

POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

---

qui prennent en charge les filles et les  
femmes en âge de procréer traitées  
avec du valproate\*

Guide sur l'utilisation du  
valproate conformément au  
programme de prévention  
des grossesses

**VOUS DEVEZ LIRE ATTENTIVEMENT CE GUIDE AVANT  
TOUTE PRESCRIPTION DE VALPROATE AUX FILLES (DE TOUT  
ÂGE) ET AUX FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER**

---

Il est recommandé que les femmes enceintes prenant du valproate soient incluses dans un registre capturant l'utilisation de médicaments antiépileptiques pendant la grossesse ou tout exercice similaire de recueil de données au niveau national.

# CONTENU

Objectif de ce guide destiné aux professionnels de santé  
**FILLES ET FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER**

- ▶ **1** Que devez-vous savoir/faire sur les conditions de prescription du valproate chez les femmes, les filles et les adolescentes ? ..... 4-6
- ▶ **2** Quel est votre rôle dans la gestion, le traitement ou la prise en charge ..... 7-19
- Filles/FAP épileptiques, si vous êtes :
    - Spécialiste ..... 8-9
    - Médecin généraliste ..... 10-11
  - Filles/FAP atteint de trouble bipolaire, si vous êtes un :
    - Spécialiste ..... 12-13
    - Médecin généraliste ..... 14-15
  - Filles/FAP , si vous êtes un :
    - Gynécologue/obstétricien, sage-femme, infirmière .. 16-17
    - Pharmacien ..... 18-19
- ▶ **3** Quels sont les risques liés au valproate s'il est pris pendant la grossesse - ..... 20-23
- Malformations congénitales
  - Troubles neurodéveloppementaux

# Objectif de ce guide destiné aux professionnels de santé

L'utilisation de valproate pendant la grossesse est nocive pour l'enfant à naître. Les enfants exposés in utero au valproate présentent un risque plus élevé de :

- Malformations congénitales
- troubles neurodéveloppementaux.

## Voir le chapitre 3 pour plus d'information

Des outils pédagogiques du valproate ont été développés spécifiquement pour les professionnels de santé et pour les filles et les femmes enceintes traitées par valproate

Ces outils comprennent :

- Ce guide du professionnel de santé
- Un formulaire annuel d'accusé de réception des risques (filles/FAP)
- Guide du patient (filles/FAP)
- Une carte patient (filles/FAP)

L'objectif de ce guide destiné aux professionnels de santé est de fournir à tous les professionnels de santé impliqués dans le parcours du patient des informations sur:

- Les conditions de prescription chez les filles et les femmes en âge de procréer
- Les risques tératogènes et neurodéveloppementaux, associés à l'utilisation de valproate pendant la grossesse,
- Les actions nécessaires pour minimiser les risques.

Les professionnels de santé ciblés par ce guide comprennent :

- Spécialistes,
- Médecin généralistes,
- Gynécologues /Obstétriciens, sage-femmes, infirmières
- Pharmaciens

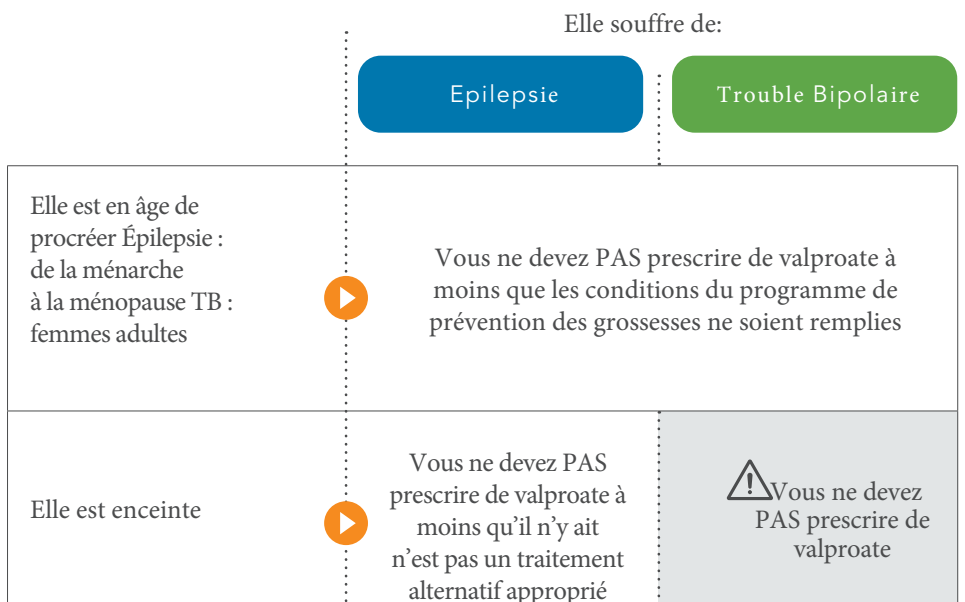
Pour les patients mineurs ou n'ayant pas la capacité de prendre une décision éclairée, fournir les informations à leurs parents/représentant légal/aidant et s'assurer qu'ils les comprennent clairement.

