valproate et les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement.
- V. La nécessité pour le patient de consulter son médecin, dès qu'il envisage de concevoir un enfant et avant d'arrêter la contraception, afin de **discuter des alternatives thérapeutiques** avant la conception.
- VI. La nécessité pour le patient et sa partenaire féminine de consulter rapidement leur médecin respectif, **en cas de grossesse** conçue sous traitement paternel de valproate ou pendant les trois mois qui ont suivi son arrêt, pour évaluation et conseil.
- VII. La nécessité d'une réévaluation régulière (au moins une fois par an) du traitement et la prise en compte d'options thérapeutiques alternatives.
- VIII. En cas de dispensation du médicament, le médecin doit fournir la carte patient.

▶ Fournir la version actualisée de la Brochure d'information destinée aux patients de sexe masculin aptes à procréer

▶ Pour les médecins spécialistes uniquement : remplir et signer le Formulaire annuel d'accord de soins à l'initiation du traitement et à chaque visite annuelle

2

Quel est votre rôle dans la gestion, le traitement ou la prise en charge des patients de sexe masculin aptes à procréer atteints d'épilepsie ou de trouble bipolaire?

PHARMACIEN

- Discuter de la nécessité d'une contraception efficace.
- S'assurer que le patient a reçu la Brochure d'information destinée aux patients de sexe masculin aptes à procréer.
- Fournir au patient la carte patient chaque fois que le valproate est dispensé et s'assurer que le patient (et/ou représentant légal) en comprend le contenu.
- Informer le patient (et/ou représentant légal) de ne pas arrêter le valproate et de contacter son médecin spécialiste immédiatement en cas de planification d'une grossesse.

RÉFÉRENCES

1. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand J. Psychiatry* 2015, Vol. 49(12) :1-185.
2. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA/679681/2017.
3. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy : congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, numéro 11. Réf. article : CD010224.
4. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, et al. *In utero* drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children A case-control study using the EFEMERIS database. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Oct ;113 :192-7.
5. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after *in utero* exposure to valproic acid? *Pharmacoépidémiol Drug Saf.* 2 010 Aug;19(8) :803-7.
6. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy : a prospective report. *Epilepsia* Octobre 2010 ; 51(10) :2058-65.
7. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed *in utero* to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 ; 96 :643-647.
8. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009 ; 360 (16) :1597-1605.
9. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs *in utero*. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13) :229-236.
10. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW ; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study) : a prospective observational study. *Lancet Neurol.* Mar. 2013 ; 12(3) :244-52.
11. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/hyperactivity disorder in pronce. *JAMA New Open.* 2019 ;2(1) : e186606.
12. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013 ; 309(16) :1696-1703.

NOTES

A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.



NOTES

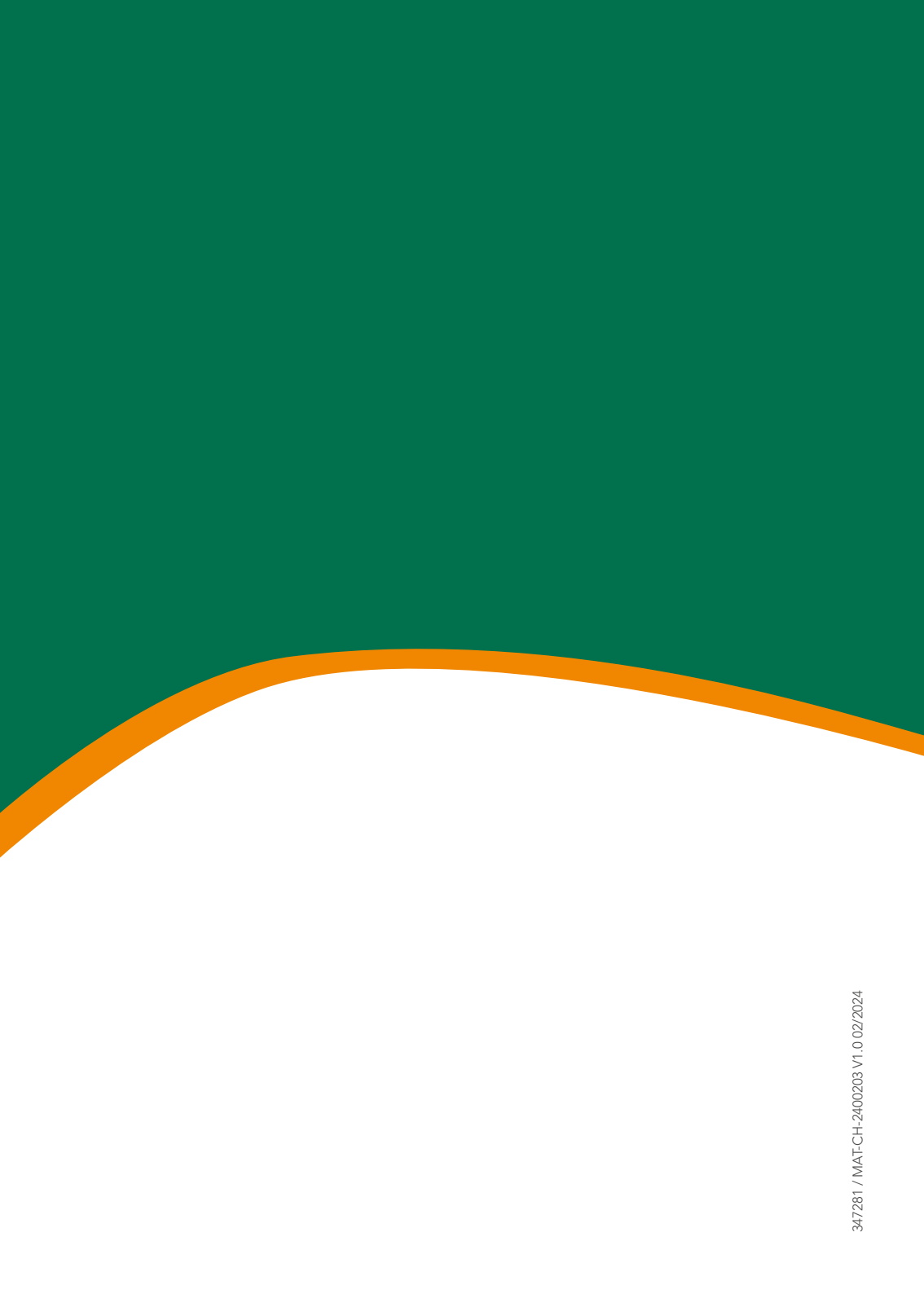
A series of horizontal dotted lines for writing notes, spanning the width of the page.

