

Pr **ODAN-VALPROIC ACID**

GUIDE À L'INTENTION DES
PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

PROGRAMME DE PRÉVENTION DE LA GROSSESSE PENDANT LE TRAITEMENT PAR LE VALPROATE

Information sur les risques associés à l'utilisation
du valproate chez les filles (de tout âge)
et les femmes aptes à procréer

LISEZ CETTE BROCHURE AVANT DE PRESCRIRE DU VALPROATE À UNE FILLE (PEU IMPORTE SON ÂGE) OU À UNE FEMME APTE À PROCRÉER.

Ce guide fait partie des mesures de réduction des risques prises dans le cadre du Programme de prévention de la grossesse visant à limiter l'exposition au valproate durant la grossesse.

Il contient également de l'information sur la manière de changer le traitement d'une femme enceinte qui prend du valproate.

Il est recommandé d'encourager les femmes qui prennent des médicaments antiépileptiques en général et du valproate en particulier à s'inscrire au North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry.

**IL EST POSSIBLE DE S'INSCRIRE À CE REGISTRE PAR TÉLÉPHONE,
EN COMPOSANT SANS FRAIS LE 1-888-233-2334;
L'INSCRIPTION DOIT IMPÉRATIVEMENT SE FAIRE
PAR LA PATIENTE ELLE-MÊME.**

Les patientes peuvent également trouver de l'information concernant ce registre sur le site Web suivant : www.aedpregnancyregistry.org

BUT DE CE GUIDE

Ce guide à l'intention des professionnels de la santé fait partie du matériel éducatif élaboré dans le cadre du **Programme de prévention de la grossesse pendant le traitement par le valproate**, un programme qui s'adresse à la fois aux professionnels de la santé et aux patientes. Les objectifs de ce programme consistent à fournir de l'information sur les risques tératogènes associés à l'utilisation de valproate durant la grossesse et sur les mesures à prendre pour limiter ces risques, et à vous assurer que vos patientes sont suffisamment informées sur ces risques.

Il fournit des renseignements à jour sur les risques de **malformations congénitales** et de **troubles neurodéveloppementaux** chez les enfants exposés au valproate durant la grossesse.

La nature des risques encourus par les enfants exposés au valproate durant la grossesse est la même, peu importe l'indication liée à la prescription du valproate. Les mesures de réduction des risques décrites dans ce guide s'appliquent donc à l'utilisation du valproate sans égard à l'indication.

Les professionnels de la santé auxquels s'adresse ce guide comprennent, sans s'y limiter, les spécialistes qui prennent en charge l'épilepsie, les médecins de famille, les gynécologues / obstétriciens, les sages-femmes, le personnel infirmier, les pharmaciens et les urgentologues.

Le matériel éducatif sur le valproate conçu spécifiquement à l'intention des filles (de tout âge) et des femmes aptes à procréer qui prennent du valproate comprend ce qui suit :

- Le Guide de la patiente
- Le formulaire annuel de reconnaissance des risques
- La carte de la patiente

Utilisez ce guide
parallèlement au
Guide de la patiente.

TABLE DES MATIÈRES

1. Conditions entourant la prescription de valproate : le Programme de prévention de la grossesse pendant le traitement par le valproate.....	4/5
2. Le traitement par le valproate chez les filles (de tout âge) et les femmes aptes à procréer : mesures à prendre par les professionnels de la santé.....	6/8
• Mesures à prendre par les omnipraticiens / médecins de famille.....	6/7
• Mesures à prendre par les spécialistes prescripteurs.....	7/8
• Mesures à prendre par les pharmaciens.....	8
• Mesures à prendre par les gynécologues / obstétriciens, les sages-femmes et le personnel infirmier.....	8
• Mesures à prendre par les urgentologues.....	8
3. Remplacement ou arrêt du traitement par le valproate.....	9
4. Information sur les malformations congénitales et les troubles du développement.....	10

1. CONDITIONS ENTOURANT LA PRESCRIPTION DE VALPROATE : LE PROGRAMME DE PRÉVENTION DE LA GROSSESSE PENDANT LE TRAITEMENT PAR LE VALPROATE

Le valproate est utilisé pour traiter l'épilepsie. Chez les filles et les femmes aptes à procréer*, le traitement par le valproate doit être instauré et supervisé par un spécialiste qui a l'habitude de prendre en charge l'épilepsie.

Le valproate ne doit être instauré chez les filles et les femmes aptes à procréer que si les autres traitements possibles sont inefficaces ou ne sont pas tolérés.

