

# Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014

## Résultats de l'étude observationnelle sur les données du SNIIRAM

24/08/2016  
Paris

# Contexte général

## ◆ Acide valproïque (et ses dérivés)

- Dépakine<sup>®</sup>, Micropakine<sup>®</sup> & génériques : épilepsie depuis 1967
- Dépakote<sup>®</sup> & Dépamide<sup>®</sup> : troubles bipolaires (2ème intention) depuis 1999

## ◆ Exposition durant la grossesse

- Effet tératogène notamment spina bifida
- Troubles neuro-développementaux

## ◆ Réévaluation du B/R au niveau européen

- Utilisation pour le traitement de l'épilepsie ou des troubles bipolaires chez les femmes enceintes ou en âge de procréer SEULEMENT en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements
- Mesures de réduction des risques (déc 2014)
  - ❖ En France : renforcement des conditions de prescription et délivrance pour filles, adolescentes, femmes en âge de procréer ou enceintes (mai 2015)
    - Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes
    - Formulaire d'accord de soin conditionnant la délivrance du médicament
    - Modification étiquetage
- Etudes d'impact demandées aux laboratoires
  - ❖ En France : étude auprès des pharmacies

# En France

- ◆ **Rapport IGAS** (Inspection Générale des Affaires Sociales)
  - Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium (Février 2016)
- ◆ **Programme d'études pharmaco-épidémiologiques pour évaluer la situation sanitaire en France sur la base des données de l'Assurance Maladie (ANSM-CNAM)**
  - Enquête de faisabilité (nov 2015) (publiée dans le rapport IGAS)
  - **Exposition à l'acide valproïque parmi les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer**
  - Risques associés à l'exposition maternelle à l'acide valproïque pendant la grossesse (fin 2016)
  - Evaluation de l'impact des nouvelles CPD sur l'exposition à l'acide valproïque (2018)

# Exposition à l'acide valproïque au cours de la grossesse

## ◆ Objectif principal

- Evaluer la fréquence d'exposition à l'acide valproïque parmi les femmes enceintes en France et son évolution de 2007 à 2014, globalement et selon le contexte pathologique de prescription

## ◆ Objectifs secondaires

- Décrire les caractéristiques des femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse et de leurs prescripteurs
- Décrire les issues des grossesses de femmes exposées à l'acide valproïque
- Evaluer la fréquence d'exposition à l'acide valproïque selon le trimestre de grossesse
- Caractériser les modalités de prescription de l'acide valproïque pendant la grossesse
- Evaluer le nombre de femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque, et son évolution de 2007 au 1<sup>er</sup> trimestre 2016

# Matériel et méthode (I)

## ◆ Schéma d'étude

- Etude de cohorte rétrospective

## ◆ Source des données (SNIIRAM)

- **DCIR** : données individuelles de remboursement des dépenses de santé
- **PMSI** : données individuelles sur les séjours hospitaliers

## ◆ Population d'étude

- Femmes ayant débuté une grossesse entre le 01/01/2007 et le 31/12/2014 (fin de grossesse jusqu'au 30/09/2015)
- Affiliées au régime général de la sécurité sociale (y compris SLM)
- Avec au moins un remboursement entre J0-13 mois et J0-1 mois (J0=date de début de grossesse)

# Matériel et méthode (II)

## ◆ Identification et datation de la grossesse

- En fonction de l'issue et principalement à partir du PMSI (sauf IVG médicamenteuses ambulatoires: DCIR)
- A partir de la date de fin de grossesse et de l'âge gestationnel (ou délai depuis les dernières règles)

## ◆ Définition de l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse (et aux autres médicaments de l'épilepsie et des troubles bipolaires)

- Au moins une délivrance pendant la grossesse ou au cours des 30 jours précédant la date estimée de début de grossesse
- Couverture théorique de 30 jours par délivrance

## ◆ Contexte pathologique de prescription de l'acide valproïque

- Indication de la spécialité pharmaceutique délivrée
- Algorithmes à partir des données du SNIIRAM: motifs hospitalisation, ALD, délivrances autres médicaments de l'épilepsie et des troubles bipolaires, spécialité du prescripteur, actes médicaux...

# Nombre de grossesses exposées entre 2007 et 2014

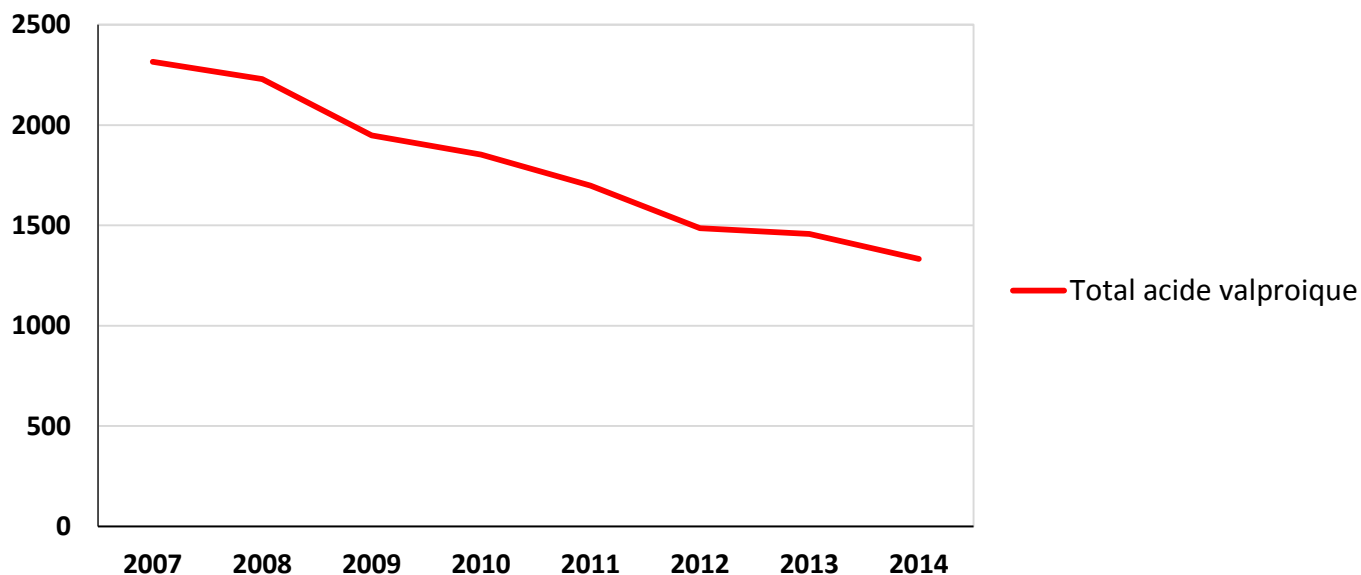
# Nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque - *Total*

