

Information transmise sous l'autorité de la Direction de la Santé

Diegem, le 6 février 2024

Communication directe aux professionnels de la santé

Médicaments contenant du valproate : nouvelles mesures concernant le risque potentiel de troubles neurologiques du développement chez les enfants nés de pères traités par valproate dans les 3 mois précédant la conception

Cher professionnel de la santé,

Ce courrier vous est adressé, en accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA : European Medicines Agency), et la Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments (DPM), pour vous informer de ce qui suit.

Résumé

- Une étude observationnelle rétrospective menée dans 3 pays nordiques suggère un risque accru de troubles neurologiques du développement (TND) chez les enfants (âgés de 0 à 11 ans) nés d'hommes traités par valproate en monothérapie dans les 3 mois précédant la conception, par rapport à ceux nés d'hommes traités par lamotrigine ou lévétiracétam en monothérapie. En raison des limitations de l'étude, ce risque, bien que possible, n'est pas confirmé.

Nouvelles mesures relatives à l'utilisation du valproate chez les patients de sexe masculin

- Chez les patients de sexe masculin, il est recommandé que le valproate soit instauré et supervisé par un spécialiste expérimenté dans le traitement de l'épilepsie ou du trouble bipolaire.
- Les prescripteurs doivent informer les patients de sexe masculin du risque potentiel et discuter avec eux de la nécessité d'envisager une contraception efficace, y compris pour leur partenaire de sexe féminin, pendant l'utilisation du valproate et pendant 3 mois après l'arrêt du traitement.
- Le traitement par valproate chez les patients de sexe masculin doit être régulièrement réévalué par les prescripteurs afin de déterminer si le valproate reste le traitement le plus approprié pour le patient.
- Pour les patients de sexe masculin qui prévoient de concevoir un enfant, des alternatives thérapeutiques appropriées doivent être envisagées et discutées avec le patient. Les circonstances individuelles doivent être évaluées pour chaque patient. Il est recommandé de demander l'avis d'un spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie ou la bipolarité, le cas échéant.
- Les patients de sexe masculin doivent être informés qu'ils ne peuvent pas faire de don de sperme pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après l'interruption du traitement.
- Un guide du patient doit être fourni aux patients de sexe masculin.

Informations générales sur la problématique de sécurité

Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) de l'EMA a évalué les données d'une étude (EUPAS34201) qui avait été imposée aux firmes pharmaceutiques commercialisant des produits à base de valproate suite à une précédente réévaluation à l'échelle de l'Union Européenne de l'utilisation du valproate pendant la grossesse. Le principal objectif était d'étudier le risque de TND chez les enfants nés de pères traités par valproate en monothérapie au cours des 3 mois précédant la conception, par rapport au risque de TND chez les enfants nés de pères traités par la lamotrigine ou le lévétiracétam en monothérapie pendant la même période. Cette étude observationnelle rétrospective a été menée en exploitant les données provenant de plusieurs bases de données de registres au Danemark, en Suède et en Norvège. Le critère d'évaluation principal d'intérêt était les TND (critère d'évaluation composite incluant les troubles du spectre autistique, le handicap intellectuel, les troubles de la communication, les troubles du déficit de l'attention/hyperactivité, les perturbations des mouvements) chez la progéniture jusqu'à l'âge de 11 ans. La durée moyenne de suivi des enfants du groupe valproate était comprise entre 5,0 et 9,2 ans, contre 4,8 à 6,6 ans pour les enfants du groupe lamotrigine/levétiracétam.

- La méta-analyse des données des 3 pays a entraîné un rapport de risque (Hazard ratio - HR) ajusté groupé de 1,50 (IC à 95 % : 1,09-2,07) pour les TND chez les enfants de pères traités par valproate en monothérapie dans les 3 mois précédant la conception, par rapport au groupe composite lamotrigine/levétiracétam en monothérapie.
- Le risque cumulé ajusté de TND variait de 4,0 % à 5,6 % dans le groupe valproate en monothérapie, contre 2,3 % à 3,2 % dans le groupe composite lamotrigine/levétiracétam en monothérapie.

L'étude n'était pas d'une taille suffisante pour étudier les associations avec des sous-types spécifiques de TND. En raison des limitations de l'étude, y compris un biais potentiel de confusion liée à l'indication et des différences de temps de suivi entre les groupes d'exposition, le risque de TND chez les enfants de pères ayant pris du valproate dans les 3 mois précédant la conception est considéré comme un risque potentiel, et une association causale avec le valproate n'est pas confirmée.