Le traitement par le valproate ne doit être instauré chez les filles et les femmes aptes à procréer que si les conditions du Programme de prévention de la grossesse pendant le traitement par le valproate sont respectées.

Comment exécuter le programme de prévention de la grossesse pendant le traitement par le valproate?

Spécialistes

- Discutez des risques avec la patiente (ou ses parents / les personnes qui s'occupent ou qui sont responsables d'elle).
- Excluez la grossesse chez les femmes aptes à procréer (en faisant un test de grossesse sanguin) avant la délivrance de la première ordonnance.
- Faites en sorte que les femmes aptes à procréer utilisent une méthode de contraception hautement efficace† avant la délivrance de la première ordonnance.
- Remplissez le formulaire annuel de reconnaissance des risques avec la patiente (ou ses parents / les personnes qui s'occupent ou qui sont responsables d'elle); remettez-lui un exemplaire et envoyez-en un autre à son médecin de famille / omnipraticien.
- Voyez la patiente en urgence (dans les jours qui suivent) si elle devient enceinte ou si elle planifie une grossesse.
- Remettez-lui (ou à ses parents / aux personnes qui s'occupent ou qui sont responsables d'elle) un exemplaire du Guide de la patiente.

Médecins de famille / omnipraticiens

- Assurez-vous que toutes les femmes aptes à procréer utilisent une méthode de contraception hautement efficace de façon continue (envisagez la nécessité de procéder à un test de grossesse si la patiente n'utilise pas une méthode hautement efficace).
- Assurez-vous que toutes les patientes sont en possession d'un exemplaire signé et valide du formulaire annuel de reconnaissance des risques à chaque renouvellement de l'ordonnance.
- Assurez-vous d'adresser la patiente au spécialiste une fois par an, pour une réévaluation.
- Adressez la patiente au spécialiste de façon urgente (dans les jours qui suivent) si elle devient enceinte ou si elle planifie une grossesse.

* Une femme apte à procréer est une femme qui n'est pas ménopausée et qui peut devenir enceinte.

† Au moins une méthode de contraception hautement efficace (de préférence une méthode indépendante de l'utilisatrice, comme un dispositif ou un implant intra-utérin) ou deux méthodes de contraception complémentaires, dont une méthode de barrière, doivent être utilisées. La situation particulière de chaque patiente doit être prise en compte lors du choix de la méthode de contraception, et le choix doit être fait en concertation avec la patiente de manière à garantir son engagement et l'observance de la méthode choisie. Même en cas d'aménorrhée, la patiente doit suivre toutes les recommandations relatives à l'utilisation d'une méthode de contraception hautement efficace.

Comment exécuter le programme de prévention de la grossesse pendant le traitement par le valproate? *(suite)*

Ces conditions s'appliquent également aux femmes qui ne sont pas sexuellement actives, à moins que le médecin prescripteur ait de bonnes raisons de croire qu'il n'y a pas lieu de craindre une grossesse.

La situation particulière de chaque patiente doit être prise en compte et la patiente doit participer à la discussion pour garantir son engagement. Il faut lui expliquer les traitements à sa disposition et s'assurer qu'elle comprend les risques ainsi que les mesures nécessaires pour limiter ces risques.

Une méthode de contraception hautement efficace s'entend au sens de la réglementation comme une méthode indépendante de l'utilisatrice dont le taux d'échec est inférieur à 1 % en cas d'utilisation typique, par exemple les contraceptifs réversibles à longue durée d'action, les dispositifs intra-utérins au cuivre, les dispositifs intra-utérins libérant du lévonorgestrel, les implants contenant uniquement un progestatif et la stérilisation féminine. En ce qui concerne les traitements par injection contenant uniquement de la progestérone, les rapports font état d'un taux d'échec de 6 grossesses pour 100 femmes par an en cas d'utilisation typique et de 0,2 grossesse pour 100 femmes par an en cas d'utilisation parfaite (ces taux seraient attribuables à la nécessité de recevoir une nouvelle injection tous les 3 mois et du manque d'observance à cet égard).

L'utilisation de méthodes dépendantes de l'utilisatrice, comme le condom, la cape cervicale, le diaphragme, la pilule contraceptive combinée, la pilule contraceptive contenant uniquement un progestatif ou encore les méthodes basées sur la connaissance de la fécondité ne sont pas considérées comme hautement efficaces parce que leur utilisation typique comporte un risque d'échec inhérent à l'utilisatrice.