TB : troubles bipolaires;

PS : professionnels de santé;

TND : Troubles neuro-développementaux;

FAP : femmes en âge de procréer



Formulaire annuel d'accord de soins

Formulaire annuel d'accord de soins destiné aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants et traitées par valproate (Depakine®, Depakine Chrono®, Valproate Chrono Sanofi®, Orfiril®, Valproat Chrono Desitin®, Valproat Sandoz®, Convulex®)

Ce document est diffusé par les entreprises commercialisant des médicaments à base de valproate, en accord avec Swissmedic.

Lisez, complétez et signez ce formulaire lors des consultations chez votre spécialiste: à l'initiation du traitement, lors de la consultation annuelle, et lorsque la patiente envisage une grossesse ou est enceinte.

Ce formulaire devra être remis par le spécialiste aux filles et aux femmes en âge d'avoir de procréer et traitées par valproate pour une épilepsie ou un trouble bipolaire (ou à leur représentant légal).

Le formulaire annuel d'accord de soins se compose en deux parties:

- **Partie A:** à remplir et à signer par le spécialiste
- **Partie B:** à remplir et à signer par la patiente (ou son représentant)

Les parties A et B devront être dûment remplies: c'est-à-dire que toutes les cases devront être cochées, le formulaire devra être signé afin de s'assurer que les risques et les informations relatifs à l'utilisation de valproate pendant la grossesse ont bien été discutés avec la patiente (et/ou son représentant légal) et ont été compris.

Un exemplaire dûment rempli et signé de ce formulaire sera conservé et archivé par le spécialiste (il lui est d'ailleurs conseillé de sauvegarder une version électronique dans le dossier de la patiente).

Une copie remplie et signée de ce formulaire sera également conservée par la patiente (ou son représentant légal).

La dernière version de l'information destinée aux professionnels de santé est consultable sur le site www.swissmedicinfo.ch

Les matériels éducationnels sont disponibles sur le site de Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrique DHPC/HPC) ainsi que sur le site des entreprises.



PARTIE A.
À remplir et à signer par le spécialiste

Nom de la patiente
ou de son représentant légal: _____

Je confirme que la patiente dont le nom figure ci-dessus a besoin de valproate car:

- cette patiente ne répond pas de manière adéquate à d'autres traitements ou
- cette patiente ne tolère pas d'autres traitements

J'ai abordé les informations suivantes avec la patiente ou son représentant légal dont le nom figure ci-dessus:

- Les risques globaux chez les enfants exposés au valproate pendant la grossesse sont les suivants:
 - environ 10 % de risque de malformations congénitales et
 - jusqu'à 30 à 40 % de risque de nombreux types de troubles neuro-développementaux qui peuvent conduire à des troubles importants de l'apprentissage.
- Le valproate ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (sauf dans de rares situations pour les patientes épileptiques qui sont résistantes ou intolérantes à d'autres traitements) et les critères du programme de prévention de la grossesse doivent être remplis.
- La nécessité de réévaluer régulièrement par un médecin spécialiste le traitement par valproate (au moins une fois par an) et la nécessité de le poursuivre.
- La nécessité d'obtenir un résultat négatif au test de grossesse (test de grossesse plasmatique) au début du traitement puis à intervalles réguliers (si la personne est en âge d'avoir des enfants).
- La nécessité d'utiliser au moins une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement par valproate (si la personne est en âge d'avoir des enfants)
- La nécessité de fixer un rendez-vous avec le médecin spécialiste dès qu'elle envisage une grossesse afin de s'assurer de discuter en temps utile du passage à d'autres traitements possibles avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.
- La nécessité de contacter son médecin immédiatement pour vérifier en urgence le traitement en cas de grossesse suspectée ou accidentelle.
- J'ai remis à la patiente ou au représentant légal un exemplaire de la brochure patiente
- En cas de grossesse, je confirme que cette patiente enceinte:
 - a reçu la dose efficace de valproate la plus faible possible pour minimiser les éventuels effets nocifs sur l'enfant à naître
 - est informée des possibilités de conseils et de soutien sur la grossesse et d'une surveillance appropriée de son bébé si elle est enceinte.

Nom du spécialiste

Signature et tampon

Date



PARTIE B.

