



HAL
open science

Connaissance des internes de médecine générale de Rouen sur les nouvelles modalités de prescription du Valproate de sodium chez les femmes en âge de procréer

Justine Dupuis

► To cite this version:

Justine Dupuis. Connaissance des internes de médecine générale de Rouen sur les nouvelles modalités de prescription du Valproate de sodium chez les femmes en âge de procréer. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01598501

HAL Id: dumas-01598501

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01598501v1>

Submitted on 29 Sep 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE**

(Diplôme d'État)

Par

DUPUIS Justine

Née le 11 Mars 1989 à Rouen

Présentée et soutenue publiquement le 12 Septembre 2017

**CONNAISSANCES DES INTERNES DE
MEDECINE GENERALE DE ROUEN SUR LES
NOUVELLES MODALITÉS DE PRESCRIPTION
DU VALPROATE DE SODIUM CHEZ LES
FEMMES EN AGE DE PROCREER**

PRESIDENT DU JURY : Pr HERMIL Jean Loup
DIRECTEUR DE THESE : Dr MAUVIARD Elisabeth
MEMBRES DU JURY : Pr MARRET Stéphane
Dr HAZARD Emmanuel

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>)	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW (<i>surnombre</i>)	HCH	Epidémiologie, économie de la santé

Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques

Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie

Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie

Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais – retraite 01/10/2016
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie

Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHOT	Bactériologie
---------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane **ABDOUL-AZIZE**

Biochimie

Mme Hanane **GASMI**

Galénique

Mme Caroline **LAUGEL**

Chimie organique

Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**

Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le professeur HERMIL,
après m'avoir guidé durant mon internat, vous me faites l'honneur de présider mon jury. Je vous en remercie.

A Monsieur le docteur HAZARD,
vous me faites l'honneur de participer à mon jury, je vous en remercie.

A Monsieur le professeur MARRET,
vous me faites l'honneur de participer à mon jury, je vous en remercie.

A Madame le docteur MAUVIARD,
de l'idée jusqu'à la relecture de cette thèse, vous avez toujours su vous montrer disponible. Je vous en remercie.

A tous les internes de médecine générale,
sans votre participation cette thèse n'aurait pas pu être réalisée, je vous en remercie.

A André GILLIBERT,
pour ton aide précieuse et tes conseils en statistiques, je te remercie.

Aux différents services hospitaliers qui m'ont accueillie, le SSR et l'EHPAD de Darnetal, les urgences du CHU de Rouen, la pédiatrie et la gynécologie de Dieppe, l'UNACOR et les médecins généralistes du centre hospitalier du Rouvray,
j'ai découvert grâce à vous une diversité de pratiques qui seront une richesse pour ma pratique future, je vous en remercie.

A mes maîtres de stage de Fontaine le Bourg et de Maromme,
je garderai un excellent souvenir de mon passage dans vos cabinets qui m'ont appris mon vrai métier.

A Françoise BEURET BLANQUART, Jacques FRICHET, et François PROUST,
vous êtes ces médecins qui m'ont servi d'exemple et qui m'ont soutenue durant mes études, je vous dois un grand merci.

À tous mes co-internes,
j'ai partagé avec vous les galères comme les joies de l'internat et je suis ravie
d'avoir croisé vos chemins.

A mes amis,
Marie, Charlotte, Alice, Anaïs, Alexis, Cosmes, Clément, Emilio, Xavier,
Robin : on s'est connu sur les bancs de la fac (et aussi à Carnac) et je suis sûre
que ces amitiés sont faites pour durer.
Une mention spéciale pour mes relectrices Alice et Anaïs.
Laure, puisque les voyages forment la jeunesse, on a beaucoup appris ensemble
et j'espère que ça continuera.

A ma famille qui a toujours été présente pour moi.
A mes parents, toujours disponibles et qui m'ont soutenue du début à la fin. A
Karine, Jérôme, Clarens et Lylyne, qui disent souvent ne pas voir assez souvent
« tata loulou »,
merci d'avoir été là dans les moments importants.

A ma belle famille,
Véronique, Gerald, Réjane, Florian, Mathilde, Niels, Isa, Marion, Nico et
Margaux merci de m'avoir accueillie à bras ouverts.

A Clément,
merci d'être là chaque jour avec moi.

A mon petit Baloo,
qui par sa présence sur le bureau ou le clavier est celui qui a le plus participé à
l'élaboration de cette thèse.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	18
INTRODUCTION	19
1. L'utilisation du Valproate de sodium en médecine.....	19
1.1. Le Valproate de sodium et l'épilepsie	19
1.2. Le Valproate de sodium et le trouble bipolaire.....	20
2. L'effet tératogène du Valproate de sodium : chronologie des connaissances scientifiques.	21
3. Chronologie des modifications administratives.....	25
4. Objectifs de l'étude	30
METHODE	32
1. Type d'étude	32
2. Élaboration du questionnaire.....	32
3. Critères d'inclusion.....	34
4. Critères d'exclusion	35
5. Recueil des données	35
6. Analyse des données	35
RESULTATS	36
1. Description de l'échantillon	36
2. Description des réponses à l'évaluation : Objectif principal	40
2.1. Détail des réponses à chaque proposition	40
2.2. Score de connaissance brute	50
2.3. Nombre d'erreurs.....	51
2.4. Sources d'information	52
3. Objectifs secondaires	54
DISCUSSION	57
1. Résultats principaux	57
1.1. Représentativité de l'échantillon.....	57
1.2. Objectif principal	57
1.3. Objectifs secondaires.....	58
2. Forces et faiblesses	59
3. Comparaison des résultats	59
4. Hypothèses pour expliquer les résultats	61
5. Contexte actuel	62
CONCLUSION	65
BIBLIOGRAPHIE	66
ANNEXE 1.....	70
RESUME	77

LISTE DES ABREVIATIONS

VDS : Valproate De Sodium

RCP : Résumé des Caractéristiques des Produits

QI : Quotient Intellectuel

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

EMA : European Medicines Agency

HAS : Haute Autorité de Santé

SASPAS : Stage Ambulatoire en Soins Primaire en Autonomie Supervisée

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

SIREHN-IMG : Syndicat Indépendant Régional Haut Normand des Internes de Médecine Générale

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

COMEDIM : Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux

AP-HP : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

INTRODUCTION

1. L'utilisation du Valproate de sodium en médecine

1.1. Le Valproate de sodium et l'épilepsie

L'épilepsie est définie comme une maladie cérébrale chronique qui associe :

- la survenue d'au moins une crise épileptique,
- une prédisposition cérébrale durable à générer des crises,
- des conséquences neurobiologiques, neuropsychologiques, sociales et psychiatriques. (1)

Actuellement en France 500 000 personnes souffrent d'épilepsie. Elle survient soit dans l'enfance soit chez l'adulte plus âgé avec une incidence de 120 pour 100 000 personnes par an.

Sa gravité repose sur :

- les conséquences directes des crises épileptiques (traumatismes physiques et psychologiques, risque de mort subite), de leur répétition, du traitement, de la cause de l'épilepsie ;
- le retentissement psychologique et social ;
- la survenue d'un état de mal épileptique. (1)

La mortalité est plus élevée chez les patients épileptiques, ce qui s'explique par :

- l'étiologie en cause de cette épilepsie ;
- la dangerosité due aux circonstances de survenue d'une crise (noyade, chute...)

- l'état de mal épileptique.

Elle est plus importante chez les sujets présentant une pharmacorésistance et en cas de mauvaise observance. Le taux de mort soudaine inattendue dans l'épilepsie augmente pendant la grossesse, en rapport avec une diminution des traitements pour leur tératogénicité mais aussi par l'augmentation de la clairance du produit.

Le sur-risque est de 2 à 3 fois plus important que dans la population générale.

Le Valproate de Sodium (VDS) est commercialisé depuis 1967 sous le nom commercial de DEPAKINE ou MICROPAKINE dans le traitement de l'épilepsie. Le VDS a un large spectre d'activité puisqu'il est efficace sur les crises tonico-cloniques généralisées, les absences, les myoclonies et les crises partielles.

1.2. Le Valproate de sodium et le trouble bipolaire

« Le trouble bipolaire est un trouble psychiatrique sévère, chronique et fréquent. Cette maladie est décrite depuis l'Antiquité et se caractérise par des changements pathologiques de l'humeur et de l'énergie qui peuvent être augmentées (la manie) ou diminuées (la dépression). En dehors de ces épisodes maniaques ou dépressifs caractérisés, il est maintenant bien connu que les sujets atteints présentent également des symptômes psychiatriques au cours des phases de stabilité de l'humeur avec des altérations persistantes, notamment : des fonctions cognitives, de la régulation des émotions, du sommeil, des rythmes circadiens, etc. » (2)

1 à 4 % de la population générale est atteint des formes typiques mais si on y ajoute les formes moins sévères ou moins typiques la prévalence rejoint les 10%.

Sa gravité repose sur :

- les tentatives de suicide (15% de décès) ;
- l'apparition de troubles psychiatriques concomitants (addiction, troubles anxieux...) ;
- une mise en danger liée à une désinhibition psycho-comportementale ;
- une désinsertion sociale, familiale et professionnelle.

Le VDS est commercialisé depuis 1977 sous le nom commercial de DEPAMIDE (puis DEPAKOTE en 2000) dans le traitement des troubles bipolaires comme thymo-régulateur.

2. L'effet tératogène du Valproate de sodium : chronologie des connaissances scientifiques

Dès 1968, Meadow SR (3) a décrit dans un article des malformations observées chez 6 nourrissons nés de mère traitée par un antiépileptique. Il a émis l'hypothèse d'un lien entre ces malformations et ces traitements.

En 1972, Speidel BD et Meadow SR (4) ont réalisé une étude rétrospective qui portait sur 427 grossesses de 186 femmes épileptiques traitées. Les pathologies les plus fréquemment retrouvées étaient :

- des malformations cardiaques congénitales ;
- des fentes labiales avec ou sans fente palatine ;

- des micro-encéphalies ;

Les fréquences de ces malformations ainsi que des décès étaient plus élevées par rapport à un groupe témoin.

En 1980, Dalens B, Raynaud EJ, Gaulme J (5) ont décrit des malformations retrouvées chez un enfant né d'une mère traitée pendant la grossesse uniquement par VDS.

En 1982 Robert E et Guibaud P (6), au sein du système de suivi des malformations congénitales du Rhône Alpes ont recensé 72 nourrissons nés avec une anomalie de fermeture du tube neural. Parmi eux 9 étaient de mère épileptique sous traitement par VDS en monothérapie ou en polythérapie. Leurs résultats suggéraient un lien entre les malformations et le VDS.

En 1986, Lindhout D et Schmidt D (7) ont mis en évidence une augmentation significative du risque d'anomalie de fermeture du tube neural en cas d'exposition au VDS durant le premier trimestre de la grossesse.

En 1999, Kaneko S et al (8) ont réalisé une étude prospective portant sur 983 enfants. En l'absence de traitement le taux de malformations à la naissance était de 3,1%, contre 11,1% en cas d'exposition au VDS en monothérapie. Cette incidence augmentait en cas de polythérapie contenant du VDS. Elle mettait aussi en évidence un effet dose dépendant.

En 2000, Arpino C et al (9) ont réalisé l'étude MADRE qui se basait sur un système de surveillance des malformations congénitales. Elle retrouvait de 1990 à 1996, 8005 cas de malformations chez des enfants dont la mère a été exposée à un médicament durant le premier trimestre de la grossesse, dont 299

expositions aux antiépileptiques. Parmi celles-ci 80 étaient exposées en monothérapie au VDS. Elle a permis de mettre en évidence un lien statistiquement significatif entre l'exposition au VDS et la survenue : d'un spina bifida, de malformations cérébrales, d'hypospade, de coarctation de l'aorte, de malformations de la face et d'une réduction de la taille des membres.

