

SANTÉ

SANTÉ PUBLIQUE

Protection sanitaire, maladies, toxicomanie, épidémiologie, vaccination, hygiène

MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES
ET DE LA SANTÉ

MINISTÈRE DU TRAVAIL, DE L'EMPLOI,
DE LA FORMATION PROFESSIONNELLE
ET DU DIALOGUE SOCIAL

MINISTÈRE DES FAMILLES, DE L'ENFANCE
ET DES DROITS DES FEMMES

MINISTÈRE DE LA VILLE,
DE LA JEUNESSE ET DES SPORTS

Direction générale de la santé

Sous-direction politique des produits de santé
et de la qualité des pratiques et des soins

Bureau du médicament (PP2)

Direction générale de l'offre de soins

Sous-direction du pilotage de la performance
des offreurs de soins

Bureau qualité et sécurité des soins (PF2)

Note d'information n° DGS/PP2/DGOS/PF2/2017/29 du 27 janvier 2017 relative aux règles de prescription et de délivrance des médicaments contenant de l'acide valproïque et ses dérivés

NOR : AFSP1702715N

Date d'application : immédiate.

Inscrit pour information à l'ordre du jour de la CNP du 20 janvier 2017. – N° 10.

Catégorie : directives adressées par le ministre aux services chargés de leur application.

Résumé : les enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque (et ses dérivés) ont environ 10 % de risque de malformations congénitales et 30 à 40 % de risque de troubles neurodéveloppementaux.

Une restriction de la prescription chez les patientes a donc été décidée au niveau européen et s'applique en France.

La présente note a pour objet de rappeler les conditions de prescription et de délivrance nationales (CPD) des spécialités à base d'acide valproïque et ses dérivés que les prescripteurs et dispensateurs doivent respecter en cas de prescription chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes concernées par ces traitements.

Ces CPD ont été mises en œuvre par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en mai 2015. En 2016, elles restent insuffisamment appliquées sur le territoire national par les professionnels de santé.

Il est urgent que les professionnels de santé respectent ces CPD.

Mots clés : conditions de prescription et de délivrance – acide valproïque et ses dérivés – valproate de sodium – valpromide – risque malformations congénitales et troubles neurodéveloppementaux – restriction de prescription et dispensation chez la fille, l'adolescente, la femme en âge de procréer et chez la femme enceinte.

Références :

Médicaments contenant de l'acide valproïque et ses dérivés – Guide à destination des médecins prescripteurs – ANSM, mai 2015 ;

Formulaire d'accord de soins pour le traitement des patientes par valproate – ANSM, mai 2015 ;

Brochure d'information à l'attention de la patiente et/ou de son représentant légal – ANSM, mai 2015 ;

Alternatives à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie – fiche Mémo HAS/ANSM, novembre 2015 :

<http://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/%28offset%29/0>

Annexe :

Annexe 1. – Liste des spécialités à base d'acide valproïque et ses dérivés.

La ministre des affaires sociales et de la santé à Mesdames et Messieurs les directeurs généraux des agences régionales de santé (pour diffusion) ; copie à : Mesdames et Messieurs les directeurs des établissements de santé ; Mesdames et Messieurs les prescripteurs ; Mesdames et Messieurs les pharmaciens gérants de pharmacie à usage intérieur (pour exécution).

L'acide valproïque (et ses dérivés) est un principe actif aux effets tératogènes connus qui expose les enfants, nés de mère traitée pendant leur grossesse, à un risque élevé de malformations congénitales dans environ 10 % des cas et de troubles neuro-développementaux chez 30 à 40 % des enfants exposés *in utero*.

Les conclusions rendues, dans le cadre de la réévaluation européenne du rapport bénéfice risque des spécialités contenant de l'acide valproïque et ses dérivés (valproate de sodium, divalproate de sodium, valpromide) chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte, visent notamment à restreindre l'utilisation de ces médicaments chez la fille, l'adolescente, la femme en âge de procréer et la femme enceinte ainsi qu'à mieux informer ces patientes sur les risques liés à l'usage de ces molécules, pendant la grossesse, pour l'enfant à naître.