**Veillez lire la version la plus récente du résumé des caractéristiques du produit avant de prescrire le valproate.**



## Que faut-il savoir/faire sur les conditions de prescription du valproate chez les femmes, filles et adolescentes ?

- Le valproate doit être initié et supervisé par un spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie ou du trouble bipolaire.
- Il ne doit pas être utilisé chez les filles/adolescentes et chez les femmes en âge de procréer, à moins que les autres traitements ne soient inefficaces ou non tolérés.
- Il doit être prescrit et délivré selon les conditions du programme de prévention de la grossesse au valproate.



**Aperçu des conditions du programme de prévention des grossesses  
(pour plus de détails, lisez le résumé des caractéristiques du produit)**

- Évaluer le potentiel de grossesse des patientes,
- Expliquer les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux,
- Effectuer un test de grossesse avant l'initiation et pendant le traitement, si nécessaire,
- Conseiller sur la nécessité d'une contraception efficace tout au long du traitement,
- Expliquer la nécessité de planifier la grossesse,
- Expliquer la nécessité de consulter en urgence le médecin en cas de grossesse,
- Revoir régulièrement (au moins une fois par an) le traitement par le spécialiste,
- Fournir le Guide du patient,
- Remplir le formulaire annuel d'accusé de réception des risques avec le patient à l'initiation et lors de l'examen annuel.

Ces affections concernent également les femmes qui ne sont pas actuellement sexuellement actives, sauf si le prescripteur considère qu'il existe des raisons impérieuses d'indiquer qu'il n'y a pas de risque de grossesse.

## **Ce que vous devez faire si vous prenez en charge une fille/adolescente traitée par valproate**

- Expliquer à ses parents/soignants (en fonction de l'âge) les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux
- Expliquer à ses parents/soignants l'importance de contacter le spécialiste une fois qu'elle a eu ses premières règles
- Réévaluer la nécessité d'un traitement par valproate au moins une fois par an et envisager des alternatives de traitement dès qu'elle a eu ses premières règles
- Faites des efforts pour la faire passer à un autre traitement avant qu'elle n'atteigne l'âge adulte.



## Quel est votre rôle ?

Spécialiste - Épilepsie

Médecin généraliste  
- Épilepsie

Spécialiste - Bipolaire

Médecin généraliste-  
Bipolaire

Gynécologue/obstétricien/  
infirmière/sage-femme

Pharmacien

# SPÉCIALISTES prescrivants du valproate aux filles et aux femmes en âge de procréer souffrant d'ÉPILEPSIE

## Prescription INITIALE de valproate



Seulement si:

- d'autres traitements sont inefficaces ou non tolérés
- le test de grossesse est négatif (pour femme en âge de procréer)

## RENOUVELLEMENT du valproate



**NE PREVOIT PAS une grossesse**

Réévaluer le traitement au moins une fois par an



### Expliquer/rappeler et s'assurer que le patient comprend

- I. Les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés in utero
- II. Le recours obligatoire à une contraception efficace (de préférence un dispositif intra-utérin, ou un implant, ou 2 formes complémentaires dont une méthode barrière)
  - même si la patiente présente une aménorrhée
  - sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate
  - quel que soit le statut d'activité sexuelle
  - orienter vers des services de contraception si nécessaire
- III. Le besoin de:
  - subir un test de grossesse si nécessaire pendant le traitement
  - planifier une grossesse
  - réévaluer avec vous le traitement de l'épilepsie chaque année



