



HAL
open science

Valproate et grossesse : connaissances et pratiques en pharmacie d'officine

Marina Barone

► **To cite this version:**

Marina Barone. Valproate et grossesse : connaissances et pratiques en pharmacie d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01610367

HAL Id: dumas-01610367

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01610367>

Submitted on 4 Oct 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.



Valproate et grossesse : connaissances et pratiques en pharmacie d'officine

Marina Barone

► **To cite this version:**

Marina Barone. Valproate et grossesse : connaissances et pratiques en pharmacie d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2017. <dumas-01610367>

HAL Id: dumas-01610367

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01610367>

Submitted on 4 Oct 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.

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Marina Barone

Née le 3 juin 1992 à Dax

Le 8 septembre 2017

**VALPROATE ET GROSSESSE : Connaissances et
pratiques en pharmacie d'officine**

Sous la direction de :

Dr. Anne-Laure Debruyne

Membres du jury :

Dr. Véronique Michel	Professeur	Président de thèse
Dr. Anne-Laure Debruyne	Pharmacien hospitalier	Directeur de thèse
Dr. Aurélie Bourrec	Pharmacien en officine	Juge
Dr. Emmanuelle Queuille	Pharmacien hospitalier	Juge

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de thèse, le Dr. Anne-Laure Debruyne, pharmacien au Centre Hospitalier Charles Perrens, pour avoir dirigé ma thèse. Merci de m'avoir accompagné tout au long de ce travail, jusqu'aux dernières corrections, et de m'avoir permis de mener à bien ce projet, vos conseils ont été précieux.

Merci également au Dr. Véronique Michel, Maître de conférence en pharmacologie, d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Merci pour votre pédagogie pendant ces six années d'études.

Merci au Dr. Emmanuelle Queuille, Pharmacien Praticien Hospitalier, d'avoir accepté d'être membre du jury, vos idées m'ont permis d'avancer dans cette thèse.

Merci au Dr. Aurélie Bourrec, Pharmacien d'officine, pour ton enthousiasme à m'accompagner dans ce travail et juger ma thèse. Merci de m'avoir fait partager tes connaissances et ton expérience pendant mes 6 mois de stage à la pharmacie Morga, revenir travailler avec toi a été un réel plaisir.

Merci au Dr. Sébastien Gard, psychiatre au Centre Hospitalier Charles Perrens, dont les conseils ont permis de m'aiguiller dans ce travail.

Merci tout particulièrement à vous, Dr. Françoise Amouroux, Pharmacien d'officine et enseignante à l'université, pour votre aide dans la réalisation de mon étude, merci pour tous vos mails sur l'actualité du valproate. Votre soutien a beaucoup compté tout au long de ce travail.

Je tiens également à remercier tous les pharmaciens de la région Aquitaine qui ont répondu à mon questionnaire et qui m'ont permis ainsi de construire toute une partie de cette thèse, merci tout particulièrement au réseau de l'UTIP.

Merci à mes amis Agathe, Clara, Fanny, Gregory, Laura, Maëva, Pauline et Solène d'avoir été là pour ces 6 années d'études, et d'être là encore. Je suis heureuse de vous avoir rencontré, ma pharmacie-si la famille, j'espère continuer à vivre avec vous de bons moments. Merci Agathe d'avoir sauvé les données des résultats de mon enquête. Merci infiniment Laura pour tes compétences excel. Votre aide m'a été réellement précieuse les filles. Merci à tous pour votre soutien.

Merci à mon amie d'enfance Léa, d'avoir toujours été là pour moi, merci pour nos discussions, nos parties de rigolades, ton écoute et ton soutien. Je suis heureuse de t'avoir à mes côtés, tu

m'as aidé à tenir le coup dans les moments difficiles. Tu es mon rayon de soleil, pourvu qu'on continue à rester proches et profiter de la vie.

Merci à toi Sam, pour l'amour que tu me portes, merci pour ta présence à mes côtés, tu m'as supporté depuis le début et tu me réconfortes quand j'en ai besoin. Merci pour tous ces beaux moments partagés, j'espère qu'ils seront encore nombreux.

Merci à ma famille, qui a toujours été là pour moi. Merci à ma petite sœur Léna pour ton affection. Merci à mon petit frère Cédric, tu m'as particulièrement supporté pendant ces années de coloc, merci d'avoir été là pour moi, ton soutien et ta présence m'ont été précieuses.