Dans le cas des enfants ou des patientes incapables de prendre une décision éclairée, fournissez l'information et les conseils relatifs aux méthodes de contraception hautement efficaces et à l'utilisation du valproate durant la grossesse aux parents / personnes qui s'occupent de l'enfant ou de la patiente ou qui en sont responsables, et assurez-vous qu'ils les comprennent clairement.

Veillez lire la version la plus récente de la monographie de produit avant de prescrire du valproate.

2. LE TRAITEMENT PAR LE VALPROATE CHEZ LES FILLES (DE TOUT ÂGE) ET LES FEMMES APTES À PROCRÉER : MESURES À PRENDRE PAR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

Mesures à prendre par les omnipraticiens / médecins de famille

1. Patientes existantes

- Recensez toutes vos patientes aptes à procréer qui prennent du valproate.
- Convoquez toutes les femmes susceptibles d'être aptes à procréer et prescrivez-leur une méthode de contraception si elles n'en utilisent pas déjà une.
- Informez-les sur les risques connus et assurez-vous qu'elles comprennent qu'elles ne doivent pas devenir enceintes pendant leur traitement par le valproate.
- Demandez-leur de communiquer immédiatement avec vous si elles pensent avoir un problème de contraception, si elles pensent être enceintes ou si elles planifient une grossesse.
- Adressez-les à leur spécialiste[‡] (à moins qu'elles l'aient rencontré récemment et qu'elles soient inscrites au Programme de prévention de la grossesse pendant le traitement par le valproate).
- Prenez les dispositions nécessaires pour voir chaque femme apte à procréer après son évaluation par un spécialiste et assurez-vous qu'elle est bien inscrite au Programme de prévention de la grossesse pendant le traitement par le valproate. Vous devez plus précisément :
 - vous assurer que la patiente a reçu le Guide de la patiente ainsi qu'un exemplaire du formulaire annuel de reconnaissance des risques signé par le spécialiste;
 - ranger un exemplaire signé du formulaire annuel de reconnaissance des risques dans le dossier médical de la patiente;
 - vous assurer que la patiente utilise une méthode de contraception et qu'elle comprend la nécessité de l'utiliser de façon continue tout au long de son traitement et de se prêter à un test de grossesse si nécessaire, par exemple s'il y a des raisons de croire que la méthode de contraception n'a pas été observée ou est inefficace.
- Rappelez à la patiente qu'elle devra voir son spécialiste au moins une fois par an pendant son traitement par le valproate et, s'il y a lieu, prenez rendez-vous pour elle.
- Prenez toutes les mesures possibles pour faire changer de traitement les filles qui prennent du valproate avant qu'elles atteignent l'âge adulte.
- Il est important de communiquer avec le spécialiste des filles qui prennent du valproate et qui ont leurs règles pour la première fois pour envisager les autres traitements possibles. Assurez-vous que les parents / personnes qui s'occupent ou qui sont responsables de la patiente comprennent l'importance de communiquer avec le spécialiste dès que celle-ci a ses premières règles.

2. Nouvelles patientes – femmes aptes à procréer

- Adressez la patiente vers un spécialiste pertinent[§] qui posera le diagnostic et instaurera un traitement, s'il y a lieu.
- Prenez les dispositions nécessaires pour voir chaque femme apte à procréer après son évaluation par un spécialiste, et si celui-ci lui a prescrit du valproate, assurez-vous de son inscription au Programme de prévention de la grossesse pendant le traitement par le valproate.
 - Assurez-vous que la patiente a reçu le Guide de la patiente ainsi qu'un exemplaire du formulaire annuel de reconnaissance des risques signé par le spécialiste.
 - Rangez un exemplaire signé du formulaire annuel de reconnaissance des risques dans le dossier médical de la patiente.
 - Assurez-vous que la patiente utilise une méthode de contraception et qu'elle comprend la nécessité de l'utiliser de façon continue tout au long de son traitement et de se prêter à un test de grossesse si nécessaire, par exemple s'il y a des raisons de croire que la méthode de contraception n'a pas été observée ou est inefficace.
- Rappelez à la patiente qu'elle devra voir son spécialiste au moins une fois par an pendant son traitement par le valproate et, s'il y a lieu, prenez rendez-vous pour elle.
- Demandez à la patiente de communiquer immédiatement avec vous si elle pense avoir un problème de contraception ou si elle pense être enceinte.

Le valproate ne doit pas être utilisé chez les femmes aptes à procréer à moins que les conditions du Programme de prévention de la grossesse pendant le traitement par le valproate soient respectées.