**Remplissez et signez le formulaire annuel de reconnaissance des risques lors de l'initiation et à chaque visite annuelle. Fournir le guide du patient**



### Spécialement pour les filles

- I. Expliquer les risques de malformations congénitales et de troubles du développement neurologique aux parents/tuteurs (et aux enfants selon leur âge)
- II. Expliquez aux parents/tuteurs (et aux enfants en fonction de leur âge) l'importance de contacter le spécialiste dès qu'une fille utilisant du valproate a ses premières règles.
- III. Évaluer le moment le plus approprié pour donner des conseils sur la contraception
- IV. Réévaluer la nécessité d'un traitement par valproate au moins une fois par an
- V. Faire des efforts pour orienter les filles vers un traitement alternatif avant qu'elles n'atteignent l'âge adulte



**Expliquez-lui que si elle pense être enceinte ou le devient, elle ne doit pas arrêter le valproate et vous contacter immédiatement.**



**POUR TOUS LES PATIENTS : remplir et signer le formulaire annuel de reconnaissance des risques (en 2 exemplaires) au début du traitement et chaque année ; fournir et discuter du guide du patient.**

## Prescription chez les femmes

### PLANIFICATION d'une grossesse

### Grossesse IMPRÉVUE

**En cas d'épilepsie, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse sauf s'il n'existe pas d'alternative appropriée.**

Expliquez que la contraception ne doit être arrêtée qu'après l'arrêt complet du valproate

Le patient ne doit pas arrêter le valproate et vous consulter en urgence

- I. Informer la patiente et son partenaire des risques
  - à l'enfant à naître exposé in utero au valproate
  - de convulsions non traitées pendant la grossesse
- II. Expliquez la nécessité de passer à un traitement alternatif si cela est approprié et que cela prend du temps :
  - le nouveau médicament est introduit progressivement en complément du valproate jusqu'à 6 semaines pour atteindre la dose efficace
  - puis arrêter progressivement le valproate au fil des semaines et des mois, généralement 2-3 mois
- III. Si une crise survient pendant le sevrage du valproate, maintenir la dose minimale requise

**Remplissez et signez le formulaire annuel de reconnaissance des risques lors de l'initiation et à chaque visite annuelle. Fournir le guide du patient**

**Si, dans des circonstances exceptionnelles, une femme enceinte doit recevoir du valproate pour l'épilepsie. Le valproate doit être prescrit de préférence :**

- en monothérapie
- à la dose efficace la plus faible, avec une dose quotidienne divisée en plusieurs petites prises
- sous forme de formulation à libération prolongée

**Référez votre patiente et son partenaire vers :**

- un gynécologue/obstétricien/sage-femme
- un spécialiste expérimenté en tératologie pour mettre en place un suivi de grossesse approprié (y compris un suivi prénatal pour détecter la survenue éventuelle d'anomalies du tube neural ou d'autres malformations)

# MEDECIN GENERALISTE prenant en charge des filles et des femmes en âge de procréer qui souffrent d'EPILEPSIE et prennent du **valproate**

.....  
Si elle ...

**NE PREVOIT PAS**  
une grossesse

A chaque visite...

## ▶ Expliquer/rappeler et s'assurer que la patiente comprend

- I. Les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés in utero
- II. Le recours obligatoire à une contraception efficace (de préférence un dispositif intra-utérin, ou un implant, ou 2 formes complémentaires dont une méthode barrière)
  - même si la patiente présente une aménorrhée
  - sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate
  - quel que soit le statut d'activité sexuelle
- III. Le besoin de:
- IV. subir un test de grossesse si nécessaire pendant le traitement
- V. planifier une grossesse
- VI. réévaluer chaque année le traitement de l'épilepsie avec son spécialiste

## ▶ Fournir le guide du patient

## ▶ Spécialement pour les filles

- I. Expliquer les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux aux parents/tuteurs (et aux enfants selon leur âge)
- II. Expliquez aux parents/tuteurs (et aux enfants en fonction de leur âge) l'importance de contacter le spécialiste une fois qu'une fille utilisant du valproate a ses premières règles pour envisager un traitement alternatif.
- III. Évaluer le moment le plus approprié pour donner des conseils sur la contraception



Expliquez-lui que si elle pense être enceinte ou le devient, **elle ne doit pas arrêter le valproate et contacter immédiatement son spécialiste.**

POUR TOUS LES PATIENTS : **fournir et discuter du guide du patient**

Si elle ....

