Mission d'audit suite au rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales sur les spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium

## **ANNEXES**

Dr Nicole Perier, auditrice – coordinatrice de la mission Dr Louis Lebrun, auditeur

Janvier 2017



Direction de l'Inspection et de l'Audit	N° A16-08

Nota : le présent document, rédigé par les membres de la DIA ayant réalisé cette mission, a le statut de document de travail soumis au Directeur général de l'AP-HP.

© AP-HP/DIA – Janvier 2017

### **ANNEXES**

Annexe n° 1 : Lettre de mission du Directeur général de l'AP-HP au directeur de la DIAde la DIA	5
Annexe n° 2 : Note du directeur de la DIA aux directeurs de GH et hôpitaux	7
Annexe n° 3 : Synthèse et recommandations du rapport IGAS n° 2015 – 094R	9
Annexe n° 4 : Liste des personnes rencontrées	15
Annexe n° 5 : Note du directeur général aux directeurs de GH et PCMEL	21
Annexe n° 6 : Questionnaire PUI	23
Annexe n° 7 : Lettres ANSM aux prescripteurs sur les nouvelles CDIP valproate	27
Annexe n° 8 : Mémos HAS ANSM aux prescripteur sur les nouvelles CDP valproate	31
Annexe n° 9 : Brochure d'information à l'attention de la patiente	37
Annexe n° 10 : Guide à destination des médecins prescripteurs	47
Annexe n° 11 : Formulaire d'accord de soins	55
Annexe n° 12 : Proposition d'attestation de signature d'accord de soins	57
Annexe n° 13 : Cas vignette valproate – Présentation de la méthode	59
Annexe n° 14 : Les 6 cas vignette valproate	65
Annexe n° 15 : Cas vignette – Résultats au 01.02.17	73

# Annexe n° 1 : Lettre de mission du Directeur général de l'AP-HP au directeur de la DIA



Paris, le 2 1 JUIL 2016

3, avenue Victoria 75184 PARIS Cedex 04 Standard : 01 40 27 30 00 Télécopie : 01 40 27 55 77

Scopie : 01 40 27 55 77 Int 2016 : 898

LE DIRECTEUR GENERAL

NOTE à l'attention de Monsieur Etienne GRASS Directeur de l'Inspection et de l'Audit

Objet : Suites du rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales sur les spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium

L'Inspection Générale des Affaires Sociales a été salsie par la ministre des affaires sociales et de la santé, le 22 juin 2015, d'une mission d'enquête sur les spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques). Ses conclusions, qui ont été rendues publiques au mois de février 2016; soulèvent des questions de mise en œuvre qui gagnent à être évaluées dans le contexte des établissements de l'Assistance Publique-Hôpitaux de

Les spécialités contenant du valproate de sodium sont commercialisées sur le territoire français pour le traltement de l'épilepsie et des troubles bipolaires. L'IGAS a par aillieurs documenté le fait que la prescription du valproate hors Autorisation de Mise sur le Marché est répandue.

A la tecture de ce rapport, je souhaite que vous dressiez un bilan des enseignements à tirer pour l'AP-HP et des mesures à mettre en œuvre.

Depuis avril 2015, ce médicament ne doit plus être prescrit aux femmes en âge d'avoir des enfants, sauf s'il n'existe pas d'alternative. Dans ce cas, des mesures de minimisation des risques s'imposent. La mise en œuvre de ces mesures est pilotée par l'Agence nationale de sécurité des médicaments, s'agissant notamment des mesures d'information des professionnels. Suite à l'arbitrage rendu au niveau européen en 2014, l'agence a défini le 26 mai 2015 de nouvelles règles de prescription.

1/2

Le rapport de l'IGAS soulève des points de fragilité dans la mise en application de ces règles : l'information effective et complète des patients sur les risques et le recueil de l'accord de soins par les professionnels, qui dolf être archivé dans le dossier du patient.

Je souhaite que vous évaluez la mise en œuvre des mesures de minimisation des risques et des règles de prescription au sein des services de l'AP-HP.

S'agissant de la prescription hors AMM, vous évaluerez également les mesures spécifiques qui doivent être mises en œuvre. Le prescripteur doit en particulier informer le patient de l'absence d'AMM, de l'absence d'alternatives thérapeutiques, des bénéfices attendus et des risques ou contraintes du médicament.

Je souhaite disposer de vos premières conclusions et recommandations avant la fin du mois de novembre 2016.

Martin HIRSCH

Copies - Mme Amélie VERDIER, Secrétaire générale - Pr. N. Gambida, Prend el Corr - C. Webty, DENU.

# Annexe n° 2 : Note du directeur de la DIA aux directeurs de GH et hôpitaux



Paris, le 19 AOUT 2016

DIRECTION GENERALE

Direction de l'Inspection et de l'Audit

3, avenue Victoria 75184 PARIS Cedex 04

### NOTE à l'attention de

Mesdames et Messieurs les Directeurs de groupes hospitaliers
Mesdames et Messieurs les Directeurs d'hôpitaux
hors groupe hospitalier
Mesdames les Directrices de l'HAD et de l'AGEPS
Mesdames et Messieurs les Présidents de CMEL et CCM

**Objet**: Audit suite au rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales sur les spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium

Par lettre de mission en date du 21 juillet 2016, dont vous trouverez copie ci-jointe, le Directeur général de l'AP-HP a demandé à la DIA de procéder à un audit suite au rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales sur les spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium.

Les objectifs de l'audit sont les suivants :

- Dresser un bilan des enseignements à tirer pour l'AP-HP et des mesures à mettre en œuvre ;
- Evaluer la mise en œuvre des mesures de minimisation des risques et des règles de prescription au sein des services de l'AP-HP;
- Evaluer également les mesures spécifiques qui doivent être mises en œuvre, s'agissant de la precription hors AMM.

La mission dans les GH sera menée selon plusieurs modalités :

- Un audit de dossiers et de prescriptions ;
- Des sollicitations d'acteurs clé par mail et/ou entretien ;
- Des visites in situ si nécessaire.

.../ ...

La mission est conduite par 2 auditeurs : le Dr Nicole PERIER qui la coordonne et le Dr Louis LEBRUN.

Elle s'appuie sur un groupe de travail constitué, réunissant les collégiales concernées (neurologie, psychiatrie, pédiatrie, gynéco-obstétrique et gynécologie médicale, pharmacie), la COMEDIMS, l'AGEPS, le RSMQ PCEM, la pharmacovigilance, le CRAT et les personnes concernées à la DOMU, la DSI et la DEFIP.

Je vous remercie de bien vouloir leur indiquer au seln de votre GH une personne référente pour cet audit et de leur réserver le meilleur accueil.

Les conclusions et recommandations de ce audit feront l'objet d'un rapport transmis au Directeur général.

**Etienne GRASS** 

PJ: Lettre de mission

# Annexe n° 3 : Synthèse et recommandations du rapport IGAS n° 2015 - 094R



Inspection générale des affaires sociales

Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium

### **RAPPORT**

Établi par

Xavier CHASTEL

Axel ESSID

Pierre LESTEVEN

Membres de l'IGAS

- Février 2016 -

2015-094R

### SYNTHESE

Le présent rapport a pour objectif, aux termes de la lettre de mission, de « reconstituer la succession des événements et des choix concernant ces spécialités afin d'analyser les mécanismes de prise de décision en tenant compte de l'évolution des connaissances scientifiques, des éléments issus de la pharmacovigilance, des décisions intervenues dans d'autres pays, notamment européens, et des conditions d'utilisation » des médicaments contenant du valproate de sodium. Il s'attache plus spécifiquement à la question de l'information délivrée aux patientes et aux prescripteurs.

Le valproate de sodium, présent dans plusieurs spécialités pharmaceutiques, princeps et génériques, a d'abord été commercialisé, en 1967, comme antiépileptique. Son indication a ensuite été élargie au traitement des troubles bipolaires. Il constitue encore un médicament de référence, incontournable pour certains patients atteint d'épilepsie.

Les effets tératogènes du valproate de sodium sont connus depuis le début des années 1980, notamment les anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida). Dans le courant des années 1980 et 1990, les publications scientifiques documentent de plus en plus précisément les malformations congénitales attribuables aux antiépileptiques en général et au valproate de sodium en particulier. Plus tardivement, à compter des années 2000, les observations de retards de développement et de troubles du spectre de l'autisme<sup>1</sup> touchant certains enfants exposés in utero motivent des études prospectives, notamment britanniques, américaines, australiennes et scandinaves, dont les résultats confirmeront le sur-risque de troubles de développements cognitifs et comportementaux attribuable au valproate à compter de 2009. On peut considérer qu'en 2004<sup>2</sup>, l'accumulation des signaux justifiait des mesures d'information à l'attention des prescripteurs et des patients.

Ces risques progressivement connus questionnent l'utilisation du valproate de sodium chez les femmes en âge de procréer. Toutefois, les maladies chroniques traitées par ce médicament présentent également des risques graves pour la mère et les fœtus. Dans le cas de l'épilepsie, un arrêt ou un changement de traitement brutal peut avoir des conséquences graves, voire mortelles pour la mère et le fœtus. L'éviction systématique du valproate de sodium ne peut donc être envisagée dans le cadre de stratégies thérapeutiques qui doivent s'appuyer sur l'existence de traitements alternatifs et sur une analyse des bénéfices et des risques associés aux traitements, parmi lesquels les risques tératogènes.

Étant donné la gravité de ces risques pour l'enfant à naître, il convient que la patiente soit dument informée des conséquences d'une grossesse avec maintien du traitement. Un des vecteurs de cette information est la notice, qui est soumise par le laboratoire pharmaceutique à l'autorité en charge de la sécurité du médicament, actuellement l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM). Le vecteur privilégié demeure le prescripteur lui-même, auquel est destiné un autre document, le résumé des caractéristiques du produit (RCP), reproduit dans les monographies du Vidal. L'information du RCP et de la notice doit être actualisée régulièrement pour refléter l'état des données scientifiques. La notice, destinée à l'information des patients, doit être conforme au RCP.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Définition de la classification internationale des maladies (DSM 5) : l'autisme est un trouble du développement caractérisé par des perturbations dans les domaines des interactions sociales, de la communication et par des comportements, intérêts et activités au caractère restreint et répétitif. <sup>2</sup> Trois éléments plaident pour retenir la date de 2004 :

la publication d'une étude (Adab, 2004) faisant état de suspicions sérieuses d'imputabilité des retards de développement au valproate de sodium ;

la proposition, en 2003, du laboratoire Sanofi d'une modification du Résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour y inclure les retards de développement ;

le fait qu'un certain nombre de pays européens aient inclus en 2003-2004 cette information dans le RCP.

La mission relève que l'explicitation des risques liés à une grossesse sous traitement au valproate de sodium n'intervient qu'en 2010. Auparavant, un simple renvoi du type « Consulter votre médecin en cas de grossesse » était notifié.

Concernant le RCP, la mission a pu notamment relever :

- des retards dans la prise en compte des données acquises de la science, notamment dans les années 1990, où l'intégralité des malformations n'est pas renseignée, et au début des années 2000 où les risques de retards de développement ne sont pas mentionnés. Dans plusieurs pays européens, ces risques sont évoqués dès 2003-2004, alors qu'il faut attendre 2006 pour la France;
- des divergences d'information entre différentes spécialités contenant du valproate de sodium, notamment entre les médicaments princeps et les génériques, ces derniers ne bénéficient d'une information actualisée que depuis juin 2015.

Le constat de la mission est celui d'un manque de réactivité des autorités sanitaires et du principal titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. Les alertes ont été, au plan français et européen, motivées davantage par des signaux exogènes, notamment médiatiques, que par une prise en compte des données de pharmacovigilance et des publications scientifiques. L'absence de formalisation d'une doctrine en matière de pharmacovigilance, un cadre juridique européen contraignant et une certaine lenteur administrative, commune aux institutions nationales et communautaires, en sont des facteurs explicatifs. A contrario, le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT), n'étant pas exposé aux mêmes contraintes juridiques, est unanimement reconnu comme une source d'information fiable et réactive sur le sujet. Il conviendrait de sécuriser son financement.

Les comaissances nouvelles ont conduit finalement à des mesures de minimisation du risque, actées au niveau européen, aux termes d'une procédure lancée en octobre 2013 et achevée en octobre 2014. Ces mesures, appliquées en France au printemps 2015, consistent en une actualisation des RCP et notices, et en une information accrue des prescripteurs et des patientes. Les conditions de prescription et de délivrance du médicament sont plus encadrées pour les patientes : la primo-prescription est ainsi restreinte à des médecins spécialistes, la délivrance à la présentation d'un formulaire de consentement signée par la patiente, l'informant des risques liés à la grossesse lors de la prise de ce médicament.

Les délais restreints d'application, l'insuffisance de spécialistes dans certains départements et le manque d'information des patients et des prescripteurs sont susceptibles de limiter l'efficacité de ces mesures.

D'autres questions gagneraient à être expertisées. A titre d'exemple, il apparait que le médicament est largement prescrit en psychiatrie, parfois hors de l'indication retenue par l'autorisation de mise sur le marché. Le caractère indispensable du valproate de sodium pour certaines patientes, qui ne fait pas débat en matière d'épilepsie, gagnerait à être réexaminé en psychiatrie.

De façon plus générale, de nombreuses questions restent en suspens sur l'impact de l'exposition *in utero* du fœtus à ce produit et, plus précisément, de son interaction avec le génome. Le traitement du valproate de sodium par les autorités sanitaires interroge plus globalement l'organisation du système de pharmacovigilance en France et conduit à préconiser de renforcer activement les procédures en matière de pharmacovigilance. Le directeur général de l'ANSM a clairement positionné la pharmacovigilance comme première priorité et a mobilisé les moyens disponibles de l'agence en conséquence. Son organisation reste à finaliser.

IGAS, RAPPORT N°2015-094R

5

La mise en place d'une véritable stratégie en matière de pharmaco-épidémiologie, pilotée par la direction générale de la santé et mise en œuvre par l'ANSM, est impérative. La constitution d'une cohorte associant parents et enfants issus de grossesse exposés aux médicaments pourrait en être une modalité. Le financement pourrait être assuré par la mobilisation d'une faible part de la remise conventionnelle consentie par les industriels du médicament lors de leurs négociations avec le comité économique des produits de santé.

### RECOMMANDATIONS DE LA MISSION

No	Recommandation	Autorité responsable
i	Développer, dans le cadre des évaluations des rapports bénéfice/risque, une approche par classe thérapeutique.	ANSM
2	Inscrire au programme de travail de l'ANSM des inspections chez les industricls afin de vérifier qu'ils remplissent leurs obligations en matière de pharmacovigilance.	ANSM
3	Obtenir la certification ISO 9001 de l'Agence au plus fard en 2018.	ANSM
4	Doter la MPCI d'une équipe d'auditeurs dédiés à plein temps.	ANSM
5	Inclure dans les critères de sélection des molécules inscrites dans le programme de réévaluation du rapport bénéfice/risque le taux de prescription hors AMM.	ANSM
6	Prévoir une évaluation périodique de l'ASMR pour tous les médicaments inscrits sur la liste des médicaments sous surveillance renforcée, indépendamment de leur date de première inscription sur la liste des médicaments remboursables	HAS
7	Mettre en cohérence les positions de l'ANSM et de la HAS sur les conditions de prescriptions.	ANSM – HAS
8	Formaliser une stratégie en matière de pharmaco-épidémiologie incluant les registres des malformations congénitales et les bases de données disponibles (EFEMBRIS, SNIIRAM-PMSI), et mobiliser les organisations concernées sous l'égide de la DGS. Le financement de cette stratégie pourrait être assuré par une part de la remise conventionnelle négociée par le CEPS avec les industriels du médicament	DGS - ANSM - CNAMTS – DSS
9	Objectiver la mission d'intérêt général du CRAT sous forme de financement au titre des missions d'intérêts générale (MIG)	DGS – DGOS
10	Blaborer une doctrine explicite en matière de prise en compte des signaux pour la réévaluation du bénéfice / risque, sous l'autorité de la direction générale de la santé.	DGS – ANSM

## Annexe n° 4 : Liste des personnes rencontrées

### 1. GROUPE DE TRAVAIL VALPROATE

Collégiale de neurologie	Pr Marie VIDAILHET, présidente
	Pr Sophie DUPONT, Pitié Salpêtrière
Collégiale de psychiatrie	Pr Antoine PELISSOLO, président
	Dr Catherine MARTELLI, représentante
Collégiale de pédiatrie	Pr Pierre Henry JARREAU, président
	Dr Nadia BAHI BUISSON, Necker
Collégiale des pharmaciens	Pr Guy BENOIT, président
	Rui BATISTA, Cochin
Collégiale de gynéco obstétrique	Pr François GOFFINET, président
	Pr Yves VILLE, représentant
Collégiale de gynécologie médicale	Pr Anne GOMPEL, présidente
COMEDIMS central	Pr Philippe LECHAT, président
RSMQ PECM AP-HP	Pr Béatrice CRICKX
Pharmacovigilance	Pr Hervé LE LOUET, président des CRPV
	Laurent CHOUCHANA, CRPV Cochin
CRAT	Dr Elisabeth ELEFANT AMOURA, responsable
AGEPS	Dr Pascal PAUBEL, professeur associé, chef du service évaluation pharmaceutique et bon usage
DOMU	Catherine MONTAGNIER PETRISSANS, responsable du service produits de santé
	Dr Marie Laure PIBAROT, coordinatrice vigilances et risques associés aux soins
	Dr Namik TARIGHT, DIM central
DSI	Raphael BEAUFRET, directeur de projet, EDS
	Anne GUILLARD, responsable Phedra – Chimio, CCS Patient
DEFIP	Dominique MANACH, chef du département pilotage, maitrise d'ouvrage Si finances