Cette même année, Moore et al (10) décrivaient dans une étude rétrospective les profils des anomalies retrouvées chez des enfants atteints du syndrome des anticonvulsivants. Parmi les 57 enfants qu'ils ont étudiés, 60% d'entre eux avaient été exposés au VDS en monothérapie et plus de 20% en polythérapie durant la grossesse. Ainsi ils retrouvaient :

- 77% de difficultés d'apprentissage ;
- 81% de troubles du comportement ;
- 39% d'hyperactivité ou de concentration médiocre :
 - o dont 7% avaient un diagnostic de troubles déficit de l'attention / hyperactivité.
- 60% avaient au moins deux critères autistiques dont 4 avaient un diagnostic d'autisme et 2 de syndrome d'Asperger ;
- 81% retard de parole ;
- 60% retard moteur brut ;
- 33% oreilles décollées ;
- 70% laxité articulaire.

En 2001, Adab et al(11), ont réalisé une étude rétrospective portant sur 594 enfants qui a démontré des besoins éducatifs supplémentaires chez les enfants exposés pendant la grossesse au VDS en monothérapie et en polythérapie par rapport à ceux non exposés.

En 2006, Meador KJ et al (12) ont comparé dans une étude observationnelle rétrospective les effets tératogènes de quatre médicaments antiépileptiques (la carbamazépine, la lamotrigine, la phénitoïne et le VDS). Ils ont trouvé une fréquence d'effets indésirables graves pour le VDS de 20,3%, plus élevée de façon significative par rapport aux autres traitements. Ils ont aussi retrouvé un effet dose-dépendant. Face à ces résultats, ils ont conclu que le VDS était le traitement antiépileptique qui présentait le plus de risque pour le fœtus. Ils recommandaient de ne pas l'utiliser en première intention chez les femmes en âge de procréer et si il était indispensable à la plus petite dose possible.

En 2008, Meador K et al (13) ont réalisé une méta-analyse qui portait sur 59 études qui concernaient 65 533 grossesses de femmes épileptiques et 1 817 024 femmes en bonne santé. Elle retrouvait une incidence des malformations congénitales plus importante chez les femmes épileptiques que chez les femmes non épileptiques. Elle démontrait aussi qu'en monothérapie le VDS était le traitement anti-épileptique avec lequel on retrouvait le plus de malformations (en comparaison avec la carbamazépine, la phénytoïne, la lamotrigine et le phenobarbital).

En 2009, Meador KJ et al (14) dans le cadre de l'étude NEAD, montraient une diminution significative du quotient intellectuel (QI) à 3 ans chez les enfants nés de mère traitée pendant la grossesse par VDS comparativement à trois autres molécules anti-épileptiques (carbamazépine (6 points de moins), phénitoïne (7 points de moins) et lamotrigine (9 points de moins)).

Toujours dans le cadre de l'étude NEAD en 2011 Cohen MJ et al(15), ont réalisé une analyse sur les fonctions motrices, adaptatives, émotionnelles et

comportementales. Ils retrouvaient des diminutions significatives dans le domaine :

- des fonctions motrices des enfants
- de l'adaptation des parents
- des compétences sociales, liées à la dose

Ils retrouvaient aussi un risque plus élevé d'un diagnostic futur de trouble déficit de l'attention / hyperactivité.

En 2013, Bromley RL et al (16) ont démontré une différence significative du risque de troubles du développement neurologique chez les enfants exposés pendant la grossesse à du VDS en monothérapie et en bithérapie par rapport à un groupe contrôle. Le diagnostic le plus fréquemment rencontré était celui de troubles du spectre autistique.

3. Chronologie des modifications « administratives »

Le point de départ de cette catégorie se pose en 1967 avec la commercialisation du Valproate de sodium dans l'épilepsie. Puis en 1977, celui-ci devient commercialisé aussi pour les troubles bipolaires.

En 1986, la notion d'anomalie de fermeture du tube neural est apparue dans le Résumé des Caractéristiques des Produits (RCP) des traitements à base de VDS. L'inclusion de la notion de retard de développement dans les RCP date de 2006.

En 2014, l'*European Medicines Agency (EMA)*(17), a rendu un rapport suite à une demande d'arbitrage de 2013 dans laquelle elle a conclu :

- qu'il existe un risque avéré de malformations et de troubles du développement en cas d'exposition fœtale aux produits contenant du VDS ;
- que l'indication du VDS est limitée aux cas d'intolérance ou d'inefficacité aux alternatives thérapeutiques dans les indications suivantes :
 - o Épilepsie,
 - o Trouble bipolaire ;
- que le VDS est contre indiqué dans la migraine en l'absence de contraception efficace ;
- qu'il convient de renforcer les informations et avertissements sur les produits quant à ses dangers en cas d'utilisation pendant la grossesse ;
- qu'il est nécessaire d'élaborer des supports pédagogiques pour informer les professionnels de santé et les patientes ;
- qu'il faut réaliser des études visant à évaluer l'impact de ces mesures de minimisation des risques.

En France, c'est par l'intermédiaire de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) que les nouvelles modalités de prescription du VDS ont été diffusées. En mai 2015, elle a envoyé une lettre aux professionnels de santé pour les informer de ces nouvelles modalités de prescription et de délivrance. Les modalités adoptées par la France respectent les recommandations de l'EMA. Elles sont les suivantes :

- la prescription initiale de VDS et de ses dérivés est limitée aux spécialistes (psychiatres, neurologues et pédiatres) ;

- elle est indiquée en dernier recours, en cas d'échec des autres traitements et à la dose efficace la plus petite possible ;
- la patiente devra signer un formulaire d'accord auprès de ce spécialiste lors de cette prescription ;
- le renouvellement par le médecin généraliste, ne pourra se faire que dans les 12 mois suivant la prescription initiale du spécialiste ;
- la prescription devra être réévaluée annuellement par un spécialiste ;
- la délivrance en pharmacie ne pourra se faire que sur présentation du formulaire d'accord signé par la patiente et daté de moins d'un an.

Ces nouvelles directives s'appliquaient dès le mois de Mai 2015 pour les nouvelles introductions thérapeutiques et pour les patientes qui bénéficiaient déjà de ce traitement un délai jusqu'au 31 Décembre 2015 leur a été donné pour se mettre à jour avec ces recommandations.

En Décembre 2015, la Haute Autorité de Santé (HAS) (18) a publié un document ayant pour intitulé « Alternatives à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie ». Ce document était destiné aux professionnels de santé.

Au premier trimestre 2016, l'étiquetage des médicaments a été modifié avec l'ajout de pictogramme sur les conditionnements extérieurs informant des dangers encourus en cas de grossesse.



[*] Le nom de la spécialité concernée (Dépakine, Micropakine, Dépamide, Dépakote, génériques) sera indiqué à cet endroit.

En Novembre 2016, les députés ont voté à l'Assemblée Nationale la création d'un fond d'indemnisation pour les victimes du VDS. L'amendement stipule que « Toute personne s'estimant victime d'un préjudice à raison d'une ou plusieurs malformations ou de troubles du développement imputables à la prescription avant le 31 Décembre 2015 de Valproate de sodium ou de l'un de ses dérivés pendant une grossesse, ou le cas échéant, son représentant légal ou ses ayants droit, peut saisir l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux, en vue d'obtenir la reconnaissance de l'imputabilité de ces dommages à cette prescription. ». Le décret est paru au journal officiel(19) en Mai 2017 avec pour date d'entrée en vigueur le 1^{er} Juin 2017.

En Février 2017, les professionnels de santé ont reçu des cartes d'information pour les patientes. Ces cartes devaient être délivrées aux patientes par leur médecin afin qu'elles aient à leur disposition les consignes à suivre vis à vis de leur traitement.

Valproate et grossesse - Eléments essentiels à retenir

Nom: Date:

- Le valproate est un médicament efficace, utilisé pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires.
- Le valproate entraîne dans 10,7% des cas des malformations et dans 30 à 40% des cas des troubles neuro comportementaux tels que l'autisme, troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention, chez l'enfant à naître.
- Lorsque vous prenez du valproate, assurez-vous toujours d'avoir un moyen de contraception efficace pour ne pas être enceinte.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à sa sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observerez. Consultez la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr pour les modalités de déclaration.

Ce que vous devez faire

- Si vous envisagez une grossesse, parlez-en à votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre), et n'arrêtez pas votre contraception de vous-même.
- Consultez immédiatement votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre) si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être.
- N'arrêtez jamais le valproate sans l'avis de votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre) en raison du risque d'aggravation de votre état de santé.

Gardez cette carte avec vous pendant toute la durée du traitement pour toujours savoir quoi faire

4. Objectifs de l'étude

Les médecins généralistes sont en première ligne dans le système de soins français, que ce soit pour leur disponibilité temporelle ou géographique, mais aussi par les habitudes des patients. Ils sont donc directement concernés par ces nouvelles recommandations. Ils ont été informés de ces modifications par l'ANSM par un courrier dès Mai 2015. D'autre part, les référentiels de neurologie et de psychiatrie ont été modifiés à ce sujet en 2016, ce qui permet d'inclure ces nouvelles modalités de prescription dans la formation initiale des externes en médecine.

Mais qu'en est-il des internes ? Leurs référentiels datant d'avant 2016 ne parlent pas de ces modifications. N'étant pas sur les registres des médecins de l'ANSM, ils n'ont pas été directement informés. On peut présager que par le biais de leur formation (faculté, congrès, revues scientifiques), de leurs stages (libéraux et hospitaliers) et de la médiatisation durant l'été 2016, ils en ont été informés, mais quelle est leur réelle connaissance ?

Ces modifications étant récentes, il n'y a actuellement pas d'information sur la pénétration de cette information dans le milieu médical.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les connaissances actuelles des internes de médecine générale de Rouen sur ces nouvelles modalités de prescription.

Les objectifs secondaires étaient :

- Identifier des facteurs pouvant influencer ces connaissances.
- Observer si un fait qui occupe l'actualité, motive les étudiants de troisième cycle à compléter activement leur formation initiale et à utiliser des sources d'information qui leur sont propres.

METHODE

1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle transversale descriptive. Le recueil des informations a été fait par un auto-questionnaire anonyme sur internet.

2. Élaboration du questionnaire

Le questionnaire (Annexe1) a été réalisé par DUPUIS Justine, en collaboration avec le Dr MAUVIARD. Plusieurs internes ne répondant pas aux critères d'inclusion l'ont testé afin d'évaluer sa faisabilité.

Il comportait trois parties.

La première concernait les caractéristiques démographiques de l'échantillon :

- Le sexe du sujet ;
- Son semestre.

La deuxième regroupait les facteurs qui pourraient influencer les réponses :

- le fait d'être passé en stage en gynécologie ;
- le fait d'être passé en stage en Stage Ambulatoire en Soins Primaire en Autonomie Supervisée (SASPAS) ;
- le fait d'avoir été confronté à une patiente dans cette situation ;
- le fait de connaître l'existence de ces nouvelles recommandations ;
- la date à laquelle ils ont été informés de ces nouvelles recommandations ;
- la ou les sources par lesquelles ils se sont informés.