- ◆ Au total: **14 322 grossesses** exposées à l'acide valproïque entre 2007 et 2014
  - soit 1,9 grossesse exposée pour 1000 grossesses en France



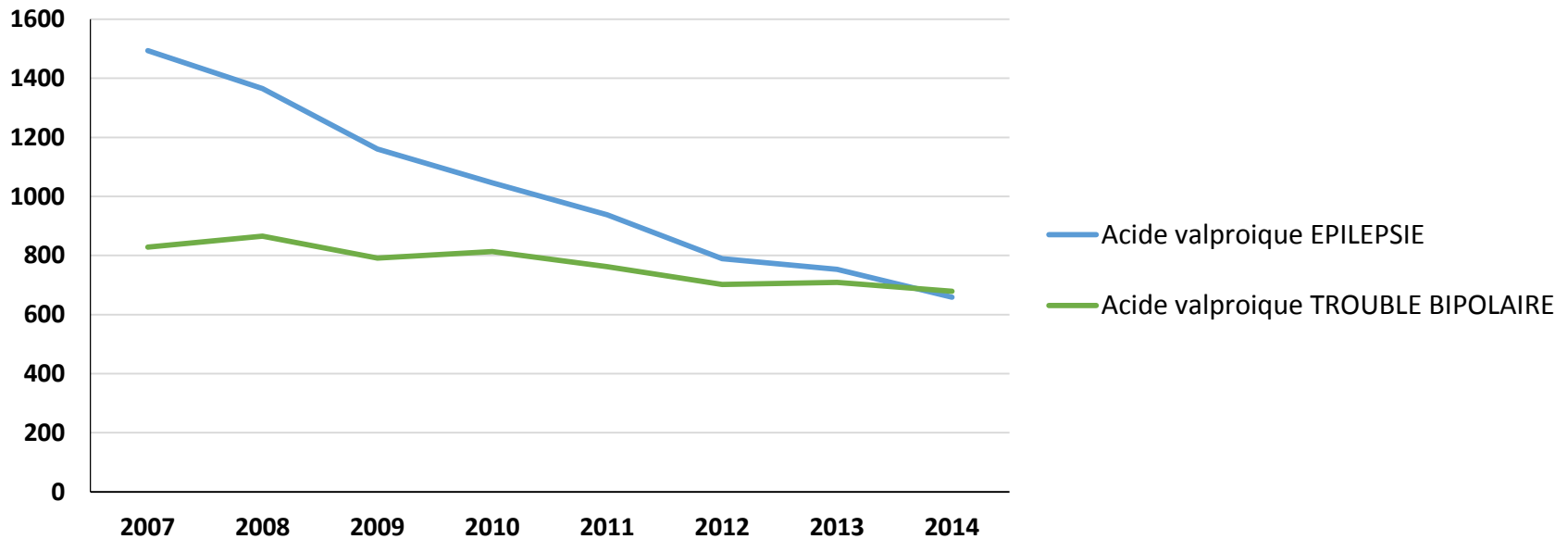
# Nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque - *Total*

- ◆ Au total: **14 322 grossesses** exposées à l'acide valproïque entre 2007 et 2014
  - soit 1,9 grossesse exposée pour 1000 grossesses en France
- ◆ **Diminution de 42,4%** du nombre annuel de grossesses exposées entre 2007 et 2014
  - de 2 316 en 2007 à 1 333 en 2014



# Nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque

## Selon le contexte pathologique de prescription



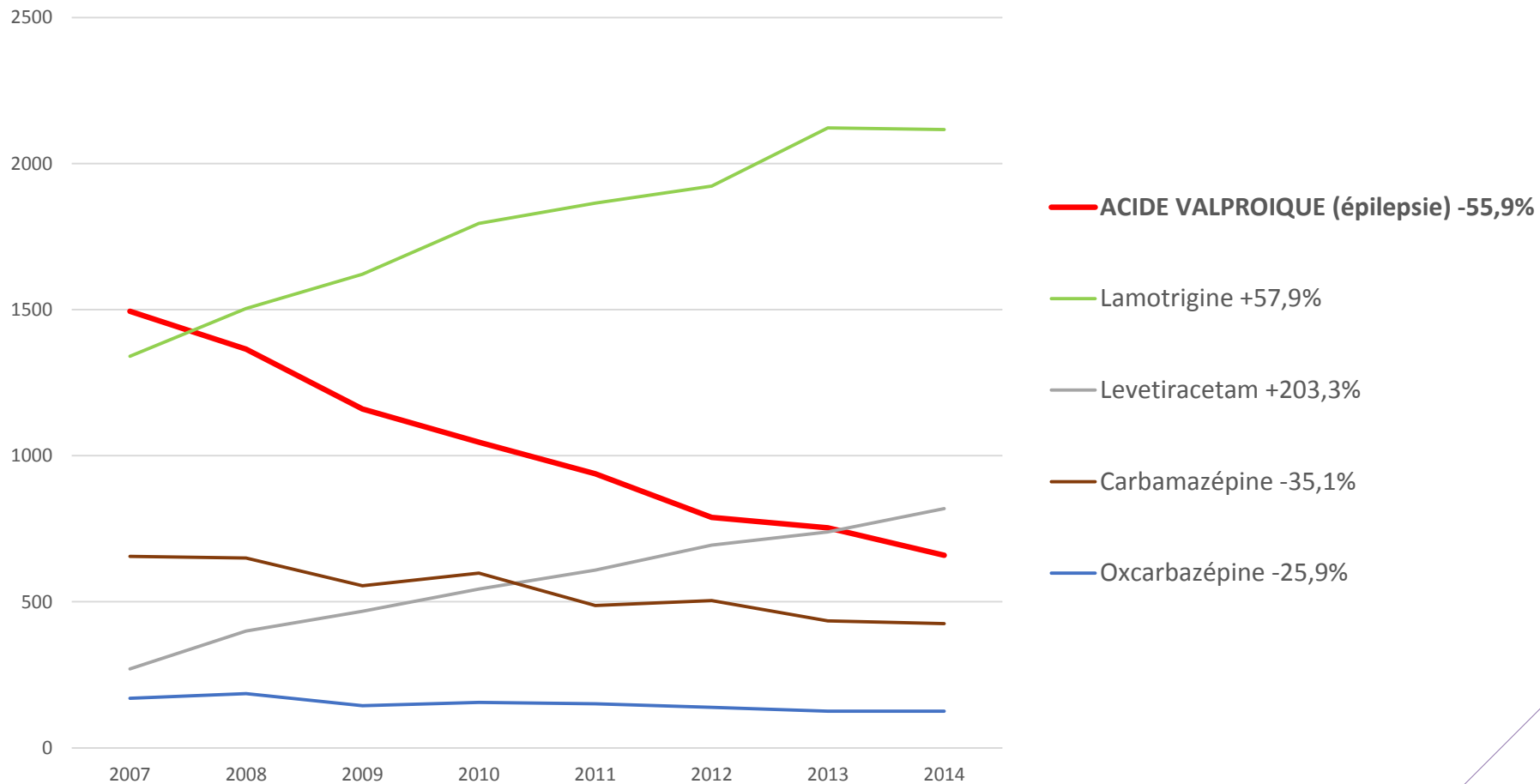
### ◆ Part des deux indications

- 2007 à 2014 : 57% épilepsie (8204 gross.) / 43% troubles bipolaires (6149 gross.)
- 2014 : 49% épilepsie (659 gross.) / 51% troubles bipolaires (679 gross.)

### ◆ Evolution différente entre 2007 et 2014

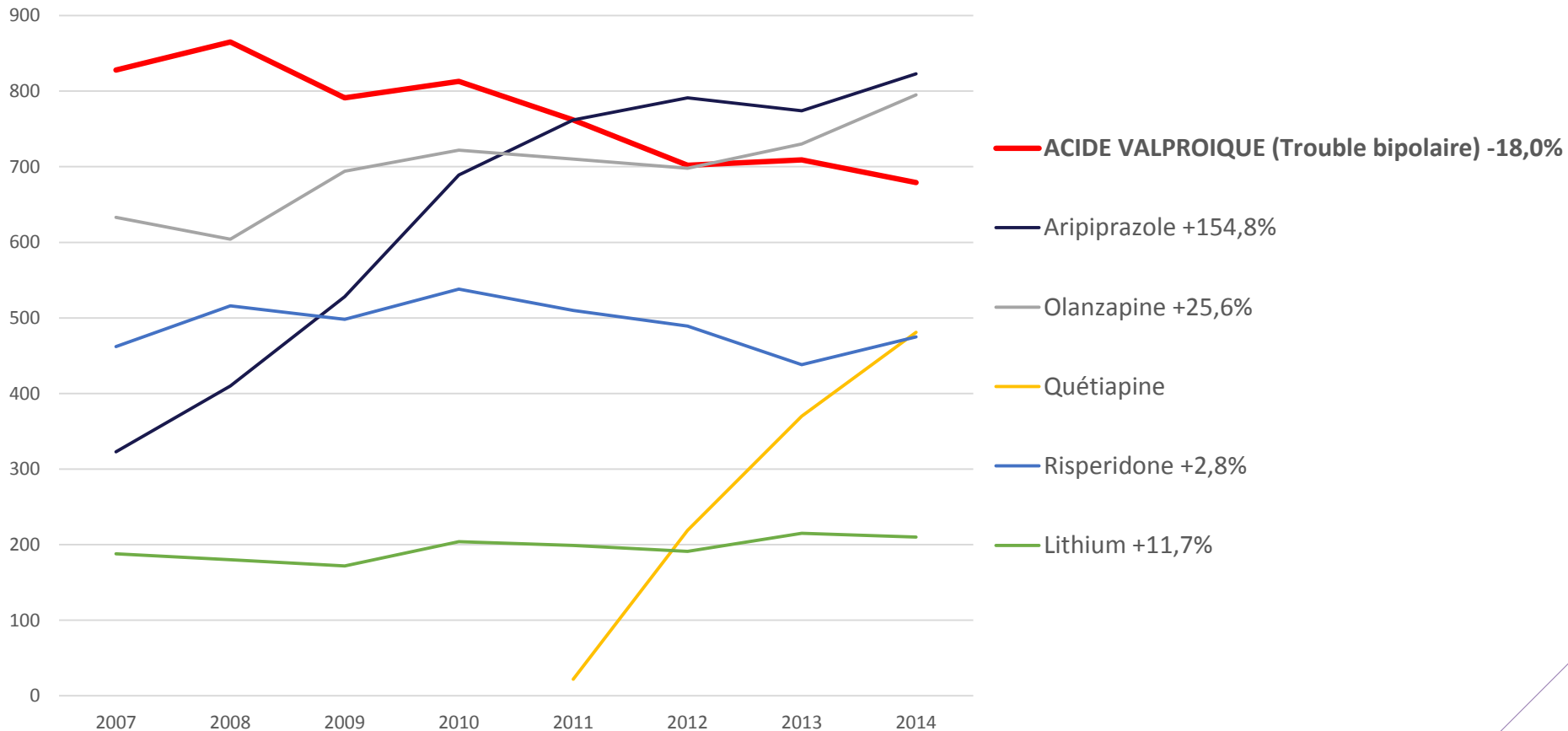
- -55.9% dans l'épilepsie
- -18.0% dans les troubles bipolaires