### 2. AUTRES PERSONNES RENCONTREES OU CONTACTEES

NOM	Prénom	Titre et fonction
ALZIEU	Laure	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital Corentin Celton, Hôpitaux universitaires Paris Ouest (HUPO)
ARNAUD	Philippe	Pharmacien PU-PH, PUI, hôpital Bichat Claude Bernard, Hôpitaux universitaires Paris Nord Val de Seine (HUPNVS)
BARRETEAU	Hélène	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpitaux Lariboisière et Fernand Widal, Groupe Hospitalier Saint Louis Lariboisière Fernand Widal
BATISTA	Rui	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpitaux Cochin, Hôtel Dieu et Broca, Hôpitaux universitaires Paris Centre (HUPC)
BONHOMME FAIVRE	Laurence	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital Paul Brousse, Hôpitaux universitaires Paris Sud (HUPS)
CHABOISSIER	Aude	Adjointe au Directeur de la communication, AP-HP
CHANSON	Patrick	Directeur de la communication, AP-HP
CHAMPETIER DE RIBES	Delphine	Directrice de cabinet du Directeur général, Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)
CHAST	François	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, Groupe Hospitalier Necker Enfants malades
CORDONNIER	Catherine	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital Henri Mondor, Hôpitaux universitaires Henri Mondor (HUHM)
DAHAN	Anne Sarah	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, HAD
DAVID	Stéphane	Chef du Département du DPC Médical, DRH AP-HP
DEBRIX	Isabelle	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital Tenon, Hôpitaux universitaires est Parisien (HUEP)
DECHARTRES	Agnès	Médecin MCU-PH, service d'épidémiologie clinique, Hôtel Dieu (HUPC)
DEGUINES	Catherine	Chef du pôle SYNAPS, Neurologie Psychiatrie Anesthésie, Direction DP 3 NEURHO, Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM)
DIVINE	Catherine	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital Albert Chenevier, Hôpitaux universitaires Henri Mondor (HUHM)
DUPONT	Marc	Adjoint à la directrice des affaires juridiques, DAJ AP-HP

FERNANDEZ	Christine	Pharmacien, Praticien hospitalier, PUI, hôpital Saint Antoine, Hôpitaux universitaires est Parisien (HUEP)
FONTAN	Jean Eudes	Pharmacien, Praticien hospitalier, PUI, hôpital Jean Verdier, Hôpitaux universitaires Paris Seine Saint Denis (HUPSSD)
FORESTIER	Jean Michel	Responsable de communication, Direction de la communication AP-HP
FOUCHER	Sandrine	Pharmacien, Praticien hospitalier PUI, hôpital Antoine Béclère, Hôpitaux universitaires Paris Sud (HUPS)
FRATTA	Anne	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital Armand Trousseau – Hôpitaux universitaires est Parisien (HUEP)
GUELFI	Bernard	Pharmacien, responsable du circuit des produits de santé, CSS patient, DSI AP-HP
GRENIER	Catherine	Directrice de l'Amélioration de la Qualité et de la Sécurité des soins (DAQSS), Haute Autorité de santé (HAS)
GRUWEZ	Bérangère	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital Berck, Hôpitaux universitaires Paris Ile de France Ouest (HUPIFO)
GUILLOUX	Marie José	Chef de projet - ATI / Département Pilotage Projets, DSI
JACOLOT	Anne	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital Avicenne, Hôpitaux universitaires Paris Seine Saint Denis (HUPSSD)
JUNOT	Helga	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital Pitié Salpêtrière, Groupe Hospitalier La Pitié Salpêtrière- Charles Foix
LARIBE CAGET	Sandrine	Pharmacien Praticien hospitalier PUI, hôpital Rothschild, Hôpitaux universitaires est Parisien (HUEP)
LEGLISE	Patrick	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital Joffre Dupuytren, Hôpitaux universitaires Henri Mondor (HUHM)
LE MERCIER	Franck	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital Ambroise Paré, Hôpitaux universitaires Paris lle de France Ouest (HUPIFO)
LE PALLEC	Gilles	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital Georges Clémenceau, Hôpitaux universitaires Henri Mondor (HUHM)
LIOU SCHISCHMANO FF	Amélie	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital Pitié Salpêtrière, Groupe Hospitalier La Pitié Salpêtrière- Charles Foix
MACHET	Gérard	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital Adélaïde Hautval, Hôpitaux universitaires Paris Nord Val de Seine (HUPNVS)

MADELAINE	Isabelle	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital Saint Louis, Groupe Hospitalier Saint Louis Lariboisière Fernand Widal
METZ	Carole	Assistant spécialiste en pharmacie, hôpital Pitié Salpêtrière, Groupe Hospitalier La Pitié Salpêtrière- Charles Foix
MICHEL	Dominique	Pharmacien Praticien hospitalier, hôpital La Roche Guyon, Hôpitaux universitaires est Parisien (HUEP)
MICHELON	Hugues	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital Sainte Périne, Hôpitaux universitaires Paris lle de France Ouest (HUPIFO)
MIQUEL	Béatrice	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital Bretonneau, Hôpitaux universitaires Paris Nord Val de Seine (HUPNVS)
ORVEN	Yann	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital Vaugirard, Hôpitaux universitaires Paris Ouest (HUPO)
PANE	Isabelle	Bio informaticienne, service d'Epidémiologie clinique, Hôtel Dieu (HUPC)
PERRET	Didier	Responsable de la sécurité du système d'information de l'AP-HP, DSI AP-HP
PEYRON	Isabelle	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital Charles Foix, Groupe Hospitalier La Pitié Salpêtrière-Charles Foix
PONS KERJEAN	Nathalie	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpitaux Beaujon et Louis Mourier, Hôpitaux universitaires Paris Nord Val de Seine (HUPNVS)
PROT LABARTHE	Sonia	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, Hôpital Universitaire Robert Debré
RATHOUIN	Vanessa	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital Avicenne, Hôpitaux universitaires Paris Seine Saint Denis (HUPSSD)
RATINEY	Robert	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital René Muret Bigottini, Hôpitaux universitaires Paris Seine Saint Denis (HUPSSD)
RAVAUD	Philippe	Centre de Recherche Épidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité (CRESS-UMR1153), Hôtel Dieu (HUPC)
SABATIER	Brigitte	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital Européen Georges Pompidou, Hôpitaux universitaires Paris Ouest (HUPO)
SAGNIER	Marie Christine	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital Emile Roux, Hôpitaux universitaires Henri Mondor (HUHM)
SAVET	Marie	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital Marin d'Hendaye

TABURET	Anne Marie	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital Bicêtre, Hôpitaux universitaires Paris Sud (HUPS)
TAJAHMADY	Ayden	Directeur adjoint DSES, Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)
TILLIEUL	Patrick	Pharmacien Professeur associé, PUI, hôpital Pitié Salpêtrière, Groupe Hospitalier La Pitié Salpêtrière- Charles Foix
TRELUYER	Laurent	Directeur des systèmes d'information (DSI) AP-HP
VELLA	Philippe	Directeur des médicaments en neurologie, psychiatrie, anesthésie, antalgie, ophtalmologie, stupéfiants, psychotropes, Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM)
VERGNE	Hélène	Interne en pharmacie, PUI, hôpital Pitié Salpêtrière, Groupe Hospitalier La Pitié Salpêtrière-Charles Foix
VILLANO	Philippe	Pharmacien gérant, Praticien hospitalier, PUI hôpital San Salvadour
VILLART	Maryvonne	Pharmacien Praticien hospitalier, PUI, hôpital Raymond Poincaré, Hôpitaux universitaires Paris Ile de France Ouest (HUPIFO)
WELTY	Christine	Directrice de l'organisation médicale et des relations avec les universités, AP-HP

# Annexe n° 5 : Note du directeur général aux directeurs de GH et PCMEL



3, avenue Victoria 75184 PARIS Cedex 04 Standard: 01 40 27 30 00 Télécople: 01 40 27 55 77 secretariat dg.snp@aptp.fr

\_Dpt 2016 : 4710\_\_

LE DIRECTEUR GENERAL LE PRESIDENT DE LA CME Paris, le 1 2 001, 2016

#### NOTE à l'attention de

Mesdames et Messieurs les Directeurs des Groupes Hospitaliers Mesdames et Messieurs les Présidents des Commissions médicales d'établissement locales

Objet : Sultes au rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales sur les spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium

Par lettre dont vous trouverez copie ci-jointe, la DIA a été chargée de procéder à un audit sur les spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium.

Au vu des premières constatations de la mission, nous souhaitons que vous en informiez le CGRAS de votre GH et que, sans attendre, vous demandiez aux gérants de vos PUI d'engager les actions suivantes :

- retirer les stocks de valproate qui seraient encore présents dans les services;
- mettre en place une dispensation nominative pour ces spécialités ;
- archiver en PUI, pour les femmes en âge de procréer, une copie de l'accord de soins réglementaire;
- assurer la mise à disposition pour les spécialistes habilités (neurologues, pédiatres, psychiatres) des brochures d'information à l'attention de la patiente et/ou de son représentant et des formulaires d'accord de soins (avec duplicata) leur permettant plus facilement d'en conserver un exemplaire dans le dossier de la patiente, comme l'indique la réglementation;

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Les formulaires d'accord de soins, brochures d'information à l'attention de la patiente et/ou de son représentant et guides à destination des prescripteurs sont disponibles sur demande auprès des laboratoires concernés tel que SANOFI.

 répondre sous quinzaine au questionnaire ci-joint, à renvoyer à nicole.perier@aphp.fr.

Une évaluation des pratiques à grande échelle va être effectuée très prochainement par voie électronique auprès de tous les médecins de l'AP-HP en utilisant la méthode des « cas vignettes ». Cette méthode validée permettra d'évaluer de manière anonyme et rapide les pratiques de l'ensemble des prescripteurs potentiels, et de préciser notamment les besoins de formation.

Nous vous demandons de prévoir, au décours immédiat de cette phase, l'inscription de ce sujet en comité de gestion des risques de votre GH ainsi qu'en CMEL et la diffusion électronique du document joint (fiche memo HAS ANSM) à tous les médecins.

Nous vous remercions de nous faire connaître, le cas échéant, les éventuelles difficultés que vous pourriez rencontrer dans la mise en œuvre de ces décisions.

V Martin HIR\$CH Directeur général de l'AP-HP Pr Noël GARABEDIAN Président de la CME

### Pièces jointes :

- Lettre de mission de la DIA
- Fiche memo: Alternatives à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie (HAS - ANSM, Nov 2015)
- Formulaire d'enquête sur le circuit de gestion en PUI du Valproate et dérivés

## Annexe n° 6: Questionnaire PUI

## Enquête sur le circuit d'information et la gestion en PUI du Valproate et dérivés

En date du 21 juillet 2018, le Directeur Général de l'AP-HP a demandé à la DIA d'effectuer une mission portant sur les suites du rapport de l'Inspection Générale des Affaires Sociales sur les spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium. Un groupe de travail réunissant, autour des auditeurs, les représentants des Collégiales concernées (neurologie, psychiatrie, pédiatrie, gynéco-obstétrique, gynécologie médicale et pharmacle), le COMEDIMS, le RSMQ PECM, la pharmacovigilance, le centre de référence des agents tératogènes (CRAT), AGEPS, DOMU, DSI, DEFIP, a permis d'identifier plusieurs axes de travail dont le circuit d'Information et la gestion en PUI. C'est pourquoi, nous vous demandons de bien vouloir répondre au questionnaire suivant et de le retourner sous quinzaine à nicole.perier@aphp.fr.

1.	Nom et qualité du répondant : Prénom Nom
	Fonction GH / hôpital
2.	Les pharmaciens de la PUI ont-ils été informés par une source externe à l'AP-HP des « Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés » (Dépakine® et autres) de mai 2015 de l'ANSM, avant leur entrée en application (1er juin 2015) ?
	Oui
	SI oul, précisez (plusieurs réponses possibles) :
	message électronique de l'ANSM
	□ courrier de l'ANSM □ courrier ou message électronique du Conseil national de l'ordre des pharmaciens
	courrier ou message électronique des firmes pharmaceutiques (DHPC)
	autre, précisez
3.	Depuis juin 2015, les pharmaciens de la PUI ont-ils reçu, par une source externe à l'AP-HP, la fiche mémo HAS-ANSM de novembre 2015 « Alternatives à l'acide valproïque » ?
	Oui Non No Ne sais pas
	SI oul, précisez (plusieurs réponses possibles) :
	message électronique de l'ANSM
	Courrier de l'ANSM
	<ul> <li>☐ courrier ou message électronique du Conseil national de l'ordre des pharmaciens</li> <li>☐ courrier ou message électronique des firmes pharmaceutiques (DHPC)</li> </ul>
	autre, précisez
4.	Depuis juin 2015, les pharmaciens de la PUI ont-ils reçu, par une source interne à l'AP-HP, une information sur les nouvelles pratiques de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate ?
	Oui 🗌 Non 🔲 Ne sais pas 🗌
AP.	HP/DIA – A15-08. 6. Questionnaire DEPAK PUI ok – 03/10/2016

1/3

	Si oui, par qui (plusieurs réponses possibles) :  ☐ AGEPS
	☐ COMEDIMS Central ☐ CVIRIS
	☐ Cellule de pharmacovigilance
	Coordination des vigilances du GH
	Collègiale de pharmacie
	☐ DOMU ☐ Direction du GH ou du site
	□ autre, précisez
5.	Votre PUI a-t-elle relayé auprès des médecins prescripteurs du site ou GH (internes exclus) l'information sur les nouvelles pratiques de prescription des spécialités à base de valproate ?
	Oui Non Non
	Si oui, quand (mois et année):
	Si oui, à qui :
	A tous les médecins
	☐ Aux médecins des 3 spécialités (neurolègie, psychiatrie et pédiatrie) ☐ Autre situation, précisez
	Si oui, veuillez adresser à <u>nicole perier@aphp.fr</u> la copie du document diffusé.
	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
6.	Votre PUI a-t-elle relayé auprès des internes du site ou GH l'information sur les nouvelles pratiques de prescription des spécialités à base de valproate ?
	Oui
	Si oul, quand (mois et année):
	Si oui, à qui :
	<ul> <li>☐ A tous les internes</li> <li>☐ Aux internes des 3 spécialités (neurologie, psychiatrie et pédiatrie)</li> </ul>
	Autre situation, précisez
	Si oui, veuillez adresser à <u>nicole perier@aphp.fr</u> la copie du document diffusé.
7.	Votre PUI a-t-elle relayé l'information sur les nouvelles pratiques de prescription des spécialités à base de valproate auprès d'instances ou commissions du site ou du GH ?
	Qui
	Si oui, quand (mois et année):
	Si oui, à qui :  CMEL Direction COMEDIMS CVIRIS CGRAS RSMQ PCEM
	Autre(s), précisez

24 | 81

AP-HP/DIA - A15-08. 6. Questionnaire DEPAK PUI ok - 03/10/2016

2/3

8.	Votre PUI a-t-elle mis à disposition des prescripteurs (cochez les cases correspondantes)
	des formulaires d'accord sans duplicata
	des formulaires d'accord avec duplicata
	des brochures d'information à l'attention des patientes
	☐ des guides à destination des prescripteurs ☐ d'autres documents, précisez
	Si oul, à partir de quand (mois et année) :
_	
9.	Votre PUI a-t-elle effectué un retrait des stocks de valproate dans les services ?
	Non Oui 🗍
	Si oui, quand (mols et année) :
	Si oui, dans quels services ?:
	☐ Tous les services
	☐ Tous les services sauf ceux des 3 spécialités (neurologie, psychiatrie et pédiatrie)
	☐ Uniquement les services des 3 spécialités (neurologie, psychlatrie et pédiatrie) ☐ Autre cas, précisez
10.	Votre PUI a-t-elle mis en place un dispositif ou procédure de dispensation spécifique de ces
	médicaments ?
	Oui Non
	Si oul, à partir de quand (mois et année) :
	Si oui, quels en sont les éléments ? :
	☐ Dispensation nominative Si oui, à partir de quand (mois et année) :
	□ Vérification de la spécialité du prescripteur (neurologie, psychiatrie ou pédiatrie)
	Vérification de l'accord de soins signé
	Archivage de l'accord de soins en PUI
	Autre disposition, précisez
	Si oui, veuillez adresser à <u>nicole perier@aphp.fr</u> la copie de la procédure.
1 <b>1</b> .	Avez-vous connaissance d'autres actions réalisées sur ce sujet dans votre PUI, dans votre hôpital ou votre GH ?
	Oui Non D
	Si oui, lesquelles :
	ar our, resquerres .
12.	Commentaires libres :
	Merci de votre participation

AP-HP/DIA - A15-08. 6. Questionnaire DEPAK PUI ok - 03/10/2016

## Annexe n° 7: Lettres ANSM aux prescripteurs sur les nouvelles CDIP valproate



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

### INFORMATIONS SÉCURITÉ PATIENTS

### Lettre aux professionnels de santé

### Décembre 2014

Valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) : risque d'issues anormales de grossesse

Information destinée aux médecins généralistes, neurologues, pédiatres, psychiatres, gynécologues-obstétriciens, sages-femmes, infirmières scolaires, PMI, centres de planning familial et pharmaciens

Madame, Monsieur, Chère Consceur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence européenne du médicament (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les fitulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités à base de valproate et dérivés (valproate de sodium, acide valproïque, divalproate de sodium et valpromide) souhaitent vous faire part de nouvelles informations importantes et vous aterter sur le renforcement des mises en garde relatives à l'utilisation de ces médicaments, suite à une réévaluation du rapport bénéfice/risque à l'échelle européenne.