^{‡ §}Le spécialiste prescripteur est un neurologue qui prend régulièrement en charge des cas complexes d'épilepsie.

Mesures à prendre par les omnipraticiens / médecins de famille *(suite)*

3. Femmes aptes à procréer qui planifient une grossesse

- Demandez à la patiente de ne pas arrêter la contraception ni le traitement par le valproate avant que son spécialiste lui dise de le faire.
- Adressez-la au spécialiste qui prend en charge sa maladie.

4. Patientes faisant face à une grossesse non planifiée

- Demandez à la patiente de ne pas arrêter le traitement par le valproate.
- Adressez-la à son spécialiste et demandez-lui de le voir d'urgence (dans les jours qui suivent).

Mesures à prendre par les spécialistes prescripteurs

1. Patientes existantes

- Recensez vos patientes aptes à procréer.
- Poursuivez le traitement par le valproate uniquement si les autres traitements possibles sont inefficaces ou ne sont pas tolérés, et si un test de grossesse négatif confirme l'absence de grossesse.
- Discutez avec la patiente de la nécessité de s'inscrire au Programme de prévention de la grossesse pendant le traitement par le valproate si elle continue de prendre ce médicament :
 - Assurez-vous qu'elle comprend les risques pour l'enfant à naître associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et remettez-lui le Guide de la patiente.
 - Assurez-vous qu'elle comprend la nécessité d'utiliser une méthode de contraception de façon continue tout au long de son traitement et de se prêter à un test de grossesse si nécessaire, par exemple s'il y a des raisons de croire que la méthode de contraception n'est pas observée ou est inefficace.
 - Remplissez et signez le formulaire annuel de reconnaissance des risques (au moment de l'instauration du traitement et à chaque visite annuelle); remettez-en un exemplaire à la patiente et envoyez-en un autre à son médecin de famille / omnipraticien.
 - Aiguillez la patiente vers des services de contraception au besoin.
 - Assurez-vous d'inviter toutes les femmes inscrites au Programme de prévention de la grossesse pendant le traitement par le valproate à effectuer une visite de réévaluation annuelle.

Le valproate ne doit pas être utilisé chez les femmes aptes à procréer à moins que les conditions du Programme de prévention de la grossesse pendant le traitement par le valproate soient respectées.

Nouvelles patientes – femmes aptes à procréer

- Instaurez le traitement par le valproate uniquement si les autres traitements possibles sont inefficaces ou ne sont pas tolérés, et si un test de grossesse négatif confirme l'absence de grossesse.
- Évaluez le potentiel de grossesse de la patiente et, au besoin, discutez avec elle de la nécessité de s'inscrire au Programme de prévention de la grossesse pendant le traitement par le valproate si elle doit prendre ce traitement :
 - Assurez-vous qu'elle comprend les risques pour l'enfant à naître associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et remettez-lui le Guide de la patiente.
 - Assurez-vous qu'elle comprend la nécessité d'utiliser une méthode de contraception de façon continue tout au long de son traitement et de se prêter à un test de grossesse si nécessaire, par exemple s'il y a des raisons de croire que la méthode de contraception n'est pas observée ou est inefficace.
 - Remplissez et signez le formulaire annuel de reconnaissance des risques (à chaque visite annuelle); remettez-en un exemplaire à la patiente et envoyez-en un autre à son médecin de famille / omnipraticien.
 - Aiguillez la patiente vers des services de contraception au besoin.
 - Assurez-vous d'inviter toutes les femmes inscrites au Programme de prévention de la grossesse pendant le traitement par le valproate à effectuer une visite de réévaluation annuelle.

Mesures à prendre par les spécialistes prescripteurs *(suite)*

3. Femmes aptes à procréer qui planifient une grossesse

- Assurez-vous que la patiente comprend les risques associés au valproate durant la grossesse.
- Remplacez le valproate par un autre traitement.
- Demandez à la patiente de ne pas arrêter la contraception avant d'avoir changé de médicament et de ne plus prendre de valproate.
- Si la patiente ne peut pas changer de traitement, aiguillez-la vers des services de conseils sur les risques.

4. Patientes faisant face à une grossesse non planifiée

- Les femmes faisant face à une grossesse non planifiée doivent changer de traitement.
- Les femmes épileptiques qui doivent poursuivre leur traitement durant la grossesse (c'est-à-dire lorsque le passage à un autre traitement est impossible) doivent être aiguillées vers les services de surveillance adéquats.