# Nombre de grossesses exposées aux médicaments de l'épilepsie



➤ « Report » des prescriptions vers lamotrigine et lévétiracetam

# Nombre de grossesses exposées aux médicaments des troubles bipolaires



➤ « Report » des prescriptions vers les antipsychotiques atypiques

# Caractéristiques des femmes et des prescripteurs

pour les 14 322 grossesses exposées  
entre 2007 et 2014

# Caractéristiques des femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse

	Epilepsie (n=8 204)	Troubles bipolaires (n=6 149)
<b>Age moyen</b> (std)	30,2 (6,3)	32,4 (6,3)
<b>Age (classes)</b>		
Moins de 25 ans	1 605 (19,6%)	745 (12,1%)
25-34 ans	4 393 (53,5%)	2 948 (47,9%)
35 ans ou plus	2 206 (26,9%)	2 456 (39,9%)
<b>ALD</b>		
ALD épilepsie	1 629 (19,9%)	43 (0,7%)
ALD affections psychiatriques	612 (7,5%)	3 280 (53,3%)
ALD retard mental	114 (1,4%)	15 (0,2%)
Autre ALD	1 244 (15,2%)	923 (15,0%)
<b>CMU-C*</b>	2 465 (30%)	1 736 (28,2%)

\* le taux moyen de couverture par la CMUc est pour les femmes enceintes de 19%

# Caractéristiques des prescripteurs d'acide valproïque pendant la grossesse

Spécialité du prescripteur*	Epilepsie (n=8 204)	Troubles bipolaires (n=6 149)
Médecin hospitalier	1 595 (19,4%)	2 011 ( <b>32,7%</b> )
Généraliste libéral	5 496 ( <b>67,0%</b> )	2 342 ( <b>38,1%</b> )
Psychiatre libéral	128 (1,6%)	1 701 ( <b>27,7%</b> )
Neuropsychiatre libéral	29 (0,4%)	40 (0,7%)
Neurologue libéral	755 (9,2%)	11 (0,2%)
Autre spé. libérale	201 (2,5%)	44 (0,7%)

- ◆ Entre 2007 et 2014, légère diminution de la part des prescriptions de généralistes dans les deux indications
  - De 67% à 61% pour l'épilepsie
  - De 38% à 34% pour les troubles bipolaires

\*Le prescripteur est défini comme le premier prescripteur ayant donné lieu à délivrance d'acide valproïque pendant la grossesse

# Caractéristiques des femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse

## ◆ Procréation médicalement assistée (PMA)

*Inséminations artificielles et transferts d'embryon entre 60 jours avant le début de la grossesse et 15 jours après*

## ➤ Entre 2010 et 2014

- 66 grossesses exposées au valproate
- 53 naissances vivantes



# Issues des 14 322 grossesses exposées entre 2007 et 2014

# Issues des grossesses de femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse (1)

	Total 2007-2014	
Accouchements	8 816	
Naissances vivantes	8 701	
Mort-nés	115	
Interruptions de grossesse (IVG/IMG)	4 300	
Autres (GEU,FCS...)	1 206	
Total	14 322	

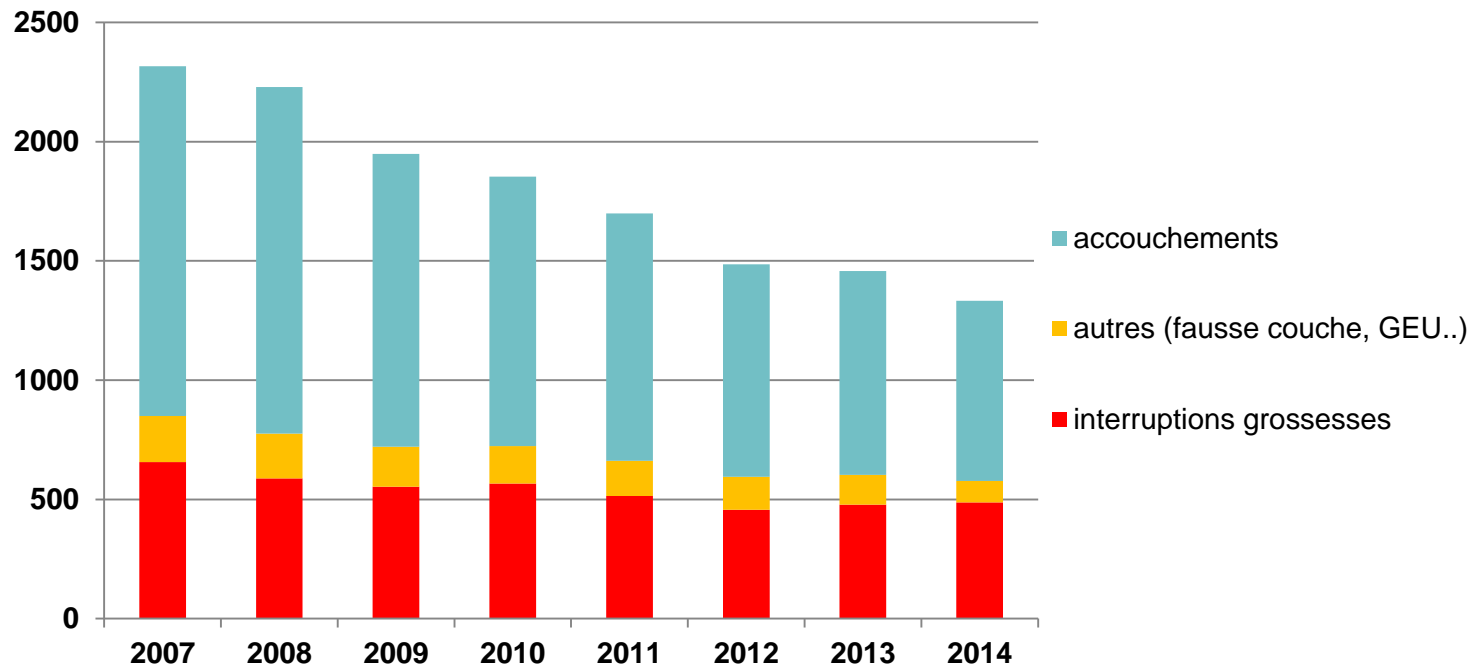
- ◆ Au total, 8 701 naissances d'enfants exposés à l'acide valproïque in utero

