

Avertissement à lire avant l'utilisation des documents de pharmacovigilance

Dans la mesure du possible, un membre de l'équipe du Centre Régional de Pharmacovigilance de Lyon participe au Groupe Pivot afin de sensibiliser les professionnels aux enjeux de prescription pendant la grossesse et/ou l'allaitement.

Vous trouverez sur ce site les documents de synthèse présentés à cette occasion sur certains médicaments psychotropes.

Veillez noter que ces **fiches de synthèse destinées aux professionnels de santé** contiennent des **informations actualisées à la date figurant sur chaque document.**

Les professionnels de santé qui souhaitent une évaluation actualisée et individuelle pour leur patiente peuvent s'adresser au **Centre Régional de Pharmacovigilance de Lyon** par téléphone, courrier ou fax :

162A, avenue Lacassagne

69424 Lyon Cedex 03

Tél. : 04 72 11 69 97

Fax : 04 72 11 69 85

Les patientes souhaitant une évaluation du risque concernant une éventuelle prise de traitement au cours de la grossesse ou de l'allaitement sont invitées à prendre contact avec leur professionnel de santé (médecin, sage femme, pharmacien). Pour une patiente prenant un traitement psychotrope (antidépresseur ou autre), un avis spécialisé est fortement recommandé avant le début de la grossesse, si possible.

Nous invitons les professionnels de santé à contribuer à enrichir les connaissances sur l'utilisation des médicaments psychotropes pendant la grossesse ou l'allaitement. Pensez à signaler prospectivement les cas de grossesse (dès le début de la grossesse et si possible avant 20 semaines d'aménorrhée) ou d'allaitement au Centre Régional de Pharmacovigilance de Lyon, après accord de votre patiente.

Dr Oguz Omay
Psychiatre
Consultation de Psychiatrie Périnatale
La Teppe
26602 Tain l'Hermitage

Christelle GARAYT, Pharmacien

Centre Régional de Pharmacovigilance de Lyon

Bât. A, 162 Avenue Lacassagne 69424 Lyon Cedex 03 Tél : 04 72 11 69 97 / Fax : 04 72 11 69 85

MEDICAMENTS - GROSSESSE - ALLAITEMENT

DEPAKINE® - DEPAKOTE® - DEPAMIDE® : Acide valproïque**GROSSESSE :**

Depakine® (valproate de sodium ou acide valproïque) est utilisé dans l'épilepsie.
Depakote® (divalproate de sodium) est constitué de valproate de sodium et d'acide valproïque.
Depamide® (valpromide) est métabolisé en acide valproïque.
Depakote® et Depamide® sont utilisés dans les troubles bipolaires.
=> Ces trois médicaments sont donc regroupés sous l'appellation acide valproïque.

ASPECT MALFORMATIF :

- ✓ L'acide valproïque augmente le risque malformatif de base inhérent à toute grossesse : 6 à 15% contre 2 à 3% dans la population générale. Ce risque malformatif est 2 à 4 fois plus important qu'avec les autres antiépileptiques.
- ✓ Cet effet tératogène de l'acide valproïque s'observe quelle que soit l'indication, en tant qu'antiépileptique ou comme thymorégulateur.
- ✓ Les malformations les plus fréquentes avec l'acide valproïque incluent spina bifida, fentes faciales, dysmorphies faciales, craniosténoses, anomalies cardiaques, hypospadias, anomalies des membres (particulièrement aplasie radiale).
- ✓ L'incidence des anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida ... méningomyélocèle) est de 1 à 2% (0.05% dans la population générale).