#### Résumé

- Les enfants exposés in utero au valproate présentent un risque élevé de troubles graves du développement (jusqu'à 30 à 40 % des cas) et/ou de malformations congénitales (environ 10 % des cas).
- Le valproate ne doit pas être prescrit aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance à toutes les autres alternatives médicamenteuses
- Le traitement par le valproate doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste de l'épilepsie ou du trouble bipolaire.
- Le rapport bénéfice/risque du traitement par le valproate devra être évalué attentivement avant la première prescription, ainsi qu'à chaque contrôle régulier du traitement, lorsqu'une jeune fille atteint la puberté et lorsqu'une femme envisage une grossesse ou qu'elle est enceinte.
- Vous devez vous assurer que toutes los patientes traitées sont informées et ont bien compris :
  - les risques associés au traitement par le valproate pendant la grossesse ;
  - la nécessité d'utiliser une contraception efficace :
  - la nécessité d'une réévaluation régulière du traitement ;
  - la nécessité de consulter rapidoment si elles envisagent une grossesse ou en cas de grossesse.

### Informations complémentaires concernant la sécurité et les recommandations

L'utilisation du valproate, que ce soit en monothérapie ou en polylhérapie, est associée à un risque dose dépendant d'issues anormales de grossesse. Les données suggèrent que ce risque est supérieur lorsque le valproate est pris en association avec d'autres médicaments pour traiter l'éplispsie, comparé à la prise du valproate en monothéraple.

- Le risque de malformations congénitales est d'environ 10 %; les études menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés in utero au valproate montrent que jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux présentent des retards dans les premières phases de leur développement tels que des retards dans l'acquisition de la parole et/ou de la marche, des difficultés d'élocution et de langage, des troubles de la mémoire et des capacités intellectuelles diminuées 12,34,5
- Le quotient intellectuel (QI) mesuré lors d'une étude menée chez des enfants âgés de 6 ans exposés in utero au valproate était en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques<sup>6</sup>
- Les données disponibles montrent que les enfants exposés in utero au valproate présentent un risque accru de troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (anviron 5 fois plus fréquent), par rapport à celui des populations témoin.
- Des données limitées suggérent que les enfants exposés in utero au valproate sont plus à risque de développor des symptômes du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) 7.89.

Contact excéditeur : informations@sscurite-patients.info

Moador K, Reynolds MW, Crean S et al. Pregnancy outcomes in women with egitepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registrics and cohors. Epilepsy Res. 2008;31(1):1-13.

Meador KJ, Pennyith P, Byter GA, Pennell PB, Bromfield E, Poth A, Liporace JD, Sam M, Kafaylan LA. Thurman DJ, Moore E, Loding DW; NEAD Study Group. Antiseploof of virging use in women of colliderating egs. Epilepsy Behav. 2003;15(3):339-43.

Bromby RL, Marker G, Clayfon Smith J, Better GA; Eberpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autian spectrum disorders fedoving in telero exposure to antispilepto drugs. Neurology. 2009;17(35):1923-4.

Thomas SV, Suburnasan S, Lukose N, Gorgie A, Salma PB. Interbotual and language functions in children on pothers with epilepsy. Epilepsis. 2007 Dec;46(12):2234-4.

Thomas SV, Suburnasan S, Lukose N, Gorgie A, Salma PB. Interbotual and language functions in children conversed in users to hamdering and addressession. And Discrebible 2011. neuroog, zuus, r. (zo), 1934. Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarna PS. Intetectual and languaga functions in children of prothers with epilepay. Epilepsia. 2007 Dec48(12):2284-40. \*Cummings C, Stavant M, Sevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodovo opnick of Ordren exposed in utera bilamotrigina, sodium valproble and carbamazayane. Arch D's Child 2011

<sup>. .</sup> Joer GA, Browning H, Cohen MJ, Browley RL, Clayton-Smith J, Kafagijon LA, Kamer A, L'oorace JO, Pennell PB, Privilara M, Loring DW; NEAD \$tudy Group. Fetal groposure and organishe outcomes at aga G years (NEAD shuly): a prospective observational aludy. Lancet Mourcl. 2018; 12(5):244-52.

Au vu de ces données, le valproate ne doit pas être utilisé pour le traitement de l'épilepsie ou du trouble bipolaire pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, sauf en cas de réelle nécessité, c'est-à-dire en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.

Évaluez attentivement le rapport bénéfice / risque du traitement par le valproate avant la première prescription, puis à chaque contrôle régulier du traitement, lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse ou si elle est enceinta.

Si vous décidez de prescrire du valproate à une femme en âge de procréer, elle devra utiliser une contraception efficace pendant le traitement et avoir été complètement informée des risques pour l'enfant à naître en cas de grossesse pendant le traitement par valproate.

### Trailement pendant la grossesse

Si une femme souffrant d'épilepsie ou de trouble bipolaire traitée par valproate envisage une grossesse ou en cas de grossesse, toutes les mesures devront être mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques.

Si le traitement par le valproate devait absolument être maintenu pendant la grossesse (absence d'alternative) :

- utiliser la dose minimate efficace et répartir la dose journalière de valproate en plusieurs prises dans la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée peut être préférable aux autres formulations ;
- instaurer une surveillance prénatale spécialisée afin de surveiller le développement de l'enfant à naître, incluant la survenue possible d'anomalies de fermeture du tube neural et d'autres malformations ;
- une supplémentation en acide folique avant la goossesse peut diminuer le risque d'anomalies du tube neural inhérent à toute prossesse. Cependant, la prévention par l'acide folique des malformations llées au valproate n'est pas étayée à ce jour.

Les documents d'information produit (Résumés des caractéristiques du produit et notices) seront mis à jour afin de refléter ces nouvelles informations de la façon la plus claire possible.

Des matériels éducatifs seront à la disposition des professionnels de santé et des patientes afin de les informer des risques associés au valproate chez les filles, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes.

#### Déclaration des effets indésirables

▼ Ce médicament fait l'objet d'une survolllanco supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement et dont les coordonnées sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM : http://www.ansm.sante.lr/.

Pour toute question ou demande d'information complémentaire concernant l'utilisation de médicaments à base de valproate et dérivés, vous pouvez contacter les laboratoires concernés (voir tableaux ci-dessous).

### Liste des spécialités commercialisées en France concernées par cette information

Dénomination	Titulaire / exploitant
DEPAKOTE 259 mg, 500 mg, compriné gastro-résisiant DEPAKINE 200 mg, 500 mg, compriné gastro-résisiant DEPAKINE 200 mg, 500 mg, compriné gastro-résisiant DEPAKINE 200 mg/ml, solution brivable DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable pour voie IV DEPAKINE CHRONO 500 mg, compriné palliculé sécable LP MICROPAKINE LP 100 mg, LP 250 mg, LP 500 mg, LP 750 mg, LP 1000 mg, granulés LP en sachef-dose VALPROATE DE SODIUM ZENTINA 200 mg/ml, actuiton buvable VALPROATE DE SODIUM ZENTINA 200 mg, 500 mg, compriné gastro-résisiant VALPROATE DE SODIUM ZENTINA LP 600 mg, compriné gastro-résisiant VALPROATE DE SODIUM ZENTINA LP 600 mg, compriné gastro-résisiant VALPROATE DE SODIUM ZENTINA LP 600 mg, compriné gastro-résisiant VALPROATE DE SODIUM ZENTINA LP 600 mg, compriné gastro-résisiant VALPROATE DE SODIUM ZENTINA LP 600 mg, compriné gastro-résisiant VALPROATE DE SODIUM ZENTINA LP 600 mg, compriné gastro-résisiant VALPROATE DE SODIUM ZENTINA LP 600 mg, compriné gastro-résisiant VALPROATE DE SODIUM ZENTINA LP 600 mg, compriné gastro-résisiant VALPROATE DE SODIUM ZENTINA LP 600 mg, compriné gastro-résisiant VALPROATE DE SODIUM ZENTINA LP 600 mg, compriné gastro-résisiant VALPROATE DE SODIUM ZENTINA LP 600 mg, compriné gastro-résisiant VALPROATE DE SODIUM ZENTINA LP 600 mg, compriné gastro-résisiant VALPROATE DE SODIUM ZENTINA LP 600 mg, compriné gastro-résisiant VALPROATE DE SODIUM ZENTINA LP 600 mg, compriné gastro-résisiant VALPROATE DE SODIUM ZENTINA LP 600 mg, compriné gastro-résisiant VALPROATE DE SODIUM ZENTINA LP 600 mg, compriné gastro-résisiant VALPROATE DE SODIUM ZENTINA LP 600 mg, compriné gastro-résisiant VALPROATE DE SODIUM ZENTINA LP 600 mg, compriné gastro-résisiant VALPROATE DE SODIUM ZENTINA LP 600 mg, compriné gastro-résisiant VALPROATE DE SODIUM ZENTINA LP 600 mg, compriné gastro-résisiant VALPROATE DE SODIUM ZENTINA LP 600 mg, compriné gastro-résisiant VALPROATE DE SODIUM ZENTINA LP 600 mg, compriné gastro-résisiant VALPROATE DE SODIUM ZENTINA LP 600 mg, compriné gastro-résisiant	SANOFI-AVENTIS France Information médicale et pharmacovigitance Tét métropole : 0 800 394 000 DROM-COM 0 800 626 626
VALPROATE DE SODIUM BIOGARAN LP 580 mg, comprimé pelliquié sécable à libération prolongée	BICKGARAN Tél : 0811 907 917
VALPROATE DE SODIUM AGUETTANT 400 ing/4ml, solution injectable	Laboratoke AGUETTANT Töll: 0800 749 974
VALPROATE DE SODIUM TEVA L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération protongée	TEVA Santé information médicab et Pharmacovigitance
VALPROATE DE SODIUM TEVA SANTE L.P. 500 mg, comprimé pell'culé sécable à libération prolongée	Tái: 0 800 51 34 11
VAI PROATE DE SCOIUM SANDOZ L.P. 500 mg, comprimé palloulé sécable à libération prolongée	SANDOZ, Pharmacox/glance & Information médicale
VALPROATE DE SODIUM GNR L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	Tél : 0800 455 799
VALPROATE DE SODIUM RPG L.P. 500 mg, comprimé peláculá sécabla à l'obration prolongée	RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES Pharmacovigilance & Information medicals
	T60: D1 41 44 44 50
VALPROATE DE SODIUM ARROW L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération protongée	ARROW, Pharmacovigitance & Information médicale
VALPROATE DE SODIUM ARRON 200mg/ml, solution buyable	Tél: 04 72 71 63 97
VALPROATE DE SODIUM, EGIL.P. 500 mg, comprimé politique à liberation protongée	EG LASO, Phermacovigitance et information médicale
	761:01 46 94 86 68
VALPROATE DE SODIUM MYLAN L.P. 500 mg, comprimé palliculé sécable à libévation protongée	MYLAN S.A.S.Pharmacovigitance & Information médicale Tél : 0810 12 35 50

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : http://ansm.sante.fr

¹ Christensen J, Crynborg TK, Sørersen MJ et al. Prensta) velproute exposure and risk of autism spacifich disorders and childhood autism. JAMA. 2013, 339[16]:1696-703.
¹ Cohon MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Beker GA, Clayton-Smith J, Kataylian LA, Kanner A, Ligorosco JD, Pennoll PG, Privitora M, Loring DW; NEAD study group. Fetal entispäepte drug exposure. Adaptive and emotional/technological liquidiority at age 8 years. Epitopsy Behav. 2013;25(2):608-15.
² Cohon MJ, stild. Fetal Antispi epit. Drug Exposure: Motor, Adeptive and Emultar-sible-switcher Prunctioning at age 3 years. Epitopsy Behav. 2011;22(2):240-246



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Mai 2015

Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse

Madame, Monsieur,

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) souhaite vous faire part des nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés :

- Dépakine® (valproate de sodium ou acide valproïque) et ses génériques et Micropakine® Indiqués dans le traitement de l'épilepsie;
- Dépakote® (divalproate de sodium) et Dépamide® (valpromide) indiqués en deuxième intention dans les épisodes maniaques du trouble bipolaire ;

Le valproate (et dérivés) est un principe actif aux effets tératogènes connus qui expose à un risque élevé de malformations congénitales.

Les nouvelles données disponibles confirment également que les enfants exposés in utero présentent un risque accru de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 à 40 % des cas). Ces risques, de même que les recommandations relatives à l'utilisation de ces médicaments, ont été précisés dans une lettre aux professionnels de santé diffusée en décembre 2014¹, qui faisait suite à la réévaluation européenne de leur rapport bénéfice/risque.

Au regard de ces éléments, de nouvelles conditions de prescription et de délivrance pour les spécialités à base de valproate (et dérivés) s'appliquent aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procrèer et aux femmes enceintes :

- Ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez ces patientes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses;
- Chez celles pour qui ces spécialités sont indispensables :
  - la prescription initiale annuelle :
    - est désormals réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie, selon l'indication ;
    - requiert le recueil d'un accord de soins après information de la patiente;
  - le renouvellement peut être effectué par tout médecin, dans la limite d'un an, au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise;
  - le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalue 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;
- Pour toute délivrance du médicament par le pharmacien, la prescription initiale annuelle par un spécialiste et la présentation d'un accord de soins signé, sont obligatoires :
  - dès à présent pour toutes les initiations de traitement,
  - dès que possible et au plus tard le 31 décembre 2015 pour les patientes en cours de traitement ;
- Les patientes en âge de procréer ou susceptibles de l'être un jour et actuellement traitées par ces spécialités doivent donc consulter un médecin spécialiste dans les meilleurs délais, afin qu'il réévalue la nécessité du traitement et qu'il leur fasse signer un accord de soins en cas de maintien du traitement.

Trois documents sont disponibles dès à présent sur le site de l'ANSM (http://ansm.sante.fr) et sur celui de la base de données publique des médicaments (http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/); ils seront également transmis aux professionnels de santé par voie postale courant juin :

- Un guide d'information à destination des médecins prescripteurs;
- Une brochure d'information à destination des patientes ;
- Un formulaire d'accord de soins qui devra être signé par le spécialiste et par la patiente et/ou son représentant légal, avant toute prescription annuelle de ces spécialités.

¹ http://anem.sante.fr/s-Informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sente/Vafproate-et-derives-Depakine-R-Depakote-R-Depamide-R-Micropakine-R-et-generiques-risque-d-issues-anomales-de-grossesse-Lettre-aux-professionnels-de-sante,

### Déclaration des effets indésirables

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : http://ansm.sante.fr

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, en l'expression de mes salutations distinguées.

Dominique MARTIN Directeur général de l'ANSM

Inscrivez-vous à la newsletter de l'ANSM : ANSM Actu (www.ansm.sante.fr)

143/147 boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - Tél.: +33 (0)1 55 87 30 00 - www.ansm.santo.fr

# Annexe n° 8 : Mémos HAS ANSM aux prescripteur sur les nouvelles CDP valproate





### 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

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 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 mai 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 (pyschlatre 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 errêté (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 soine), utiliser la dose minimale efficace et répartir les prises au cours de la journée, instaurer une surveillance prénatale spécialisée (détection des éventuelles maiformations) 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'actio 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 traitoment après avis spécialisé (pyschiatre pour les troubles bipolaires et neurologue pour l'épilepsie).
- → Si l'acide velproïque 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 douxièmo intention : la carbamazépino (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'olanzaplne (dans la prévention de récidives 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 clanzaplne);
  - l'aripiprazote (dans la prévention de récidives 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 carbamazópine (risquo tératogèno), (dans la prévention des épisodes maniaques ou hypomaniaques dans le cadro des psychoses maniaco-dépressivos, dans los formos 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 traltement par lithium ou carbamazépine).
- → Mettre en place une contraception.
- $\Rightarrow$  Envisager la planification d'une grossosse 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 rétabil 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

 $\Rightarrow$  I, a tamotrigine, la carbamazépine (risque tératogène), le lévétiracetam et l'oxcarbazépine sont recommandés en promière intention.