# Issues des grossesses de femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse (1)

	Total 2007-2014	Evolution 2007/2014
Accouchements	8 816	-48.4%
Naissances vivantes	8 701	
Mort-nés	115	
Interruptions de grossesse (IVG/IMG)	4 300	-25.9%
Autres (GEU,FCS...)	1 206	-53.4%
Total	14 322	-42.4%

- ◆ Au total, 8 701 naissances d'enfants exposés à l'acide valproïque in utero
- ◆ Evolution entre 2007 et 2014
  - Diminution marquée des accouchements : -48% (de 1 466 à 756)
  - Diminution plus modérée des interruptions de grossesses : -26% (de 657 à 487)

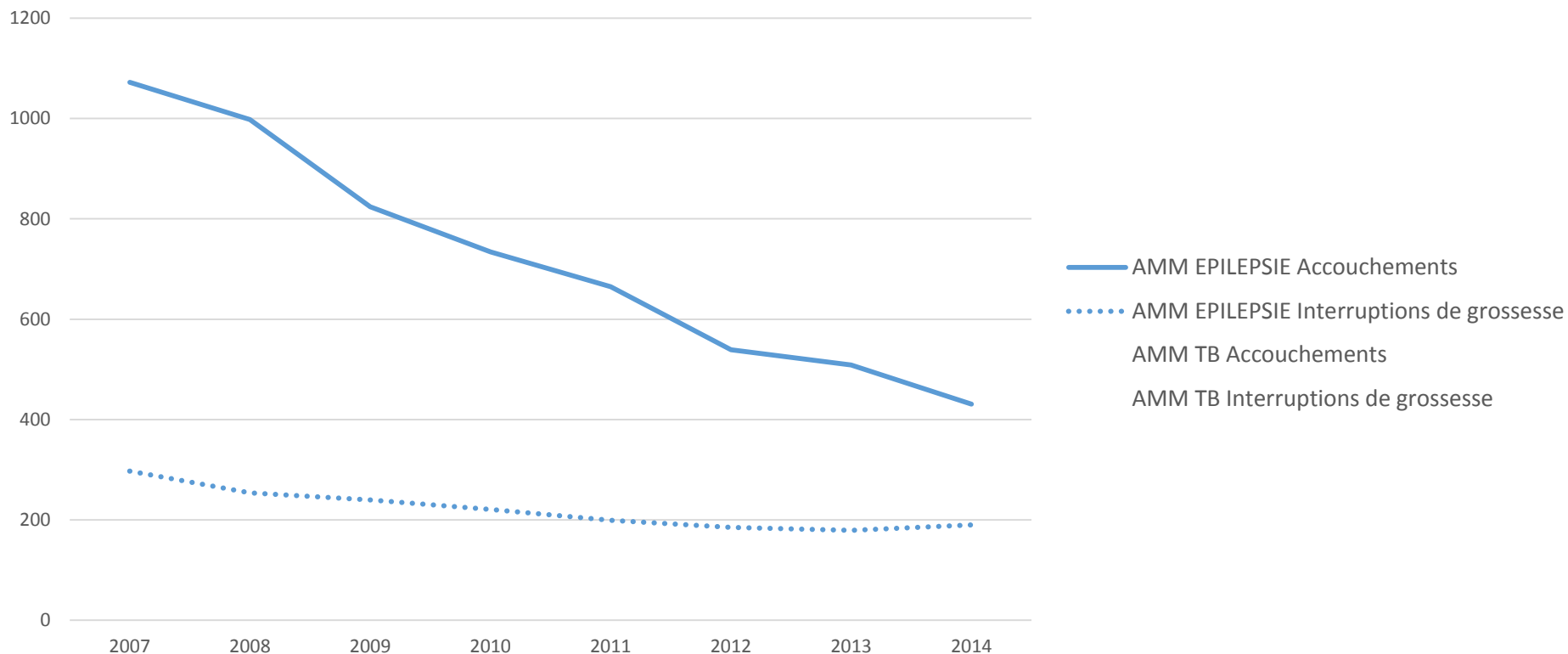
# Issues des grossesses de femmes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse (2)



## ◆ Part respective des différentes issues de grossesses

- Sur l'ensemble de la période : 62% d'accouchements / 30% d'interruptions (IVG, IMG)
- Evolution entre 2007 et 2014
  - ❖ Diminution de la part des accouchements : de 63% à 57%
  - ❖ Augmentation de la part des interruptions de grossesse : de 28% à 37%