La troisième partie concernait directement les éléments de connaissance des modalités de prescription du VDS chez les femmes en âge de procréer. Elle comportait dix questions. Celles-ci étaient directement inspirées des critères que l'on retrouve dans la lettre envoyée aux médecins par l'ANSM en 2015 et dans le formulaire d'accord de soins des patientes. Ces critères étaient énoncés de façon affirmative avec pour possibilités de réponse :

- Oui
- Non
- Je ne sais pas

Ces questions devaient obligatoirement être remplies pour pouvoir valider le questionnaire. Parmi ces dix questions, deux étaient volontairement fausses.

Chacune de ces dix propositions était suivie d'une question interrogeant sur la source d'information qui leur a permis de répondre à la question précédente. Ces questions étaient facultatives.

On avait défini 4 périodes d'informations découpées selon les semestres (pouvant servir de repère en fonction des différents stages), chacune en lien avec un événement particulier :

- semestre été 2015 qui correspondait à la période d'instauration des nouvelles modalités de prescription et d'information par l'ANSM (Mai 2015) ;
- semestre hiver 2015-2016 qui correspondait à la période où toutes les patientes devaient se mettre à jour de ces recommandations (dernier délai 31/12/15) ;
- semestre été 2016 qui correspondait à une large médiatisation du sujet dans les médias généralistes et scientifiques ;

- semestre hiver 2016-2017 qui correspondait au semestre de réalisation de cette étude et d'un audit au sein du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rouen autour de la prescription du VDS.

Après validation du questionnaire les sujets accédaient à un lien internet vers la page de l'ANSM dédiée au VDS et à ces nouvelles modalités de prescription.

3. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient :

- être interne,
- en médecine générale,
- à Rouen ;

La première question du questionnaire avait pour but de s'assurer que ces critères soient bien remplis. Son intitulé était : « Êtes vous interne en médecine générale dépendant d'une des facultés du G4 (Amiens, Caen, Lille ou Rouen) ? ». La réponse « non » était accompagnée de la mention « dans ce cas vous pouvez arrêter de répondre ». On retrouve dans cette question la localisation correspondant au G4 car nous avons souhaité diffuser ce questionnaire à cette population mais malgré plusieurs demandes aucune de ces trois facultés ne nous a répondu favorablement.

4. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient :

- ne pas être interne (externe, remplaçant thésé ou non thésé ayant fini l'internat, médecin installé),
- pratiquer une autre spécialité que de la médecine générale ,
- ne pas réaliser son internat à la faculté de Rouen.

5. Recueil des données

Le questionnaire a été mis en ligne via la plateforme « Google Forms ».

Le lien a été disponible du 6 Décembre 2016 au 12 Mars 2017. Il a été diffusé aux internes via la mailing liste du département de médecine générale de Rouen le 6 Décembre 2016 avec une relance le 2 Mars 2017. Un message sur le réseau social Facebook a été publié par le Syndicat Indépendant Régional Haut-Normand des Internes de Médecine Générale (SIREHN) le 5 Février 2017.

6. Analyse des données

L'analyse des données a été réalisée par André GILLIBERT, interne en santé publique et médecine sociale au CHU de Rouen. Le logiciel qui a été utilisé est le R 3.3.1.

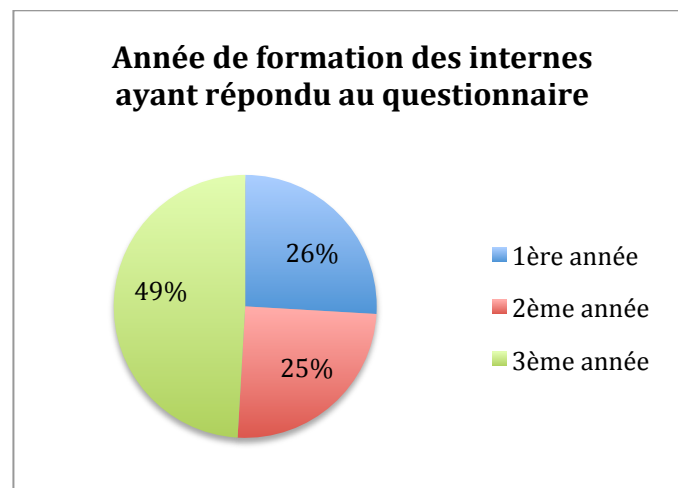
RESULTATS

1. Description de l'échantillon

Sur 286 étudiants en cours d'internat en médecine générale durant la période étudiée (du 6 Décembre 2016 au 12 Mars 2017) nous avons obtenu 108 réponses. Tous les questionnaires recueillis remplissaient les critères d'inclusion. Cela représentait donc 38% de la population étudiée.

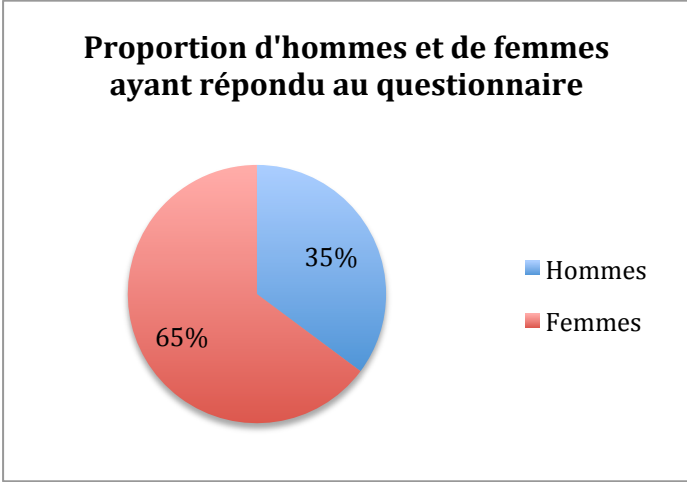
Parmi eux on retrouvait :

- 28 étudiants en première année d'internat (1^{er} et 2^{ème} semestres) : soit 33% de leur promotion ;
- 27 étudiants en deuxième année d'internat (3^{ème} et 4^{ème} semestres) : soit 25% de leur promotion ;
- 53 étudiants en troisième année d'internat (5^{ème} et 6^{ème} semestres) : soit 56% de leur promotion.

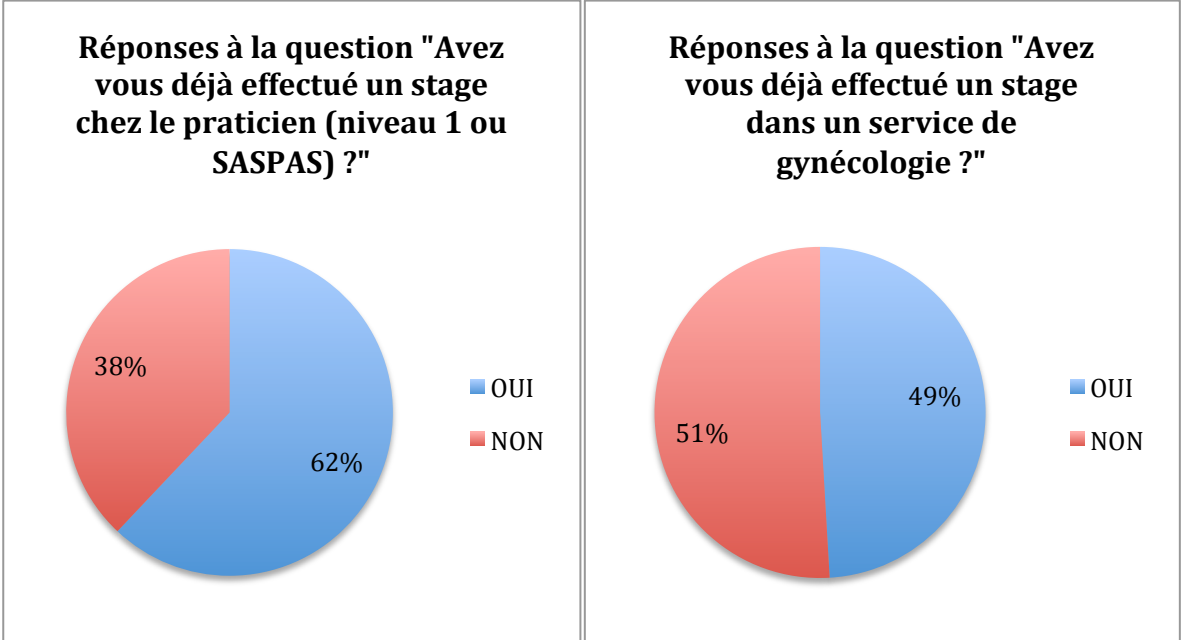


Le taux de participation des étudiants en 3^{ème} année était plus élevé que celui des étudiants de 1^{ère} et de 2^{ème} année (test du Chi2 ; $p < 0,0001$)

Parmi les 108 étudiants il y avait 70 femmes et 38 hommes.

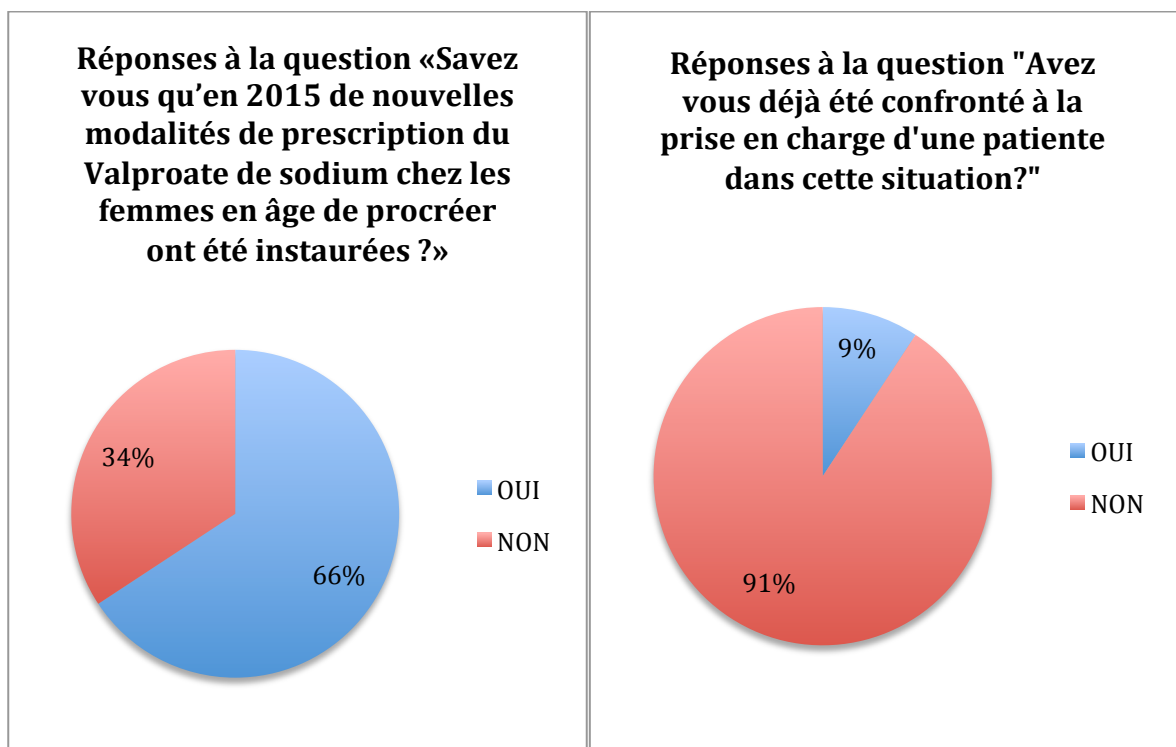


67 étudiants avaient déjà réalisé un stage chez le praticien et 53 étudiants un stage en gynécologie.