À remplir et signer par la patiente ou son représentant

J'ai discuté des éléments suivants avec mon médecin spécialiste et j'ai compris les éléments suivants:

- Pourquoi j'ai besoin du valproate plutôt que d'un autre médicament.
- Je dois consulter régulièrement un médecin spécialiste (au moins une fois par an) et vérifier si le traitement par valproate demeure la meilleure option pour moi.
- Les risques chez les enfants dont la mère a pris du valproate pendant la grossesse sont les suivants:
 - environ 10 % de risque de malformations congénitales et
 - jusqu'à 30 à 40 % de risque de nombreux types de troubles neuro-développementaux qui peuvent conduire à des difficultés importantes d'apprentissage
- La raison pour laquelle je dois obtenir un résultat négatif au test de grossesse (test de grossesse plasmatique) au début du traitement et si nécessaire par la suite (si je suis en âge d'avoir des enfants).
- Je dois utiliser au moins une méthode de contraception efficace, sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate (si je suis en âge d'avoir des enfants).
- Nous avons discuté des possibilités de contraception efficace ou nous avons prévu une consultation avec un professionnel spécialisé dans le conseil en matière de contraception efficace.
- La nécessité de réévaluer régulièrement par un médecin spécialiste le traitement par valproate (au moins une fois par an) et la nécessité de le poursuivre.
- La nécessité de consulter mon médecin spécialiste dès que j'envisagerai de débiter une grossesse afin de m'assurer de discuter en temps utile du passage à d'autres traitements possibles avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.
- Je dois demander un rendez-vous **d'urgence** si je pense être enceinte.
- J'ai reçu un exemplaire de la brochure patiente.
- En cas de grossesse, j'ai discuté des éléments suivants avec mon médecin spécialiste et j'ai compris:
 - qu'il existe des possibilités de conseils et de soutien sur la grossesse
 - la nécessité d'assurer une surveillance appropriée de mon bébé si je suis enceinte

Nom de la patiente ou représentant légal:

Signature

Date

Formulaire annuel d'accord de soins

Formulaire annuel d'accord de soins destiné aux patients de sexe masculin aptes à procréer traités par valproate (Depakine[®], Depakine[®] Chrono, Valproate Chrono Sanofi[®], Valproat Chrono Desitin[®], Orfiril[®] long, Orfiril[®], Valproat Sandoz[®], Convulex[®])

Ce document est diffusé par les entreprises commercialisant des médicaments à base de valproate, en accord avec Swissmedic.

Lisez, complétez et signez ce formulaire : à l'initiation du traitement et lors de chaque consultation annuelle chez le médecin spécialiste.

Ceci afin de s'assurer qu'après discussion avec leur médecin spécialiste, les patients de sexe masculin et/ou leur représentant légal ont été informés du risque potentiel et ont compris les mesures de prévention nécessaires lors de l'utilisation du valproate.

Le formulaire annuel d'accord de soins se compose de deux parties :

- Partie A : à compléter et à signer par le médecin spécialiste
- Partie B : à compléter et à signer par le patient (et/ou son représentant)



Partie A :
À compléter et à signer par le médecin spécialiste

Nom du patient
et/ou de son représentant légal : _____

J'ai abordé les informations suivantes avec le patient susnommé (et/ou son représentant légal) :

Le risque potentiel de troubles neuro-développementaux (TND) chez les enfants nés de pères traités par valproate au cours des trois mois avant et/ou pendant la conception.	
<ul style="list-style-type: none"> Une étude observationnelle rétrospective sur dossiers médicaux électroniques menée dans trois pays d'Europe du Nord indique un risque accru de troubles neuro-développementaux (TND) chez les enfants (de 0 à 11 ans) nés de pères traités par valproate au cours des trois mois avant et/ou au moment de la conception, par rapport à ceux nés de pères traités par lamotrigine ou lévétiracétam. Le risque cumulé de TND, ajusté sur les principaux facteurs de confusion et de risque paternels et maternels, était, selon les pays, compris entre 4,0% et 5,6% dans le groupe des pères exposés au valproate, et de 2,3% à 3,2% dans le groupe composite des pères exposés à la lamotrigine ou au lévétiracétam en monothérapie. Le rapport de risque (HR-hazard ratio) ajusté poolé pour les TND dans les trois pays, tous sous-types confondus, obtenu dans la méta-analyse était de 1,50 (IC à 95% : 1,09-2,07). En raison des limites de l'étude, il n'est pas possible de déterminer quels sous-types de TND parmi ceux étudiés (trouble du spectre autistique, déficit intellectuel, troubles de la communication, troubles du déficit de l'attention/hyperactivité, troubles moteurs) contribuent à l'augmentation globale du risque de TND. Le risque pour les enfants nés de pères arrêtant le valproate plus de trois mois avant la conception (c.-à-d. un délai permettant une nouvelle spermatogenèse sans exposition au valproate) n'est pas connu. 	<input type="checkbox"/>
La nécessité d'une réévaluation régulière (au moins une fois par an) du traitement et la prise en compte d'options thérapeutiques alternatives par un médecin spécialiste.	<input type="checkbox"/>
La nécessité d'une contraception efficace, y compris pour la partenaire féminine, pendant le traitement et les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement de valproate.	<input type="checkbox"/>
L'obligation de ne pas faire de don de sperme pendant le traitement et les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement de valproate.	<input type="checkbox"/>
La nécessité pour le patient de consulter son médecin dès qu'il envisage de concevoir un enfant et avant d'arrêter la contraception, afin de discuter des options thérapeutiques alternatives avant la conception.	<input type="checkbox"/>
La nécessité pour le patient et sa partenaire féminine de consulter rapidement leur médecin respectif en cas de grossesse conçue sous traitement paternel de valproate dans les trois mois avant et/ou pendant la conception ou pendant les 3 mois qui ont suivi son arrêt, pour évaluation et conseils.	<input type="checkbox"/>
Que le patient ne doit en aucun cas arrêter son traitement de valproate sans en parler à son médecin, car l'épilepsie ou le trouble bipolaire pourraient s'aggraver.	<input type="checkbox"/>
J'ai remis au patient et/ou à son représentant légal un exemplaire de la Brochure d'information sur le valproate destinée aux patients de sexe masculin aptes à procréer (Octobre 2023, version 1.1).	<input type="checkbox"/>