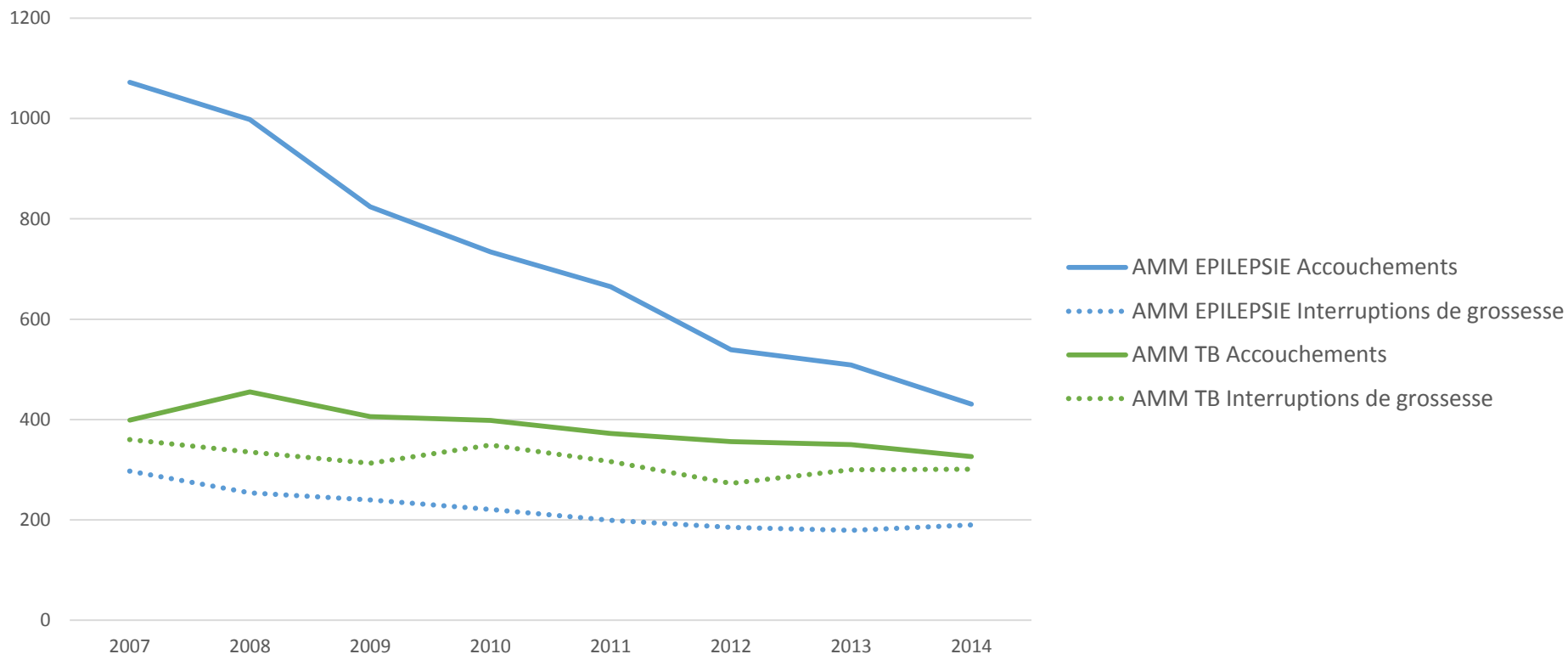
# Issues de grossesses selon l'indication



## ◆ Différences selon le contexte pathologique de prescription

- Epilepsie : diminution forte des accouchements (-60%) et diminution modérée des interruptions de grossesse (-36%)

# Issues de grossesses selon l'indication



## ◆ Différences selon le contexte pathologique de prescription

- Epilepsie : diminution forte des accouchements (-60%) et diminution modérée des interruptions de grossesse (-36%)
- Troubles bipolaires : relative stabilité des nombres d'accouchements (-18%) et d'interruptions de grossesse (-16%)

# Caractéristiques de l'exposition

parmi les 8701 grossesses ayant donné lieu  
à une naissance vivante

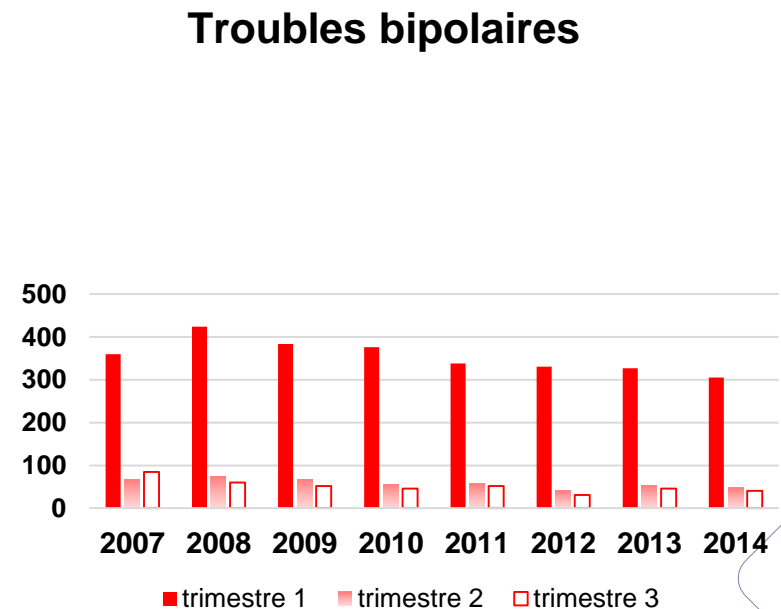
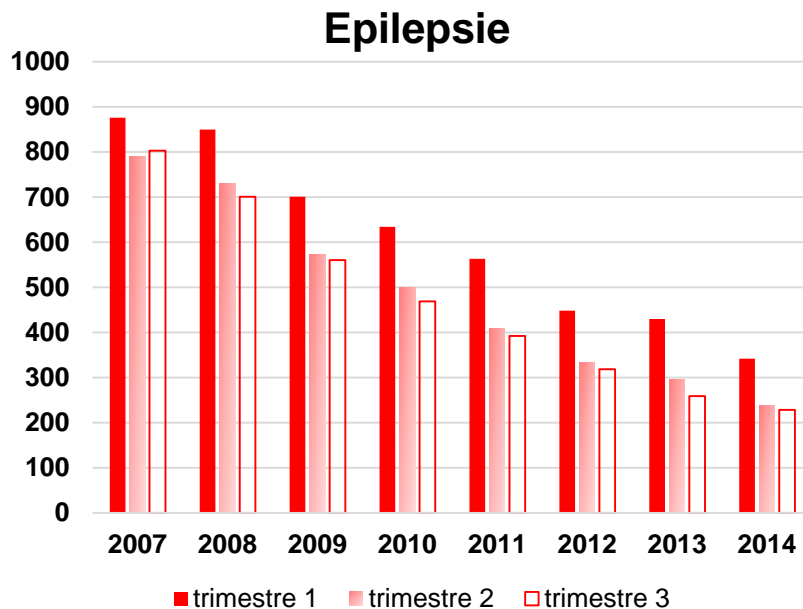
# Exposition à l'acide valproïque selon le trimestre de grossesse (*8701 naissances vivantes*)