**PREVOIT  
une grossesse**

Si elle a une ...

**grossesse  
IMPREVUE**

**Dans l'épilepsie, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse à moins qu'il n'y ait pas d'alternative appropriée**

Expliquez que la contraception ne doit être arrêtée qu'après l'arrêt complet du valproate

La patiente ne doit pas arrêter le valproate et consulter en urgence son spécialiste

- I. Informer la patiente et son partenaire des risques**
  - à l'enfant à naître exposé au valproate in utero
  - de convulsions non traitées pendant la grossesse
- II. Orienter rapidement la patiente vers son spécialiste pour passer à un traitement alternatif si cela est approprié**
- III. Dites à votre patiente de continuer le valproate jusqu'à la date du rendez-vous avec son spécialiste**

**Fournir le guide du patient**

**Référez votre patiente et son partenaire vers :**

- un gynécologue/obstétricien/sage-femme
- spécialiste en tératologie pour évaluation et conseils complémentaires

Quel est ton rôle?  
Spécialiste  
- Bipolaire

# SPÉCIALISTES prescrivants du valproate aux femmes en âge de procréer souffrant de **TROUBLE BIPOLAIRE**

## Prescription INITIALE de valproate

## RENOUVELLEMENT du valproate



Seulement si

- d'autres traitements sont inefficaces ou non tolérés
- le test de grossesse est négatif



**NE PREVOIT PAS**  
une grossesse

**Réévaluer le traitement au moins une fois par an**



### Expliquer/rappeler et s'assurer que le patient comprend

- I. Les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés in utero
- II. Le recours obligatoire à une contraception efficace (de préférence un dispositif intra-utérin, ou un implant, ou 2 formes complémentaires dont une méthode barrière)
  - même si la patiente présente une aménorrhée
  - sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate
  - quel que soit le statut d'activité sexuelle
  - orienter vers des services de contraception si nécessaire
- III. Le besoin de:
  - subir un test de grossesse si nécessaire pendant le traitement
  - planifier une grossesse
  - réévaluer le traitement bipolaire avec vous chaque année



**Remplissez et signez le formulaire annuel de reconnaissance des risques lors de l'initiation et à chaque visite annuelle.**  
**Fournir le guide du patient**



**Expliquez-lui que si elle pense être enceinte ou le devient, elle ne doit pas arrêter le valproate et vous contacter immédiatement.**

**POUR TOUS LES PATIENTS : remplir et signer le formulaire annuel de reconnaissance des risques (en 2 exemplaires) au début et chaque année ; fournir et discuter du guide du patient.**

## prescription chez les femmes

PLANIFIANT  
une grossesse

Grossesse  
IMPREVUE

**Dans le trouble bipolaire, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse**

passer à un traitement alternatif  
avant la conception

Le patient ne doit pas arrêter le valproate  
et vous consulter en urgence

### Informer la patiente et son partenaire des risques

- à l'enfant à naître exposé au valproate in utero
- de trouble bipolaire non traité pendant la grossesse

- Expliquez que la contraception ne doit être arrêtée qu'après l'arrêt complet du valproate.
- Le valproate doit être arrêté progressivement sur quelques semaines pour réduire les récives précoces<sup>1</sup>

- Arrêter le valproate
- Passer au traitement alternatif : un effilage croisé rapide lors de la mise en place du traitement alternatif est recommandé<sup>2 2</sup>

#### Référez votre patiente et son partenaire vers :

- un gynécologue/obstétricien/sage-femme
- un spécialiste expérimenté en tératologie pour mettre en place un suivi de grossesse approprié (y compris un suivi prénatal pour détecter la survenue éventuelle d'anomalies du tube neural ou d'autres malformations)

**Remplissez et signez le formulaire annuel de reconnaissance des risques lors de l'initiation et à chaque visite annuelle.  
Fournir le guide du patient**

## MÉDECINS GÉNÉRALISTES prenant en charge des femmes en âge de procréer souffrant de TROUBLE BIPOLAIRE et prenant du valproate

Si elle...

NE PREVOIT PAS  
une grossesse

A chaque visite...



