

Fiche mémo

Alternatives à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie

Novembre 2015

Mise à jour décembre 2016

L'acide valproïque ou valproate (Dépakine®, Micropakine®, Dépakote®, Dépamide® et génériques) est le plus tératogène des anticonvulsivants et des thymorégulateurs. Il entraîne également un risque accru de troubles du développement psychomoteur et/ou des troubles du spectre autistique chez les enfants exposés *in utero*.

Compte tenu de ces risques, ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses existantes.

Chez les patientes pour lesquelles ces spécialités sont la seule option thérapeutique (les alternatives médicamenteuses existantes sont inefficaces ou mal tolérées) :

- la prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie et requiert le recueil d'un accord de soins après information de la patiente ;
- le renouvellement peut être effectué par tout médecin dans la limite de un an au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise ;
- le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué régulièrement et au moins une fois par an, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse.

Conduite à tenir chez les patientes déjà traitées par acide valproïque ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie

Chez les patientes envisageant une grossesse ou en cas de grossesse

- Ne pas arrêter brutalement l'acide valproïque, instaurer un nouveau traitement après avis spécialisé en urgence (pyschiatre pour les troubles bipolaires et neurologue pour l'épilepsie) et faire réaliser une visite pré-conceptionnelle ou une consultation de grossesse.
- Si l'acide valproïque ne peut pas être arrêté (absence d'alternative efficace) : informer la patiente sur les risques associés à la grossesse (cf. documents de l'ANSM : brochure d'information, formulaire accord de soins), utiliser la dose minimale efficace et répartir les prises au cours de la journée, instaurer une surveillance prénatale spécialisée (détection des éventuelles malformations) et prévoir un suivi spécifique à long terme de l'enfant après la naissance.
- Les données disponibles ne mettent pas en évidence d'action préventive de l'acide folique sur les malformations liées aux antiépileptiques.

Chez les patientes n'envisageant pas de grossesse

- Ne pas arrêter brutalement l'acide valproïque et instaurer un nouveau traitement après avis spécialisé (pyschiatre pour les troubles bipolaires et neurologue pour l'épilepsie).
- Si l'acide valproïque ne peut pas être arrêté (absence d'alternative efficace) : informer la patiente sur les risques associés à la grossesse (cf. documents de l'ANSM : brochure d'information, formulaire accord de soins) et prescrire une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer.

Prise en charge thérapeutique des filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire

Traitement des épisodes maniaques

- Les alternatives au divalproate de sodium dans le traitement des troubles bipolaires lors des épisodes aigus maniaques ou mixtes, hypomaniaques, sont en première intention :
 - un thymorégulateur (le lithium), qui devra être arrêté en prévision ou en cas de grossesse après avis spécialisé ;
 - les antipsychotiques atypiques (l'olanzapine, la rispéridone, l'aripiprazole, et la quetiapine).
- D'autres traitements peuvent être envisagés en deuxième intention : la carbamazépine (risque tératogène), l'oxcarbazépine (hors AMM), les neuroleptiques conventionnels (hors AMM).

Traitement prophylactique

- Le traitement prophylactique du trouble bipolaire repose en première intention sur un médicament normothymique (ou régulateur de l'humeur) : le lithium, qui devra être arrêté en prévision ou en cas de grossesse.
- D'autres traitements peuvent être utilisés en seconde intention ou à visée adjuvante :
 - la lamotrigine (dans la prévention des épisodes dépressifs chez les patientes présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs) ;
 - l'olanzapine (dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patientes ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par olanzapine) ;
 - l'aripiprazole (dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patientes ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole) ;
 - la carbamazépine (risque tératogène), (dans la prévention des épisodes maniaques ou hypomaniaques dans le cadre des psychoses maniaco-dépressives, dans les formes résistantes ou présentant des contre-indications au lithium).
- Le choix du traitement prophylactique repose sur l'efficacité d'un traitement antérieur observée chez la patiente, les effets indésirables, les comorbidités et les souhaits et l'acceptation de la patiente.

Dès la première consultation

- Informer la patiente sur les risques tératogènes des alternatives (notamment suite à un traitement par lithium ou carbamazépine).
- Mettre en place une contraception.
- Envisager la planification d'une grossesse pour pouvoir anticiper les modifications thérapeutiques éventuelles.

En cas de grossesse (cf. fiches du CRAT)

- Un traitement alternatif au lithium est à instaurer après avis spécialisé (cf. traitements de seconde intention).
- La prise en charge de la grossesse doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire.
- En cas d'exposition à l'acide valproïque :
 - au premier trimestre de la grossesse, la surveillance prénatale sera orientée sur le tube neural, le cœur, la face, le crâne, les reins, les organes génitaux et le squelette ;
 - après le premier trimestre, la surveillance prénatale sera orientée sur le crâne.
- Si le traitement thymorégulateur a été suspendu en raison de la grossesse, il sera rétabli au plus tôt après l'accouchement aux posologies antérieures du fait du risque de décompensation dans le *post-partum*.

Prise en charge thérapeutique des filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant une épilepsie

Épilepsie focale

→ La lamotrigine, la carbamazépine (risque tératogène), le lévétiracetam et l'oxcarbazépine sont recommandés en première intention.

Épilepsie généralisée

→ La lamotrigine est à privilégier. En cas d'intolérance, les autres antiépileptiques peuvent être prescrits en association. Certains de ces médicaments sont des inducteurs enzymatiques pouvant induire une efficacité moins importante des contraceptifs oraux.

Dès la première consultation

- Informer la patiente sur les risques tératogènes (notamment suite à un traitement par carbamazépine ou topiramate), les répercussions neuropsychologiques de l'épilepsie, des crises et des antiépileptiques.
- Mettre en place une contraception.
- Envisager la planification d'une grossesse pour pouvoir anticiper les modifications thérapeutiques éventuelles.
- Éviter au maximum la prescription de valproate de sodium.
- Réaliser éventuellement un dosage de référence avant la grossesse, en cas de traitement par lamotrigine.

En cas de grossesse (cf. fiches du CRAT)

- Essayer de maintenir les doses minimales efficaces de valproate de sodium si ce médicament est la seule option thérapeutique.
- Privilégier les formes à libération prolongée et d'essayer de fractionner les prises dans la journée afin de minimiser les pics de doses.
- Mettre en place un suivi gynéco-obstétrical dès le début de la grossesse afin de dépister au mieux les malformations fœtales (échographie supplémentaire à 18 SA).
- Réaliser la prise en charge de la grossesse par une équipe multidisciplinaire.



Liste des recommandations et documents sources

- Guide médecin ALD n° 23 : Troubles bipolaires. Haute Autorité de Santé - 2009.
- Recommandation de bonne pratique : Prise en charge d'une première crise d'épilepsie de l'adulte. Société française de neurologie - 2014 (recommandation de bonne pratique ayant le label méthodologique de la HAS).
- Fiches du centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) - 2014, 2015.
- NICE Clinical Guideline 185: Bipolar disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary and secondary care. Issued. April 2015.



En savoir plus

- Médicaments contenant du valproate et dérivés. Guide à destination des médecins prescripteurs, ANSM 2015.
- Brochure d'information à l'attention de la patiente et/ou de son représentant concernant les médicaments contenant du valproate et dérivés, ANSM 2015.
- Formulaire d'accord de soins pour le traitement des patientes par valproate, ANSM 2015.

HAS

www.has-sante.fr

5 avenue du Stade de France - 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX
Tél. : +33 (0) 1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0) 1 55 93 74 00