- ◆ 88% des naissances ont été exposées au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse
  - 85% au cours des 2 premiers mois



# Exposition à l'acide valproïque selon le trimestre de grossesse (8701 naissances vivantes)

- ◆ 88% des naissances ont été exposées au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse
  - 85% au cours des 2 premiers mois
- ◆ Maintien de l'exposition aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> trimestres
  - Fréquente dans l'épilepsie : 68% et 66%
  - Rare dans les troubles bipolaires : 15% et 14%



# Caractéristiques des prescriptions d'acide valproïque pendant la grossesse (8701 naissances vivantes)

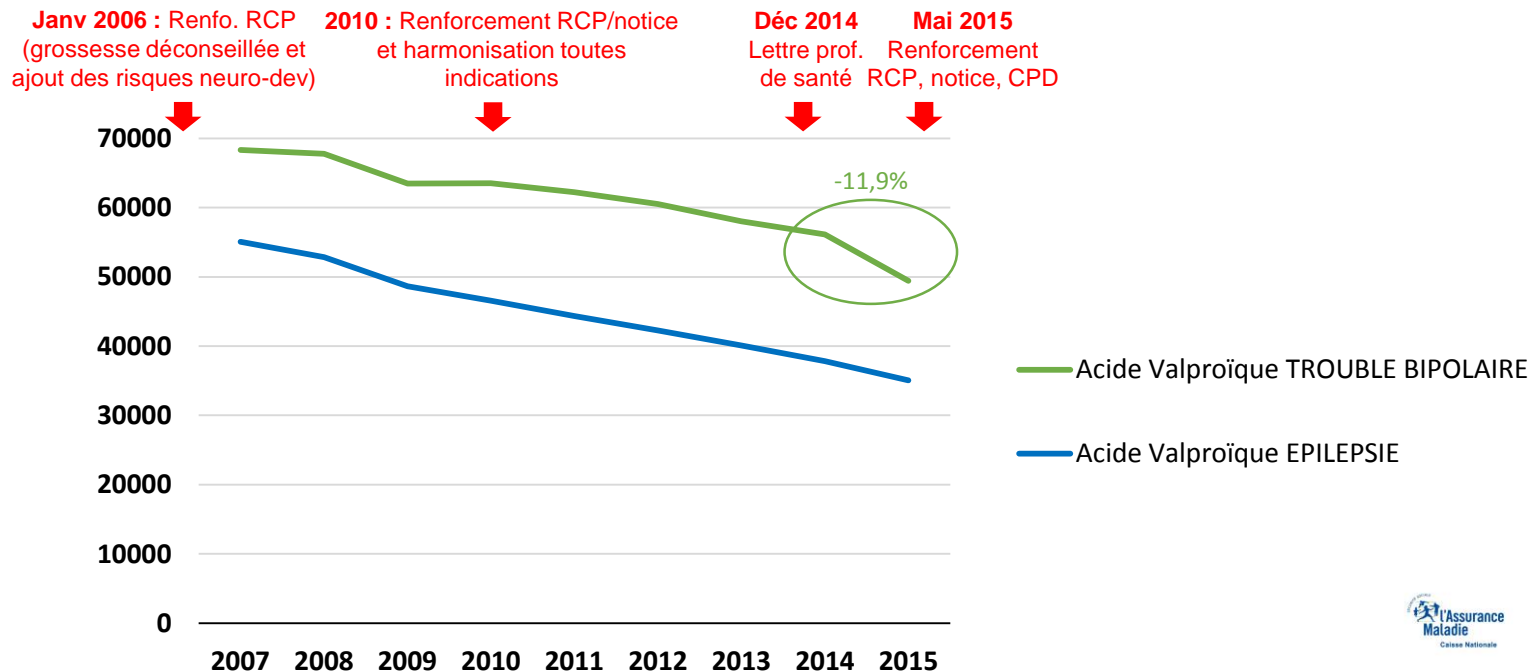
		Epilepsie	Troubles bipolaires
Durée moyenne d'exposition (jours)		117	44
Dose moyenne journalière (mg)		1140	968
Catégories de dose journalière	<700 mg	1507 (26%)	1389 (46%)
	700 -1500 mg	3084 (54%)	758 (25%)
	>= 1500 mg	1100 (19%)	880 (29%)

- ◆ Diminution entre 2007 et 2014
  - des doses moyennes journalières
    - ❖ -13% dans les deux indications
  - des durées d'exposition
    - ❖ épilepsie : -26%
    - ❖ troubles bipolaires : -7%