Nom du médecin spécialiste	Signature et tampon	Date
----------------------------	---------------------	------

Ce formulaire doit être remis par le médecin spécialiste aux patients de sexe masculin aptes à procréer traités par valproate pour une épilepsie ou un trouble bipolaire (et/ou à leur représentant légal).
Les parties A et B devront être dûment complétées : toutes les cases devront être cochées, et le formulaire devra être signé par le médecin spécialiste et le patient (et/ou son représentant légal): ceci afin de s'assurer que le risque est reconnu et que les précautions associées à l'utilisation du valproate ont été comprises.
Un exemplaire de ce formulaire complété et signé sera conservé par le médecin spécialiste dans le dossier médical. Il est conseillé au médecin prescripteur d'enregistrer une version électronique dans le dossier du patient. Une copie de ce formulaire complété et signé sera remise au patient (et/ou son représentant légal).

La dernière version de l'information destinée aux professionnels de santé est consultable sur le site www.swissmedicin.ch.
Les matériels éducationnels sont disponibles sur le site de Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrique DHPC/HPC) ainsi que sur le site des entreprises.

Formulaire annuel d'accord de soins pour les patients de sexe masculin aptes à procréer traités par valproate

(Depakine®, Depakine® Chrono, Valproate Chrono Sanofi®, Valproat Chrono Desitin®, Orfiril long®, Orfiril®, Valproat Sandoz®, Convulex®)

Lisez, complétez et signez ce formulaire : à l'initiation du traitement et lors de chaque consultation annuelle chez votre médecin spécialiste.

Ceci afin de s'assurer que vous et/ou votre représentant légal après discussion avec votre médecin spécialiste avez été informé du risque potentiel et avez compris les mesures de prévention nécessaires lors de l'utilisation de valproate.



Partie B :
À compléter et à signer par le patient (et/ou son représentant légal)

J'ai été informé des points suivants par mon médecin spécialiste et j'ai compris les éléments suivants :

Je dois consulter régulièrement un médecin spécialiste (au moins une fois par an) afin de vérifier si le traitement par valproate reste la meilleure option pour moi.	<input type="checkbox"/>
Il existe un risque potentiel lié à la prise de valproate lors de la conception d'un enfant : <ul style="list-style-type: none"> Une étude suggère que si je prends du valproate dans les trois mois avant et/ou au moment de la conception, mon enfant pourrait présenter un risque plus élevé de troubles neuro-développementaux en comparaison avec les enfants nés de pères ayant utilisé de la lamotrigine ou du lévétiracétam, d'autres médicaments pouvant être utilisés pour traiter ma maladie. Dans cette étude, environ 5 enfants sur 100 ont présenté de tels troubles lorsqu'ils sont nés de pères traités par valproate et environ 3 enfants sur 100 lorsqu'ils sont nés de pères traités par les autres médicaments. Il n'existe pas de données sur ce risque potentiel pour les enfants conçus plus de trois mois après l'arrêt du traitement de valproate (le temps nécessaire à la formation de nouveau sperme). 	<input type="checkbox"/>
Moi et ma partenaire de sexe féminin devons utiliser une contraception efficace pendant que je suis traité par valproate et pendant les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement.	<input type="checkbox"/>
Si j'envisage de concevoir un enfant, je dois consulter mon médecin avant l'arrêt de la contraception, pour discuter des alternatives thérapeutiques.	<input type="checkbox"/>
Je ne dois pas faire de don de sperme pendant le traitement de valproate et pendant les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement.	<input type="checkbox"/>
Moi et ma partenaire féminine devons contacter rapidement nos médecins pour obtenir des conseils au cas où nous aurions conçu un enfant, si j'ai utilisé du valproate dans les trois mois avant et/ou au moment de la conception ou pendant les 3 mois qui ont suivi l'arrêt du traitement.	<input type="checkbox"/>
Je ne dois en aucun cas arrêter mon traitement sans en parler à mon médecin. Si j'arrête mon traitement, mes symptômes peuvent s'aggraver.	<input type="checkbox"/>
J'ai reçu un exemplaire de la Brochure d'information destinée aux patients de sexe masculin aptes à procréer (Octobre 2023, version 1.1)	<input type="checkbox"/>

Nom du patient et/ou du représentant légal	Signature	Date
--	-----------	------

Ce formulaire doit être remis par le médecin spécialiste aux patients de sexe masculin aptes à procréer traités par valproate pour une épilepsie ou un trouble bipolaire (et/ou à leur représentant légal).

Les parties A et B devront être dûment complétées : toutes les cases devront être cochées, et le formulaire devra être signé par le médecin spécialiste et le patient (et/ou son représentant légal), ceci afin de s'assurer que le risque est connu et que les précautions associées à l'utilisation du valproate ont été comprises.

Un exemplaire de ce formulaire complété et signé par le médecin spécialiste et le patient (et/ou son représentant légal), sera conservé par le médecin spécialiste. Une copie sera remise au patient.

Il est conseillé au médecin spécialiste d'enregistrer une version électronique dans le dossier du patient.

Brochure Patiente

Traitement par le valproate

(Depakine[®], Depakine Chrono[®],
Valproate Chrono Sanofi[®], Orfiril[®], Valproat
Chrono Desitin[®], Valproat Sandoz[®], Convulex[®])

Contraception et grossesse: ce que vous devez savoir



Ce document est diffusé par les entreprises commercialisant des médicaments à base de valproate, en accord avec Swissmedic.

Cette brochure patiente vous concerne si vous êtes une fille ou une femme prenant un médicament contenant du valproate ou pour votre représentant.

Il s'agit de mesures de réduction des risques faisant partie du programme de prévention des grossesses pour le valproate visant à réduire le risque d'une exposition au cours de la grossesse par le traitement par valproate.