Mesures à prendre par les pharmaciens

- Délivrez le valproate dans son emballage d'origine. Dans les situations où un reconditionnement est inévitable, fournissez toujours un exemplaire de la notice d'emballage et ajoutez un autocollant de mise en garde sur la boîte. Des exemplaires de ces documents sont accessibles au téléchargement depuis odanlab.com.
- Assurez-vous de remettre la carte de la patiente chaque fois que vous délivrez du valproate.
- Rappelez aux patientes les risques liés à la grossesse et la nécessité d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace.
- Rappelez aux patientes la nécessité d'effectuer une visite de réévaluation annuelle chez leur spécialiste.
- Vérifiez si les patientes ont reçu le Guide de la patiente.
- Si une femme apte à procréer vous dit qu'elle n'utilise pas de méthode de contraception hautement efficace, invitez-la à consulter son médecin de famille / omnipraticien (communiquez avec le médecin de famille / omnipraticien au besoin).

Mesures à prendre par les gynécologues / obstétriciens, les sages-femmes et le personnel infirmier

- Offrez des conseils sur les méthodes de contraception et la planification de la grossesse.
- Fournissez de l'information sur les risques associés à l'utilisation du valproate durant la grossesse.
- Lorsqu'une patiente et son (sa) partenaire vous consultent au sujet de la grossesse, aiguillez-les vers leur médecin prescripteur et un spécialiste de la médecine prénatale pour se prêter à une évaluation et recevoir des conseils sur la grossesse pendant le traitement par le valproate.

Mesures à prendre par les urgentologues

- Assurez-vous que toute femme apte à procréer qui prend du valproate est orientée vers son spécialiste pour se soumettre à une évaluation.
- Si la patiente est enceinte, assurez-vous qu'elle soit vue en urgence (dans les jours qui suivent).

3. REMPLACEMENT OU ARRÊT DU TRAITEMENT PAR LE VALPROATE

En raison du fort potentiel tératogène associé au valproate et du risque de troubles du développement chez les nourrissons qui y ont été exposés *in utero*, le valproate ne doit pas être utilisé chez les femmes aptes à procréer, sauf si les autres traitements possibles sont inefficaces ou ne sont pas tolérés.

Le valproate ne doit pas être administré aux fillettes, aux adolescentes, aux femmes aptes à procréer, ni aux femmes enceintes, sauf si les conditions du Programme de prévention de la grossesse pendant le traitement par le valproate sont respectées (voir la section 1 de ce guide).

Si une femme planifie une grossesse, un spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie doit réévaluer le traitement par le valproate et envisager les autres traitements possibles. Il faut prendre toutes les mesures possibles pour faire passer la patiente à un autre traitement approprié avant la conception et l'arrêt de la contraception.

Si une femme devient enceinte pendant le traitement par le valproate, elle doit immédiatement consulter un spécialiste pour envisager les autres traitements possibles.

Considérations générales pour les patientes épileptiques

Considérations générales pour les patientes épileptiques présentées par le Groupe de travail de la Commission des affaires européennes de la Ligue internationale contre l'épilepsie (Task Force of Commission of European Affairs of International League Against Epilepsy, CEA-ILAE) et l'Académie européenne de neurologie (European Academy of Neurology, EAN)¹ :

- « L'arrêt d'un médicament est généralement effectué progressivement, sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois, de façon à pouvoir déterminer la dose minimale requise si une crise convulsive survient pendant l'arrêt du médicament. »
- « Le remplacement du valproate par un autre traitement prend généralement au moins 2 à 3 mois. Le nouveau médicament est habituellement introduit graduellement, parallèlement à la prise de valproate. Le temps nécessaire pour atteindre une dose potentiellement efficace du nouveau traitement peut aller jusqu'à 6 semaines; le traitement par le valproate peut ensuite être arrêté graduellement. »

Si, dans des circonstances exceptionnelles et après avoir soigneusement évalué les autres traitements possibles, une femme enceinte doit recevoir du valproate pour prendre en charge son épilepsie malgré les risques connus du valproate pendant la grossesse :

- Il n'existe aucun seuil posologique jugé sans risque. Cependant, le risque de malformations congénitales et de troubles du développement est plus élevé avec les doses plus fortes.
- Utilisez la dose efficace la plus faible et fractionnez la dose quotidienne en plusieurs petites doses à prendre tout au long de la journée.
- L'utilisation d'une préparation à libération prolongée peut être préférable aux autres préparations afin d'éviter les pics de concentration plasmatique de valproate.
- Toutes les patientes exposées au valproate durant la grossesse et leur partenaire doivent être orientés vers un spécialiste expérimenté en médecine périnatale.