Expliquer/rappeler et s'assurer que le patient comprend

- I. Les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés in utero
- II. Le recours obligatoire à une contraception efficace (de préférence un dispositif intra-utérin, ou un implant, ou 2 formes complémentaires dont une méthode barrière)
  - même si la patiente présente une aménorrhée
  - sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate
  - quel que soit le statut d'activité sexuelle
- III. Le besoin de:
  - subir un test de grossesse si nécessaire pendant le traitement
  - planifier une grossesse
  - réévaluer chaque année le traitement bipolaire avec son spécialiste



Fournir le guide du patient



Expliquez-lui que si elle pense être enceinte ou le devient, **elle ne doit pas arrêter le valproate et contacter immédiatement son spécialiste.**

## POUR TOUS LES PATIENTS : fournir et discuter du guide patient

Si elle ...

**PREVOIT  
une grossesse**

Si elle a une ...

**grossesse  
IMPREVUE**

**Dans le trouble bipolaire, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse**

Expliquez que la contraception ne doit être arrêtée qu'après l'arrêt complet du valproate

La patiente ne doit pas arrêter le valproate et consulter en urgence son spécialiste



- I. Informer la patiente et son partenaire des risques**
- à l'enfant à naître exposé au valproate in utero
  - de troubles bipolaires non traités pendant la grossesse

- II. Orienter la patiente vers son spécialiste pour changer passer à un traitement alternatif**



**Fournir le guide du patient**

**Référez votre patiente et son partenaire vers :**

- un gynécologue/obstétricien/sage-femme
- spécialiste en tératologie pour évaluation et conseils complémentaires

Quel est ton rôle?  
Gynécologue/Obstétricien/  
Infirmière/Sage-femme

# GYNÉCOLOGUES, OBSTÉTRICIENS, SAGES-FEMMES, INFIRMIÈRES prenant en charge des filles et des femmes en âge de procréer traitées par du valproate

FILLES et FEMMES NON ENCEINTES  
prenant du valproate

## ▶ Expliquer/rappeler et s'assurer que le patient comprend

- I. Les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés in utero
- II. Le recours obligatoire à une contraception efficace (de préférence un dispositif intra-utérin, ou un implant, ou 2 formes complémentaires dont une méthode barrière)
  - même si la patiente présente une aménorrhée
  - sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate
  - quel que soit le statut d'activité sexuelle
- III. Le besoin de:
  - subir un test de grossesse si nécessaire pendant le traitement
  - planifier une grossesse
  - réévaluer le traitement avec son spécialiste chaque année

## ▶ Fournir le guide du patient



Expliquez-lui que si elle pense être enceinte ou le devient, elle ne doit pas arrêter le valproate et contacter immédiatement son spécialiste.



## POUR TOUS LES PATIENTS : fournir et discuter du guide patient

En cas d'épilepsie, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse sauf s'il n'existe pas d'alternative appropriée.

Dans le trouble bipolaire, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse.

Lorsqu'une femme consulte pour une GROSSESSE EXPOSÉE : orientez-la vers 2 SPÉCIALISTES



### Specialist n°1

Un spécialiste de la maladie pour laquelle le valproate est prescrit pour une évaluation et des conseils sur le changement et l'arrêt si cela lui convient.



### Specialist n°2

Un spécialiste en tératologie pour démarrer une surveillance appropriée de la grossesse (y compris une surveillance prénatale pour détecter l'apparition possible d'anomalies du tube neural ou d'autres malformations) à des fins d'évaluation et de conseil.



Fournir le guide du patient

## PHARMACIENS conseillant des filles et des femmes en âge de procréer qui prennent du valproate



### Expliquer/rappeler et s'assurer que le patient comprend

- I. Les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants exposés in utero
- II. Le recours obligatoire à une contraception efficace (de préférence un dispositif intra-utérin, ou un implant, ou 2 formes complémentaires dont une méthode barrière)
  - même si la patiente présente une aménorrhée
  - sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate
  - quel que soit le statut d'activité sexuelle
- III. Le besoin de:
  - subir un test de grossesse si nécessaire pendant le traitement
  - planifier une grossesse
  - réévaluer le traitement avec son spécialiste chaque année



Expliquez-lui que si elle pense être enceinte ou le devient, elle ne doit pas arrêter le valproate et contacter immédiatement son spécialiste.