ASPECT NEUROCOMPORTEMENTAL :

- ✓ Plusieurs études récentes mettent en évidence une diminution du Q.I. verbal chez les enfants de mères traitées (diminution d'une 10^{aine} de points, 20 à 40% ont un QI verbal < 80).
- ✓ Le Q.I. global est soit conservé soit diminué. Chez des mères traitées en monothérapie au cours de leur grossesse, une étude récente indique une diminution de 6 à 9 points du QI chez les enfants âgés de 21 à 45 mois exposés in utero à l'acide valproïque par rapport à ceux exposés à d'autres antiépileptiques (carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne).
- ✓ D'autres études mettent aussi en évidence une augmentation des troubles envahissants du comportement (hyperexcitabilité, manifestations du spectre de l'autisme ...) nécessitant un recours plus fréquent au soutien scolaire ou à la rééducation orthophonique.
- ✓ Ces résultats prennent en compte les principaux facteurs confondants tels que le Q.I. maternel, le niveau socio-économique et d'instruction de la mère, le nombre de crises d'épilepsie pendant la grossesse...

FACTEURS DE RISQUE :

- ✓ Le risque malformatif et le risque neurocomportemental sont **proportionnels à la dose** : Une **dose > à 1000mg/j** constitue un facteur de risque important.
- ✓ L'association à d'autres anticonvulsivants constitue également un facteur de risque.
- ✓ La présence dans la fratrie d'un enfant déjà atteint d'une malformation liée à l'acide valproïque constitue un facteur de risque supplémentaire de récurrence.

Christelle GARAYT, Pharmacien

Centre Régional de Pharmacovigilance de Lyon

Bât. A, 162 Avenue Lacassagne 69424 Lyon Cedex 03 Tél : 04 72 11 69 97 / Fax : 04 72 11 69 85

PERIODE A RISQUE :

- ✓ 4 à 6 SA pour les anomalies de fermeture du tube neural.
- ✓ 4 à 9 SA pour les malformations cardiaques.
- ✓ Toute la grossesse pour les craniosténoses et les troubles neurocomportementaux.

ASPECT NEONATAL :

- ✓ Quelques cas de thrombopénie et de diminution du fibrinogène non liés à un déficit en vitamine K ont été décrits chez les nouveau-nés de mères traitées, ainsi que quelques cas d'hypoglycémie.

EN PRATIQUE :

- ✓ L'acide valproïque **doit être évité** chez la femme en âge de procréer sans contraception efficace ET tout au long de la grossesse. Son utilisation ne doit avoir lieu qu'en cas d'échec des alternatives thérapeutiques.
- ✓ Préférer :
 - Dans l'épilepsie : Lamictal, Trileptal, Keppra, Rivotril ou Urbanyl.
 - Dans les troubles bipolaires : Zyprexa, Risperdal, Lamictal, ou éventuellement Lithium après le 2^{ème} mois de grossesse.

Si la prise d'acide valproïque est indispensable chez une femme en âge de procréer ou pendant la grossesse :

- ✓ La prise d'acide folique diminuerait l'incidence de survenue de spina bifida dans la population générale ou chez les femmes ayant déjà 1 enfant porteur d'une anomalie de fermeture du tube neural.
Bien que l'efficacité de l'acide folique, quelle que soit la dose, ne soit pas démontrée dans la prévention des anomalies de fermeture du tube neural induites par l'acide valproïque chez la femme enceinte épileptique, un traitement préventif sera proposé (4-5mg/j débuté 1 mois avant le désir de grossesse et poursuivi pendant les 3 premiers mois).
- ✓ Un diagnostic anténatal spécifique est à prévoir :
 - Une 1^{ère} échographie vers 12 SA peut être informative,
 - Dosage plasmatique et éventuellement amniotique : alfa-fœtoprotéines et acétylcholinestérases entre 16 et 18 SA,
 - Echographie morphologique soigneuse vers 20 SA (tube neural, crâne, face, cœur, reins, organes génitaux externes, squelette).
- ✓ Les doses journalières sont à répartir sur la journée (afin d'éviter les pics plasmatiques qui seraient plus à risque pour le fœtus) et ne devraient pas dépasser 1000mg/j dans la mesure du possible.
- ✓ Avant l'accouchement, un bilan de coagulation comprenant notamment une numération plaquettaire, un dosage de fibrinogène et un temps de coagulation (temps de céphaline activée : TCA) doit être réalisé chez la mère. Un bilan d'hémostase normal chez la mère ne permet pas d'éliminer des anomalies de l'hémostase chez le nouveau-né.
- ✓ A la naissance, un bilan comprenant au minimum une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation (TCA) devrait être pratiqué chez le nouveau-né.