4. INFORMATION SUR LES MALFORMATIONS CONGÉNITALES ET LES TROUBLES DU DÉVELOPPEMENT

Le valproate contient de l'acide valproïque, un ingrédient actif aux effets tératogènes connus, qui peut entraîner des malformations congénitales.

1. Malformations congénitales

Les données d'une méta-analyse (incluant des registres et des études de cohortes) montrent que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse est de 10,73 % (intervalle de confiance de 95 % : 8,16 à 13,29 %). Ce risque de malformations majeures est plus élevé que dans la population générale, dont le risque se situe aux alentours de 2 à 3 %². Les données disponibles montrent que le risque est dépendant de la dose. Le risque est plus élevé avec les fortes doses (supérieures à 1 g par jour). Aucune dose seuil en deçà de laquelle ce risque n'existe pas n'a pu être établie à l'aide des données disponibles.

Les types de malformations les plus souvent observés sont les anomalies du tube neural, les dysmorphies faciales, les fentes labiales et palatines, les craniosténoses, les malformations cardiaques, rénales et urogénitales, les malformations des membres (dont l'aplasie bilatérale du radius) et diverses anomalies touchant différents appareils et systèmes de l'organisme.

Une supplémentation en acide folique peut diminuer le risque général d'anomalies du tube neural, mais des données indiquent qu'elle ne permet pas de réduire le risque d'anomalies congénitales associées à l'exposition *in utero* au valproate.

2. Troubles du développement

L'exposition *in utero* au valproate peut avoir des effets indésirables sur le développement physique et mental des enfants exposés. Ce risque semble être dépendant de la dose, mais aucune dose seuil en deçà de laquelle ce risque n'existe pas n'a pu être établie à l'aide des données disponibles. La période à risque exacte durant la gestation n'est pas connue avec certitude, si bien que la possibilité d'un risque, peu importe le moment auquel l'exposition a lieu durant la grossesse, ne peut être exclue.

Les études^(3,4,5,6) menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés *in utero* au valproate montrent que jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux peuvent présenter des retards de développement durant la petite enfance, notamment des retards dans l'acquisition de la parole et de la marche, un amoindrissement des capacités intellectuelles et des capacités verbales (parole et compréhension), ainsi que des problèmes de mémoire.

Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (âgés de 6 ans) exposés *in utero* au valproate était en moyenne 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres médicaments antiépileptiques⁷. Bien que le rôle des facteurs confondants ne puisse être exclu, il est prouvé que cette diminution de QI observée chez les enfants exposés *in utero* au valproate est indépendante du QI maternel.

Les données sur l'évolution de ces problèmes à long terme sont limitées.

Les données disponibles montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate courent un plus grand risque de présenter un trouble du spectre de l'autisme (risque environ 3 fois plus grand) et d'autisme infantile (risque environ 5 fois plus grand), comparativement aux populations témoins⁸.

Des données limitées indiquent que les enfants exposés *in utero* au valproate sont plus susceptibles de présenter des symptômes du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH)⁹.

POUR OBTENIR D'AUTRES EXEMPLAIRES DE CETTE BROCHURE D'INFORMATION, DU GUIDE DE LA PATIENTE ET DE LA CARTE DE LA PATIENTE, VEUILLEZ VISITER www.odanlab.com

Pour signaler des effets indésirables liés à ODAN-VALPROIC ACID ou une grossesse pendant le traitement par ODAN-VALPROIC ACID

À LABORATOIRES ODAN :

odan-drugsafety@innomar-strategies.com | 1-888-666-6326

À SANTÉ CANADA :

<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>

Références :

1. Tomson T, Marson A, Boon P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015;1-14. Accessible au : <https://doi.org/10.1111/epi.13021>.
2. Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;11(11):CD010224.
3. Bromley RL, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* Octobre 2010;51(10):2058-2065.
4. Cummings C, et al. Neurodevelopment of children exposed *in utero* to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647.
5. Meador K, et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360(16):1597-1605.
6. Thomas SV, et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs *in utero*. *Epilepsy and Behaviour* 2008;(13):229-236.
7. Meador KJ, et al. NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12(3):244–252.
8. Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013;309(16):1696–1703.
9. Cohen MJ et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive and emotional/behavioural functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav*. 2011; 22(2):240–246.