

Embryo-Foetopathie au Valproate

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Synthèse à destination du médecin traitant

Coordination rédaction

Pr Sylvie ODENT, généticienne, Hôpital Sud, CHU Rennes & CLAD
Ouest, Rennes

Date de publication : mars 2017

Texte complet du PNDS consultable sur le site [DéfiScience](#)

▪ **Recommandations de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) du 21 Novembre 2014 à destination des professionnels (texte complet en annexe 5) :**

À la suite d'une évaluation des données sur les risques associés à l'utilisation du valproate au cours de la grossesse, les recommandations concernant l'utilisation du valproate chez les femmes ont été mises à jour:

○ **PREMIÈRE PRESCRIPTION À UN ENFANT DE SEXE FÉMININ**

1. Prescrivez du valproate uniquement en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.
2. Informez votre patiente de la nécessité d'utiliser une contraception efficace dès que cela sera nécessaire.
3. En cas de grossesse, expliquez les risques potentiels de la pathologie elle-même pour l'enfant à naître, ainsi que les risques associés à l'utilisation de valproate pendant la grossesse.
4. 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).
5. Prévoyez de réévaluer régulièrement et au moins une fois par an la nécessité du traitement, et notamment lorsque la patiente atteint la puberté.

○ **PRESCRIPTION CHEZ UNE FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER QUI N'ENVISAGE PAS DE GROSSESSE**

1. Prescrivez du valproate uniquement en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.
2. Informez votre patiente de la nécessité d'utiliser une contraception efficace.
3. Expliquez les risques, pour l'enfant à naître, qui sont associés à l'utilisation de valproate pendant la grossesse, ou en cas d'une maladie non traitée.
4. 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).
5. Demandez à votre patiente de vous consulter en amont si elle change d'avis et souhaite envisager une grossesse.
6. Demandez à votre patiente de vous consulter immédiatement en cas de grossesse ou si elle pense être enceinte.

*NB : La France a déclenché un **arbitrage européen** le **lundi 20 février 2017 visant**, dans les indications psychiatriques, à contre-indiquer le valproate chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.*

▪ **Synthèse :**

L'exposition de l'embryon et du fœtus *in utero* au valproate de sodium (VPA) ou à ses dérivés (DEPAKINE[®], DEPAMIDE[®], DEPAKOTE[®], DEPAKINE CHRONO[®], MICROPAKINE[®], et génériques) utilisés dans le cadre d'une épilepsie maternelle ou d'un trouble de l'humeur bipolaire, peut être responsable de 5 types de troubles du développement observés chez l'enfant et l'adulte. Il existe un effet dose et une potentialisation si plusieurs anticonvulsivants sont associés :

1. Au cours de la grossesse et à la naissance : troubles de la croissance fœtale (RCIU ou macrosomie), risques de syndrome de sevrage chez le nouveau-né (irritabilité, hypotonie, convulsions, difficultés d'alimentation) dans les 12 à 48 premières heures
2. Des malformations qui touchent environ 10% des enfants :
 - Les plus fréquentes sont les anomalies du tube neural (*spina bifida*), les cardiopathies, les fentes palatines, les anomalies génitales (hypospadias) et les anomalies des membres.
 - Le risque est augmenté pour des malformations plus rares : crâniosténoses (soudure prématurée des sutures), omphalocèles, atteintes oculaires.
 - Les malformations les plus sévères peuvent être dépistées *in utero*. Certaines peuvent aggraver le pronostic évolutif.
3. La dysmorphie est presque toujours présente, mais de manière plus ou moins marquée : elle peut être facile à reconnaître ou plus délicate à décrire. Sa persistance à l'âge adulte n'est pas systématique.

4. Les troubles neurodéveloppementaux et les troubles des apprentissages sont observés dans 30 à 40% des cas. Il s'agit de troubles du langage, de troubles moteurs, de troubles spécifiques des apprentissages et de troubles du comportement et des interactions sociales. L'évaluation, le dépistage et l'accompagnement précoces sont nécessaires. Il existe un risque de troubles sévères du développement comportant des troubles du spectre autistique et d'autres troubles du comportement atypiques.
5. Les maladies ou symptômes organiques évolutifs (liste non limitative) :
 - Hernies inguinales et ombilicales, trachéomalacie
 - Des troubles musculo-squelettiques (hyperlaxités, scoliose très fréquentes)
 - Des troubles sensoriels (ophtalmologiques et auditifs)
 - Des atteintes infectieuses ORL fréquentes dans la petite enfance

Le diagnostic est évoqué sur un faisceau d'arguments : l'association de troubles du développement physique et psycho-intellectuel chez un enfant, adolescent ou adulte dont la mère a pris du valproate, même en présence d'une autre étiologie possible.

La recherche de pathologies associées (prématurité, anomalies génétiques, complications de prise en charge) et le diagnostic différentiel avec les autres étiologies de ces anomalies est nécessaire.

Il n'y a pas de traitement spécifique. Comme pour tout enfant porteur d'anomalies du développement, une prise en charge adaptée est proposée. L'accompagnement permet de faciliter un parcours scolaire souvent difficile et une autonomisation la plus complète possible à l'âge adulte. Un suivi à long terme est indispensable.

▪ **Le médecin généraliste aura pour rôle :**

1. Assurer la confirmation diagnostique par un centre de référence ou de compétence.
2. De veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe multidisciplinaire adaptée.
3. Assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes.
4. Assurer la prévention est essentielle: informer les jeunes femmes en âge de procréer des risques du VPA chez le fœtus et envisager en pré-conceptionnel une alternative thérapeutique. Aucun médicament antiépileptique ne peut être considéré comme totalement sans danger durant la grossesse, mais le VPA semble être le plus tératogène.

Pour se procurer des informations complémentaires, il est possible de consulter le site orphanet (<http://www.orpha.net>) ou le site de l'association de malades APESAC (<http://www.apesac.org/>).