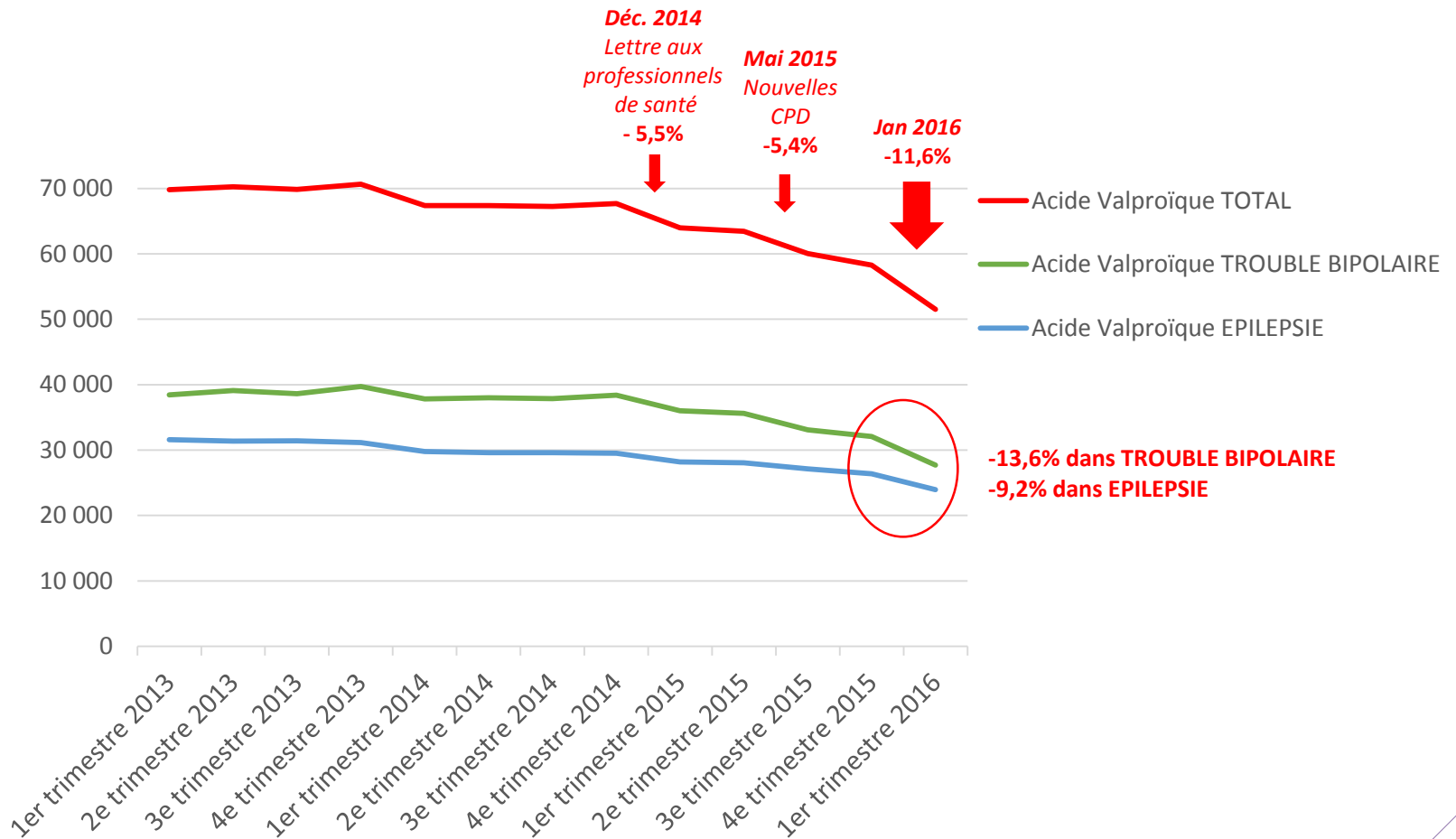
# Nombre de femmes en âge de procréer exposées entre 2007 et 2016

# Nombre annuel de femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque (2007-2015)

- ◆ Globalement, diminution de 32% du nombre annuel de femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque entre 2007 et 2015
  - de 122 382 en 2007 à 83 712 en 2015
- ◆ Selon l'indication
  - 41% épilepsie / 59% troubles bipolaires
  - Epilepsie : -36%, diminution régulière
  - Troubles bipolaires : -28%, accentuation de la baisse en 2015



# Nombre trimestriel de femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque (2013-2016)



➤ **1<sup>er</sup> trimestre 2016:** Accentuation de la diminution du nombre de femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque (épilepsie et troubles bipolaires)

# Résultats principaux

- ◆ Au total, 14 322 grossesses exposées à l'acide valproïque entre 2007 et 2014
  - 8 701 naissances vivantes exposées à l'acide valproïque pendant la grossesse
- ◆ Diminution substantielle du nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque entre 2007 et 2014
  - « report » des prescriptions vers d'autres alternatives thérapeutiques
- ◆ Spécificités liées au contexte pathologique de prescription
  - Epilepsie
    - ❖ Diminution marquée du nombre de grossesses exposées
    - ❖ Maintien fréquent de l'exposition tout au long de la grossesse
  - Troubles bipolaires
    - ❖ Diminution plus modérée du nombre de grossesses exposées
    - ❖ Arrêt fréquent de l'exposition au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse
- ◆ Accentuation de la diminution du nombre de femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque en 2015 et début 2016

# Discussion

- ◆ Identification et datation des grossesses à partir du PMSI
  - Sous estimation du nombre de grossesses exposées
    - ❖ Restriction au régime général (<5%)
    - ❖ Interruptions de grossesses anonymisées (10%) et fausses couches précoces
  - Bonne précision de l'estimation de la datation de la grossesse
  
- ◆ Mesure de l'exposition à partir des délivrances
  - Méthode éprouvée et classique en pharmaco-épidémiologie
    - ❖ Mais pose la question de la prise effective du médicament, notamment après la dernière délivrance
  - Restriction aux femmes avec au moins une délivrance pendant le 1<sup>er</sup> trimestre
    - ❖ Peu de différence dans l'estimation du nombre de femmes exposées pour l'épilepsie
    - ❖ Mais estimation diminuée de l'ordre de 30% pour les troubles bipolaires
  - Résultats confirmés en faisant varier la durée de couverture théorique (40 jours)
  
- ◆ Indication de prescription non renseignée dans le SNIIRAM
  - Estimation du contexte pathologique à l'aide d'algorithmes en faveur de la robustesse des résultats

# Conclusion

- ◆ Persistance d'un niveau élevé d'exposition à l'acide valproïque, malgré une diminution de 42% du nombre de grossesses exposées depuis 2007
  - 1 333 grossesses débutées en 2014 exposées à l'acide valproïque
  - 51 512 femmes en âge de procréer exposées au 1<sup>er</sup> trimestre 2016
- ◆ Nécessité
  - De renforcer l'application des mesures de réduction du risque en tenant compte des spécificités du contexte pathologique de prescription
  - De poursuivre le suivi du niveau d'exposition à l'acide valproïque afin de mesurer les effets de ces mesures
  - D'étendre le suivi aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires



## Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM ou de la CNAMTS (opérateurs de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans le strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM et de la CNAMTS vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM et de la CNAMTS.