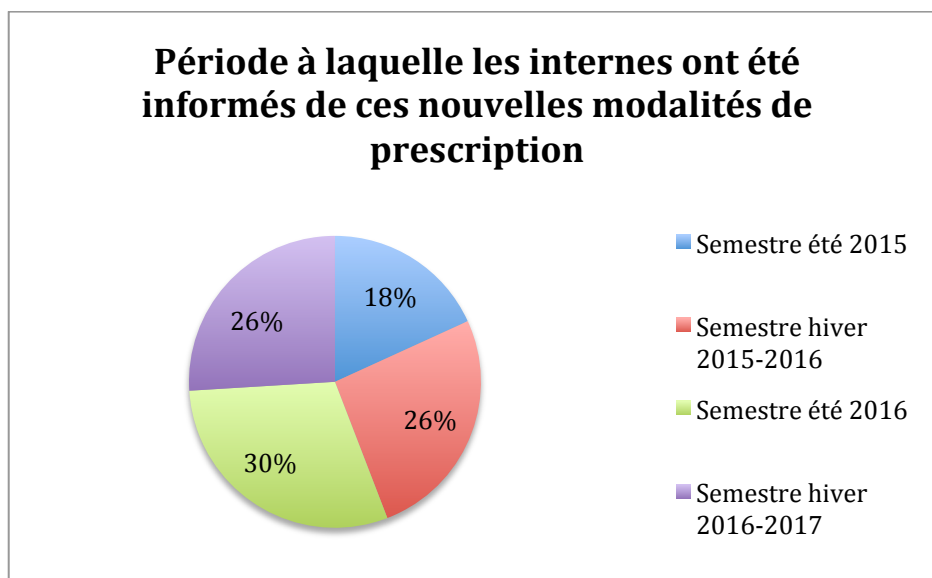
A la question « Savez vous qu'en 2015 de nouvelles modalités de prescription du Valproate de sodium chez les femmes en âge de procréer ont été instaurées ? » 71 internes sur 108 ont répondu « OUI ».

10 étudiants avaient déjà été confrontés à la prise en charge d'une patiente dans cette situation.



A la question « A quelle période avez-vous été informé de ces nouvelles modalités de prescription ? »

- 14 sur 77 ont sélectionné la réponse « semestre été 2015 » ;
- 20 sur 77 ont sélectionné la réponse « semestre hiver 2015-2016 » ;
- 23 sur 77 ont sélectionné la réponse « semestre été 2016 » ;
- 20 sur 77 ont sélectionné la réponse « semestre hiver 2016-2017 » ;
- 31 personnes sur 108 n'ont pas répondu à cette question, soit 28,7% de l'échantillon.



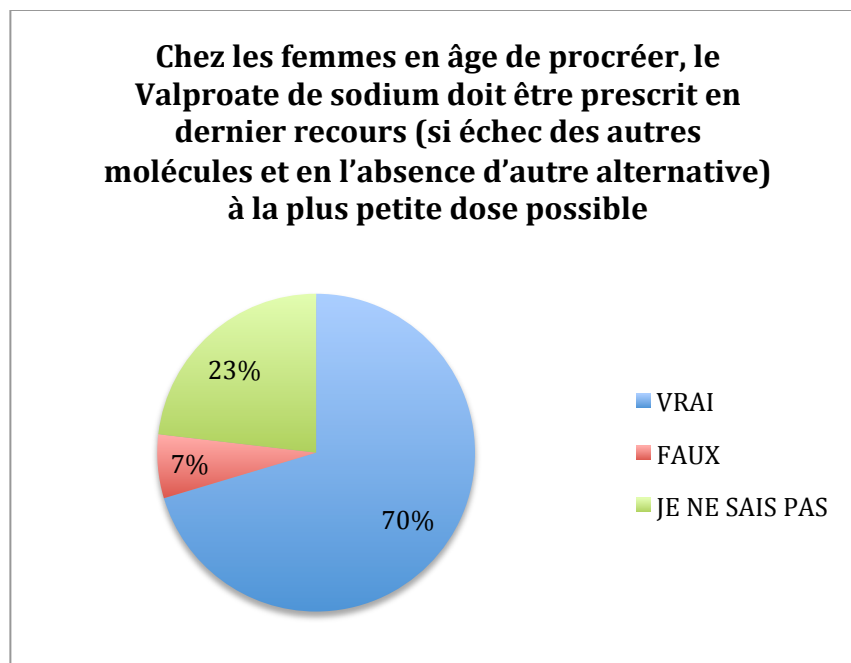
2. Description des réponses à l'évaluation : Objectif principal

2.1. Détail des réponses à chaque proposition

La première proposition était « Chez les femmes en âge de procréer, le Valproate de sodium doit être prescrit en dernier recours (si échec des autres molécules et en l'absence d'autre alternative) à la plus petite dose possible ». La bonne réponse était « VRAI ».

Sur 108 internes :

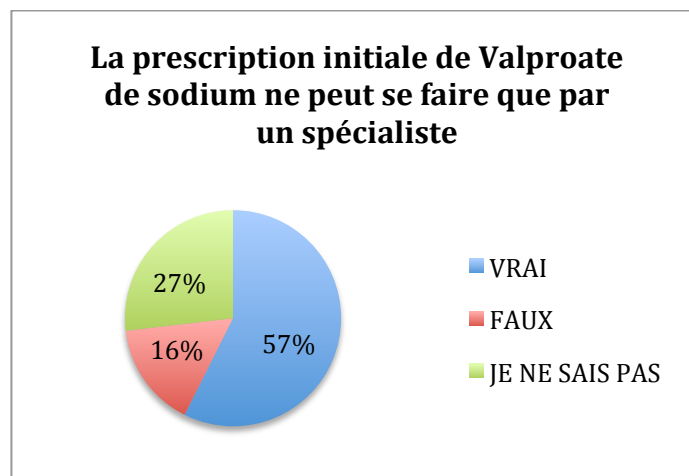
- 76 ont sélectionné la réponse VRAI (soit 70,4%) ;
- 7 ont sélectionné la réponse FAUX (soit 6,5%) ;
- 25 ont sélectionné la réponse JE NE SAIS PAS (soit 23,1%).



La deuxième proposition était : « La prescription initiale de Valproate de sodium ne peut se faire que par un spécialiste ». La bonne réponse était « VRAI ».

Sur 108 internes :

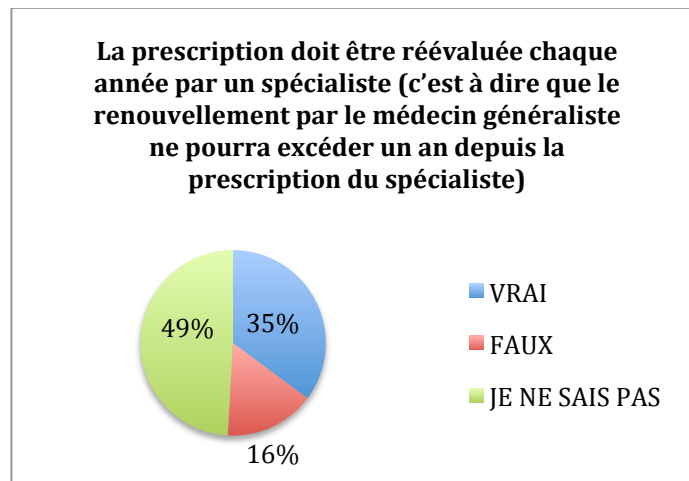
- 62 ont sélectionné la réponse VRAI (soit 57,4%) ;
- 17 ont sélectionné la réponse FAUX (soit 15,7%) ;
- 29 ont sélectionné la réponse JE NE SAIS PAS (soit 26,9%).



La troisième proposition était « La prescription doit être réévaluée chaque année par un spécialiste (c'est à dire que le renouvellement par le médecin généraliste ne pourra excéder un an depuis la prescription du spécialiste) ». La bonne réponse était « VRAI ».

Sur 108 internes :

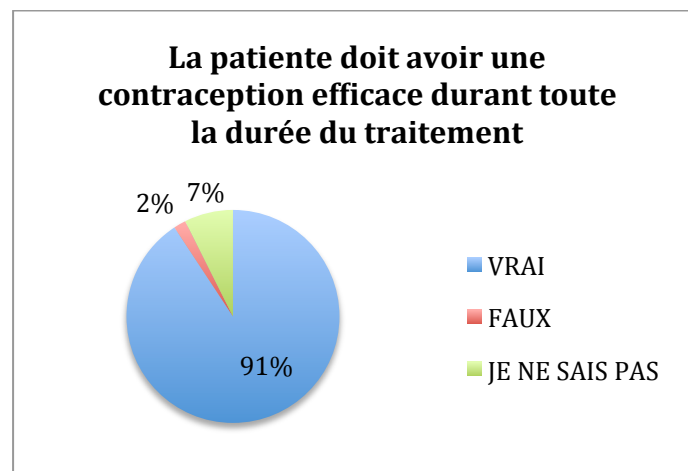
- 38 ont sélectionné la réponse VRAI (soit 35,2%) ;
- 17 ont sélectionné la réponse FAUX (soit 15,7%) ;
- 53 ont sélectionné la réponse JE NE SAIS PAS (soit 49,1%).



La quatrième proposition était « La patiente doit avoir une contraception efficace durant toute la durée du traitement ». La bonne réponse était « VRAI ».

Sur 108 internes :

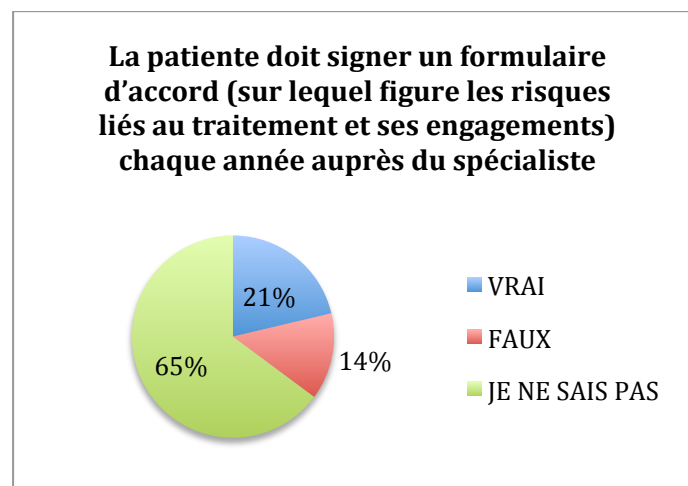
- 98 ont sélectionné la réponse VRAI (soit 90,7%) ;
- 2 ont sélectionné la réponse FAUX (soit 1,9%) ;
- 8 ont sélectionné la réponse JE NE SAIS PAS (soit 7,4%).



La cinquième proposition était « La patiente doit signer un formulaire d'accord (sur lequel figure les risques liés au traitement et ses engagements) chaque année auprès du spécialiste ». La bonne réponse était « VRAI ».

