



PUBLIÉ LE 16/05/2023 - MIS À JOUR LE 03/08/2023

## Evaluation européenne du risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité par valproate dans les mois précédant la conception

**Actualisation du 3/8/2023**

### Information des professionnels de santé et des patients dans l'attente des conclusions sur l'évaluation du risque de troubles neurodéveloppementaux

L'Agence européenne du médicament (EMA) poursuit l'évaluation du risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a pris du valproate ou un de ses dérivés dans les trois mois précédant la conception.

Dans l'attente des conclusions de cette évaluation, nous adressons une [lettre d'information](https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/03/20230803-mailing-fiche-patient-valproate.pdf) (<https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/03/20230803-mailing-fiche-patient-valproate.pdf>) à l'ensemble des professionnels de santé concernés pour les alerter sur ce risque potentiel. [Une fiche d'information pour les patients a aussi été conçue](https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/03/20230803-information-patients-valproate-et-derives.pdf) (<https://ansm.sante.fr/uploads/2023/08/03/20230803-information-patients-valproate-et-derives.pdf>), elle est mise à disposition de chacun sur notre site afin d'être remise aux patients lors de la prescription ou de la délivrance d'une spécialité à base de valproate ou un de ses dérivés.

En parallèle, nous avons demandé aux laboratoires commercialisant ces médicaments qu'ils nous soumettent dès à présent une demande de modification de leurs autorisations de mise sur le marché afin que ce risque potentiel figure dans le résumé des caractéristiques du produit et dans les notices de ces médicaments. Nous leur avons également demandé de nous soumettre des documents complémentaires afin d'informer au mieux les patients et les professionnels de santé sur ce risque et la conduite à tenir afin de le réduire.

Les résultats d'une étude, demandée aux laboratoires pharmaceutiques dans le cadre de la surveillance au niveau européen des médicaments contenant du valproate et ses dérivés, suggèrent une augmentation du risque de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité par valproate dans les trois mois avant la conception. Cette étude présente des limites qui ne permettent pas de tirer de conclusions définitives à ce stade. L'Agence européenne du médicament (EMA) a demandé aux laboratoires des analyses complémentaires pour évaluer la robustesse de ces données.

**Nous souhaitons partager dès à présent ces résultats. S'ils étaient confirmés, ils pourraient conduire à de nouvelles mesures de sécurité.**

En 2018, l'EMA a demandé que les laboratoires pharmaceutiques commercialisant les médicaments contenant du valproate ou un de ses dérivés mènent des études visant à mieux caractériser les risques liés à leur prise. Une de ces études 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, avant la conception.

Cette étude, conduite sur la base de plusieurs registres scandinaves (Norvège, Suède et Danemark) sur une longue période, a comparé les enfants dont le père a été traité au valproate dans les trois mois qui précèdent la conception, par rapport aux enfants dont le père était traité par lamotrigine ou lévétiracétam.

Ces résultats suggèrent une augmentation du risque de troubles neuro-développementaux, comme des troubles du spectre autistique, chez les enfants dont le père a été exposé au valproate. Ce risque varie entre 5,6 % et 6,3 % chez les enfants nés de père exposé au valproate contre 2,5 % et 3,6 % pour les enfants nés de père traité par lamotrigine ou lévétiracétam. Pour rappel, ce risque de troubles neurodéveloppementaux est de l'ordre de 30 à 40 % après une exposition maternelle au valproate.

Les limites de cette étude ne permettent pas à ce stade de conclure sur ce risque. Des données complémentaires ont été demandées aux laboratoires par l'EMA et une évaluation européenne est en cours.

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 du traitement expose les patients épileptiques à la réapparition des crises convulsives.

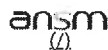


RISQUES MEDICAMENTEUX MÉDICAMENTS PUBLIÉ LE 03/08/2023

### 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

(/informations-de-securite/valproate-et-derives-risque-potential-de-troubles-neurodeveloppementaux-chez-les-enfants-dont-le-pere-a-ete-traite-dans-les-3-mois-qui-precident-la-conception)



## 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.

RISQUES MÉDICAMENTEUX - MÉDICAMENTS - PUBLIÉ LE 03/03/2023

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 avant la conception, comparativement aux pères traités par d'autres antiépileptiques (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, nous souhaitons toutefois 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 potentiel risque de troubles neurodéveloppementaux.
- Informez vos patients de ce risque potentiel.
  - ✓ Pour ceux qui prévoient 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 adaptées.
- Indiquez leur de signaler qu'ils sont sous traitement par valproate ou dérivés en cas de don du sperme.
- Remettez-leur le feuillet d'information lors de la prescription ou de la délivrance d'un médicament à base de valproate ou de ses dérivés.

Des exemplaires papiers de ce feuillet vous seront transmis prochainement. Dans cette attente, nous vous demandons de bien vouloir imprimer ce feuillet disponible sur le site internet de l'ANSM ou inviter le patient à le lire en ligne.



Téléchargez la fiche d'information pour les patients (03/08/2023)  
(/uploads/2023/08/03/20230803-information-patients-valproate-et-derives.pdf)

### Rappel des indications de valproate et dérivés

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'étude

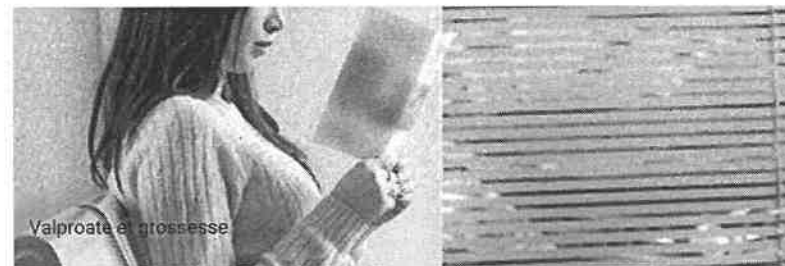
En 2018, à l'issue de la réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de ces médicaments, il a été demandé aux laboratoires pharmaceutiques commercialisant ces médicaments de mener des études visant à mieux caractériser les risques liés à leur prise. Une de ces études (<https://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=104938>) 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, avant la conception.

Cette étude, conduite sur la base de plusieurs registres scandinaves (Norvège, Suède et Danemark) sur une longue période, a comparé les enfants dont le père était traité par valproate dans les trois mois qui précèdent la conception, par rapport aux enfants dont le père était traité par lamotrigine ou lévétiracétam.

### 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 encas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses.

Pour plus d'informations, retrouvez sur notre site le dossier thématique consacré au valproate et dérivés.



Déclarez tout évènement indésirable que vous suspectez être lié à la prise de valproate ou ses dérivés sur [signalement.social-sante.gouv.fr/](https://signalement.social-sante.gouv.fr/) (<https://signalement.social-sante.gouv.fr/>)

Déclarer un effet indésirable (<https://ansm.sante.fr/documents/referenc/declarer-un-effet-indesirable>)



PUBLIÉ LE 16/05/2023 - MIS À JOUR LE 03/08/2023

**Evaluation européenne du risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité par valproate dans les mois précédant la conception**  
SURVEILLANCE PHARMACOVIGILANCE

(/actualites/evaluation-europeenne-du-risque-potentiel-de-troubles-neurodeveloppementaux-chez-les-enfants-dont-le-pere-a-ete-traite-par-valproate-dans-les-mois-precédant-la-conception)