Cette brochure contient des informations essentielles sur le risque de l'utilisation du valproate pendant la grossesse.

La notice contenue dans la boîte de votre médicament est également consultable sur le site www.swissmedicinfo.ch.

Les matériels éducationnels sont disponibles sur le site de Swissmedic www.swissmedic.ch (rubrique DHPC/HPC) ainsi que sur le site des entreprises.

Cette brochure est destinée aux filles et femmes en âge d'avoir des enfants prenant un médicament contenant du valproate* ou à leur représentant.

Elle contient des informations essentielles sur les risques liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.

- Il est important de la lire si votre médecin a recommandé le valproate comme le traitement le mieux adapté pour vous.
- Le type de risques liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse est le même pour toutes les filles et femmes prenant du valproate.

Lisez cette brochure ainsi que la notice à l'intérieur de la boîte du médicament.

- Il est important que vous lisiez la notice même si vous prenez du valproate depuis un certain temps.
- En effet, elle contient les informations les plus récentes sur votre médicament.

Vous pourriez trouver utile de parler de cette brochure avec votre partenaire, vos amis et votre famille.

- Si vous avez des questions, interrogez votre médecin, ou votre pharmacien.

Veillez conserver cette brochure. Vous pourriez avoir besoin de la relire.

* Dans l'ensemble de la brochure, le valproate désigne le principe actif contenu dans les spécialités suivantes: Depakine®, Depakine Chrono®, Valproate Chrono Sanofi®, Orfiril®, Valproat Chrono Desitin®, Valproat Sandoz®, Convulex®

TABLE DES MATIÈRES

1. Informations essentielles à retenir	4
2. Contraception pour les filles et les femmes en âge de procréer	5
3. Quels sont les risques liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse?	6
4. Malformations congénitales	7
5. Troubles du développement et de l'apprentissage	8
6. Qu'est-ce que cela signifie pour moi?	9
◇ Je débute un traitement par valproate	10
◇ Je prends du valproate et je n'envisage pas de grossesse	12
◇ Je prends du valproate et j'envisage une grossesse	13
◇ Je prends du valproate et je suis enceinte	14

1. INFORMATIONS ESSENTIELLES À RETENIR

- ✓ Le valproate est un médicament efficace pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires.
- ✓ Le valproate ne doit être pris que par les femmes ou les filles en cas d'échecs des autres traitements. En effet le valproate peut avoir des conséquences graves sur l'enfant à naître s'il est pris pendant la grossesse. Quelle que soit votre maladie, ne jamais interrompre la prise de valproate, sauf si votre médecin vous indique expressément de le faire.
- ✓ Vous devez toujours utiliser une contraception efficace lorsque vous prenez du valproate.
 - Utilisez au moins un moyen de contraception sans interruption tout au long du traitement par valproate.
 - N'arrêtez pas votre contraception au cours du traitement.
 - Votre médecin vous recommandera un moyen de contraception efficace pour vous, afin que vous n'ayez pas une grossesse non planifiée.
- ✓ Planifiez un rendez-vous d'urgence avec votre médecin spécialiste si vous pensez être enceinte.
- ✓ Consultez rapidement votre médecin spécialiste si vous envisagez d'avoir un bébé et ne cessez pas d'utiliser une méthode de contraception avant de l'avoir consulté.
- ✓ N'interrompez jamais le traitement par valproate, sauf si votre médecin vous le demande expressément, car votre maladie pourrait s'aggraver.
- ✓ N'oubliez pas de consulter régulièrement votre spécialiste, au moins une fois par an.
- ✓ Pendant cette visite, votre médecin spécialiste et vous-même et/ou votre représentant, discuterez et signerez un Formulaire d'accord de soins afin de s'assurer que vous avez bien conscience des risques liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et que vous les comprenez.
- ✓ Vous devrez présenter ce Formulaire d'accord de soins annuel signé à votre pharmacien accompagné de l'ordonnance lors de chaque délivrance.

2. CONTRACEPTION POUR LES FILLES ET LES FEMMES EN AGE DE PROCREER

Pourquoi ai-je besoin d'utiliser une méthode de contraception?

Vous devez toujours utiliser au moins une méthode de contraception efficace lorsque vous prenez du valproate:

- Utilisez au moins un moyen de contraception sans interruption tout au long du traitement par valproate.
- N'arrêtez pas votre contraception au cours du traitement.

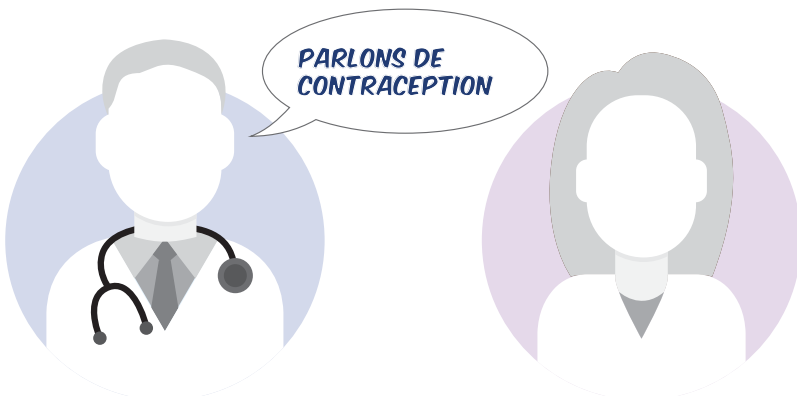
Votre médecin vous recommandera un moyen de contraception efficace pour vous, afin que vous n'ayez pas une grossesse non planifiée.

Quel type de contraception dois-je utiliser?