Sur 108 internes :

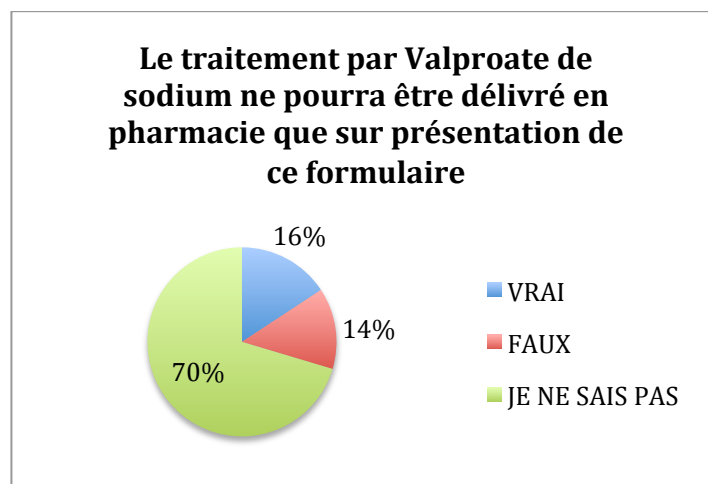
- 23 ont sélectionné la réponse VRAI (soit 21,3%) ;
- 15 ont sélectionné la réponse FAUX (soit 13,9%) ;
- 70 ont sélectionné la réponse JE NE SAIS PAS (soit 64,8%).



La sixième proposition était « Le traitement par Valproate de sodium ne pourra être délivré en pharmacie que sur présentation de ce formulaire (formulaire daté de moins d'un an) ». La bonne réponse était « VRAI ».

Sur 108 internes :

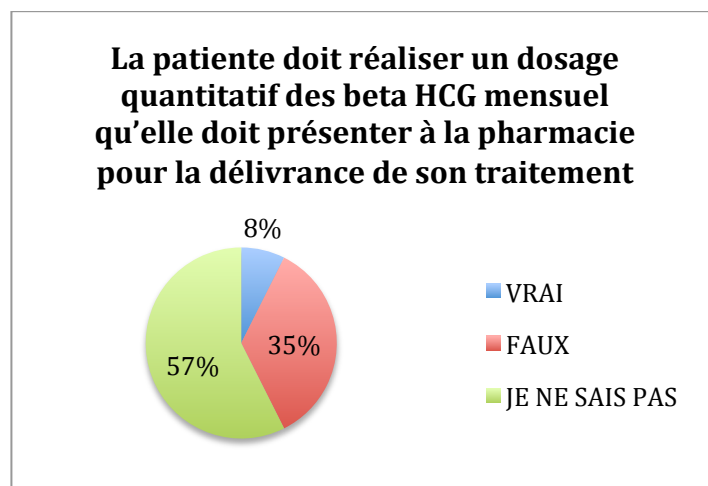
- 17 ont sélectionné la réponse VRAI (soit 15,7%) ;
- 15 ont sélectionné la réponse FAUX (soit 13,9%) ;
- 76 ont sélectionné la réponse JE NE SAIS PAS (soit 70,4%).



La septième proposition était « La patiente doit réaliser un dosage quantitatif des bêta HCG mensuel qu'elle doit présenter à la pharmacie pour la délivrance de son traitement ». La bonne réponse était « FAUX ».

Sur 108 internes :

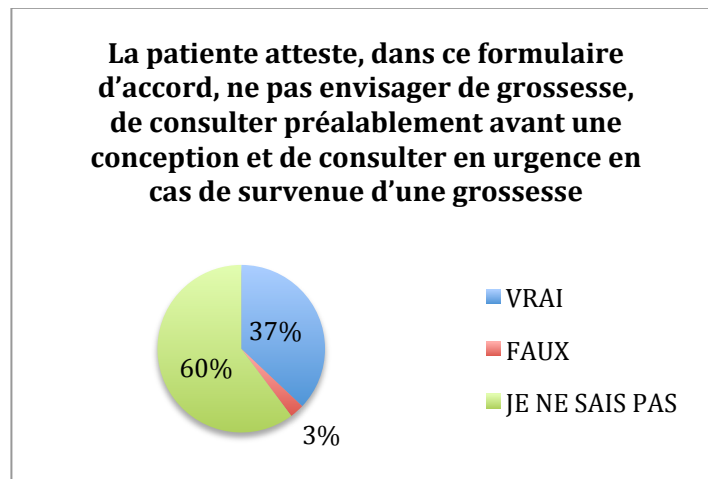
- 8 ont sélectionné la réponse VRAI (soit 7,4%) ;
- 38 ont sélectionné la réponse FAUX (soit 35,2%) ;
- 62 ont sélectionné la réponse JE NE SAIS PAS (soit 57,4%).



La huitième proposition était « La patiente atteste, dans ce formulaire d'accord, ne pas envisager de grossesse, de consulter préalablement avant une conception et de consulter en urgence en cas de survenue d'une grossesse ». La bonne réponse était « VRAI ».

Sur 108 internes :

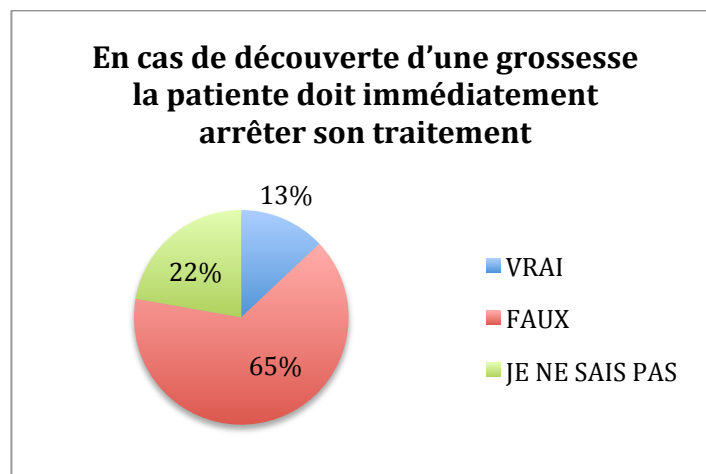
- 40 ont sélectionné la réponse VRAI (soit 37%) ;
- 3 ont sélectionné la réponse FAUX (soit 2,8%) ;
- 65 ont sélectionné la réponse JE NE SAIS PAS (soit 60,2%).



La neuvième proposition était « En cas de découverte d'une grossesse la patiente doit immédiatement arrêter son traitement ». La bonne réponse était « FAUX ».

Sur 108 internes :

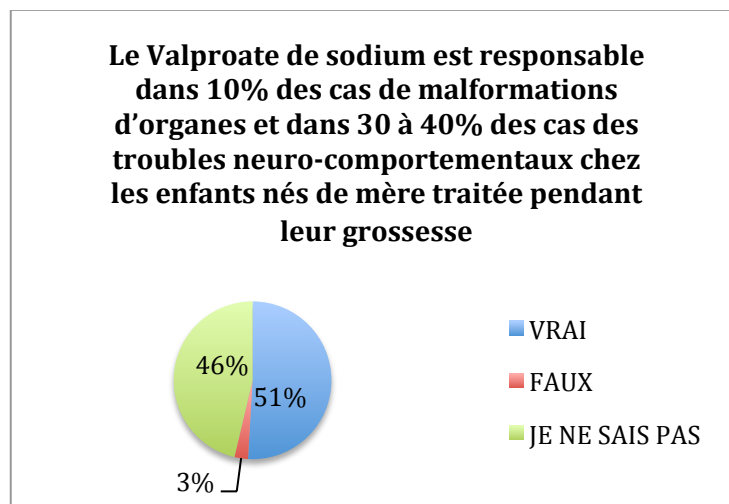
- 14 ont sélectionné la réponse VRAI (soit 13%) ;
- 70 ont sélectionné la réponse FAUX (soit 64,8%) ;
- 24 ont sélectionné la réponse JE NE SAIS PAS (soit 22,2%).



La dixième proposition était « Le Valproate de sodium est responsable dans 10% des cas de malformations d'organes et dans 30 à 40% des cas des troubles neuro-comportementaux chez les enfants nés de mère traitée pendant leur grossesse ». La bonne réponse était « VRAI ».

Sur 108 internes :

- 55 ont sélectionné la réponse VRAI (soit 50,9%) ;
- 3 ont sélectionné la réponse FAUX (soit 2,8%) ;
- 50 ont sélectionné la réponse JE NE SAIS PAS (soit 46,3%).



2.2. Score de connaissance brute

Sur les 10 affirmations, 8 étaient vraies et 2 fausses. On attribuait un point pour chaque réponse juste à une affirmation ; une réponse erronée ou « je ne sais pas » valait zéro point.

La note minimale était 0 et la maximale 10.

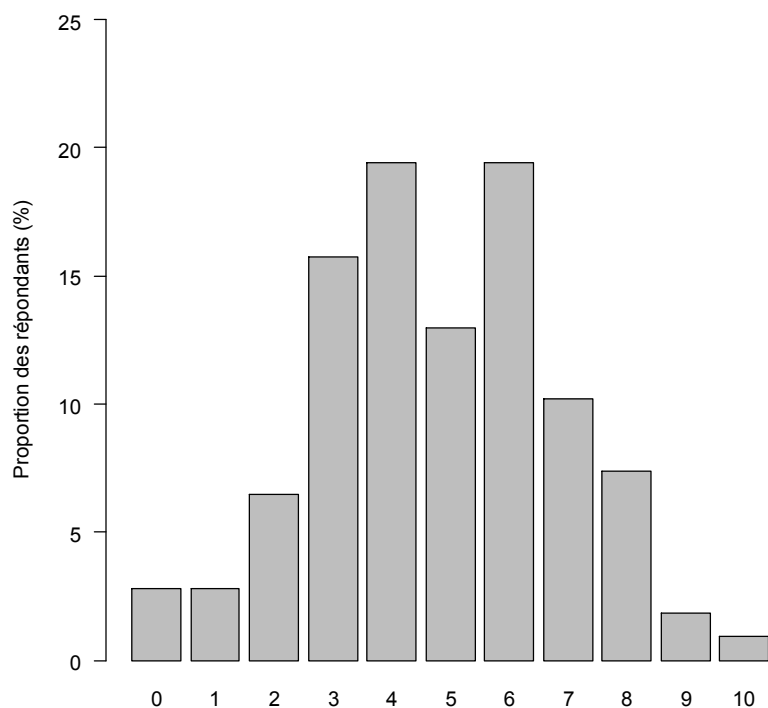


Figure 1 : Répartition de la note de connaissance

La moyenne de cet échantillon était de 4,79 +/- 2,08. La médiane était 5 ; le premier quartile était 3 et le troisième quartile était 6.

Si l'on fixait comme seuil de bonne connaissance une note supérieure ou égale à 8 sur 10, alors 10,2% de l'échantillon avait une bonne connaissance de ces nouvelles modalités de prescription.

Sur 1080 réponses on retrouvait dans 462 cas, la réponse « je ne sais pas » ce qui représentait 42,7% des réponses.

2.3. Nombre d'erreurs

Ici, on considérait qu'une erreur était le fait de choisir une mauvaise proposition parmi « VRAI » ou « FAUX ». Le fait de choisir « je ne sais pas » n'était pas comptabilisé comme une erreur. Le nombre minimal d'erreurs était 0 et le maximum était 10.