Enfin, je tiens à remercier tout particulièrement mes parents, pour votre confiance et votre amour, vous m'avez poussé jusque là, merci de m'avoir tant donné. C'est grâce à vous si j'ai pu m'accrocher jusqu'au bout pour finir ces études. Merci d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
Liste des figures.....	6
Listes des tableaux.....	7
Listes des figures de l'enquête	7
Table des Annexes.....	8
INTRODUCTION	9
<u>PARTIE 1 : VALPROATE DE SODIUM ET DERIVES.....</u>	11
A. HISTOIRE ET PROPRIETES DU VALPROATE	11
I. HISTOIRE DU VALPROATE ^{[1][2][3][4]}	11
II. LA MOLECULE ET LES DIFFERENTES SPECIALITES	12
B. PATHOLOGIES TRAITEES.....	24
I. L'EPILEPSIE.....	24
II. LES TROUBLES BIPOLAIRES	33
III. PRESCRIPTIONS HORS AMM ^[2]	42
<u>PARTIE 2 : EFFET TERATOGENE ET TROUBLES NEURO-DEVELOPPEMENTAUX, MESURES DE MINIMISATION DU RISQUE</u>	43
A. EFFET TERATOGENE, RETARD DU DEVELOPPEMENT DE L'ENFANT, TROUBLE DU SPECTRE DE L'AUTISME	43
I. TERATOGENICITE : DEFINITION ET PRINCIPES DE BASE.....	43
II. LES EFFETS DU VALPROATE SUR LES ENFANTS EXPOSES IN UTERO.....	47
1) Découverte de la tératogénicité du valproate ^[2]	47
2) Divers effets secondaires à l'exposition in utero à l'acide valproïque.....	48
3) Malformations.....	52
4) Effet sur le neuro-développement	56
5) Cause de cette tératogénicité.....	64
6) Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés et conséquences sanitaires chez les enfants en France	70
B. ALERTES ET MESURES DE MINIMISATION DU RISQUE.....	78
I. HISTORIQUE DES ALERTES ET MESURES AU FIL DES ANNEES	78
II. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE ET RECOMMANDATIONS.....	83
1) Nouvelles règles de prescription et de délivrance	83
2) L'accord de soin.....	85
3) Recommandations sur la prise en charge des patientes en âges de procréer selon les cas.....	86
III. AUTRES MESURES DE MINIMISATION DU RISQUE	91
1) Rôle du médecin traitant dans le cadre du risque des spécialités à base de valproate pour la femme an âge de procréer	91
2) Optimisation du fonctionnement de l'ANSM et de la pharmacovigilance.....	92
3) Un nouvel étiquetage ^[119]	94
4) Carte patiente ^[130]	95
<u>PARTIE 3 : ENQUETE AUPRES DES PHARMACIENS D'OFFICINE.....</u>	97
A. OBJECTIF.....	97
B. METHODE	97
C. RESULTATS	99

I.	DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES DES PHARMACIENS D'OFFICINE.....	99
II.	EVALUATION DES CONNAISSANCES.....	101
1)	Généralités.....	101
2)	Conditions de prescription et de délivrance.....	103
III.	MODE D'ACQUISITION DE L'INFORMATION.....	106
IV.	CHANGEMENT DES PRATIQUES.....	107
V.	RESSENTI DES PHARMACIENS.....	111
D.	DISCUSSION.....	114
I.	ANALYSE DES RESULTATS.....	114
1)	Analyse de la population, données sociodémographiques des pharmaciens d'officine.....	114
2)	Analyse de l'évaluation des connaissances.....	114
3)	Analyse du mode d'acquisition de l'information.....	117
4)	Analyse du changement des pratiques.....	118
5)	Ressenti pharmaciens.....	122
II.	LIMITES DE L'ETUDE.....	126
III.	PERSPECTIVES.....	127
IV.	OPTIMISATION DU ROLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DES FEMMES EN AGE DE PROCREER SOUS VALPROATE.....	127
	CONCLUSION.....	130
	ANNEXES.....	132
	BIBLIOGRAPHIE.....	143
	Serment de Galien.....	152

