

20 avril 2017

Communiqué de presse

Malformations congénitales chez les enfants exposés *in utero* au valproate et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) publient aujourd'hui les résultats du deuxième volet du programme d'études pharmaco-épidémiologiques basé sur les données du système national interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) sur l'exposition au valproate et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires au cours de la grossesse. Ces résultats portent sur le risque de malformations congénitales majeures. Les troubles neurodéveloppementaux feront l'objet d'une étude exploratoire, attendue pour le second semestre 2017.

Pour rappel, les résultats du premier volet, publiés en août 2016, avaient mis en évidence un niveau élevé d'exposition au valproate et ses dérivés chez les femmes enceintes, soit 14 322 grossesses exposées entre 2007 et 2014¹.

Le deuxième volet de cette étude a pour objectif principal d'estimer le risque de malformations congénitales majeures² associé à l'exposition à ces médicaments, selon l'indication (épilepsie ou troubles bipolaires). Elle porte sur la période 2011 – 2015. En effet, depuis 2011 il est possible de relier dans le SNIIRAM les données entre la mère et son enfant, ce qui permet désormais d'analyser les effets indésirables des médicaments chez les enfants exposés *in utero*. Le second objectif de l'étude est d'estimer ce risque de malformations congénitales majeures par rapport à une exposition *in utero* aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires en France.

Ce deuxième volet qui croise les données d'exposition des femmes enceintes et les données relatives aux enfants nés porte sur près de 2 millions de femmes enceintes. Parmi elles, 2 321 ont été exposées au valproate.

Les résultats de ce deuxième volet confirment le caractère hautement tératogène du valproate. Ils mettent également en évidence un niveau de risque variable selon l'indication : le risque de malformations congénitales majeures, par rapport à la population générale, est globalement 4 fois plus élevé chez les enfants nés d'une femme traitée par valproate pour une épilepsie, alors qu'il est 2 fois plus élevé lorsqu'elle est traitée par valproate pour un trouble bipolaire. Cette différence résulte probablement d'un niveau d'exposition plus faible chez les femmes traitées pour un trouble bipolaire. En effet, comme observé dans le premier volet de l'étude, les interruptions précoces de traitement sont fréquentes en cas de trouble bipolaire ; par ailleurs, il est probable que l'observance dans cette indication soit moins bonne que dans l'épilepsie.

Le nombre total d'enfants exposés *in utero* au valproate, atteints d'au moins une malformation congénitale majeure, a été estimé à partir de ces résultats. Sur l'ensemble de la période depuis sa commercialisation (1967-2016), le nombre total est estimé entre 2 150 (fourchette basse) et 4 100 (fourchette haute).

Pour les autres médicaments de l'épilepsie et des troubles bipolaires, le risque de malformation congénitale majeure apparaît globalement moins marqué, avec cependant des différences en fonction des substances.

¹ Nombre total de grossesses prises en compte dans l'étude d'exposition : plus de 7,5 millions

² Notamment anomalies du système nerveux central (ex microcéphalie), anomalies cardiovasculaires, anomalies oro-faciales (ex fentes labio-palatines), anomalies du système digestif, anomalies rénales, anomalies des organes génitaux externes (ex hypospadias).

L'ensemble des antiépileptiques fait l'objet d'une évaluation approfondie du risque tératogène conduite par l'ANSM, aujourd'hui en cours de finalisation.

Concernant les troubles neurodéveloppementaux, encore plus difficilement identifiables dans les bases de données médico-économiques de l'Assurance Maladie, une étude exploratoire est attendue pour le second semestre 2017.

L'ANSM et la CNAMTS rappellent que le programme d'études pharmaco-épidémiologiques engagé s'inscrit dans un plan d'actions global conduit depuis 2014 en France par les autorités de santé sur les risques liés aux médicaments à base de valproate et aux antiépileptiques lors d'une exposition au cours de la grossesse.

Le valproate et ses dérivés sont indiqués dans le traitement de l'épilepsie partielle ou généralisée chez l'adulte et l'enfant, ainsi que dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire. Du fait d'un risque de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant à naître exposé in utero, l'ANSM rappelle que ces médicaments ne doivent pas être prescrits chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes, sauf en cas d'échec aux autres traitements

Lire aussi :

[Synthèse de l'étude](#)

Contacts presse :

ANSM

Séverine Voisin – 01 55 87 30 22 / Axelle de Franssu – 01 55 87 30 33

presse@ansm.sante.fr

Cnamts

Céline Robert-Tissot : 01 72 60 13 37

Dorian Goffe : 01 72 60 18 29

presse@cnamts.fr