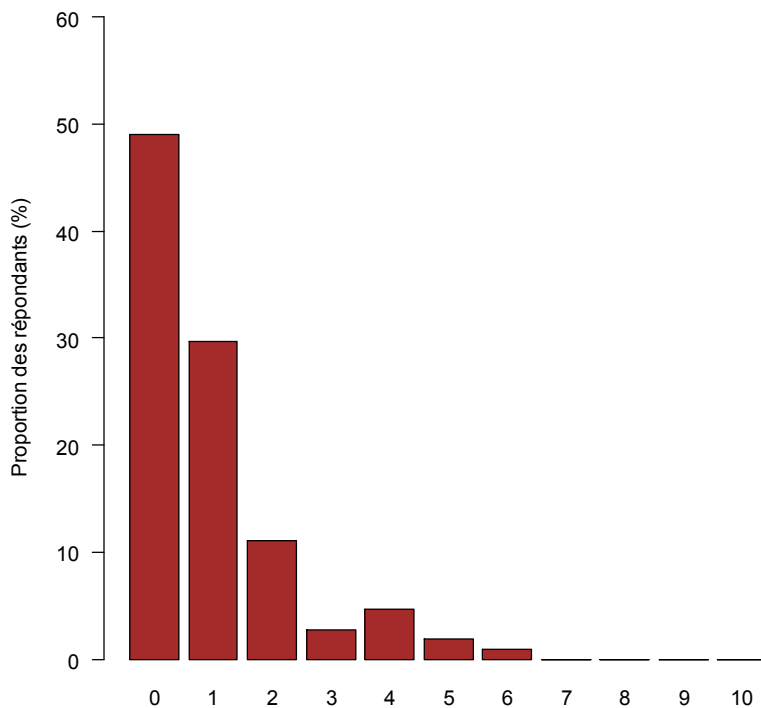


Figure 2 : Répartition du nombre d'erreurs.

Le nombre d'erreurs moyen était de $0,94 \pm 1,29$. La médiane était 1.

On notait que 49,1% des sujets n'avaient fait aucune erreur sur les 10 questions et que 89,9% des sujets avaient fait deux erreurs ou moins sur les 10 questions.

2.4. Sources d'information

Il y avait 10 items et pour chacun d'entre eux, on demandait de citer la source ; ce qui correspondait donc à 1080 réponses.

Le nombre de source moyen cité était de 1,84 et l'écart type était de 0,95.

	Source d'information renseignée	Source d'information non renseignée
Réponse « Oui » ou « Non »	523	95
Réponse « Je ne sais pas »	2	460

Tableau 2 : Renseignement de la source en fonction de la réponse à la question.

Dans le tableau 2, on peut voir que sur 555 fois où la source d'information n'a pas été renseignée, 460 cas (soit 82,3 % des cas) correspondaient à une question où la réponse était « je ne sais pas ».

Source	Taux de sujets déclarant au moins une fois cette source
Formation	54,6 %
Stage	47,2 %
Media	30,6 %
Revue scientifique	25,9 %
Internet	14,8 %
Patient	4,6 %
ANSM	0,9 %
Autre	5,6 %

Tableau 3 : Taux de sujets qui ont au moins une fois cité une source

Les stages et les formations institutionnelles étaient les deux principales sources citées ; on retrouvait au second plan les médias généralistes et les revues scientifiques.

Source ou combinaison de source	Nombre de sujets
Formation institutionnelle seule	17
Stage seul	13
Formation + stage	10
Formation + media	8
Revue scientifique + stage	5
Media + stage	5

Tableau 4 : Nombre de sujets ayant notifié ces sources

Le tableau 4 montre les combinaisons les plus fréquemment retrouvées.

Les sources « formation institutionnelle » et « stage » utilisées de façon individuelle ou combinées entre elles représentaient 37% des réponses.

3. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude étaient de rechercher les facteurs pouvant influencer ces connaissances et d'identifier les sources d'information utilisées par les internes.

Variable	(N) moyenne \pm SD	p.value	test
Sexe		0,015	Student
Femme	(N=70) 5,14 \pm 1,85		
Homme	(N=38) 4,13 \pm 2,34		
Stage chez le praticien		0,83	Student
Non	(N=41) 4,73 \pm 1,9		
Oui	(N=67) 4,82 \pm 2,2		
Stage de gynéco		0,075	Student
Non	(N=55) 4,44 \pm 2,11		
Oui	(N=53) 5,15 \pm 2,00		
Connaissance de l'existence des nouvelles recommandations		0,006	Student
Non	(N=37) 4,03 \pm 1,91		
Oui	(N=71) 5,18 \pm 2,07		
Semestre d'information		0,11	Kruskal-Wallis
semestre été 2016 (01/05/2016 au 31/10/2016)	(N=23) 4,57 \pm 1,95		
semestre hiver 2015-2016 (01/11/2015 au 30/04/2016)	(N=20) 5,95 \pm 2,11		
semestre hiver 2016-2017 (01/11/2016 au 30/04/2017)	(N=20) 5,25 \pm 1,68		
semestre été 2015 (01/05/2015 au 31/10/2015)	(N=14) 5,93 \pm 2,02		
Confrontation PEC		0,024	Mann-Whitney
Non	(N=98) 4,62 \pm 2		
Oui	(N=10) 6,4 \pm 2,27		

Tableau 5 : Recherche des facteurs associés à un plus grand nombre de bonnes réponses.

Les facteurs qui ont montré un lien significatif avec un score plus élevé étaient:

- le sexe féminin ;
- le fait d'avoir déclaré connaître ces nouvelles recommandations de prescription ;
- le fait d'avoir été confronté à la prise en charge d'une patiente dans cette situation.

Le numéro du semestre d'internat n'était pas lié au score (coefficient de corrélation de Pearson = 0,04 [-0,14 ; 0,23] estimé selon la méthode du bootstrap non paramétrique à biais corrigé accéléré). Si l'on regroupait les semestres en année d'internat, il n'y avait pas non plus de différence significative :

- 1^{ère} année (1^{er} et 2^{ème} semestres) : 4,75 +/- 1,88 ;
- 2^{ème} année (3^{ème} et 4^{ème} semestres) : 4,70 +/- 1,96 ;
- 3^{ème} année (5^{ème} et 6^{ème} semestres) : 4,85 +/- 2,27.

Il n'y avait pas de différence significative en fonction de la période d'information.

Il n'y avait pas de lien significatif entre le fait d'être passé en stage chez le praticien et le score brut de connaissance. Pour le stage en gynécologie on notait une tendance mais qui n'était pas statistiquement significative.

En ce qui concerne le lien entre la source d'information et la note des connaissances, les conditions de validité du modèle linéaire général n'étant pas respectées, un estimateur non paramétrique a été employé pour estimer le modèle linéaire général expliquant le score de connaissance brute selon la

présence de la formation institutionnelle et de l'information acquise en stage et le nombre de réponses fournies.

Les sources utilisées pour ce test étaient « stage » et « formation institutionnelle » car les autres n'étaient pas assez représentées.

Analyse Multivariée (chaque coefficient est ajusté sur les autres)	
Info en stage	
Non	0 (référence)
Oui	-0,057 [-0,52 ; 0,41]
Formation institutionnelle	
Non	0 (référence)
Oui	-0,048 [-0,50 ; 0,38]
Nombre de réponses données dans le questionnaire	0,73 [0,47 ; 0,91]

Tableau 6 : Recherche d'un lien entre le score de connaissance et la source d'information

Les données n'ont pas pu mettre en évidence une différence significative entre le score brut de connaissance et la source d'information.

Dans la réponse « autre » on retrouvait : « Vidal » à deux reprises (par un même étudiant), « le CRAT » à 1 reprise et « l'ANSM » à 5 reprises (par un seul étudiant).

DISCUSSION

1. Résultats principaux

1.1. Représentativité de l'échantillon

Le taux de participation était de 38%.

La proportion de femmes était plus élevée que celle des hommes mais elle était adéquate, car en 2014 (20) après l'examen classant national, 62,3% des internes ayant choisi la spécialité « médecine générale » étaient des femmes ; notre taux en était très proche : 64,8%.

Le taux de participation des 3^{ème} année était plus important que ceux de 1^{ère} et de 2^{ème} année mais le score brut de connaissance ne différait pas entre les années, donc cette différence n'a pas eu d'incidence.

1.2. Objectif principal

Le score brut de connaissance des étudiants interrogés était en moyenne de 4,79 sur 10. Seulement 10,2% de l'échantillon avait une note supérieure ou égale à 8 sur 10.

Si l'on s'intéresse au nombre d'erreurs par étudiant (en considérant que répondre « je ne sais pas » n'était pas une erreur), on retrouve un taux faible avec une moyenne de 0,94 erreur par participant et 49,5% des étudiants qui n'avaient fait aucune erreur.

Ces résultats rendent compte qu'une faible proportion de cet échantillon avait une bonne connaissance de ces nouvelles modalités de prescription, mais que les étudiants avaient conscience de leurs limites à ce sujet en répondant « je ne sais

pas » à 42,7% des questions de l'évaluation.

1.3. Objectifs secondaires

L'étude a mis en évidence 3 facteurs influençant le score global de connaissance :

- Le fait d'être une femme : cet élément s'expliquait probablement par un plus grand intérêt des femmes aux sujets touchant à la grossesse. Cependant, cette notion était peu contributive car c'est un facteur non modifiable.
- Le fait d'avoir déclaré connaître ces nouvelles modalités : ce lien semblait logique. Toutefois le score était faiblement plus élevé.
- Le fait d'avoir été confronté à une patiente dans cette situation. Même si le score était plus élevé dans ce cas, la moyenne de ce groupe était de 6,4 ce qui semble non satisfaisant dans cette situation. Ce chiffre laisse à croire que les prescriptions pratiquées ou que l'information des patientes par ces internes n'étaient pas en parfaite adéquation avec les recommandations actuelles.

Nous n'avons pas pu mettre en évidence un lien significatif entre le score brut de connaissance et les sources d'information. On remarque toutefois que les deux principales sources citées étaient les formations institutionnelles et les stages. Ces résultats sont plutôt satisfaisants car on peut suggérer que ces sources étant officielles et contrôlées, garantissent de la qualité de l'information délivrée. Ce point est néanmoins à nuancer car la réforme du troisième cycle des études médicales plébiscite une pédagogie participative avec des enseignements ascendants par les étudiants eux-mêmes.

2. Forces et faiblesses

Les faiblesses de cette étude reposaient sur la forme. Le questionnaire internet bien que par sa facilité de réponse, son fort taux de participation et son anonymat présentait un biais déclaratif. De plus le sujet étant à distance et non limité dans le temps, il pouvait faire des recherches et ne pas répondre spontanément.

Sur la forme, les questions relatives à la source d'information présentaient deux problèmes : elles n'étaient pas obligatoires et l'intitulé stipulait « si vous connaissiez la réponse à la question précédente », ce qui a poussé les étudiants à ne pas répondre en cas de choix de la réponse « je ne sais pas ». Ces éléments étaient responsables du faible taux de réponse de la source d'information.

3. Comparaison des résultats

A l'heure actuelle il n'y a pas d'autre étude disponible sur les connaissances des internes à ce sujet.

En octobre 2016 dans le cadre d'une enquête COMEDIM (Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux stériles), un audit a été réalisé au CHU de Rouen. L'objectif était de réévaluer les prescriptions à base de VDS chez les femmes en âge de procréer, hospitalisées au CHU de Rouen le jour de l'audit et de s'assurer que le formulaire de soins signé par la patiente était bien consigné dans les dossiers médicaux. Mais le jour de cet audit aucun sujet répondant aux critères d'inclusion n'était hospitalisé au CHU. Aucune donnée n'a donc pu être tirée de cet audit.

L'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (APHP) (21) a réalisé au sein de ces établissements un audit sur une période similaire à la nôtre (de Novembre 2016 à Février 2017). Sur 1660 prescripteurs seulement 38% déclaraient avoir été bien informés de ces nouvelles modalités de prescription avant Juillet 2016. Ils distinguaient :

- des meilleurs chiffres pour les spécialistes concernés :
 - o 77% chez les psychiatres,
 - o 71% chez les neurologues ,
 - o 70% pour les pédiatres ;
- mais uniquement 27% pour les autres spécialités.