## POUR TOUS LES PATIENTS : fournir la carte patient

**En cas d'épilepsie, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse sauf s'il n'existe pas d'alternative appropriée.**

**Dans le trouble bipolaire, le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse.**



### À propos du matériel pédagogique

#### CARTE PATIENT

- Veiller à ce qu'il soit fourni aux patients
- Discutez-en à chaque fois que du valproate est administré
- Conseillez au patient de le conserver à tout moment

#### GUIDE DU PATIENT

- Assurez-vous que le patient l'a bien reçu

#### INFORMATIONS EN LIGNE

- Rappelons que les informations en ligne sont également accessibles en scannant le QR code présent sur le dépliant /sur la boîte

- Distribuer le valproate dans son emballage d'origine avec un avertissement extérieur.
- Le déballage (déconditionnement) doit être évité. Si cela ne peut être évité, fournissez toujours une copie de la notice, de la carte du patient et de la boîte extérieure si disponible.

# 3

## Quels sont les risques du valproate s'il est pris pendant la grossesse ?

L'utilisation du valproate pendant la grossesse est nocive pour l'enfant à naître. Les enfants exposés in utero au valproate présentent un risque élevé de :

- Malformations congénitales,
- Troubles neurodéveloppementaux.

Les risques sont liés à la dose. Il n'existe pas de dose seuil en dessous de laquelle aucun risque n'existe. Toute dose de valproate pendant la grossesse peut être nocive pour l'enfant à naître. La nature des risques pour les enfants exposés au valproate pendant la grossesse est la même quelle que soit l'indication pour laquelle le valproate a été prescrit. La monothérapie au valproate et la polythérapie au valproate, y compris d'autres antiépileptiques, sont fréquemment associées à des issues de grossesse anormales.

### 1. Malformations congénitales

Environ 11%<sup>3</sup> des enfants de femmes épileptiques exposées au valproate en monothérapie pendant la grossesse présentaient des malformations congénitales majeures.

Ce risque est plus élevé que dans la population générale (environ 2 à 3 %).

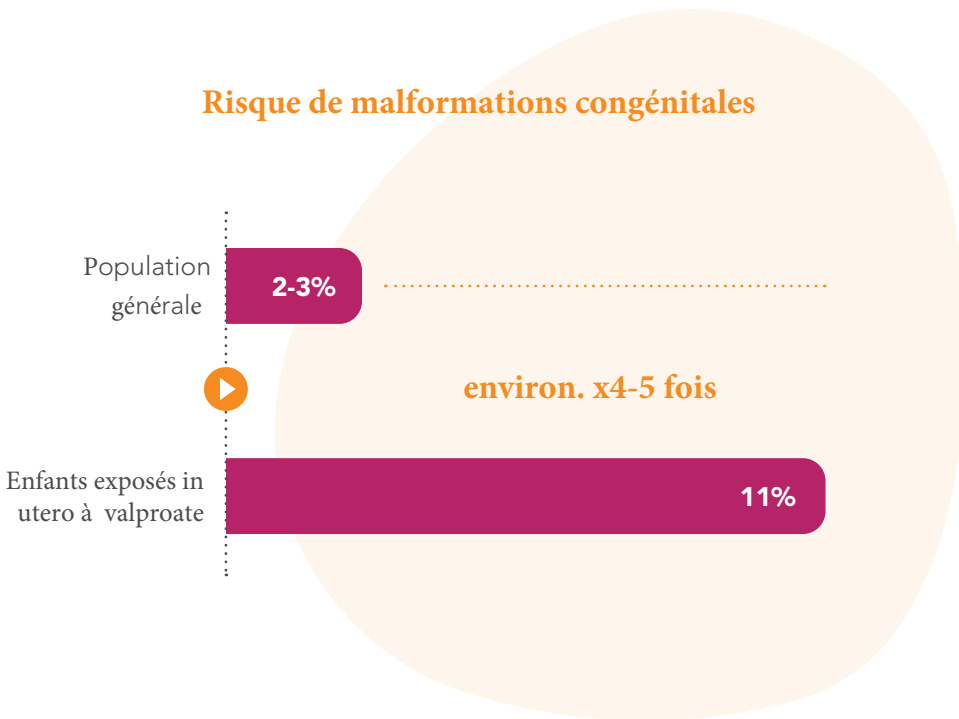
Les données disponibles montrent une incidence accrue de malformations mineures ou majeures. Les types de malformations les plus courants comprenaient :

- Anomalies du tube neural
- Dymorphie faciale
- Fente labiale et palatine
- Craniosténose
- Anomalies cardiaques, rénales et urogénitales
- Malformations des membres (y compris aplasie bilatérale du radius)
- Anomalies multiples impliquant divers systèmes corporels.