#### Épilepsie généralisée

→ La lamotrigine est à privilégier. En cas d'intolérance, les autres antiéptisptiques pouvent 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 topriramate), los répercussions neuropsychologiques de l'épllepsie, des crises et des antiépiteptiques.
- → Metire on place une contraception.
- → Envisager la planification d'une grossasso 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 protongée et d'essayer de fractionner les prises dans la journée afin de minimiser les pics de doses.
- → Mettre en place un suivi gynéco-obstétrical des la début de la grossesse afin de dépister au mieux les malformations foetales (écho-graphie 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 contre 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.



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





## 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

Misc 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 reguise ;
- 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 b)polaires et neurologue pour l'épliepsie) 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 minimate efficace et répartir les prises au cours de la journée, instaurer une surveillance prénatate 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 antiépiteptiques.

#### Chez les patientes n'envisageant pas de grossesse

- → Ne pas arrêter brutalement l'acide valproïque et instaurer un nouveau traltement après avis spécialisé (pyschiatre pour les troubles bipolaires et neurologue pour l'épliepsie).
- → 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 algus maniaques ou mixtes, hypomaniaques, sont en première intention :
  - un thyrnorégulateur (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 trattement 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'otanzapine (dans la prévention de récidives 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'aripiprazote (dans la prévention de récidives 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.
- ightarrow Envisagor 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, los 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 lamotrígine, 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 antiépiteptiques peuvent être préscrits 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 trailement par carbamazépine ou topriramate), les répercussions nouropsychologiques de l'épilepsie, des crises et des antiépileptiques.
- → Mettre en place une contraception.
- $\Rightarrow$  Envisager la planification d'una grossosse 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 lamotrigline.

### En cas de grossesse (cf. fiches du CRAT)

- 🗦 Essayer de maintenir les doses minimales efficaces de valproate de sodium si ce módicament est la seule option thérapeutique.
- → Privilégier les formes à Ilbération prolongée et d'essayer de fractionnor 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 fostales (écho-graphie supplémentaire à 18 SA).
- ightarrow 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.
- ightarrow Formulaire d'accord de soins pour le traitement des patientes par valproate, ANSM 2015.



www.has-sante.fr

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

# Annexe n° 9 : Brochure d'information à l'attention de la patiente

# BROCHURE D'INFORMATION À L'ATTENTION DE LA PATIENTE ET/OU DE SON REPRÉSENTANT\*.

# MÉDICAMENTS CONTENANT DU VALPROATE ET DÉRIVÉS

Cette brochure s'adresse aux femmes à qui du valproate est prescrit et qui sont en âge ou vont être en âge d'être enceintes (en âge de procréer).

Elle contient des informations importantes concernant les risques associés à votre traitement, pour l'enfant à naître, s'il est pris pendant la grossesse. Lisez-la attentivement ainsi que la notice contenue dans la boîte de votre médicament. Si vous avez des questions, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Cette brochure regroupe beaucoup d'informations : il est conseillé de la montrer à vos proches afin de discuter et de bien comprendre votre traitement.

Quels sont ces médicaments contenant du valproate et dérivés? Il s'agit des médicaments suivants : Dépakine® (valproate de sodium), Dépakote® (divalproate de sodium), Dépakote® (valproate de sodium + acide valproïque) ou d'un médicament générique. Le nom du médicament délivré par votre pharmacien ou prescrit par votre médecin est alors celui de la substance active (noms entre parenthèses).

Version 1 - avril 2015

\*Pour les patientes mineures, le/les titulaire(s) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi,

Vous prenez ou votre médecin souhaite vous prescrire un traitement par un médicament à base de valproate. Le valproate peut avoir des effets graves sur l'enfant à naître s'il est pris pendant la grossesse.

Conditions de prescription et de délivrance chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes :
La prescription de valproate ne peut se faire qu'en cas d'échec des autres traitements (réponse insuffisante ou intolérance).
La prescription de valproate est désormais réservée à certains médecins spécialistes (en neurologie, psychiatrie, pédiatrie) qui pourront initier le traitement et devront le réévaluer régulièrement et au moins une fois par an.
Un médecin généraliste pourra renouveler la prescription entre deux consultations chez le spécialiste.
Le traitement continue à pouvoir être délivré tous les mois en pharmacie de ville, sur présentation de l'ordonnance de votre médecin spécialiste, accompagnée de celle de votre généraliste en cas de renouvellement de la prescription.
Le pharmacien vérifiera également que vous avez bien signé un accord de soins.

#### ■ En pratique :

Si vous êtes une fille, une adolescente, une femme en âge de procréer ou une femme enceinte, votre médecin spécialiste ne pourra vous prescrire le valoroate qu'en cas d'échec des autres traitements.

Si vous êtes déjà sous traitement et suivie par un médecin généraliste, vous devez prendre rendez-vous rapidement avec un médecin spécialiste pour qu'il réévalue votre traitement.

Si vous êtes une femme en âge de procréer et que le valproate est la seule option thérapeutique :

- Avant de vous prescrire ce médicament, votre médecin spécialiste devra vous avoir expliqué les risques pour un enfant à naître en cas de grossesse.
- Après en avoir parlé avec lui et si vous en êtes d'accord, lisez attentivement et signez le formulaire d'accord de soins qui vous sera remis par votre médecin spécialiste.

Conservez ce formulaire d'accord de soins dans cette brochure, vous devrez le présenter à votre pharmacien pour toute délivrance de votre médicament.

Vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement.

Les médecins généralistes, les gynécologues, les sages-femmes sont là pour vous renseigner, vous aider à choisir la contraception qui vous convient et vous la prescrire. Vous pouvez également vous rendre dans un centre de planning familial

Si par la suite vous envisagez une grossesse, vous ne devez pas interrompre votre traitement et votre contraception sans en avoir parlé avec votre médecin spécialiste et convenu d'un autre traitement si cela est possible.

# RISQUES POUR L'ENFANT À NAÎTRE

Les enfants nés de femmes ayant pris du valproate pendant la grossesse présentent un risque élevé de troubles graves du développement (jusqu'à 30 % à 40 % des cas) et/ou de malformations (environ 10 % des cas).

Qu'il soit pris seul ou avec un autre antiépileptique, le valproate comporte un risque plus élevé que les autres antiépileptiques s'il est pris pendant la grossesse. Plus la dose est élevée, plus les risques sont importants. Toutefois, toutes les doses exposent à ce risque.

Si vous prenez du valproate pendant la grossesse, vous avez un risque plus élevé que les autres femmes d'avoir un enfant atteint de malformations. Le valproate étant utilisé depuis de nombreuses années, il est établi que près de 10 % des enfants¹ nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse présentent des malformations, contre 2 % à 3 % des enfants dans la population générale. Les malformations incluent le spina bifida (malformation osseuse de la colonne vertébrale), des malformations de la face, de la lèvre supérieure et du palais, du crâne, du cœur, des reins, des voies urinaires et des organes génitaux, ainsi que des membres.

On estime que jusqu'à 30% à 40% des enfants² d'âge préscolaire dont les mères ont pris du valproate pendant la grossesse présentent des troubles du développement (intellectuel, moteur et comportemental) dans leur petite enfance. Les enfants concernés marchent et/ou parlent plus tardivement et/ou ont des capacités intellectuelles plus faibles que les autres enfants et/ou ont des difficultés de langage et de mémoire.

Les troubles du spectre autistique et l'autisme infantile sont plus souvent diagnostiqués chez les enfants exposés au valproate durant la grossesse.

Des données limitées à ce jour indiquent que les enfants sont plus susceptibles de développer des symptômes du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).

Si vous essayez d'avoir un enfant, interrogez votre médecin sur la prise d'acide folique. L'acide folique pourrait diminuer le risque général de spina bifida et de fausse couche précoce possible au cours de la grossesse. Néanmoins, il est peu probable qu'il diminue le risque de malformations liées à l'utilisation de valproate.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Soit 1 enfant sur 10.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Soit 1 enfant sur 3.

# PREMIÈRE PRESCRIPTION

S'il s'agit de votre première prescription de valproate, votre médecin spécialiste devra s'assurer que le valproate est la seule option thérapeutique (inefficacité ou intolérance des autres traitements) et vous avoir expliqué les risques pour l'enfant à naître en cas de grossesse.

Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement. Pour obtenir des conseils sur la contraception, adressez-vous à un professionnel de santé ou à un centre de planning familial.

#### ■ Messages clés :

- Vous ne devez prendre ce traitement que si votre médecin spécialiste s'est assuré que le valproate est la seule option thérapeutique.
- Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace.
- e Si vous souhaitez avoir un enfant, discutez-en d'abord avec votre médecin spécialiste.
- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, consultez immédiatement votre médecin spécialiste.

# POURSUITE DU TRAITEMENT ET ABSENCE DE DÉSIR DE GROSSESSE

Si vous continuez votre traitement par le valproate, mais que vous n'envisagez pas une grossesse, votre médecin spécialiste devra réévaluer votre traitement régulièrement et au moins une fois par an pour vérifier que le valproate est la seule option thérapeutique (inefficacité ou intolérance des autres traitements). Si vous êtes en âge de procréer, assurez-vous d'utiliser une contraception efficace. Pour obtenir des conseils sur la contraception, adressez-vous à un professionnel de santé ou à un centre de planning familial.

#### ■ Messages clés :

- Vous ne devez prendre ce traitement que si votre médecin spécialiste s'est assuré que le valproate est la seule option thérapeutique.
- o Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace.
- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, consultez immédiatement votre médecin spécialiste.

# POURSUITE DU TRAITEMENT ET GROSSESSE ENVISAGÉE

Les enfants nés de mères traitées par valproate ont un risque important de présenter des malformations et des troubles graves du développement qui peuvent se révéler lourdement handicapants.

Si vous continuez votre traitement par valproate et que vous envisagez une grossesse, vous ne devez pas interrompre votre traitement par le valproate ou votre contraceptif avant d'en avoir parlé avec votre médecin spécialiste.

Avant une grossesse, vous devez discuter avec votre médecin spécialiste de façon à pouvoir mettre en place les mesures nécessaires pour que votre grossesse soit surveillée étroitement.

Votre médecin spécialiste mettra tout en œuvre pour vous prescrire un autre médicament avant que vous n'essayiez de concevoir. Si le traitement devait absolument être maintenu, votre médecin spécialiste vous prescrira la dose minimale efficace.

En cas de grossesse, vous serez suivie étroitement, à la fois pour le traitement de votre épilepsie/ trouble bipolaire et pour la surveillance prénatale.

Si vous envisagez une grossesse, interrogez votre médecin sur la prise d'acide folique. L'acide folique pourrait diminuer le risque général de spina bifida et de fausse couche possible au cours de toute grossesse.

Néanmoins, il est peu probable qu'il diminue le risque de malformations liées à l'utilisation du valproate. Après la naissance, vous devrez prévenir le(s) médecin(s) qui suivra(ont) votre enfant que vous avez été traitée par valproate durant votre grossesse.

#### ■ Messages clés :

- e Votre médecin spécialiste mettra tout en œuvre pour vous prescrire un autre traitement que le valproate avant que vous n'essaviez de concevoir un enfant.
- N'arrêtez pas votre contraception ni votre traitement par le valproate avant d'en avoir discuté avec votre médecin spécialiste et convenu d'un traitement pour contrôler votre épilepsie/trouble bipolaire et réduire les risques pour votre bébé.
- Si vous souhaitez avoir un enfant, si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, consultez immédiatement votre médecin spécialiste.

# GROSSESSE NON PRÉVUE AU COURS DU TRAITEMENT

Les enfants nés de mères traitées par valproate ont un risque important de présenter des malformations et des troubles graves du développement qui peuvent se révéler lourdement handicapants.

Si vous prenez du valproate et pensez être enceinte, consultez immédiatement votre médecin spécialiste qui envisagera avec vous les solutions relatives à la poursuite ou non de cette grossesse. N'arrêtez pas votre traitement de l'épilepsie/trouble bipolaire sans que votre médecin ne vous l'ait demandé.

Si vous décidez de poursuivre votre grossesse, votre médecin mettra tout en œuvre pour vous prescrire un autre médicament. Si le traitement devait absolument être maintenu (absence d'alternative efficace), vous serez suivie étroitement, à la fois pour le traitement de votre épilepsie/trouble bipolaire et pour la surveillance prénatale.

Interrogez votre médecin sur la prise d'acide folique. L'acide folique peut diminuer le risque général de spina bifida et de fausse couche précoce inhérent à toute grossesse. Néanmoins, il est peu probable qu'il diminue le risque de malformations associées à l'utilisation de valproate.

Après la naissance, vous devrez prévenir le(s) médecin(s) qui suivra(ont) votre enfant que vous avez été traitée par valproate durant votre grossesse.

#### ■ Messages clés:

- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, consultez en urgence votre médecin spécialiste.
- N'arrêtez pas votre traitement sans que votre médecin spécialiste ne vous l'ait demandé
- Si vous décidez de poursuivre votre grossesse, votre médecin spécialiste mettra tout en œuvre pour vous prescrire un autre médicament.

#### **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES**

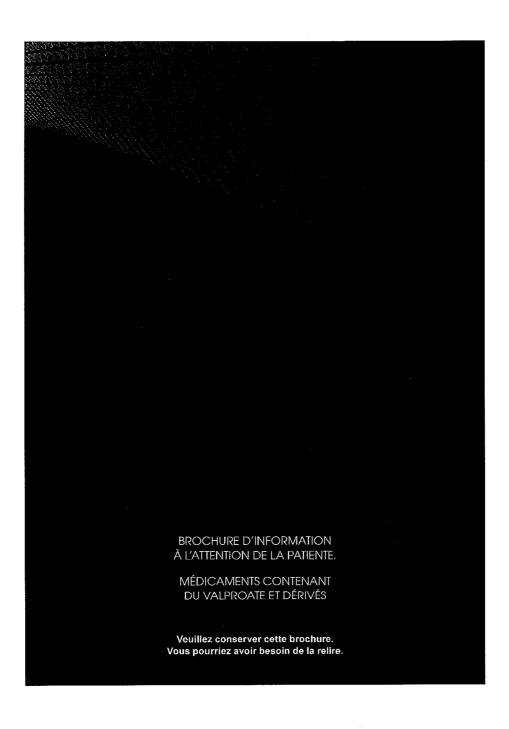
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable ou si vous constatez un effet indésirable chez votre enfant, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance : www.ansm.sante.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

COORDONNÉES DE LA PATIENTE : Nom:	
Adresse:	
Téléphone:	
COORDONNÉES DE VOTRE MÉDECIN SPÉCIALISTE :	
	<u></u>
Autre médecin (généraliste, gynécologue)	

Assurez-vous de signer le formulaire d'accord de soins qui vous sera remis par votre médecin, après en avoir parlé avec lui.



# Annexe n° 10 : Guide à destination des médecins prescripteurs

# MÉDICAMENTS CONTENANT DU VALPROATE ET DÉRIVÉS

# GUIDE À DESTINATION DES MÉDECINS PRESCRIPTEURS

Ce guide est remis dans le cadre des mesures de minimisation du risque mises en place pour le valproate, dans le but d'informer les professionnels de santé sur les risques associés à son utilisation par des femmes en âge de procréer et pendant la grossesse.

Ce guide vous fournit des informations actualisées sur le risque de troubles neurodéveloppementaux constatés chez les enfants nés de femmes ayant pris du valproate pendant la grossesse, en plus du risque connu de malformations congénitales chez les enfants exposés in utero.

Dans ce guide, la dénomination «VALPROATE» sera utilisée pour les spécialités Dépakine® (valproate de sodium), Dépakote® (divalproate de sodium), Dépamide® (valpromide), Micropakine® (valproate de sodium + acide valproïque) et génériques.

Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit, sur la base de données publique des médicaments

http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

Version 1 – avril 2015

# MESSAGES CLÉS

#### ■ Risque d'issues anormales de grossesse : Nouvelles données

Le valproate est un principe actif aux effets tératogènes connus qui expose à un risque élevé de malformations congénitales. Les nouvelles données disponibles confirment également que l'exposition in utero est associée à un risque accru de troubles neurodéveloppementaux.

Le risque de malformations congénitales est en moyenne de 10,73 % (IC à 95 % : 8,16-13,29). Ce risque de malformations majeures est plus élevé que celui de la population générale, qui est de 2 % à 3 %.

#### Troubles neurodéveloppementaux :

- e Des études menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés in utero au valproate montrent que jusqu'à 30% à 40% d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance.
  - Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6ans) exposés *in utero* au valproate est en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques.
- Les données disponibles montrent que les enfants exposés in utero au valproate ont un risque accru de présenter des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à celui des populations témoins.
- o Des données limitées à ce jour suggèrent que les enfants exposés *in utero* au valproate sont plus susceptibles de développer des symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).
- Nouvelles conditions de prescription et de délivrance : Chez les enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes : la prescription initiale annuelle est désormais réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie, pédiatrie.
  - Le renouvellement est non restreint et peut donc être effectué par un médecin généraliste.

Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement : la prescription initiale annuelle nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins de la patiente ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueillí.

■ En conséquence, la prise en charge thérapeutique est modifiée :

### À l'attention des médecins spécialistes prescripteurs (en neurologie, psychiatrie, pédiatrie) :

Le valproate ne doit pas être prescrit aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance à toutes les autres alternatives médicamenteuses.

En cas de prescription, respectez les points suivants :

- · Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.
- Une information complète doit être délivrée à la patiente et/ou son représentant légal, en s'assurant qu'ils ont bien compris les risques associés au traitement par valproate pendant la grossesse.

#### Deux documents sont à votre disposition pour vous y aider :

- o Une brochure d'information à remettre à la patiente : elle résume les informations de sécurité sur le risque pour l'enfant à naître et souligne les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique.
- e Un formulaire d'accord de soins
  - Il doit être complété et signé par vous et par la patiente et/ou son représentant légal\* lors de chaque prescription initiale annuelle.
  - Un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente.
  - Un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal\* en l'informant que celui-ci devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne toute délivrance du médicament.

Le rapport bénéfice/risque du traitement par le valproate devra être réévalué régulièrement et au moins une fois par an, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, si une femme envisage une grossesse, et urgemment en cas de grossesse.

#### À l'attention des médecins généralistes : conduite à tenir face à une patiente déjà traitée par valproate :

- Orientez votre patiente vers son médecin spécialiste au plus tôt, afin qu'il réévalue la nécessité d'un traitement par valproate, et qu'il lui fasse signer un accord de soins en cas de maintien du traitement. Cet accord de soins sera indispensable pour toute délivrance du médicament
- Remettez à votre patiente la brochure d'information si elle n'est pas déjà en sa possession.
- Vérifiez que votre patiente, si elle est en âge de procréer, utilise une contraception efficace. Si ce n'est pas le cas, donnez-lui des conseils sur les méthodes de contraception efficaces et adressez-la à un spécialiste si nécessaire.

\*Pour les patientes mineures, le/les titulaire(s) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi, représentant légal

# CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR AU SUJET DES RISQUES LIÉS À L'UTILISATION D'ACIDE VALPROÏQUE CHEZ LA FEMME

Le VALPROATE est un principe actif aux effets tératogènes connus, qui expose à un risque élevé de malformations congénitales. Les nouvelles données disponibles confirment également que l'exposition in utero au valproate est associée à un risque accru de troubles neurodéveloppementaux. Ces risques sont décrits ci-dessous.

# 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% (IC à 95% : 8,16-13,29). Ce risque de malformations majeures est plus élevé que celui de la population générale, qui est de 2% à 3%¹. Les données disponibles montrent que ce risque est dose-dépendant et qu'il est plus élevé pour des doses fortes. Cependant, aucune dose excluant ce risque n'a pu être déterminée.

Les malformations le plus souvent rencontrées incluent des anomalies de fermeture du tube neural, des dysmorphies faciales, des fentes labiales et palatines, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales et urogénitales (notamment hypospadias), des malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius) et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps.

# TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX

Les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque accru de présenter des troubles du développement. Le risque semble dose-dépendant, mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose excluant ce risque. La période à risque pourrait concerner toute la grossesse.

Des études<sup>25</sup> menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés *in utero* au valproate montrent que jusqu'à 30 % à 40 % d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance, tels que des retards dans l'acquisition de la parole et de la marche, des capacités intellectuelles diminuées, des capacités verbales (parole et compréhension) diminuées ainsi que des troubles de la mémoire.

Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) exposés *in utero* au valproate est en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques<sup>9</sup>. Bien que le rôle de facteurs confondants ne puisse être exclu, il est prouvé que cette diminution de QI observée chez les enfants exposés *in utero* est indépendante du QI maternel.

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

Les données disponibles montrent que les enfants exposés in utero au valproate ont un risque accru de présenter des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à celui des populations témoins<sup>7</sup>.

Des données limitées à ce jour suggèrent que les enfants exposés in utero au valproate sont plus susceptibles de développer des symptômes du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)<sup>a</sup>.

# Traitement des femmes par valproate

Chez les enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes : la prescription initiale annuelle est désormais réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie, pédiatrie. Le renouvellement est non restreint et peut donc être effectué par un médecin généraliste.



## GRREMIER PRESORIPTION AVUNTANTADE SEXCREMININ

#### Après un examen médical, vous envisagez de prescrire du valproate à une fille (prépubère) :

Confirmez que le traitement par valproate est la seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente : c'est-à-dire que tous les autres traitements ont échoué.

#### Pour les patientes en échec avec les traitements alternatifs :

- Délivrez une information complète à votre patiente et les membres de sa famille/ ses représentants\* en discutant des points suivants ;
  - Risques gravidiques associés à la pathologie sous-jacente.
  - o Risques associés au valproate au cours de la grossesse.
  - Nécessité d'une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse non désirée, à partir de la puberté et avant les premières relations sexuelles.
  - Nécessité d'une réévaluation régulière du traitement et au moins une fois par an, et impérativement lorsqu'une jeune fille atteint la puberté.

Pour vous y aider, une brochure d'information à remettre à la patiente résume les informations de sécurité sur le risque, en cas de grossesse, pour l'enfant à naître et souligne les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique :

- Assurez-vous que votre patiente et/ou ses représentants\* :
  - A/ont bien compris les risques en cas de grossesse.
  - o A/ont reçu la brochure d'information patiente.
  - A/ont reçu, complété et signé le formulaire d'accord de soins (également complété et signé par vos soins);
    - un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente.
    - un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal\* en l'informant que celui-ci devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne la délivrance du médicament.
- Prévoyez de réévaluer régulièrement et au moins une fois par an la nécessité du traitement, et notamment lorsque la patiente atteint la puberté.

### Au moment de la puberté :

- Évaluez la nécessité de donner des conseils sur les méthodes de contraception efficaces et adressez votre patiente à un spécialiste si nécessaire.
- Demandez à votre patiente de vous consulter immédiatement en cas de grossesse ou si elle pense être enceinte.

<sup>\*</sup>Pour les patientes mineures, le/les titulaire(s) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi, représentant légal.

# PRÉSCRIPTION CHEZ UNE FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER

#### Après un examen médical, vous envisagez de prescrire du valproate à votre patiente :

Confirmez que le traitement par valproate est la seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente : c'est-à-dire que tous les autres traitements ont échoué.

Pour les patientes en échec avec les traitements alternatifs :

- Délivrez une information complète à votre patiente et les membres de sa famille/ ses représentants\* en discutant des points suivants :
  - Risques gravidiques associés à la pathologie sous-jacente.
  - e Risques associés au valproate au cours de la grossesse.
  - Nécessité d'une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse non désirée.
  - Nécessité d'une réévaluation du traitement au moins une fois par an.

Pour vous y aider, une brochure d'information à remettre à la patiente résume les informations de sécurité sur le risque pour l'enfant à naître et souligne les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique :

#### Assurez-vous que votre patiente et/ou ses représentants\* :

- e A/ont bien compris les risques pour l'enfant à naître en cas d'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- A/ont bien compris la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement.
- A/ont reçu la brochure d'information patiente.
- A/ont reçu, complété et signé le formulaire d'accord de soins (également complété et signé par vos soins):
  - un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente.
  - un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal\* en l'informant que celui-ci devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne la délivrance du médicament.
- Demandez à votre patiente de vous consulter en amont si elle change d'avis et souhaite envisager une grossesse.
- Demandez à votre patiente de vous consulter immédiatement en cas de grossesse ou si elle pense être enceinte.



## RÉÉVALUATION DU TRAITEMENT CHEZ UNE FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER QUEENVISAGE UNE GROSSESSE

Rappelez à vos patientes les risques tératogènes et de troubles du développement susceptibles d'être gravement handicapants chez l'enfant à naître associés à la prise de valproate pendant la grossesse, mais également les risques associés à une épilepsie ou à un trouble bipolaire non traité.

Pour vous y aider, une brochure d'information à remettre à la patiente résume les informations de sécurité sur le risque pour l'enfant à naître et souligne les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique :

Réévaluez impérativement la nécessité du traitement par valproate, quelle que soit l'indication : toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour recourir à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse. De plus, les données disponibles suggèrent qu'une polythérapie antiépileptique, incluant le valproate, est associée à un risque de malformations congénitales plus élevé qu'une monothérapie par valproate.

- Adressez votre patiente à des spécialistes pour une consultation préconceptionnelle.
- Si après évaluation attentive, le traitement par valproate devait absolument être maintenu (seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente : c'est-à-dire que tous les autres traitements ont échoué), il conviendrait :
  - o d'utiliser la dose minimale efficace et de répartir les prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques.
  - e d'envisager une supplémentation en acide folique qui pourrait diminuer le risque général d'anomalies de fermeture du tube neural. Attention, la prévention par l'acide folique des malformations liées au valproate n'est pas étayée à ce jour.
  - ø d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.
  - ø de suivre spécifiquement l'enfant après sa naissance.
- Assurez-vous que votre patiente et/ou ses représentants\* :
  - A/ont bien compris les risques pour l'enfant à naître en cas d'utilisation du valproate pendant la grossesse.
  - A/ont reçu la brochure d'information patiente.
  - A/ont reçu, complété et signé le formulaire d'accord de soins (également complété et signé par vos soins):
    - un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente.
    - un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal\* en l'informant que celuici devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne la délivrance du médicament.
- Demandez à votre patiente de vous consulter immédiatement en cas de grossesse, ou si elle pense être enceinte, afin d'instaurer une surveillance adéquate : une surveillance prénatale en vue de détecter de possibles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations et un suivi spécifique de l'enfant après sa naissance.



# GROSSESSES NON PRÉVUES

- Programmez une consultation en urgence avec votre patiente afin d'envisager les solutions relatives à la poursuite ou non de sa grossesse.
- Dites-lui de ne pas interrompre le traitement jusqu'à sa consultation, sauf si vous êtes en mesure de lui donner un autre conseil en fonction de votre évaluation de la situation.
- Dans le cas où la patiente souhaite poursuivre cette grossesse :

Réévaluez la nécessité ou non du traitement par valproate, quelle que soit l'indication. Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour recourir à d'autres thérapeutiques compte tenu de cette grossesse. De plus, les données disponibles suggèrent qu'une polythérapie antiépileptique, incluant le valproate, est associée à un risque de malformations congénitales plus élevé qu'une monothérapie par valproate.

- Si après évaluation attentive, le traitement par valproate devait absolument être maintenu (seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente : c'est-à-dire que tous les autres traitements ont échoué), il conviendrait :
  - d'utiliser la dose minimale efficace et de répartir les prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques.
  - d'envisager une supplémentation en acide folique qui pourrait diminuer le risque général d'anomalies de fermeture du tube neural. Attention, la prévention par l'acide folique des malformations liées au valproate n'est pas étayée à ce jour.
  - d'instaurer une surveillance prénataie spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.
  - de suivre spécifiquement l'enfant après sa naissance.

#### Assurez-vous que votre patiente et/ou ses représentants\* :

- A/ont bien compris les risques pour l'enfant à naître en cas d'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- A/ont reçu la brochure d'information patiente.
- A/ont reçu, complété et signé le formulaire d'accord de soins (également complété et signé par vos soins):
  - Un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente.
  - Un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal\* en l'informant que celui-ci devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne la délivrance du médicament.
- Assurez-vous qu'une surveillance adéquate sera mise en place :
  - surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter de possibles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.
  - e suivi spécifique de l'enfant après sa naissance.

#### Référence:

- Meador K., Reynolds M.W., Crean S., Fahrbach K., Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. Epilepsy Res. 2008;81(1):1-13.
- Bromley R.L., Mawer G., Love J., Kelly J., Purdy L., McEwan L. et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. Epilepsia 2010 October;51(10):2058-65.
- 3. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. Arch. Dis. Child 2011;96:643-647.
- 4. Meador K. et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. NEJM 2009;360(16):1597-1605.
- 5. Thomas S.V. et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. Epilepsy and Behaviour 2008(13):229-236.
- Meador K.J., Baker G.A., Browning N., Cohen M.J., Bromtey R.L., Clayton-Smith J., Kalayjian L.A., Kanner A., Liporace J.D., Pennell P.B., Privitera M., Loring D.W.; NEAD Study Group. Effects of fetal antispileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. Neurology. 2012;78(16):1207-1214.
- 7. Christensen J. et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. JAMA 2013;309(16):1696-1703
- 8. Cohen M.J. et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive and emotional/behavioural functioning at age 3 years. Epilepsy Behav. 2011; 22(2):240-246.
- Meador K. et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol. 2013 March;12(3):244-252.

# RÉSUMÉ

- Ne prescrivez valproate qu'en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.
- Informez votre patiente de la nécessité d'utiliser une contraception efficace dès que cela sera nécessaire.
- Expliquez les risques potentiels de la pathologie elle-même en cas de grossesse pour l'enfant à naître, ainsi que les risques associés à l'utilisation de valproate pendant la grossesse.
- Assurez-vous que votre patiente et/ou son représentant a/ont reçu la brochure d'information et a/ont signé le formulaire d'accord de soins (conserver un exemplaire signé dans le dossier médical de la patiente et leur remettre l'autre exemplaire).
- Prévoyez de réévaluer régulièrement et au moins une fois par an la nécessité du traitement, et notamment lorsque la patiente atteint la puberté.
- Ne prescrivez valproate qu'en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.
- . Informez votre patiente de la nécessité d'utiliser une contraception efficace.
- Expliquez les risques pour l'enfant à naître associés à l'utilisation de valproate pendant la grossesse et d'une maladie non traitée.
- Assurez-vous que votre patiente a reçu la brochure d'information et a signé le formulaire d'accord de soins (conserver un exemplaire signé dans le dossier médical de la patiente et lui remettre l'autre exemplaire).
- Demandez à votre patiente de vous consulter en amont si elle change d'avis et souhaite envisager une grossesse.
- Demandez à votre patiente de vous consulter immédiatement en cas de grossesse ou si elle pense être enceinte.
- Expliquez les risques potentiels de la pathologie elle-même pour l'enfant à naître, indépendamment des risques propres au valproate.
- Expliquez les risques pour l'enfant à naître associés à l'utilisation de valproate pendant la grossesse.
- Réévaluez le rapport bénéfice/risque du traitement de la patiente et mettez tout en œuvre pour recourir à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.
- Si vous maintenez le traitement (seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente), utilisez la dose minimale efficace à répartir en plusieurs prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques.
- Assurez-vous que votre patiente a reçu la brochure d'information et a signé le formulaire d'accord de soins (conserver un exemplaire signé dans le dossier médical de la patiente et lui remettre l'autre exemplaire).
- Demandez à votre patiente de vous consulter immédiatement en cas de grossesse ou si elle pense être enceinte; si cette grossesse est poursuivie, assurez-vous qu'une surveillance adéquate sera mise en place (surveillance prénatale et suivi spécifique de l'enfant après sa naissance).

Programmez une consultation en urgence afin d'envisager les solutions relatives à la poursuite ou non de sa grossesse. Dites à votre patiente de continuer son traitement jusqu'à sa consultation.

#### Si la patiente souhaîte poursuivre sa grossesse :

Assurez-vous qu'elle a bien compris les risques associés au valproate pendant la grossesse.

Réévaluez le rapport bénéfice/risque de son traitement et mettez tout en œuvre pour recourir à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.

- Si vous maintenez le traitement (seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente), utilisez la dose minimale efficace à répartir en plusieurs prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques.
- Assurez-vous que votre patiente a reçu la brochure d'information et a signé le formulaire d'accord de soins (conserver un exemplaire signé dans le dossier médical de la patiente et lui remettre l'autre exemplaire).
- Assurez-yous qu'une surveillance adéquate sera mise en place (surveillance prénatale et suivi spécifique de l'enfant après sa naissance).
- Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité de l'emploi. Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de JANSM) www.ansm.sainte.fr.)

# Annexe n° 11: Formulaire d'accord de soins

## FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS TRAITEMENT DES PATIENTES PAR VALPROATE

Document à remplir et à signer

L'objectif de l'accord de solns est de garantir que les patientes qui sont en âge ou vont être en âge d'être enceintes (en âge de procréer) soient pleinement informées et comprennent les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de femmes ayant pris du valproate pendant la grossesse.