Dans une seconde partie, l'audit évaluait par des cas vignettes leurs connaissances sur les prescriptions.

Sur 164 médecins qui prescrivent fréquemment du VDS, 65% d'entre eux avaient au moins une mauvaise réponse.

Les principaux écarts concernaient :

- la prescription initiale par un spécialiste ;
- le recueil et la gestion de l'accord de soins ;
- la réévaluation dans le temps de cette prescription.

59,5% des médecins n'étant pas dans une spécialité qui permet de faire la réévaluation du traitement, répondaient qu'ils pourraient l'effectuer.

Dans notre étude les points ayant posé le plus de difficultés aux internes étaient :

- la réévaluation annuelle de la prescription par le spécialiste avec 35% de bonnes réponses, 16% de mauvaises réponses et 49% de « je ne sais

pas » ;

- l'existence du formulaire d'accord de soins pour lequel on retrouvait 21% de bonnes réponses, 14% d'erreurs et 65% de « je ne sais pas » ;
- les conditions de délivrance en pharmacie avec 16% de bonnes réponses, 14% d'erreurs et 70% de « je ne sais pas ».

Les deux études ont donc mis en évidence des failles sur le plan de la réévaluation du traitement et de l'utilisation du formulaire d'accord de soins ; les conditions de délivrance semblaient mal connues dans notre échantillon, mais celles-ci étant spécifiques à l'utilisation du traitement en ambulatoire, elles concernaient moins les prescripteurs hospitaliers. Les cas vignettes utilisés pour l'étude de l'AP-HP n'étant pas mis à disposition dans leur rapport, il n'est donc pas possible de savoir si ce point a été évoqué dans leur évaluation. Ces résultats comparables aux nôtres semblent supposer que les internes en médecine générale de Rouen ne font ni pire ni mieux que les praticiens thésés et internes de l'AP-HP, hormis les spécialités pédiatrie, psychiatrie et neurologie

4. Hypothèses pour expliquer les résultats

Dans notre étude, on retrouvait seulement 9% d'internes qui avaient déjà été confrontés à cette situation. La faible prévalence de cette situation explique peut-être le manque d'intérêt des médecins pour ce sujet. Ceci est un élément important à considérer, puisque la pédagogie préconisée dans le troisième cycle de médecine générale s'appuie sur les cas cliniques authentiques rencontrés par les médecins en formation. Un trou générationnel dans les connaissances risque d'apparaître quand une nouvelle donnée non enseignée en deuxième cycle apparaît pendant le cycle de professionnalisation et avant l'accès à la formation

continue.

D'autre part, l'ANSM est la structure qui semble centrale dans l'organisation de l'information de ces nouvelles recommandations (à la fois par sa communication auprès des professionnels de santé mais aussi car c'est sur son site internet que l'on peut consulter les différents formulaires d'information pour les patientes et les professionnels de santé). Il n'y a pas de lien systématique entre les internes et cette structure. Cependant, un lien sur son site internet permet aux professionnels de santé de s'abonner afin de recevoir par mail les actualités qu'elle publie.

5. Contexte actuel

En 2015, une étude pharmaco-épidémiologique a été initiée conjointement par l'ANSM et la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (22) afin d'évaluer la situation sanitaire engendrée par l'exposition de femmes enceintes à l'acide valproïque en France.

Les résultats publiés en 2016 ont mis en évidence qu'entre le 1^{er} Janvier 2007 et le 31 Décembre 2014, il y a eu une diminution de 42% du nombre annuel de grossesses sous traitement à base de VDS. Le contexte pathologique justifiant le traitement était initialement dans 57% des cas l'épilepsie et dans 43% des cas les troubles bipolaires. Mais l'évolution a été inégale, avec une diminution de 58% pour l'épilepsie et de 18% pour les troubles bipolaires de telle sorte qu'actuellement, la part de femmes traitées pour troubles bipolaires par VDS est supérieure à celle traitées pour l'épilepsie. En 2014, 1333 grossesses exposées ont été débutées.

Cette étude montre que des efforts considérables ont été réalisés mais malgré les mesures de minimisation des risques (avec pour date limite de mise en application le 31 Décembre 2015), début 2016, encore 51512 femmes en âge de procréer étaient exposées au Valproate de sodium.

La deuxième partie de cette étude conjointe a publié des résultats en Avril 2017. Ce deuxième volet avait pour objectif d'estimer le risque de malformations congénitales majeures associées à l'exposition in utero au VDS ou ses dérivés en France. Après avoir étudié près de 2 millions de grossesses entre 2011 et 2015, ils estimaient qu'entre 2150 et 4100 enfants étaient nés avec une malformation congénitale majeure entre 1967 et 2016. Il est à déplorer que cette estimation ne prenait pas en compte les troubles neurocomportementaux, alors que ceux-ci seraient présents dans 30 à 40% des cas après une grossesse exposée au VDS.

Devant cette diminution inégale des prescriptions du VDS dans les troubles bipolaires par rapport aux prescriptions pour l'épilepsie, en Juillet 2017 l'ANSM a publié un communiqué (23) avec de nouvelles restrictions concernant la prescription du VDS dans l'indication des troubles bipolaires. Les modifications étaient les suivantes :

- contre-indication pendant la grossesse ;
- contre-indication en l'absence de contraception efficace (avec nécessairement un test plasmatique négatif avant de débiter le traitement et des contrôles réguliers) ;
- création d'un nouveau pictogramme accompagné de la mention DEPAKOTE (ou DEPAMIDE) + GROSSESSE = INTERDIT

(précédemment la notion DANGER était utilisée) ;

- si une grossesse est envisagée ou en cas de découverte d'une grossesse, le traitement doit être interrompu par le médecin.

CONCLUSION

Tout au long de sa vie professionnelle le médecin doit se tenir au courant des nouveautés, ce qui pour la spécialité de médecine générale représente une somme importante d'informations et d'heures de formation continue. L'évaluation de ses compétences mais aussi l'actualité guideront ses choix.

Il est essentiel que durant le troisième cycle cette habitude de rechercher de l'information devienne réflexe. On pouvait penser qu'à l'heure d'un scandale sanitaire des médecins en formation se préoccupent de s'informer sur le sujet, ce qui dans notre étude s'avère être très partiel. Les outils en ligne ont semblé peu exploités et les outils de formation descendante favorisés.

Cette donnée sera à prendre en compte lors des réformes pédagogiques du troisième cycle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Épilepsies de l'enfant et de l'adulte. [en ligne]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité le 19 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/epilepsies-lenfant-ladulte>
2. Référentiel ECN. [en ligne]. Référentiel de psychiatrie. [cité le 21 mars 2017]. Disponible sur: <http://www.asso-aesp.fr/enseignement/1er-et-2e-cycle/referentiel-ecn/>
3. Meadow SR. Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities. *Lancet Lond Engl.* 14 déc 1968;2(7581):1296.
4. Speidel BD, Meadow SR. MATERNAL EPILEPSY AND ABNORMALITIES OF THE FETUS AND NEWBORN. *The Lancet.* 21 oct 1972;300(7782):839-43.
5. Dalens B, Raynaud EJ, Gaulme J. Teratogenicity of valproic acid. *J Pediatr.* août 1980;97(2):332-3.
6. Robert E, Guibaud P. MATERNAL VALPROIC ACID AND CONGENITAL NEURAL TUBE DEFECTS. *The Lancet.* 23 oct 1982;320(8304):937.
7. Lindhout D, Schmidt D. IN-UTERO EXPOSURE TO VALPROATE AND NEURAL TUBE DEFECTS. *The Lancet.* 14 juin 1986;327(8494):1392-3.
8. Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* févr 1999;33(2-3):145-58.
9. Arpino C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC, et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE). *Epilepsia.* nov 2000;41(11):1436-43.

10. Moore S, Turnpenny P, Quinn A, Glover S, Lloyd D, Montgomery T, et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet.* juill 2000;37(7):489-97.
11. Adab N, Jacoby A, Smith D, Chadwick D. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* janv 2001;70(1):15-21.
12. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, Kalayjian LA, Liporace JD, Loring DW, et al. In utero antiepileptic drug exposure. *Neurology.* 8 août 2006;67(3):407-12.
13. Meador K, Reynolds MW, 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.* sept 2008;81(1):1-13.
14. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. *N Engl J Med.* 16 avr 2009;360(16):1597-605.
15. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* oct 2011;22(2):240-6.
16. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, Cheyne C, Clayton-Smith J, García-Fiñana M, et al. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juin 2013;84(6):637-43.
17. European medicines agency. [en ligne]. Le CMD(h) accepte de renforcer les mises en garde concernant l'utilisation de médicaments à base de valproate chez les femmes et les filles [Cité le 19 avril 2017]. 2014. Disponible sur: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=search.jsp&q=femme+depakine+>

2014&btnG=Search&mid=

18. Haute autorité de santé. [en ligne]. 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 [cité le 19 avril 2017].

2015. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2579748/fr/alternatives-a-l-acide-valproique-chez-les-filles-adolescentes-femmes-en-age-de-procreer-et-femmes-enceintes-ayant-un-trouble-bipolaire-ou-une-epilepsie?xtmc=&xtr=1

19. Legifrance. [en ligne]. Décret n° 2017-810 du 5 mai 2017 relatif à la prise en charge et à l'indemnisation des victimes du valproate de sodium et de ses dérivés. [cité le 16 juillet 2017]. 2017. Disponible sur:

<https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2017/5/5/AFSP1707252D/jo/texte>

20. Bachelet M. [en ligne]. 7 860 étudiants en médecine affectés à l'issue des épreuves classantes nationales en 2014 , Études et Résultats, n°937, Drees, .oct 2015; Disponible sur: <http://drees.social-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/7-860-etudiants-en-medecine-affectes-a-l-issue-des-epreuves-classantes>

21. Assistance publique- Hôpitaux de Paris. [en ligne]. Valproate de sodium : l'AP-HP évalue les pratiques de prescription de médicaments dans ses hôpitaux. [cité le 19 avril 2017]. Disponible sur: <http://www.aphp.fr/actualite/valproate-de-sodium-lap-hp-evalue-les-pratiques-de-prescription-de-medicaments-dans-ses>

22. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [en ligne]. exposition à l'acide Valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 : une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM [cité le 19 avril 2017]. Disponible sur:

http://ansm.sante.fr/content/download/91481/1148883/version/1/file/Rapport_Et

udeVPA_24.08-def.pdf

23. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. [en ligne]. Communiqué de l'ANSM du 06/07/2017. [cité le 16 juillet 2017].

Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Contre-indication-des-medicaments-a-base-de-valproate-utilises-en-psychiatrie-chez-la-femme-enceinte-et-la-femme-en-age-de-procreer-sans-contraception-efficace-Communique>

Annexe 1 : Questionnaire

Thèse de médecine générale

Modalités de prescription du Valproate de sodium (DEPAKINE...) chez les femmes en âge de procréer

*Obligatoire

- **Êtes vous interne en médecine générale dépendant d'une des facultés du G4 (Amiens, Caen, Lille ou Rouen) ?** **Une seule réponse possible.*

OUI à Amiens

OUI à Caen

OUI à Lille

OUI à Rouen

NON (dans ce cas vous pouvez arrêter de répondre)

- **Êtes vous ?** **Une seule réponse possible.*

UN HOMME

UNE FEMME

- **En quel semestre êtes vous ?** **Une seule réponse possible.*

1er semestre

2ème semestre

3ème semestre

4ème semestre

5ème semestre

6ème semestre

- **Avez vous déjà effectué un stage chez le praticien (niveau 1 ou SASPAS) ?**

**Une seule réponse possible.*

OUI

NON

- **Avez vous déjà effectué un stage dans un service de gynécologie ?** **Une seule réponse possible.*

OUI

NON

- **Savez vous qu'en 2015 de nouvelles modalités de prescription du Valproate de sodium chez les femmes en âge de procréer ont été instaurées ?** **Une seule réponse possible.*
 - OUI
 - NON

- **Afin d'évaluer vos connaissances sur ces nouvelles modalités de prescription, merci de préciser pour chacune des propositions suivantes si elle sont vraies ou fausses, ou la mention "je ne sais pas" si vous ne connaissez pas la réponse. Chez les femmes en âge de procréer, le Valproate de sodium doit être prescrit en dernier recours (si échec des autres molécules et en l' absence d'autre alternative) à la plus petite dose possible.** **Une seule réponse possible.*
 - VRAI
 - FAUX
 - Je ne sais pas

- **Si vous connaissez la réponse à la question précédente (N°=1), par quelle source l'avez vous su ?** *Plusieurs réponses possibles.*
 - PAR LES MEDIAS GENERALISTES (JT, PRESSE ECRITE...)
 - PAR INTERNET (RESEAUX SOCIAUX ...)
 - DANS UNE REVUE SCIENTIFIQUE (PAPIER OU NUMERIQUE)
 - DANS LE CADRE D'UN STAGE (PRAT, GYNECO...)
 - LORS D'UNE FORMATION (FAC, FMC, CONGRES ...)
 - PAR UN PATIENT
 - Autre :

- **La prescription initiale de Valproate de sodium ne peut se faire que par un spécialiste (neurologue, psychiatre ou pédiatre).** **Une seule réponse possible.*
 - VRAI
 - FAUX
 - Je ne sais pas

- **Si vous connaissez la réponse à la question précédente (N°= 2), par quelle source l'avez vous su ? *Plusieurs réponses possibles.***
 - PAR LES MEDIAS GENERALISTES (JT, PRESSE ECRITE...)
 - PAR INTERNET (RESEAUX SOCIAUX ...)
 - DANS UNE REVUE SCIENTIFIQUE (PAPER OU NUMERIQUE)
 - DANS LE CADRE D'UN STAGE (PRAT, GYNECO...)
 - LORS D'UNE FORMATION (FAC, FMC, CONGRES ...)
 - PAR UN PATIENT
 - Autre :

- **La prescription doit être réévaluée chaque année par un spécialiste (c'est à dire que le renouvellement par le médecin généraliste ne pourra pas excéder un an depuis la prescription du spécialiste) **Une seule réponse possible.***
 - VRAI
 - FAUX
 - Je ne sais pas

- **Si vous connaissez la réponse à la question précédente (N°=3) , par quelle source l'avez vous su ? *Plusieurs réponses possibles.***
 - PAR LES MEDIAS GENERALISTES (JT, PRESSE ECRITE...)
 - PAR INTERNET (RESEAUX SOCIAUX ...)
 - DANS UNE REVUE SCIENTIFIQUE (PAPIER OU NUMERIQUE)
 - DANS LE CADRE D'UN STAGE (PRAT, GYNECO...)
 - LORS D'UNE FORMATION (FAC, FMC, CONGRES ...)
 - PAR UN PATIENT
 - Autre :

- **La patiente doit avoir une contraception efficace durant toute la durée du traitement. **Une seule réponse possible.***
 - VRAI
 - FAUX
 - Je ne sais pas

- **Si vous connaissez la réponse à la question précédente (N°=4), par quelle source l'avez vous su ? *Plusieurs réponses possibles.***

PAR LES MEDIAS GENERALISTES (JT, PRESSE ECRITE...)

PAR INTERNET (RESEAUX SOCIAUX ...)

DANS UNE REVUE SCIENTIFIQUE (PAPIER OU NUMERIQUE)

DANS LE CADRE D'UN STAGE (PRAT, GYNECO...)

LORS D'UNE FORMATION (FAC, FMC, CONGRES ...)

PAR UN PATIENT

Autre :

- **La patiente doit signer un formulaire d'accord (sur lequel figure les risques liés au traitement et ses engagements) chaque année auprès du spécialiste. **Une seule réponse possible.***

VRAI

FAUX

Je ne sais pas

- **Si vous connaissez la réponse à la question précédente (N°=5), par quelle source l'avez vous su ? *Plusieurs réponses possibles.***

PAR LES MEDIAS GENERALISTES (JT, PRESSE ECRITE...)

PAR INTERNET (RESEAUX SOCIAUX ...)

DANS UNE REVUE SCIENTIFIQUE (PAPIER OU NUMERIQUE)

DANS LE CADRE D'UN STAGE (PRAT, GYNECO...)

LORS D'UNE FORMATION (FAC, FMC, CONGRES ...)

PAR UN PATIENT

Autre :

- **Le traitement par Valproate de sodium ne pourra être délivré en pharmacie que sur présentation de ce formulaire (formulaire daté de moins d'un an). **Une seule réponse possible.***

VRAI

FAUX

Je ne sais pas

- **Si vous connaissez la réponse à la question précédente (N°=6), par quelle source l'avez vous su ?** *Plusieurs réponses possibles.*

PAR LES MEDIAS GENERALISTES (JT, PRESSE ECRITE...)

PAR INTERNET (RESEAUX SOCIAUX ...)

DANS UNE REVUE SCIENTIFIQUE (PAPIER OU NUMERIQUE)

DANS LE CADRE D'UN STAGE (PRAT, GYNECO...)

LORS D'UNE FORMATION (FAC, FMC, CONGRES ...)

PAR UN PATIENT

Autre :

- **La patiente doit réaliser un dosage quantitatif des bêta HCG mensuel qu'elle doit présenter à la pharmacie pour la délivrance de son traitement.** **Une seule réponse possible.*

VRAI

FAUX

Je ne sais pas

- **Si vous connaissez la réponse à la question précédente (N°=7), par quelle source l'avez vous su ?** *Plusieurs réponses possibles.*

PAR LES MEDIAS GENERALISTES (JT, PRESSE ECRITE...)

PAR INTERNET (RESEAUX SOCIAUX ...)

DANS UNE REVUE SCIENTIFIQUE (PAPIER OU NUMERIQUE)

DANS LE CADRE D'UN STAGE (PRAT, GYNECO...)

LORS D'UNE FORMATION (FAC, FMC, CONGRES ...)

PAR UN PATIENT

Autre :

- **La patiente atteste, dans ce formulaire d'accord, ne pas envisager de grossesse, de consulter préalablement avant une conception et de consulter en urgence en cas de survenue d'une grossesse.** **Une seule réponse possible.*

VRAI

FAUX

Je ne sais pas

- **Si vous connaissez la réponse à la question précédente (N°=8), par quelle source l'avez vous su ? *Plusieurs réponses possibles.***
 - PAR LES MEDIAS GENERALISTES (JT, PRESSE ECRITE...)
 - PAR INTERNET (RESEAUX SOCIAUX ...)
 - DANS UNE REVUE SCIENTIFIQUE (PAPIER OU NUMERIQUE)
 - DANS LE CADRE D'UN STAGE (PRAT, GYNECO...)
 - LORS D'UNE FORMATION (FAC, FMC, CONGRES ...)
 - PAR UN PATIENT
 - Autre :

- **En cas de découverte d'une grossesse la patiente doit immédiatement arrêter son traitement. **Une seule réponse possible.***
 - VRAI
 - FAUX
 - Je ne sais pas

- **Si vous connaissez la réponse à la question précédente (N°=9), par quelle source l'avez vous su ? *Plusieurs réponses possibles.***
 - PAR LES MEDIAS GENERALISTES (JT, PRESSE ECRITE...)
 - PAR INTERNET (RESEAUX SOCIAUX ...)
 - DANS UNE REVUE SCIENTIFIQUE (PAPIER OU NUMERIQUE)
 - DANS LE CADRE D'UN STAGE (PRAT, GYNECO...)
 - LORS D'UNE FORMATION (FAC, FMC, CONGRES ...)
 - PAR UN PATIENT
 - Autre :

- **Le valproate de sodium est responsable dans 10 % des cas de malformations d'organes et dans 30 à 40% des cas de troubles neuro-comportementaux chez les enfants nés de mère traitée pendant leur grossesse. **Une seule réponse possible.***
 - VRAI
 - FAUX
 - Je ne sais pas

- **Si vous connaissez la réponse à la question précédente (N°=10), par quelle source l'avez vous su ?** *Plusieurs réponses possibles.*

PAR LES MEDIAS GENERALISTES (JT, PRESSE ECRITE...)

PAR INTERNET (RESEAUX SOCIAUX ...)

DANS UNE REVUE SCIENTIFIQUE (PAPIER OU NUMERIQUE)

DANS LE CADRE D'UN STAGE (PRAT, GYNECO...)

LORS D'UNE FORMATION (FAC, FMC, CONGRES ...)

PAR UN PATIENT

Autre :

- **A quelle période avez vous été informé de ces nouvelles modalités de prescription ?** *Une seule réponse possible.*

Semestre été 2015 (01/05/2015 au 31/10/2015)

Semestre hiver 2015-2016 (01/11/2015 au 30/04/2016)

Semestre été 2016 (01/05/2016 au 31/10/2016)

Semestre hiver 2016-2017 (01/11/2016 au 30/04/2017)

- **Avez vous déjà été confronté à la prise en charge d'une patiente dans cette situation?** **Une seule réponse possible.*

OUI

NON

RESUME

INTRODUCTION : En 2015 après des recommandations de l'Agence Européenne du Médicament, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé a élaboré de nouvelles modalités de prescription du Valproate de sodium chez les femmes en âge de procréer. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer les connaissances des internes de médecine générale de Rouen sur ces modalités de prescription. Les objectifs secondaires étaient de rechercher les facteurs pouvant influencer ces connaissances et les sources d'information utilisées par les internes.

METHODE : Il s'agissait d'une étude descriptive quantitative transversale et réalisée par auto-questionnaire en ligne. L'évaluation portait sur dix critères. Du 6 Décembre 2016 au 12 Mars 2017, cent huit questionnaires ont été recueillis.

RESULTATS : Le score brut de connaissance était de 4.79/10. Les points qui ont posé le plus de difficultés aux internes interrogés étaient : la réévaluation annuelle de la prescription par le spécialiste ; l'existence d'un formulaire d'accord de soins à signer par la patiente et les conditions de délivrance en pharmacie. Les facteurs associés à un score plus élevé étaient : le fait d'être une femme, le fait d'avoir déclaré connaître ces nouvelles recommandations et le fait d'avoir été confronté à une patiente dans cette situation. Les stages et les formations institutionnelles étaient les deux principales sources citées.

DISCUSSION : Cette étude a permis de mettre en évidence que les connaissances des internes sur ces modalités de prescription ne sont que partielles.

MOTS CLES :

Valproate de sodium, Femmes en âge de procréer, Grossesse, Prescription, Internes, Médecine générale, Pédagogie.

Auteur : DUPUIS Justine

Titre : Connaissances des internes de médecine générale de Rouen sur les nouvelles modalités de prescription du Valproate de sodium chez les femmes en âge de procréer.

Date de soutenance : 12 Septembre 2017

Président du jury : Pr HERMIL Jean Loup

Directeur de thèse: Dr MAUVIARD Elisabeth

Membres du jury: Pr MARRET Stéphane
Dr HAZARD Emmanuel