Vous devez utiliser:

- au moins une méthode de contraception efficace (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant contraceptif)
- ou deux méthodes efficaces qui fonctionnent différemment (par exemple une pilule hormonale et un préservatif).

Veuillez discuter avec votre médecin de la méthode de contraception qui vous convient le mieux. Veuillez consulter votre médecin ou gynécologue/obstétricien pour obtenir des conseils complets.



3. QUELS SONT LES RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DU VALPROATE PENDANT LA GROSSESSE?

Risques pour votre enfant à naître

Si vous prenez du valproate lorsque vous êtes enceinte, le valproate peut avoir des effets graves sur l'enfant à naître.

- Les risques sont plus élevés avec le valproate qu'avec d'autres médicaments contre l'épilepsie ou le trouble bipolaire.
- Les risques existent, même avec de plus petites doses de valproate – plus la dose est élevée, plus le risque est élevé.



Comment cela pourrait-il nuire à mon enfant?

La prise de valproate pendant votre grossesse peut nuire à votre enfant de deux façons:

- Malformations à la naissance de l'enfant.
- Troubles du développement et de l'apprentissage lorsque l'enfant grandit.

4. MALFORMATIONS CONGÉNITALES

La prise de valproate pendant la grossesse peut causer des malformations graves.

Chez les femmes issues de la population générale:

- 2 à 3 bébés sur 100 pourront présenter une malformation.

Chez les femmes prenant du valproate pendant la grossesse:

- Environ 10 bébés sur 100 pourront présenter une malformation.



Quels types de malformations peuvent se produire?

- Spina bifida: lorsque les os de la colonne vertébrale ne se développent pas correctement.
- Malformations du visage et du crâne: notamment bec-de-lièvre et fente palatine. Il s'agit d'un espace anormal au niveau de la lèvre supérieure et/ou des os du visage.
- Malformations des membres, du cœur, des reins, des voies urinaires et des organes génitaux.
- Problèmes d'audition ou une surdité.

5. TROUBLES DU DÉVELOPPEMENT ET DE L'APPRENTISSAGE

La prise de valproate pendant la grossesse pourrait affecter le développement de votre enfant au cours de sa croissance.

Chez les femmes prenant du valproate pendant la grossesse:

- Jusqu'à 30 à 40 enfants sur 100 peuvent présenter des troubles du développement.

Les effets à long terme ne sont pas connus.

Les effets suivants sur le développement pourraient être observés:

- Retard dans l'apprentissage de la marche et de la parole.
- QI inférieur à celui d'autres enfants du même âge.
- Difficultés de langage.
- Troubles de la mémoire.

Les enfants de mères ayant pris du valproate pendant la grossesse sont davantage susceptibles d'être atteints d'autisme ou de troubles du spectre autistique.

Les enfants de mères ayant pris du valproate pendant la grossesse ont un risque accru de développer le trouble du déficit de l'attention et/ou de l'hyperactivité.



6. QU'EST-CE QUE CELA SIGNIFIE POUR MOI?

Veillez choisir et lire les situations qui s'appliquent à vous à partir des situations décrites ci-dessous:

- Je débute un traitement par valproate.
- Je prends du valproate et je n'envisage pas de grossesse.
- Je prends du valproate et j'envisage une grossesse.
- Je prends du valproate et je suis enceinte.

Je débute un traitement par valproate

Votre médecin vous expliquera, ainsi que le cas échéant, à votre représentant, pourquoi il pense que le valproate est le médicament qu'il vous faut et vous informera sur tous les risques connus:

- Si vous êtes **trop jeune pour être en âge de procréer**:
 - Votre médecin ne doit vous traiter par valproate qu'à la seule et unique condition qu'aucun autre traitement n'est possible pour vous.
 - Il est important que vous et vos parents/personnes titulaires de l'autorité parentale, connaissiez les risques du valproate lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse. Ceci afin que vous sachiez quoi faire lorsque vous serez en âge d'avoir des enfants.
 - Vous et vos parents/ personnes titulaires de l'autorité parentale devez contacter le spécialiste dès l'apparition de vos premières règles pendant le traitement par valproate.
- Si vous êtes déjà **en âge de procréer**:
 - Votre médecin ne doit vous traiter par le valproate que si vous n'êtes pas enceinte et que vous utilisez une méthode de contraception efficace.
 - Votre médecin vous demandera d'effectuer un test de grossesse avant de commencer le traitement par valproate, ou par la suite si nécessaire. Cela permet de s'assurer régulièrement que vous n'êtes pas enceinte.
 - Vous devez toujours utiliser au moins une méthode de contraception efficace lorsque vous prenez du valproate:
 - Utilisez au moins un moyen de contraception (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant contraceptif) ou deux méthodes efficaces qui fonctionnent différemment (par exemple une pilule hormonale et un préservatif) sans interruption tout au long du traitement par valproate.
 - N'arrêtez pas votre contraception au cours du traitement.
 - Votre médecin vous recommandera un moyen de contraception efficace pour vous, afin que vous n'ayez pas une grossesse non planifiée.
- Vous devrez réévaluer régulièrement votre traitement avec votre médecin spécialiste (au moins une fois par an).

- Lors de cette visite initiale, vous lirez, remplirez et signerez avec votre médecin spécialiste, et le cas échéant également avec votre représentant un Formulaire annuel d'accord de soins qui permet de s'assurer que vous avez bien conscience de tous les risques liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et que vous les comprenez ; ce formulaire contient également des recommandations visant à vous éviter de débiter une grossesse pendant que vous prenez le valproate.
- Vous devrez présenter ce Formulaire d'accord de soins annuel signé à votre pharmacien accompagné de l'ordonnance lors de chaque délivrance.
- **Si vous envisagez une grossesse**, parlez-en à votre médecin dès que possible
 - N'arrêtez pas de prendre le valproate ou d'utiliser une méthode de contraception efficace avant d'avoir pu en parler avec votre médecin.
 - Vous devez discuter avec votre médecin spécialiste des risques pour la santé de votre bébé tout en contrôlant votre maladie.
 - Vous et votre médecin spécialiste devez vous mettre d'accord sur ce qu'il convient de faire avec votre traitement avant de débiter une grossesse.