Cet accord de soins doit être complété par le médecin spécialiste et par chaque patiente, avant le début de l'instauration de son traitement par valproate et à chaque réévaluation de celui-ci (au minimum lors de chaque prescription annuelle). Il doit être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament. Informations sur la patiente \_ Prénom : \_ Si patiente mineure et/ou protégée par la loi, nom de son représentant\* : CONFIRMATION PAR LE MÉDECIN PRESCRIPTEUR ■ Je confirme que la patiente susnommée présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option therapeutique. .l'ai discuté des points suivants avec la patiente susnommée/son représentant\* : Les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse, présentent un risque éleve de malformations congénitales (environ 10%) et un large éventail de troubles neurodéveloppementaux dont des troubles du spectre autistique (jusqu'à 30% à 40%) susceptibles d'entraîner des troubles importants de l'apprentissage. La nécessité d'utiliser la dose minimale efficac ■ La nécessité d'une contraception efficace (si la patiente est en âge de procréer). ■ La nécessité de réévaluer régulièrement le traitement, au moins une fois par an, et si la patiente envisage une grossesse. ■ La nécessité de consulter en urgence si la patiente est enceinte ou pense l'être pendant le traitement. J'ai remis un exemplaire de la brochure d'information patient à la patiente elle-même/son représentant.\* Date: Nom du prescripteur : Signature et tampon : \_ **POUR LA PATIENTE/SON REPRÉSENTANT** Veuillez lire attentivement ce qui suit et cocher la case correspondante pour confirmer votre accord. . comprends : ■ Que le traitement par valproate m'est prescrit car je présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique. Que les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse présentent un risque élevé de maiformations congénitales (environ 10%) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux dont des troubles du spectre autistique (jusqu'à 30% à 40%). ■ Que si je suis en âge de procréer, je dois utiliser une contraception efficace. Que je n'envisage pas de grossesse. ■ Que mon traitement sera réévalué régulièrement et au moins une fois par an. ■ Que je dois demander une consultation AVANT d'envisager de concevoir un enfant. ■ Qu'en cas de grossesse ou si je pense être enceinte pendant le traitement par valproate, je dois consulter immédiatement mon médecin. Nom de la patiente/représentant\* : Ce document doit être conservé avec le dossier médical et une copie doit être remise à la patiente ou à son représentant légal. \*Pour les patientes mineures, le/les titulaire(s) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi, représentant légal.

# Annexe n° 12 : Proposition d'attestation de signature d'accord de soins

Etiquette patiente

ASSISTANCE
PUBLIQUE
HÔPITAUX
PUBLIQUE
DE PARIS

Nom / tampon du service Nom du prescripteur

## ATTESTATION DE SIGNATURE D'ACCORD DE SOINS PATIENTE HOSPITALISEE SOUS VALPROATE

Document à faire remplir par les femmes mineures ou majeures, en âge de procréer (à partir de 10 ans), et déjà sous traitement au moment de leur hospitalisation (en 3 exemplaires : patiente – dossier médical – PUI)

		·		
Je soussignée	:			
Nom:			Prénom :	
Age:_	ans*	ument devra être sigi	né par les parents, si la	patiente est mineure)
Déclare :				
• Etre tra	itée par un médicament	à base de valproate :	: (cochez le nom du pro	duit que vous prenez)
□ Depaki	ne 🗆 Depamide	☐ Depakote	☐ Micropakine	☐ Générique valproate
depuis	: ans.			
risques		nitales et de troubles	s neuro-développemer	édiatre) une information sur les ntaux et du spectre autistique de
Nom et	coordonnées du médecir	n qui vous suit pour le	es prescriptions de valp	proate :
Dr				
	Spécialité <i>(cochez)</i> :	☐ Neurologue	☐ Psychiatre	□ Pédiatre
• Avoir s		lui un accord de soii	ns que je m'engage à	vous faire parvenir dans les plus
Date d	a dernier accord signé (N	1M/AAAA):/		
			_	
DATE:le	_ <b>//</b> (11/MN	//AAAA)	Signature*	
			(*représentants si mineure)	
AVEC VOTRE N	S N'AVEZ PAS ENCORE S IEDECIN SPECIALISTE (nei	urologue, ou psychia		S A PRENDRE RAPIDEMENT RDV DE FAIRE LE NECESSAIRE.

# Annexe n° 13 : Cas vignette valproate - Présentation de la méthode

Assistance Publique des Hôpitaux de Paris - Direction de l'Inspection et de l'Audit

# EVALUATION PAR CAS VIGNETTE DES NOUVELLES PRATIQUES DE PRESCRIPTION DU VALPROATE A L'AP-HP. Décembre 2016

#### Présentation de la méthode

#### Introduction

L'AP-HP a lancé le 06.12.06 une enquête de méthode originale par cas vignettes, permettant aux médecins de l'AP-HP d'évaluer leurs pratiques de prescription du valproate. Cette évaluation, réalisée à grande échelle (11800 médecins) par voie électronique, concerne tous les médecins de l'AP-HP, quel que soit leur spécialité qu'ils prescrivent ou non du valproate. Il s'agit d'une méthode innovante qui repose sur une plateforme informatique permettant de suivre la participation de chaque praticien, tout en anonymisant leurs réponses. Son utilisation à une telle échelle constitue une première en France. La plateforme a été réalisée de manière à rappeler après chaque question les nouvelles pratiques de prescription du valproate et s'achève sur le rappel du Mémo HAS / ANSM de novembre 2015.

Cette enquête à large échelle permettra de mieux comprendre les déterminants des pratiques de prescription, la manière de les faire évoluer et participera à leur ajustement.

#### 1. Mail d'info aux médecins les invitant à se loguer sur la plateforme



Madame, Monsieur,

La recommissance de graves effets du valproute et dérivés (Dépaldine<sup>®</sup>). Dépaldine<sup>®</sup>). Dépaldine<sup>®</sup>). Air consideré par la serient se femmes traitées pendant leur grossesse a conduit en 2015 in sutoritée sanitaires à enceder la crescrition de ces médicaments. Le Directure derivênt et le médiant de la CMB ont demand à la Direction de l'Inspection et de l'Audit du provideré à une vévolution de l'application de ces recommandations.

Nous vous demandons de détrire vos pratiques de prescription à travers un module rapide par « case vignette ». Ce module » été conçu à partir de situations cliniques réalistes, en lien avec les collégiales, les équipes du Professeur Ravaud et l'ANSM. Il obélit à une méthode reconnue pour son efficacité et est potentiellement éligible au titre du DPC. Cette enquête vous demandera moins de 10 minutes.

Pour y procéder cliquez sur le lien : http://www.cochrane.fr/Mission\_Valproate/ohp/Test\_etape.php?numpart=3vlqz.fc9 (ou recopiez-le dans votre navigateur

Ce questionnaire doit être rempli impérativement avant le 14 décembre 2016. Nous assurons une totale anonymisation de vos réponses. Les résultats permettront d'orienter d'éventuelles actions complémentaires à mettre

Même si yous ne prescrivez pas de valproate, nous yous demandons de renseigner les 3 premières questions qui permettront de stopper l'enquête et vous éviter toute relance. D'evance merci pour votre participation.

Etienne Grass

Directeur de l'inspection et de l'audit

La microsco de la DIA s'Appoise sur un groupe de travail committe de représentants des collégières de neurologie - psychiatria - pédiatria - gyméco-obstérique - gyméc

Marinia Majeri i in sour des depodros finant assenzation neutre supposition partie assenzation ment les suppositions production format assenzation neutre supposition production formatique assenzation production formatique assenzation formatique assenza

#### 2. Questions préalables :

### Elles permettent de :

- connaître la spécialité du médecin pour orienter le choix de ses cas vignette puisque les nouvelles conditions de prescription du valproate édictées par l'ANSM en mai 2015 sont différentes si on est neurologue - psychiatre ou pédiatre ou si on ne l'est pas.
- repérer ceux qui ne prennent en charge que des personnes âgées (non concernés par ces nouvelles conditions de prescription qui ne touchent que les femmes en âge de procréer)
- repérer les non prescripteurs de valpraote (ceux qui cochent « jamais et je ne risque pas d'en prescrire »). Ceux-ci sont alors et dirigés vers une page conclusive « non prescripteurs » qui les exclut de l'évaluation en leur indiquant un rappel des éléments clé (lien avec le mémo HAS/ANSM Nov 2015) et leur évitant toute relance.

AP-HP. Mission valproate	Décembre 2016
Cas vignette - Introduction	
Pour orienter les cas vignettes en fonction de votre profil ou savoir si vous êtes concerné, merci de bien vouloir répond suivantes :	dre aux questions
Veuillez sélectionner votre spécialité :	
Neurologie v	
Si "Autre", spécifiez votre spécialité	
Dans votre service, vous prenez en charge : O des enfants / adolescents uniquement O des adultes (dont personnes âgées) uniquement O des personnes âgées uniquement ② des personnes de toutes catégories d'âge O Je ne prends pas en charge de patients	
Prescrivez-vous du valproate ou dérivés (Dépakine®, Micropakine®, Dépamide®, Dépakote®) :  ② très fréquemment  ○ assez souvent  ○ de temps en temps  ○ jamais mais cela pourrait arriver  ○ jamais et je ne risque pas d'en prescrire	
Suite	

#### 3. Cas vignette:

#### Présentation:

Les cas vignettes présentent différentes situations aussi proches que possible de la réalité.

Les questions à choix unique ou multiples qui suivent le bref exposé du cas, cherchent à interroger les pratiques de prescription du valproate, conformément aux nouvelles conditions de prescription diffusées par l'ANSM en Mai 2015 et reprises dans le Mémo HAS/ANSM de Novembre 2015.

Pour chaque item, les réponses s'affichent en vert quand elles sont bonnes et rouges quand elles sont fausses, et un argumentaire inscrit en bleu.

A la fin de chaque question, une courte synthèse reprise dans un encadré, présente les éléments clé de la question, en lien avec le Mémo HAS ANSM de novembre 2015, avant de passer à la question suivante.

La construction des questions par cas vignette suit une logique progressive et répond aux objectifs fixés de façon à interroger l'ensemble des éléments clés de ces nouvelles conditions de prescription du valproate, en évitant toute question d'experts.

Pour les psychiatres et les prescripteurs non neurologues, psychiatres ou pédiatres, le deuxième cas vignette proposé concerne des indications de prescription hors AMM afin de les y sensibiliser à leur dangerosité.

Distribution : La distribution des cas vignettes se fait en fonction des spécialités :

- Pour les neurologues : 1 cas vignette intitulé « Neurologues »
- Pour les pédiatres : 1 cas vignette intitulé « Pédiatres »
- Pour les psychiatres : 2 cas vignettes intitulés « Psychiatres » dont un cas hors AMM d'indication fréquente

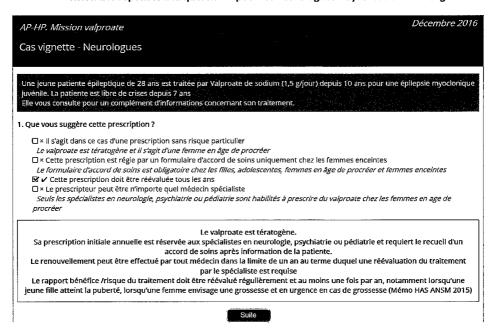
 Pour les non neurologues, non psychiatres et non pédiatres: 2 cas vignettes intitulés « Pour tous prescripteurs » (terminologie globale pas tout à fait exacte, puisque excluant les neurologues psychiatres et pédiatres, choisie pour éviter d'indiquer dans le titre des éléments de réponse) dont un cas hors AMM d'indication fréquente

#### Exemple: Cas vignette pour les neurologues:

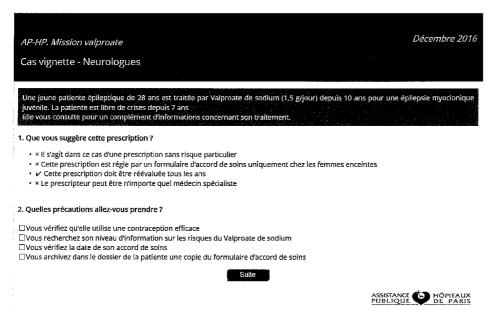
- vision du cas vignette et sa 1ère question



- vision des réponses à la question 1 pour les neurologues + synthèse des messages clés



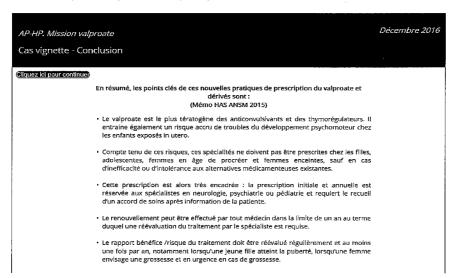
vision de la question 2 de ce même cas vignette :



#### 4. Résumé et questions conclusives

Le résumé est un rappel :

- des points clé de ces nouvelles pratiques de prescription du valproate et dérivés, telles qu'indiquées dans le Mémo HAS/ANSM de Nov 2015
- des spécialités pharmaceutiques ayant l'AMM

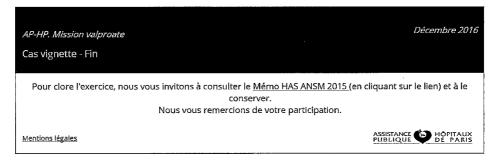


Les questions conclusives permettent de :

- connaître le GH dans lequel exerce le médecin
- connaître son niveau de connaîssance sur ces pratiques avant cet exercice
- savoir si cet exercice a permis une bonne mise à jour des pratiques
- connaitre le degré de satisfaction de cette nouvelle méthode d'évaluation

Pour finir, nous vous remercions de bien vouloir répondre aux questions suivantes qui nous permettront d'identifier les actions éventuelles à mettre en œuvre :
- Dans quel GH ou site exercez-vous?
V
- Avez-vous été informé des nouvelles règles de prescription du valproate et dérivés:
• Avant Julliet 2016: OOui ONon
• Entre Juillet 2016 et aujourd'hui : O Oui O Non
- Diriez-vous que vous avez été bien informé concernant ces Bonnes Pratiques réglementaires avant cet exercice? O Oui O Non
- Diriez-vous que cet exercice vous a permis de bien mettre à jour vos pratiques ? O Oui O Non
- Dirlez-vous que cette modalité rapide d'évaluation et de sensibilisation par cas vignette est :
OTrès satisfaisante OSatisfaisante
O Peu satisfaisante
O Pas du tout satisfaisante
Fin
ASSISTANCE ASSISTANCE DE PÁRIS

#### 5. Cas vignette. Fin



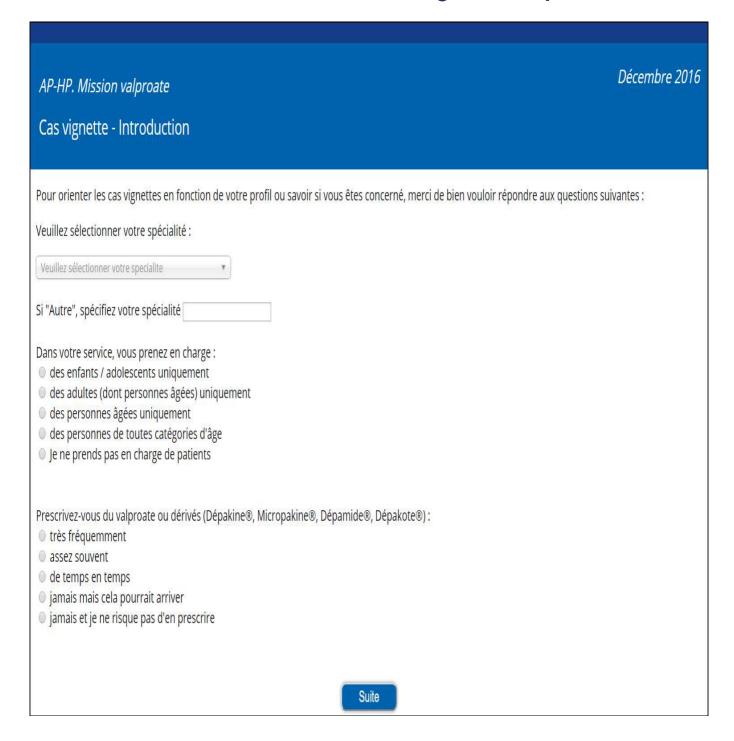
#### 6. Analyse de l'ensemble des réponses aux cas vignette

L'analyse portera en particulier sur :

- le nombre et le profil de spécialité des répondants (et des non répondants) ;
- la qualité des réponses avec identification des points acquis (conformité aux recommandations) et des points mal maitrisés à corréler aux objectifs initialement identifiés
- la qualité de l'information antérieure, en provenance de leur GH, qu'ils diront avoir reçu ou non sur ce sujet
- la satisfaction des répondants sur l'utilisation de ce nouvel outil d'évaluation

Ces données permettront d'ajuster et d'orienter les actions en fonction si besoin et d'analyser la pénétration et la pertinence de cette méthode d'évaluation.

# Annexe n° 14: Les 6 cas vignette valproate



Décembre 2016

### Cas vignette - Neurologues

Une jeune patiente épileptique de 28 ans est traitée par Valproate de sodium (1,5 g/jour) depuis 10 ans pour une épilepsie myoclonique juvénile. La patiente est libre de crises depuis 7 ans Elle vous consulte pour un complément d'informations concernant son traitement.