L'exposition in utero au valproate peut également entraîner :

- Déficience auditive ou surdité unilatérale ou bilatérale, qui n'est peut-être pas réversible <sup>4</sup>,
- Malformations oculaires (y compris colobomes, microphthalmies) qui ont été rapportées en conjonction avec d'autres malformations congénitales. Ces malformations oculaires peuvent affecter la vision.

Les preuves disponibles ne montrent pas que la supplémentation en folate prévient les malformations congénitales dues à l'exposition au valproate.



# 3

## Quels sont les risques du valproate s'il est pris pendant la grossesse ?

### 2. Neurodevelopmental disorders

- ▶ L'exposition in utero au valproate peut avoir des effets néfastes sur le développement mental et physique des enfants exposés.
- ▶ La période gestationnelle exacte à risque est incertaine et la possibilité d'un risque tout au long de la grossesse ne peut être exclue.
- ▶ Jusqu'à 30 ou 40 % des enfants d'âge préscolaire exposés in utero peuvent connaître des retards dans leurs premiers stades de développement, tels que:<sup>6-9</sup>
  - retard à parler et marcher
  - Faibles capacités intellectuelles
  - Faibles compétences linguistiques (parler et comprendre)
  - Problèmes de mémoire
- ▶ Chez les enfants d'âge scolaire (6 ans) ayant des antécédents d'exposition au valproate in utero, le quotient intellectuel mesuré était en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques<sup>10</sup>.

Les données sur les résultats à long terme sont limitées.

- ▶ Un risque accru chez les enfants ayant des antécédents d'exposition au valproate in utero par rapport à la population non exposée:
  - Trouble de déficit de l'attention/hyperactivité<sup>11</sup> : environ 1,5 fois,
  - Trouble du spectre autistique<sup>12</sup> : environ 3 fois plus élevé,
  - Autisme infantile<sup>12</sup> : environ 5 fois plus.

## Risques accrus chez les enfants exposés in utero au valproate

Retards dans les premiers stades du développement



Jusqu'à 30-40%  
des enfants d'âge préscolaire

Quotient intellectuel



-7 à -10 points  
Comparé aux enfants exposés  
à d'autres médicaments  
antiépileptiques

Trouble de déficit d'attention/hyperactivité



environ. x1,5

Par rapport à la population non exposée

Trouble du spectre autistique



environ. x3

Par rapport à la population non exposée

Autisme infantile



environ. x5

Par rapport à la population non exposée

# REFERENCES

1. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand J. Psychiatry* 2015, Vol. 49(12):1-185.
2. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate-EMA/679681/2017.
3. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224.
4. Foch C, Araujo M, Weckel A, Damase-Michel C, Montastruc JL, Benevent J, et al. In utero drug exposure and hearing impairment in 2-year-old children A case-control study using the EFEMERIS database. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018 Oct;113:192-7.
5. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Aug;19(8):803-7.
6. Bromley RL, 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.
7. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647.
8. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009; 360 (16):1597-1605.
9. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236.
10. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar; 12(3):244-52.
11. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of prenatal exposure to valproate and other antiepileptic drugs with risk for attention deficit/hyperactivity disorder in offspring. *JAMA New Open.* 2019;2(1): e186606.
12. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013; 309(16):1696-1703.



TB : trouble bipolaire ;

FAP : Femmes en âge de procréer

# NOTES

A series of horizontal dotted lines for writing notes.

Handwriting practice lines consisting of 20 horizontal dotted lines.

The Sanofi logo is centered on a white background. It features a thick, curved orange line that arches across the middle of the page, separating the dark green header from the white body. The logo itself consists of the word "sanofi" in a bold, lowercase, sans-serif font. The letter "s" is black, while the "a" is purple, and the "i" has a purple dot.