L'étude n'a pas évalué le risque de TND chez les enfants nés d'hommes ayant interrompu le traitement par valproate pendant plus de 3 mois avant la conception (c.-à-d., une période permettant une nouvelle spermatogenèse sans exposition au valproate).

Le risque potentiel observé de TND après une exposition paternelle dans les 3 mois précédant la conception est d'une ampleur inférieure au risque connu de TND après une exposition maternelle durant la grossesse. Lorsque le valproate est administré en monothérapie aux femmes, des études menées sur des enfants d'âge préscolaire exposés in utero au valproate montrent que jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux présentent des retards dans leur développement précoce, comme le fait de parler et de marcher plus tard, des capacités intellectuelles moindres, de faibles aptitudes linguistiques (dans la parole et la compréhension) et des problèmes de mémoire.

Sur la base des données disponibles, de nouvelles mesures ont été adoptées concernant l'utilisation du valproate chez les hommes, comme spécifié dans le « résumé » ci-dessus. Les résumés des caractéristiques du produit (RCP) et notices de tous les médicaments contenant du valproate sont en cours de mise à jour afin d'informer les professionnels de la santé et les patients du risque potentiel de TND chez les enfants de pères traités par valproate et pour fournir des conseils concernant l'utilisation du valproate

chez les hommes. De plus, du matériel éducationnel sera mis à la disposition des professionnels de la santé et des patients de sexe masculin. Ceux-ci comprennent :

- Un guide mis à jour pour les professionnels de la santé, avec une section dédiée à l'utilisation du valproate chez les patients de sexe masculin ;
- Un nouveau guide pour le patient destiné aux hommes, qui doit être fourni aux patients de sexe masculin utilisant du valproate ;
- Une mise à jour de la carte patient existante pour y inclure les informations pour les patients de sexe masculin, qui sera incluse dans l'emballage du produit ou jointe à l'emballage extérieur, afin qu'elle soit fournie au patient en pharmacie, chaque fois que le médicament est dispensé.

Notification des effets indésirables

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation des médicaments contenant du valproate au :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

Les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation des médicaments contenant du valproate peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance des titulaires d'autorisation de mise sur le marché concernés dont les coordonnées sont reprises ci-après.

Sanofi Belgium

☎: +32 2 710 54 00

e-mail: pharmacovigilance.belgium@sanofi.com

EG (Eurogenerics) NV/SA

☎: +32 2 479 78 78

e-mail: PhVig@eg.be

Les médicaments contenant du valproate font l'objet d'une surveillance supplémentaire.

Au nom des titulaires des autorisations de mise sur le marché concernés,



Samuel Wolfs, Country Safety Head
Sanofi Belgium & Luxembourg



Koen Vranckx, Responsible Person for Information
Sanofi Belgium & Luxembourg

Demande d'informations complémentaires

Si vous avez des questions ou si vous souhaitez recevoir des informations complémentaires, vous pouvez contacter le service d'information médicale des firmes pharmaceutiques responsables.

Information transmise sous l'autorité de la Direction de la Santé en collaboration avec les titulaires d'autorisation de mise sur le marché.

Ci-dessous, vous trouverez les coordonnées complètes de chaque titulaire d'autorisation de mise sur le marché concerné par la présente communication, suivie de la liste de ses produits :

Sanofi Belgium

Leonardo Da Vincilaan 19

B-1831 Diegem

☎: +32 2 710 54 00

e-mail: medical_info.belgium@sanofi.com

- Depakine 300 mg/5 ml, sirop
- Depakine 300 mg/ml, solution buvable
- Depakine Chrono 300 mg, comprimés à libération prolongée
- Depakine Chrono 500 mg, comprimés à libération prolongée
- Depakine Enteric 300 mg, comprimés gastro-résistants
- Depakine Enteric 500 mg, comprimés gastro-résistants
- Depakine IV 400 mg/4 ml, poudre et solvant pour solution injectable

EG (Eurogenerics) NV/SA

Heizel Esplanade Heysel b 22

B-1020 Bruxelles

☎: +32 2 479 78 78

e-mail: PhVig@eg.be

- Valproate Retard EG 300 mg comprimés à libération prolongée
- Valproate Retard EG 500 mg comprimés à libération prolongée