#### 1. Que vous suggère cette prescription?

- · × II s'agit dans ce cas d'une prescription sans risque particulier
- X Cette prescription est régie par un formulaire d'accord de soins uniquement chez les femmes enceintes
- ✓ Cette prescription doit être réévaluée tous les ans
- X Le prescripteur peut être n'importe quel médecin spécialiste

#### 2. Quelles précautions allez-vous prendre?

- ✓ Yous vérifiez qu'elle utilise une contraception efficace
- ✓ Vous recherchez son niveau d'information sur les risques du Valproate de sodium
- ✓ Vous vérifiez la date de son accord de soins
- ✓ Vous archivez dans le dossier de la patiente une copie du formulaire d'accord de soins

#### Elle vous signale son désir de grossesse

#### 3. Quelles informations donnez-vous à la patiente concernant les risques liés à la poursuite de son traitement par valproate de sodium?

- x Le valproate de sodium n'est pas tératogène
- ✓ Le valproate de sodium est tératogène
- 🔹 🗸 Le valproate de sodium prescrit pendant la grossesse peut induire des difficultés d'apprentissage chez l'enfant exposé in utero au médicament
- ✓ Le valproate de sodium prescrit pendant la grossesse augmente le risque d'autisme chez l'enfant exposé in utero au médicament

#### 4. Que faites-vous?

#### O × Vous arrêtez tout traitement anti épileptique

Le traitement antiépileptique ne doit pas être arrêté brutalement chez cette patiente pharmacodépendante

Q × Yous maintenez à l'identique son traitement par valproate qui est efficace afin de minimiser le risque de crises pendant la grossesse

Le valproate n'est pas indiqué chez les femmes en âge de procréer

❷ × Vous poursuivez le traitement par valproate de sodium à la dose de 500 mg/j

Le valproate n'est pas indiqué chez les femmes en âge de procréer

Q √ Yous remplacez le valproate de sodium par un autre médicament antiépileptique censé avoir moins de répercussions négatives pour le fœtus

Chez les patientes envisageant une grossesse ou en cas de grossesse, réaliser une visite pré-conceptionnelle ou une consultation de grossesse. Ne pas arrêter brutalement le valproate, instaurer un nouveau traitement en urgence. (Memo HAS ANSM 2015)





Décembre 2016

## Cas vignette - Pédiatres

Vous recevez en consultation une enfant âgée de 8 ans, amenée par ses parents pour des épisodes de rupture du contact répétés à l'école, signalés par la maîtresse depuis quelques semaines. Dans la famille, on retrouve des antécédents d'épilepsie généralisée idiopathique chez la mère et la grand-mère traitées par Lamictal®.

Il s'agit d'une enfant qui présente comme antécédent un trouble attentionnel et une hyperkinésie.

L'examen neurologique est complètement normal, et vous déclenchez lors de l'hyperpnée une absence typique.

L'electro-encéphalogramme ramené par les parents met en évidence un tracé comportant des pointes-ondes à 3 Hz, caractéristique de l'épilepsie absence typique.

Le médecin généraliste référent a proposé de débuter un traitement par Micropakine®. L'enfant est très anxieuse à l'idée que l'on parle d'épilepsie.

#### 1. Que pensez-vous de cette proposition de prescription?

- ✓ Elle est possible, mais n'est pas la seule option thérapeutique
- ✓ Elle est possible mais le rapport bénéfice risque devra être réévalué régulièrement et notamment au moment de la puberté
- ✓ Elle est possible si les parents et l'enfant signent un formulaire d'accord de soins
- ✓ Elle est possible si le prescripteur est pédiatre

#### 2. Quelles informations concernant la prescription de Micropakine® apportez-vous à l'enfant et ses parents ? (plusieurs réponses possibles)

- 🗸 Les enfants nés de femmes traitées par ce type de médicament ont un risque important de présenter des malformations et des troubles graves du développement
- 🗸 Cette prescription devra être réévaluée annuellement
- x Le renouvellement de la prescription ne peut être réalisé par un médecin généraliste
- ✔ Pour obtenir le médicament en pharmacie, ils devront présenter une copie de l'accord de soins cosigné avec eux

Les parents sont inquiets en raison de l'actualité récente sur la toxicité fœtale du Valproate

#### 3. Que recommandez-vous ? (une seule réponse)

O × Prescrire le traitement par Micropakine® car il n'y a pas d'alternative thérapeutique dans cette indication

Il existe d'autres alternatives thérapeutiques dans cette indication

O × Poursuivre le traitement en associant de l'acide folique au long cours

La prescription d'acide folique ne réduit pas les risques liés au valproate

Le valproate est le plus tératogène des antiépileptiques

O × L'abstention thérapeutique

Le danger de survenue d'absence est réel et doit être prévenu

Le valproate est le plus tératogène des anticonvulsivants et des thymorégulateurs. Il entraîne également un risque accru de troubles du développement psychomoteur 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 (Mémo HAS ANSM 2015).

Décembre 2016

# Cas vignette 1 - Psychiatres

Une jeune femme de 27 ans, employée de mairie, est amenée au SAU par son mari pour un état d'excitation psychomotrice d'installation progressive depuis 15 jours. Elle présente une insomnie sans fatigue, une euphorie et évoque des projets grandioses. Elle n'a pas d'antécédent psychiatrique ou somatique personnel. Sa tante maternelle est suivie par un psychiatre pour un trouble bipolaire. L'examen somatique et les examens complémentaires (imagerie cérébrale et biologie) réalisés au SAU sont sans particularité.

La patiente ne veut pas le même traitement psychotrope que sa tante (lithium) ni d'antipsychotique, ce qui vous amène à lui prescrire du valproate de sodium.

### 1. Que faites-vous?

- ✓ Vous l'informez des risques et cosignez un formulaire d'accord de soins avec la patiente
- × Vous archivez dans le dossier un exemplaire signé du formulaire d'accord de soins pour ne plus avoir à lui refaire signer
- x Si vous n'avez plus de formulaire, le pharmacien pourra le lui faire remplir et signer
- ✓ Pour le renouvellement, vous lui dites qu'elle peut s'adresser à son médecin généraliste
- ✓ Vous vérifiez qu'elle utilise une contraception efficace pendant la durée du traitement

Vous revoyez la patiente en consultation au bout de dix mois. Son état clinique est bien stabilisé sous valproate de sodium 1,5 g/jour ; elle vous fait part d'un projet de grossesse.

- 2. Quelles informations donnez-vous à la patiente concernant les risques liés à la poursuite de son traitement par valproate de sodium en cas de grossesse?
- x Le valproate de sodium n'est pas tératogène
- ✓ Le valproate de sodium est tératogène
- ✓ Le valproate de sodium prescrit pendant la grossesse peut induire des difficultés d'apprentissage chez l'enfant exposé in utero au médicament
- ✓ Le valproate de sodium prescrit pendant la grossesse augmente le risque d'autisme chez l'enfant exposé in utero au médicament

## 3. Que faites-vous?

O × Vous prescrivez aussitôt l'arrêt de son traitement

Le valproate ne doit pas être arrêté brutalement

- O × Vous maintenez à l'identique son traitement qui est efficace
- O ✓ Vous l'amenez à accepter le remplacement du valproate de sodium par un autre médicament (olanzapine)

  L'olanzapine pourra être poursuivie à posologie efficace quel que soit le terme de la grossesse (CRAT)

Chez les patientes nécessitant une prise en charge médicamenteuse envisageant une grossesse ou en cas de grossesse, réaliser une visite pré-conceptionnelle ou une consultation de grossesse.

Ne pas arrêter brutalement le valproate, instaurer un nouveau traitement (type olanzapine) en urgence. (Memo HAS ANSM 2015)



Décembre 2016

## Cas vignette 2 - Psychiatres

Vous recevez aux urgences psychiatriques une patiente âgée de 35 ans, en couple sans enfant, accompagnée par les pompiers après un malaise dans un lieu public. L'examen clinique est complètement normal, et les examens complémentaires également (ECG, bilan sanguin). Cette patiente n'a pas d'antécédent somatique. Votre examen est en faveur d'une crise d'angoisse, survenue dans un contexte de stress professionnel (serveuse en restauration rapide) et de problèmes familiaux (mère malade).

Cette patiente prend du Dépamide® (valpromide 300mg) 2 cp/j, sans autre traitement en dehors d'une contraception orale. Ce traitement lui a été prescrit 2 ans auparavant par le psychiatre qui l'avait suivie pour des difficultés au travail et avait conclu à une « personnalité anxieuse et impulsive ». Du fait des effets favorables de ce traitement et d'une réelle stabilisation, le suivi psychiatrique s'est espacé et le traitement est renouvelé tous les 3 mois. Auparavant, des essais de traitements par benzodiazépines et antidépresseurs n'avaient pas eu d'effet favorable.

1. Si les éléments rapportés par la patiente sont confirmés par son psychiatre et qu'aucun autre diagnostic n'est retrouvé, à quel type d'indication correspond la prescription actuelle du Dépardicte chez cette patiente ? (une seule réponse)

- · × Traitement préventif du trouble bipolaire
- · × Traitement curatif d'un épisode maniaque
- · × Traitement curatif d'un épisode dépressif (hors AMM)
- ✓ Traitement préventif de l'impulsivité et de l'anxiété (hors AMM)
- · × Traitement anti-éplleptique

#### Quelles sont les règles qui entourent ce type de prescription ? (plusieurs réponses possibles)

- ✓ Le prescripteur doit informer la patiente des risques liés au Dépamide®
- ✓ Le prescripteur doit informer la patiente qu'il s'agit d'une prescription hors AMM
- ✓ L'argumentaire de la prescription hors AMM doit être inscrit dans le dossier de la patiente
- \* Le traitement doit être réévalué régulièrement et au moins une fois par an par le généraliste
- 3. Pour la suite du traitement, que faites-vous ? (une seule réponse)
  - O× Vous poursuivez le traitement par Dépamide® sans modification

Dépamide® ne doit pas être utilisé chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses en raison de son potentiel tératogène élevé et du risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero au valproate

O × Vous poursuivez le traitement en associant de l'acide folique au long cours

Le traitement par Dépamide® n'est pas indiqué chez les femmes en âge de procréer.

O× Vous remplacez le Dépamide® par du lithium

La prescription de lithium ne se justifie pas devant ce tableau clinique (absence de diagnostic de trouble bipolaire) et ne peut pas se faire dans un contexte d'urgence

Il n'existe pas chez cette patiente d'indication claire de prescription de benzodiazépines au long cours, et les risques de dépendance et de majoration de l'impulsivité sont connus avec ce profil de personnalité

O √ Vous prévenez la patiente et son psychiatre de la nécessité d'arrêter rapidement le Dépamide®

Le valproate et dérivés ne doivent pas être prescrits chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses existantes (Mémo HAS ANSM 2015)

Par ailleurs, l'ANSM met en garde contre cet usage hors AMM et rappelle que si le psychiatre a la possibilité de prescrire hors AMM il engage sa responsabilité.



Décembre 2016

## Cas vignette 1 - Pour tous prescripteurs

Une femme de 32 ans suivie par un psychiatre pour un trouble bipolaire est traitée par du lithium (Teralithe®, LP 400mg/jour) depuis 2 ans. Lors d'une consultation pour un problème intercurrent en lien avec votre spécialité, elle se plaint de ne plus supporter son traitement par Teralithe® qui lui aurait fait prendre 10 kg.

Elle est actrice de théâtre itinérant et ne peut consulter son psychiatre rapidement étant à plus de 500km de son cabinet. Elle a une bonne connaissance de sa maladie et de ses traitements et veut absolument arrêter le lithium, ne pouvant supporter l'image de son corps et les conséquences sur son métier; elle ne veut pas non plus être traitée par un antipsychotique atypique. Elle ne veut que du Depakote® (divalproate de sodium) parce qu'elle avait bien répondu à ce traitement lors de son dernier épisode maniaque.

#### 1. Que faites-vous ? (une seule réponse)

- . X Vous prescrivez Depakote® si la patiente a une contraception efficace
- x Vous prescrivez Depakote® si la patiente signe avec yous un accord de soins après information
- × Vous prescrivez Depakote® car d'autres traitements ont échoué auparavant
- ✓ Vous ne prescrivez pas Depakote® et l'adressez à son psychiatre

2. Vous contactez son psychiatre qui arrive à lui trouver un rendez-vous la semaine suivante, vous arrivez ainsi à la rassurer. Le psychiatre la reçoit. Quelles sont les règles de prescription concernant le Depakote® ? (plusieurs réponses possibles)

- 🗸 Il est possible pour le psychiatre de prescrire du Depakote® en cas d'intolérance aux alternatives médicamenteuses ou en cas d'échec des autres traitements
- J Le psychiatre doit apporter une information complète à la patiente, en s'assurant qu'elle a bien compris les risques associés au valproate pendant la grossesse, avant la signature de l'accord de soins
- J Le psychiatre doit recueillir auprès de la patiente un accord de soins qui est co-signé sur un dyptique dont il garde un exemplaire dans le dossier de la patiente
- ✓ Le psychiatre doit remettre une copie de l'accord de soins signé qui permettra la dispensation pharmaceutique

3. Trois mois plus tard, elle est à nouveau en tournée dans votre région et reprend rendez-vous avec vous. Elle a besoin d'un renouvellement d'ordonnance pour son Depakote®. Que faites-vous?

□ Vous lui renouvelez son ordonnance

Le renouvellement peut être effectué par tout médecin, dans la limite d'un an, au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise

□ × Vous réévaluez le rapport bénéfice/risque du traitement

Cette réévaluation annuelle, obligatoire car elle est en âge de procréer, ne peut être effectuée que par un médecin spécialiste psychiatre, neurologue ou pédiatre

✓ Vous l'informez sur les risques en cas de grossesse

Elle est en âge de procréer

□ ✓ Vous vous assurez qu'elle a une contraception efficace

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement

Pour toute femme en âge de procréer, le renouvellement du valproate peut être effectué par tout médecin dans la limite d'un an au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise.

Le rapport bénéfice /risque du traitement par valproate 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.

(Mémo HAS ANSM 2015)



Décembre 2016

#### Cas vignette 2 - Pour tous prescripteurs

Vous voyez en consultation pour un évènement intercurrent en rapport avec votre spécialité, une femme de 29 ans, agent commercial dans une entreprise en grande difficulté financière, traitée par Valproate de sodium (1,5 g/jour) depuis 5 ans pour douleurs migraineuses rebelles chroniques.

En fin de consultation, elle vous demande de renouveler son ordonnance de Valproate

La patiente vous présente son accord de soins daté d'il y a 11 mois.

Vous décidez de lui renouveler son ordonnance de Valproate de sodium à la même dose pour 1 mois

#### 1. Que vous suggère cette prescription?

- · × Il s'agit d'une prescription sans risque particulier dans ce contexte
- . Il s'agit d'une indication hors AMM
- × Il s'agit d'une prescription que seul un psychiatre est habilité à faire
- Il s'agit d'une indication très encadrée

En fin de consultation, elle vous demande de renouveler son ordonnance de Valproate

#### 2. Quelle attitude adoptez-vous ? (plusieurs réponses possibles)

- × Vous lui renouvelez du Valproate de sodium à la même dose pour 3 mois
- ✓ Vous recherchez un accord de soins signé dans l'année afin de lui renouveler son ordonnance
- ✓ En l'absence d'accord de soin, vous lui demandez de revoir rapidement le neurologue
- ✔ Vous remplacez le Valproate de sodium par un autre médicament antalgique

La patiente vous présente son accord de soins daté d'il y a 11 mois.

Vous décidez de lui renouveler son ordonnance de Valproate de sodium à la même dose pour 1 mois en attendant qu'elle revoit son neurologue.

#### 3. Quelles précautions allez-vous prendre?

□ ✓ Vous recherchez son niveau d'information sur les risques du Valproate de sodium

Il s'agit d'une femme en âge de procréer et le valproate est le plus tératogène des anticonvulsivants. Il entraîne également un risque accru de troubles du développement psychomoteur et neuro-comportemental chez les enfants exposés in utero

□ ✓ Vous recherchez son niveau d'information sur le fait qu'il s'agit d'une prescription hors AMM

Même si vous ne faites que renouveler une prescription que vous n'avez pas initiée, vous êtes néanmoins responsable de cette prescription hors AMM

□ ✓ Vous inscrivez dans son dossier l'argumentaire de votre décision de prescription

Il s'agit d'une prescription hors AMM et encadrée chez une femme en âge de procréer

Il s'agit d'un simple renouvellement et vous n'êtes pas habilité à signer ce protocole de soins. Si l'accord de soins que possède la patiente arrive à son terme annuel, il faut la réadresser au plus vite au médecin habilité qui a rédigé l'accord précédent

□ ✓ Vous vérifiez son type de contraception

Compte tenu de sa tératogenicité et du risque accru de troubles du développement psychomoteur et neuro-comportemental chez les enfants exposés in utero, le valproate ne doit pas être prescrit chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses existantes

Le valproate est le plus tératogène des anticonvulsivants et des thymorégulateurs. Il entraîne également un risque accru de trouble du développement psychomoteur chez les enfants exposés inutero. Compte tenu de ces risques, il ne doit pas être prescrit chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses existantes. (Mémo HAS ANSM 2015)

De plus, quand il s'agit d'une prescription hors AMM, les patientes doivent être informées des risques du valproate mais également qu'il s'agit d'une prescription hors AMM. L'argumentaire de cette precription hors AMM ainsi qu'une copie de l'accord de soin co-signé doivent être retrouvés dans le dossier de la patiente.