EN CONCLUSION :

- => Risque tératogène et neurocomportemental fortement augmenté,
- => Doit être évité pendant toute la grossesse,
- => Si exposition pendant la grossesse, prévoir un diagnostic anténatal spécifique.

Christelle GARAYT, Pharmacien

Centre Régional de Pharmacovigilance de Lyon

Bât. A, 162 Avenue Lacassagne 69424 Lyon Cedex 03 Tél : 04 72 11 69 97 / Fax : 04 72 11 69 85

ALLAITEMENT :

- ✓ L'acide valproïque passe peu dans le lait.
- ✓ Un enfant allaité reçoit entre 1.2 et 4.1% de la dose maternelle ajustée au poids.
- ✓ Les effets indésirables hépatiques et hématologiques rencontrés chez les patients traités directement, et chez quelques nourrissons exposés in utero n'ont pas été rapportés chez les nourrissons exposés via l'allaitement, à l'exception d'un cas de thrombopénie qui est controversé.
- ✓ Un sur-risque de diminution du QI verbal ou de retard du développement mental n'a pas été mis en évidence à ce jour chez les enfants exposés à l'acide valproïque via l'allaitement par rapport à ceux exposés uniquement in utero, selon les résultats préliminaires d'une étude récente (Meador K and all. Effects of breastfeeding in women taking antiepileptic drugs on their children's cognitive outcomes. Neurology. 2008; 70: A400-A401) incluant 29 enfants exposés à l'acide valproïque via l'allaitement, et suivis jusqu'à l'âge de 2 ans.

- => A ce jour, un traitement par acide valproïque est compatible avec l'allaitement.
- => Au moindre doute, un dosage plasmatique du valproate, une numération de formule sanguine ou un dosage des enzymes hépatiques peut être réalisé chez le nourrisson.

- ✓ Vous souhaitez contribuer à enrichir les connaissances sur le médicament au cours de la grossesse et de l'allaitement (déclaration de cas),
- ✓ Vous avez une question concernant les médicaments pendant la grossesse ou l'allaitement,

=> Contactez-nous au 04 72 11 69 97

Bibliographie :

- ✓ Lactmed dernière MAJ 10/10/2008
- ✓ Reprotox dernière MAJ 06/2009
- ✓ Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA, Liverpool and Manchester neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. Neurology 71: 1923-1924, N° 23, 2 Déc 2008
- ✓ Rasalam and all. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. Developmental medicine and child neurology 2005, 47: 551-555.
- ✓ Asher Ornoy. Valproic acid in pregnancy : how much are we endangering the embryo and fetus?. Reproductive Toxicology 28 (2009) 1-10.
- ✓ Mervyn J Eadie. Antiepileptic drugs as human teratogens. Expert Opinion. Drug Safety (2008) 7(2) : 195-209.
- ✓ Kimford J. Meador and all. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. The New England Journal of Medicine. 360; 16, 2009.
- ✓ Cynthia L. Harden and all. Management issues for women with epilepsy - Focus on pregnancy (an evidence-based review) : II. Teratogenesis and perinatal outcomes. Epilepsia, 50(5) : 1245-1246, 2009.

Christelle GARAYT, Pharmacien

Centre Régional de Pharmacovigilance de Lyon

Bât. A, 162 Avenue Lacassagne 69424 Lyon Cedex 03 Tél : 04 72 11 69 97 / Fax : 04 72 11 69 85