Ces conclusions sont applicables par l'ensemble des États membres.

En conséquence, l'ANSM a renforcé en mai 2015 les conditions de prescription et de délivrance au niveau national, afin que l'acide valproïque et ses dérivés ne soit plus prescrit aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses.

Ainsi :

- la prescription initiale est réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie et pédiatrie selon l'indication ; elle nécessite en outre l'information des patientes et le recueil d'un accord de soins co-signé par le spécialiste et la patiente (ou son représentant légal) (<http://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/%28offset%29/0>) ;
- le renouvellement peut être fait par tout médecin dans la limite d'un an, au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre) est requise ;
- le rapport bénéfice/risque du traitement devra 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 ;
- la présentation d'une prescription d'un spécialiste et d'un formulaire d'accord de soins signé par la patiente et par le spécialiste est obligatoire pour toute délivrance du médicament.

Un guide destiné aux prescripteurs, une brochure destinée aux patientes, un formulaire d'accord de soins et une fiche rappelant les alternatives thérapeutiques à l'acide valproïque chez les patientes ayant des troubles bipolaires ou une épilepsie ont été diffusés et sont disponibles sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/%28offset%29/0>) afin d'apporter des informations détaillées sur ces médicaments. À compter du 1^{er} février 2017, sera également disponible une carte destinée aux patientes.

Les mesures à prendre

Vous voudrez bien assurer la diffusion de cette note d'information aux directeurs des établissements de santé en leur demandant d'en informer les médecins des services de neurologie, de psychiatrie, de pédiatrie, de médecine interne et les pharmaciens en charge de la gestion et de la dispensation des médicaments afin que :

- les spécialistes (neurologues, psychiatres, pédiatres) :
 - réévaluent la nécessité d'un traitement par l'acide valproïque et ses dérivés ;

- signent et fassent signer à leurs patientes un accord de soins en cas de maintien du traitement ;
- s'assurent que les patientes en âge de procréer utilisent une contraception efficace. Si ce n'est pas le cas, les spécialistes adresseront la patiente à un gynécologue ou à une sage femme ;
- une brochure d'information soit remise à la patiente ou à son représentant légal afin de l'informer sur les risques pour l'enfant à naître et les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique ;
- la dispensation de ces traitements soit réalisée sur présentation d'une prescription d'un spécialiste, d'un accord de soins signé de la patiente et du spécialiste dans tous les cas et sur présentation de l'ordonnance de renouvellement par tout médecin.

Nous vous remercions de nous tenir informés de toute difficulté rencontrée dans la mise en œuvre de cette note d'information.

Pour la ministre et par délégation :

La directrice générale de l'offre de soins,
A.-M. ARMANTERAS-DE SAXCÉ

Le directeur général de la santé,
Pr B. VALLET

ANNEXE 1

LISTE DES SPÉCIALITÉS À BASE D'ACIDE VALPROÏQUE ET SES DÉRIVÉS

DCI	SPÉCIALITÉS
Valproate de sodium	DEPAKINE 200 mg, comprimé gastro-résistant DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable pour voie IV DEPAKINE 500 mg, comprimé gastro-résistant DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop DEPAKINE CHRONO n° 500 mg, comprimé pellicule sécable à libération prolongée MICROPAKINE LP 100 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose MICROPAKINE LP 1000 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose MICROPAKINE LP 250 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose MICROPAKINE LP 500 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose MICROPAKINE LP 750 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg, comprimé gastro-résistant VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg, comprimé solution buvable VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 500 mg, comprimé gastro-résistant VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM BIOGARAN LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM AGUETTANT 400 mg/4 ml, solution injectable VALPROATE DE SODIUM TEVA LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM TEVA SANTE LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM SANDOZ LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM GNR LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM ARROW LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM ARROW 200 mg/ml, solution buvable VALPROATE DE SODIUM EG LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM MYLAN LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM RPG LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée
Divalproate de sodium	DEPAKOTE 250 mg, comprimé gastro-résistant DEPAKOTE 500 mg, comprimé gastro-résistant
Valpromide	DEPAMIDE 300 mg, comprimé pellicule gastro-résistant