Je prends du valproate et je n'envisage pas de grossesse

Vous devez toujours utiliser au moins une méthode de contraception efficace lorsque vous prenez du valproate:

- Utilisez au moins un moyen de contraception (de préférence un dispositif intra-utérin ou un implant contraceptif) ou deux méthodes efficaces qui fonctionnent différemment (par exemple une pilule hormonale et un préservatif) sans interruption tout au long du traitement par valproate.
- N'arrêtez pas votre contraception au cours du traitement.
- Votre médecin vous recommandera un moyen de contraception efficace pour vous, afin que vous n'ayez pas une grossesse non planifiée

Discutez avec votre médecin spécialiste ou généraliste ou votre gynécologue/obstétricien ou un professionnel du planning familial si vous avez besoin de conseils sur une méthode de contraception efficace.

Consultez immédiatement votre médecin spécialiste si vous pensez être enceinte.

N'interrompez jamais le traitement par valproate avant d'en avoir discuté avec votre médecin spécialiste, même si vous avez débuté une grossesse, car cela peut être dangereux pour vous et votre bébé.

Vous devrez réévaluer régulièrement votre traitement avec votre médecin spécialiste (au moins une fois par an).

Lors de la visite annuelle, vous lirez, remplirez et signerez avec votre médecin spécialiste, et le cas échéant également avec votre représentant un Formulaire d'accord de soins qui permet de s'assurer que vous avez bien conscience de tous les risques liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et que vous les comprenez ; ce formulaire contient également des recommandations visant à vous éviter de débuter une grossesse pendant que vous prenez le valproate.

- Vous devrez présenter ce Formulaire d'accord de soins annuel signé à votre pharmacien accompagné de l'ordonnance lors de chaque délivrance.

Je prends du valproate et j'envisage une grossesse

Si vous prévoyez d'avoir un bébé, parlez-en d'abord à votre médecin spécialiste mais:



- **Continuez à prendre le valproate.**
- **Continuez à utiliser une méthode de contraception efficace tant que vous n'avez pas discuté avec votre médecin spécialiste.**

Il est important que vous ne débutiez pas une grossesse tant que vous n'avez pas discuté avec votre médecin spécialiste.

- Votre médecin peut avoir besoin de changer votre médicament longtemps avant que vous ne débutiez une grossesse – ceci afin de s'assurer que votre maladie soit stable.
- Vous devez discuter de ce qui peut être fait pour réduire les risques pour la santé de votre bébé tout en contrôlant votre maladie.
- Interrogez votre médecin sur la prise d'acide folique. Une supplémentation en acide folique est préconisée pour diminuer le risque d'anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida) et de fausse couche précoce inhérent à toute grossesse. Cependant la prévention par l'acide folique des malformations liées au valproate n'est pas prouvée à ce jour.

Vous devrez réévaluer régulièrement votre traitement avec votre médecin spécialiste (au moins une fois par an).

Lors de la visite, vous lirez, remplirez et signerez avec votre médecin spécialiste, et le cas échéant également avec votre représentant, un Formulaire d'accord de soins qui permet de s'assurer que vous avez bien conscience de tous les risques liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et que vous les comprenez; ce formulaire contient également des recommandations concernant la prise de valproate pendant une grossesse.

- Vous devrez présenter ce Formulaire d'accord de soins annuel signé à votre pharmacien accompagné de l'ordonnance lors de chaque délivrance.

Je prends du valproate et je suis enceinte

Si vous pensez que vous êtes enceinte:

N'arrêtez pas de prendre le valproate, en effet, votre épilepsie ou votre trouble bipolaire pourrait s'aggraver.

Consultez en urgence votre médecin spécialiste. Cela permettra de discuter des options qui s'offrent à vous. Votre médecin pourra vous dire que vous devez changer de traitement et vous expliquera comment faire la transition entre le valproate et ce nouveau traitement.

Les bébés de mères prenant du valproate pendant la grossesse présentent un risque plus important:

- De malformations et,
- de troubles du développement et de l'apprentissage.

Cela peut gravement affecter la vie de votre enfant.

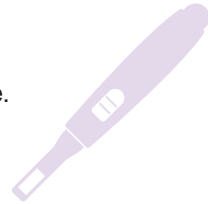
Dans certains cas, il ne sera pas toujours possible de changer de traitement. Veuillez contacter votre médecin spécialiste pour plus d'informations.

Lors de la visite, vous lirez, remplirez et signerez avec votre médecin spécialiste, et le cas échéant également avec votre représentant un Formulaire d'accord de soins qui permet de s'assurer que vous avez bien conscience de tous les risques liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et que vous les comprenez; ce formulaire contient également des recommandations concernant la prise de valproate pendant une grossesse.


- Vous devrez présenter ce Formulaire d'accord de soins annuel signé à votre pharmacien accompagnant de l'ordonnance lors de chaque délivrance.

Vous serez surveillé(e) de très près:

- Ceci afin de s'assurer que votre maladie est contrôlée.
- Et cela permet aussi de vérifier comment votre bébé se développe.