Liste des figures

Figure n°1 : Les trois principaux mécanismes d'action par lesquels agissent les antiépileptiques	p14
Figure n°2 : Voie de signalisation de l'inositol phosphate (InsP), cibles du Lithium (Li ⁺), de la carbamazépine (CBZ) et du valproate (VPA)	p15
Figure n°3 : Les stabilisateurs de l'humeur régulent négativement la cascade d'acide arachidonique à différents niveaux lors de la neurotransmission	p16
Figure n°4 : Structure du complexe AP-1/ADN. L'AP-1 est un dimère composé de Jun et sa protéine homologue Fos.....	p17
Figure n°5 : Voie de signalisation canonique des protéines Wnt	p18
Figure n°6 : L'acide valproïque en inhibant l'activité des HDAC induit la transcription active des gènes neuronaux et donc l'amélioration de la plasticité et des déficits cognitifs.....	P19
Figure n°7 : Les cibles de l'acide valproïque et leurs rôles potentiel dans ses effets thérapeutiques	p20
Figure n°8 : Neurones embryonnaires de rat et leurs synapses.	p25
Figure n°9 : Arbre décisionnel de thérapeutique pour l'épilepsie de l'adulte selon le Vidal Recos®.....	p28-29
Figure n°10 : Modifications physiologiques impactant la pharmacocinétique des médicaments	p30
Figure n°11 : Fluctuations de l'humeur	p33
Figure n°12 : Arbre décisionnel de thérapeutique pour les troubles bipolaires selon le Vidal Recos®..	p38-39
Figure n°13 : Les étapes du développement humain, de la conception à la naissance et les principales périodes à risque de d'anomalies selon les différents organes.....	p46
Figure n°14 : Caractéristiques faciales remarquables chez les enfants atteints du syndrome Valproate ...	p51
Figure n°15 : Facies du syndrome fœtal induit par le valproate.....	p51
Figure n°16 : Enfants exposés au valproate en monothérapie	p51
Figure n°17 : Risque malformatif dans la population générale pour toute grossesse	p52
Figure n°18 : Taux de malformations cardiaques, d'anomalies du tube neural, d'hypospadias et de fente labio-palatine en fonction de l'exposition à cinq antiépileptiques différents en monothérapie	p54
Figure n°19 : Augmentation du risque de malformation congénitale majeure en fonction de la dose journalière totale de valproate.....	p67
Figure n°20 : Le risque de malformation majeure selon la dose moyenne de valproate durant le premier trimestre	p67
Figure n°21 : Taux de malformations congénitales majeures chez des enfants selon l'exposition in utero à la lamotrigine, à la carbamazépine et au valproate en fonction de la dose	p68
Figure n°22 : Le taux de malformations congénitales majeures à 1 an selon l'exposition à différents antiépileptiques en monothérapie	p69
Figure n°23 : Prévalence de malformations majeures pour des polythérapies antiépileptiques avec et sans acide valproïque	p70
Figure 24 : Nombre total de grossesses exposées à l'acide valproïque	p71
Figure 25 : Répartition des issues de grossesses exposées à l'acide valproïque en France en fonction de l'année	p72
Figure 26 : Nombre de naissances exposées à l'acide valproïque dans l'indication de l'épilepsie au cours des 1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre selon les années	p73
Figure 27 : Nombres de naissances exposées à l'acide valproïque dans l'indication des troubles bipolaires au cours des 1 ^{er} , 2 ^{ème} et 3 ^{ème} trimestre selon les années	p73
Figure n° 28 : Nombre trimestriel de femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque (2013-2016)	p74
Figure n°29 : Les dates clés de la Dépakine® (Valproate de sodium)	p80
Figure n°30 : Chronologie des mesures de sécurité en France	p81