L'ANSM met en garde contre cet usage hors AMM.

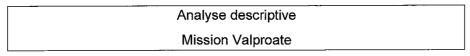
Suite



**71 |** 81

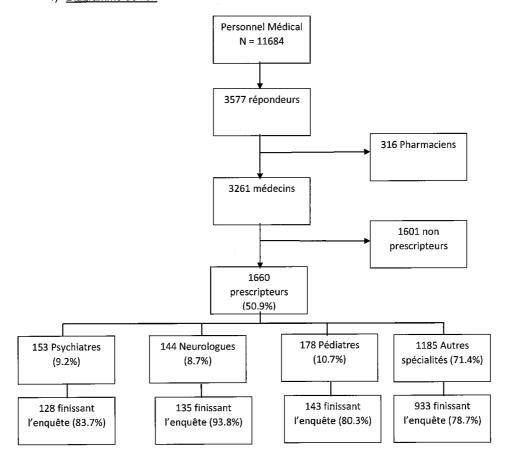
# Décembre 2016 AP-HP. Mission valproate Cas vignette - Conclusion Cliquez ici pour continuer En résumé, les points clés de ces nouvelles pratiques de prescription du valproate et dérivés sont : (Mémo HAS ANSM 2015) · Le valproate est le plus tératogène des anticonvulsivants et des thymorégulateurs. Il entraine également un risque accru de troubles du développement psychomoteur 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. • Cette prescription est alors très encadrée : la prescription initiale et 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. Dépakine® et Micropakine® ont l'AMM pour le traitement de l'épilepsie. Dépamide® et Dépakote® sont autorisés pour le traitement des troubles bipolaires en cas de contre-indication ou d'intolérance au Pour finir, nous vous remercions de bien vouloir répondre aux questions suivantes qui nous permettront d'identifier les actions éventuelles à mettre en œuvre : - Dans quel GH ou site exercez-vous? Avez-vous été informé des nouvelles règles de prescription du valproate et dérivés: Avant Juillet 2016 : Oui Non • Entre Juillet 2016 et aujourd'hui : @ Oui @ Non - Diriez-vous que vous avez été bien informé concernant ces Bonnes Pratiques réglementaires avant cet exercice ? @ Oui @ Non - Diriez-vous que cet exercice vous a permis de bien mettre à jour vos pratiques ? O Oui O Non - Diriez-vous que cette modalité rapide d'évaluation et de sensibilisation par cas vignette est : O Très satisfaisante Satisfalsante O Peu satisfaisante @ Pas du tout satisfaisante

# Annexe n° 15 : Cas vignette - Résultats au 01.02.17



Base du 01/02/2017

### 1) Diagramme de flux



## 2) Résultats enquête

a. Prise en charge des patients et prescription Valproate :

·		Psychiatrie n (%) N=153	Neurologie n (%) N=144	Pédiatrie n (%) N=178	Autres spécialités n (%) N=1185
Dans votre service, vous prenez en	des enfants / adolescents uniquement	16 (10.5)	6 (4.1)	170 (95.5)	93 (7.8)
charge :	des adultes (dont personnes âgées) uniquement	101 (66.0)	112 (77.8)	1 (0.6)	770 (65.0)
	des personnes âgées uniquement	11 (7.2)	1 (0.7)	0	148 (12.5)
	des personnes de toutes catégories d'âge	25 (16.3)	24 (16.7)	7 (3.9)	158 (13.3)
	Je ne prends pas en charge de patients	0	1 (0.7)	0	16 (1.4)
Prescrivez- vous du	très fréquemment	10 (6.5)	11 (7.6)	13 (7.3)	15 (1.3)
valproate ou	assez souvent	46 (30.1)	18 (12.5)	25 (14.0)	41 (3.4)
dérivés (Dépakine®, Micropakine®, Dépamide®, Dépakote®)	de temps en temps	75 (49.0)	78 (54.2)	66 (37.1)	551 (46.5)
	jamais mais cela pourrait arriver	22 (14.4)	37 (25.7)	74 (41.6)	578 (48.8)
	jamais et je ne risque pas d'en prescrire	0	0	0	0

### b. Résultats par spécialité

(\* Mauvaise réponse : au moins une mauvaise réponse de cochée)

(\*\* Réponse incorrecte : Toutes les réponses correctes attendues ne sont pas cochées)

## i. Psychiatrie (N=132)

Cas clinique	N = 132	Réponse correcte n (%)	Réponse incorrecte ** n (%)	Mauvaises réponses * n (%)
Cas clinique 1	Question 1	7 (5.3)	125 (94.7)	74 (56.1)
_	Question 2	85 (64.4)	47 (35.6)	3 (2.3)
	Question 3	115 (87.1)	17 (12.9)	17 (12.9)
Cas clinique 2	Question 1	116 (87.9)	16 (12.1)	15 (11.4)
•	Question 2	65 (49.2)	67 (50.8)	65 (49.2)
	Question 3	94 (71.2)	38 (28.8)	38 (28.8)

Nombre de prescripteurs ayant au moins 1 mauvaise réponse : 110 (83.3%)

## - Détails des mauvaises réponses cochées :

Cas clinique	N=132	Détails mauvaises r	n (%)
Cas clinique 1	Question 1	Vous archivez dans le dossier un exemplaire signé du formulaire d'accord de soins pour ne plus avoir à lui refaire signer	74 (56.1)
		Si vous n'avez plus de formulaire, le pharmacien pourra le lui faire remplir et signer	5 (3.8)
	Question 2	Le valproate de sodium n'est pas tératogène	3 (2.3)
	Question 3	Vous prescrivez aussitôt l'arrêt de son traitement	16 (12.1)
		Vous maintenez à l'identique son traitement qui est efficace	0
		Vous poursuivez le traitement par valproate de sodium à la dose de 500 mg/j	1 (0.8)
Cas clinique 2	Question 1	Traitement préventif du trouble bipolaire	11 (8.3)
		Traitement curatif d'un épisode maniaque	4 (3.0)
		Traitement curatif d'un épisode dépressif (hors	0

	AMM)	
	Traitement anti- épileptique	1 (0.8)
Question 2	Le traitement doit être réévalué régulièrement et au moins une fois par an par le généraliste	65 (49.2)
Question 3	Vous poursuivez le traitement par Dépamide® sans modification	25 (18.9)
	Vous poursuivez le traitement en associant de l'acide folique au long cours	5 (3.8)
	Vous remplacez le Dépamide® par du lithium	3 (2.3)
·	Vous remplacez le Dépamide® par une benzodiazépine	5 (3.8)

## ii. Neurologie (N=139)

Cas clinique	N = 139	Réponse correcte	Réponse incorrecte **	Mauvaises réponses *
		n (%)	n (%)	n (%)
Cas clinique 1	Question 1	103 (74.1)	36 (25.9)	36 (25.9)
	Question 2	116 (83.5)	23 (16.5)	Non
				Applicable
	Question 3	107 (77.0)	32 (23.0)	0
	Question 4	129 (92.8)	10 (7.2)	10 (7.2)

Nombre de prescripteurs ayant au moins 1 mauvaise réponse : 41 (29.4%)

## - Détails des mauvaises réponses cochées :

Cas clinique	N=139	Détails mauvaises réponses	n (%)
Cas clinique 1	Question 1	Il s'agit dans ce cas d'une prescription sans risque particulier	0
		Cette prescription est régie par un formulaire d'accord de soins uniquement chez les femmes enceintes	30 (21.6)
		Le prescripteur peut être n'importe quel médecin spécialiste	6 (4.3)
	Question 3	Le valproate de sodium	0

	n'est pas tératogène	
Question 4	Vous arrêtez tout traitement anti épileptique	8 (5.6)
	Vous maintenez à l'identique son traitement par valproate qui est efficace afin de minimiser le risque de crises pendant la grossesse	0
	Vous poursuivez le traitement par valproate de sodium à la dose de 500 mg/j	2 (1.4)

### iii. Pédiatrie (N=151)

Cas clinique	N = 151	Réponse correcte n (%)	Réponse incorrecte ** n (%)	Mauvaises réponses * n (%)
Cas clinique 1	Question 1	21 (13.9)	130 (86.1)	Non Applicable
	Question 2	46 (30.5)	105 (69.5)	65 (43.0)
	Question 3	132 (87.4)	19 (12.6)	18 (11.9)

Nombre de prescripteurs ayant au moins 1 mauvaise réponse : 77 (51.0%)

- <u>Détails des mauvaises réponses cochées :</u>

Cas clinique	N=151	Détails mauvaises réponses cochées	n (%)
Cas clinique 1	Question 2	Le renouvellement de la prescription ne peut être réalisé par un médecin généraliste	65 (43.1)
	Question 3	Prescrire le traitement par Micropakine® car il n'y a pas d'alternative thérapeutique dans cette indication	10 (6.6)
		Poursuivre le traitement en associant de l'acide folique au long cours	6 (11.3)
		L'abstention thérapeutique	2 (1.3)

## iv. Autres spécialités (N=977)

Cas clinique	N = 977	Réponse correcte n (%)	Réponse incorrecte ** n (%)	Mauvaises réponses * n (%)
Cas clinique 1	Question 1	865 (88.5)	112 (11.5)	108 (11.1)
	Question 2	480 (49.1)	497 (50.9)	Non
				Applicable
	Question 3	112 (11.5)	865 (88.5)	658 (67.3)
Cas clinique 2	Question 1	553 (56.6)	424 (43.4)	242 (24.8)
	Question 2	176 (18.0)	801 (82.0)	47 (4.8)
	Question 3	418 (42.8)	559 (57.2)	326 (33.4)

Nombre de prescripteurs ayant au moins 1 mauvaise réponse : 841 (86.1%)

- Détails des mauvaises réponses cochées :

Cas clinique	N=977	Détails mauvaises réponses	n (%)
Cas clinique 1	Question 1	Vous prescrivez Depakote® si la patiente a une contraception efficace	51 (5.2)
		Vous prescrivez Depakote® si la patiente signe avec vous un accord de soins après information	46 (4.7)
		Vous prescrivez Depakote® car d'autres traitements ont échoué auparavant	11 (1.1)
	Question 3	Vous réévaluez le rapport bénéfice/risque du traitement	658 (67.4)
Cas clinique 2	Question 1	Il s'agit d'une prescription sans risque particulier dans ce contexte	7 (0.7)
		II s'agit d'une prescription que seul un psychiatre est habilité à faire	239 (24.5)
	Question 2	Vous lui renouvelez du Valproate de sodium à la même dose pour 3 mois	47 (4.8)
	Question 3	Vous lui faites signer un nouvel accord de soins et en conservez une copie dans son dossier	326 (33.4)

# c. Informations supplémentaires

		Psychiatrie n (%) (N=128)	Pédiatrie n (%) (N=143)	Neurologie n (%) (N=135)	Autres spécialités n (%) (N=933)	Global n (%) (N=1339)
GH / Site	Hôpitaux Universitaires Paris Seine Saint Denis (Avienne / Jean Verdier / René Muret)	9 (7.0)	7 (4.9)	5 (3.7)	51 (5.5)	72 (5.4)
	Hôpitaux Universitaires Paris Sud (Bicêtre / Paul Brousse / Antoine Béclère)	20 (15.6)	19 (13.3)	18 (13.3)	90 (9.7)	147 (11.0)
	Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine (Bichat / Beaujon / Louis Mourier / Bretonneau / Adélaide Hautval)	10 (7.8)	8 (5.6)	5 (3.7)	107 (11.5)	130 (9.7)
	Hôpitaux Universitaires Paris Centre (Cochin / Hôtel Dieu / Broca)	11 (8.6)	4 (2.8)	2 (1.5)	89 (9.5)	106 (7.9)
	Hôpitaux Universitaires Paris Ouest (HEGP / Corentin Celton / Vaugirard)	19 (14.8)	0	2 (1.5)	75 (8.0)	96 (7.2)
	Hôpitaux Universitaires Henri Mondor (Henri Mondor / Albert Chenevier / Emile Roux / Joffre Dupuytren / Georges Clémenceau)	21 (16.4)	0	16 (11.9)	83 (8.9)	(9.0)

	Hôpital Universitaire Necker - Enfants malades	1 (0.8)	41 (28.7)	0	39 (4.2)	81 (6.1)
	Hôpitaux Universitaires Pitié Salpetrière - Charles Foix	12 (9.4)	0	45 (33.3)	109 (11.7)	166 (12.4)
	Hôpitaux Universitaires Paris Ile de France Ouest (Raymond Poincaré - Berck / Ambroise Paré / Sainte Périne)	1 (0.8)	16 (11.2)	6 (4.4)	55 (5.9)	78 (5.8)
	Hôpital Universitaire Robert Debré	2 (1.6)	26 (18.2)	4 (3.0)	18 (1.9)	50 (3.7)
	Hôpitaux Universitaires Saint Louis - Lariboisière - Fernand Widal	12 (9.4)	0	22 (16.3)	92 (9.9)	126 (9.4)
	Hôpitaux Universitaires Est Parisien (Tenon / Saint Antoine / Rothschild / Armand Trousseau / La roche Guyon)	9 (7.0)	21 (14.7)	9 (6.7)	99 (10.6)	138 (10.3)
	Hôpital Marin d'Hendaye	1 (0.8)	0	0	7 (0.7)	8 (0.6)
	Hôpital San Salvadour	0	1 (0.7)	1 (0.7)	7 (0.7)	9 (0.7)
	Hôpital Paul Doumer	0	0	0	4 (0.4)	4 (0.3)
	Hospitalisation à Domicile	0	0	0	2 (0.2)	2 (0.2)
Information	Siège Oui	0 99 (77.3)	0 70	0 96 (71.1)	2 (0.2) 248 (26.6)	2 (0.2) 513
nouvelles		, ,	(48.9)		, ,	(38.3)
règles avant Juillet 2016	Non	29 (22.7)	73 (51.1)	39 (28.9)	685 (73.4)	826 (61.3)
Info GH ?	Oui	49 (49.5)	43 (61.4)	45 (46.9)	151 (60.9)	288 (56.1)
	Non	50 (50.5)	27	51 (53.1)	97 (39.1)	225

			(38.6)			(43.9)
Information	Oui	89 (69.5)	105	99 (73.3)	599 (64.2)	892
nouvelles		( , , , ,	(73.4)	, , , , , ,	,	(66.6)
règles avant	Non	39 (30.5)	38	36 (26.7)	334 (35.8)	447
Décembre			(26.6)	, ,		(33.4)
2016			, ,			
Info GH ?	Oui	70 (78.7)	78	77 (77.8)	420 (70.1)	645
			(74.3)			(72.3)
	Non	19 (21.3)	27	22 (22.2)	179 (29.9)	247
			(25.7)			(27.7)
Diriez-vous	Oui	95 (74.2)	89	112 (83.0)	399 (42.8)	695
que vous avez			(62.2)			(51.9)
été bien	Non	33 (25.8)	54	23 (17.0)	534 (57.2)	644
informé			(37.8)			(48.1)
concernant						
ces Bonnes						
Pratiques						
réglementaires						
avant cet						
exercice ?		114	125	106 (78.5)	841 (90.1)	1186
Diriez-vous	Oui	(89.1)	(87.4)	100 (76.5)	041 (90.1)	(88.6)
que cet exercice vous	Non	14 (10.9)	18	29 (21.5)	92 (9.8)	153
a permis de	NOTI	14 (10.9)	(12.6)	29 (21.5)	92 (9.0)	(11.4)
bien mettre à		•	(12.0)			(11.7)
jour vos						
pratiques ?						
Diriez-vous	Très	61 (47.7)	48	59 (43.7)	329 (35.3)	497
que cette	satisfaisante	- (/	(33.6)	- ( /	( - /	(37.1)
modalité	Satisfaisante	62 (48.4)	86	71 (52.6)	517 (55.4)	736
rapide		` ,	(60.1)	` ,	` ,	(55.0)
d'évaluation et	Peu	4 (3.1)	8 (5.6)	5 (3.7)	57 (6.1)	74 (5.5)
de	satisfaisante	•	. ,			
sensibilisation	Pas du tout	1 (0.8)	1 (0.7)	0	30 (3.2)	32 (2.4)
par cas	satisfaisante	, ,				
vignette est						

## Info complémentaire :

Parmi les **534** qui répondent « non » à la question chez les tous prescripteurs: « Diriez-vous que vous avez été bien informé concernant ces Bonnes Pratiques réglementaires avant cet exercice ? »

- 5 (0.9%) prescrivent très fréquemment
- 16 (3.0%) assez souvent
- 243 (45.5%) de temps en temps
- 270 (50.6%) jamais mais cela pourrait arriver