BROCHURE D'INFORMATION SUR LE VALPROATE DESTINÉE AUX PATIENTS DE SEXE MASCULIN APTES À PROCRÉER

Lisez cette
brochure avec la
notice d'information
destinée aux patients pour
obtenir des informations
complètes sur le produit

**Depakine[®], Depakine[®] Chrono, Valproate Chrono Sanofi[®], Orfiril[®],
Orfiril[®]/-long, Valproat Chrono Desitin[®], Valproat Sandoz[®], Convulex[®]**

CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR

Cette brochure contient des informations essentielles sur le risque potentiel lors de la conception d'un enfant si vous êtes traité par valproate. Consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions.

**LA NOTICE CONTENUE DANS LA BOITE DE VOTRE MEDICAMENT EST
EGALEMENT CONSULTABLE SUR LE SITE www.swissmedicinfo.ch.**

**CONSERVEZ CETTE BROCHURE.
VOUS POURRIEZ AVOIR BESOIN DE LA RELIRE.**

1

Quels sont les risques liés à la prise de valproate* lors de la conception d'un enfant ?

Une étude suggère que si vous prenez du valproate dans les trois mois avant et/ou au moment de la conception, votre enfant pourrait présenter un risque plus élevé de troubles neuro-développementaux (troubles du développement mental et/ou physique), en comparaison avec les enfants nés de pères ayant été traités par lamotrigine ou lévétiracétam, d'autres médicaments pouvant être utilisés pour traiter votre maladie.

Dans cette étude, environ 5 enfants sur 100 ont présenté de tels troubles lorsqu'ils sont nés de pères traités par valproate, et environ 3 enfants sur 100 lorsqu'ils sont nés de pères traités par les autres médicaments.

Il n'existe pas de données sur ce risque potentiel pour les enfants conçus plus de 3 mois après l'arrêt du traitement par valproate (le temps nécessaire à la formation de nouveau sperme).

* Valproate également connu sous le nom de Depakine®, Depakine® Chrono, Valproate Chrono Sanofi®, Orfiril®, Orfiril®/-long, Valproat Chrono Desitin®, Valproat Sandoz®, Convulex®.

VEUILLEZ CONSULTER LA NOTICE D'INFORMATION DESTINÉE AUX PATIENTS POUR OBTENIR DES INFORMATIONS PLUS DÉTAILLÉES

2

Qu'est-ce que cela signifie pour moi ?

Votre médecin discutera avec vous (et/ou votre représentant légal) du risque potentiel lors de la conception d'un enfant si vous êtes traité par valproate et des précautions associées à l'utilisation du valproate, notamment :

- De la nécessité d'utiliser une **contraception efficace** pour vous et votre partenaire féminine pendant le traitement et pendant les trois mois qui suivent l'arrêt du valproate.
- De la nécessité de consulter votre médecin dès que vous envisagez de concevoir un enfant et avant d'arrêter la contraception, pour **discuter des alternatives thérapeutiques**.
- **De ne pas faire de don de sperme** pendant le traitement et pendant les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement.
- De la nécessité de **contacter rapidement vos médecins** réciproques, vous et votre partenaire, **en cas de grossesse** conçue alors que vous preniez du valproate ou pendant les 3 mois qui ont suivi son arrêt, pour obtenir des conseils.

Consultez régulièrement (au moins une fois par an) votre médecin spécialiste afin de réévaluer votre traitement de valproate.

N'arrêtez en aucun cas votre traitement sans en parler à votre médecin. L'arrêt de votre traitement vous expose à la réapparition/aggravation de vos symptômes.

Au début du traitement et lors de chaque consultation annuelle, vous et votre médecin lirez et signerez un Formulaire annuel d'accord de soins pour s'assurer que vous avez été informé et avez compris le risque et les précautions associées à l'utilisation du valproate*.



* Valproate également connu sous le nom de Depakine®, Depakine® Chrono, Valproate Chrono Sanofi®, Orfiril®, Orfiril®/-long, Valproat Chrono Desitin®, Valproat Sandoz®, Convulex®.

VEUILLEZ CONSULTER LA NOTICE D'INFORMATION DESTINÉE AUX PATIENTS POUR OBTENIR DES INFORMATIONS PLUS DÉTAILLÉES

CARTE PATIENT VALPROATE

Ce que vous devez retenir et faire

Toutes les jeunes filles et femmes pouvant être enceintes utilisant du valproate:

- La prise de valproate par la mère pendant la grossesse peut sérieusement porter atteinte à l'enfant à naître.
- Assurez-vous de toujours utiliser un moyen de contraception efficace, pendant toute la durée de votre traitement, sans interruption.
- Si vous pensez être enceinte: prenez rendez-vous en urgence avec votre médecin.
- Consultez votre spécialiste au moins une fois par an.

Patients de sexe masculin utilisant du valproate:

- Il existe un risque potentiel de troubles neuro-développementaux (développement moteur et/ou mental) chez les enfants nés de pères traités par valproate dans les 3 mois avant et/ou au moment de la conception.
- Discutez de ce risque potentiel et de la nécessité d'utiliser une contraception efficace avec votre médecin.

CARTE PATIENT VALPROATE

Ce que vous devez retenir et faire

- Le valproate est un médicament efficace pour traiter l'épilepsie et le trouble bipolaire.

A l'attention de toutes les jeunes filles et femmes pouvant être enceintes et des patients de sexe masculin, utilisant du valproate :

- Lisez attentivement la notice avant toute utilisation.
- N'interrompez jamais le valproate sans l'avis de votre médecin car cela pourrait aggraver votre état de santé.
- Si vous prévoyez d'avoir un enfant, n'interrompez pas la prise de valproate et n'arrêtez pas votre contraception de vous-même avant d'en avoir parlé à votre médecin.
- Demandez la brochure patiente ou la brochure d'information destinées aux patients de sexe masculin à votre médecin.

Gardez soigneusement cette carte avec vous.