Listes des tableaux

<i>Tableau n°1 : Risque de morts fœtales et malformations Valeurs et (%)</i>	<i>p49</i>
<i>Tableau n°2 : Tableau combinant les résultats de différents registres internationaux sur les taux de malformations congénitales majeures selon 5 médicaments antiépileptiques.</i>	<i>p55</i>
<i>Tableau n°3 : Tableau exposant les scores de QI des enfants à 4,5 ans.....</i>	<i>p59</i>
<i>Tableau n°4 : Les capacités verbales et non verbales des enfants mesurées selon l'exposition à la carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne et valproate.</i>	<i>p60</i>
<i>Tableau n°5 : Issues des grossesses exposées à l'acide valproïque entre 2007 et 2014, et évolution sur cette période en pourcentage de réduction</i>	<i>p72</i>
<i>Tableau n°6 : Durée moyenne d'exposition et doses moyennes journalières d'acide valproïque chez les femmes enceintes selon l'indication épilepsie ou troubles bipolaires sur la période 2007-2014 en France</i>	<i>p73</i>
<i>Tableau n°7 : Caractéristiques des prescripteurs d'acide valproïque pendant la grossesse entre 2007 et 2014 en France</i>	<i>p75</i>

Listes des figures de l'enquête

<i>Figure n°31 : répartition des pharmaciens de l'enquête selon leur sexe</i>	<i>p99</i>
<i>Figure n°32 : répartition des pharmaciens selon leur année d'obtention du diplôme.....</i>	<i>p99</i>
<i>Figure n° 33 : répartition des pharmaciens selon leur département d'exercice</i>	<i>p100</i>
<i>Figure n°34 : répartition des pharmaciens selon leur milieu d'exercice</i>	<i>p100</i>
<i>Figure n°35 : réponses des pharmaciens pour l'indication du valproate et dérivés</i>	<i>p101</i>
<i>Figure n° 36 : pourcentage de bonnes réponses pour l'indication du valproate et dérivés</i>	<i>p101</i>
<i>Figure n°37 : réponses des pharmaciens selon les risques de l'acide valproïque chez l'enfant exposé in utero</i>	<i>p102</i>
<i>Figure n°38 : pourcentage de bonnes réponses pour les risques du valproate et dérivés</i>	<i>p102</i>
<i>Figure n°39 : réponses des pharmaciens sur le risque malformatif de l'acide valproïque</i>	<i>p102</i>
<i>Figure n°40 : réponses des pharmaciens sur la connaissance du nouveau pictogramme</i>	<i>p103</i>
<i>Figure n°41 : réponses des pharmaciens au sujet de la prescription du valproate et dérivés</i>	<i>p103</i>
<i>Figure n°42 : réponses des pharmaciens au sujet de l'accord de soin</i>	<i>p104</i>
<i>Figure n°43 : pourcentage de bonnes réponses concernant l'accord de soin</i>	<i>p104</i>
<i>Figure n°44 : réponses des pharmaciens sur la délivrance d'une spécialité à base d'acide valproïque...p104</i>	
<i>Figure n°45 : pourcentage de bonnes réponses concernant la délivrance</i>	<i>p105</i>
<i>Figure n°46 : réponses des pharmaciens sur l'acquisition de l'information au sujet du risque</i>	<i>p106</i>
<i>Figure n°47 : réponses des pharmaciens sur l'acquisition en l'information au sujet des recommandations</i>	<i>p106</i>
<i>Figure n°48 : réponses des pharmaciens sur leur mode d'acquisition de l'information en général</i>	<i>p107</i>
<i>Figure n°49 : réponses des pharmaciens sur leur changement de pratique à l'officine</i>	<i>p107</i>
<i>Figure n°50 : réponses des pharmaciens au cas 1</i>	<i>p109</i>
<i>Figure n°51 : réponses des pharmaciens au cas 2</i>	<i>p109</i>
<i>Figure n°52 : réponses des pharmaciens au cas 3</i>	<i>p109</i>
<i>Figure n°53 : ressenti des pharmaciens sur les méthodes de diffusion autour du risque par l'ANSM</i>	<i>p111</i>
<i>Figure n°54 : ressenti des pharmaciens sur la diffusion de l'information de la part de l'ANSM</i>	<i>p112</i>

Table des Annexes

ANNEXE I : LISTE DES SPECIALITES A BASE DE VALPROATE ET DERIVES	p132
ANNEXE II : EXTRAIT DU BULLETIN VIGILANCE N°62 DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE DE JUILLET 2014	p133
ANNEXE III : LETTRE AUX PROFESSIONNELS DE SANTE	p134
ANNEXE IV : ACCORD DE SOIN DANS L'EPILEPSIE	p136
ANNEXE V : ACCORD DE SOIN DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE	p137
ANNEXE VI : CARTE PATIENTE	p138
ANNEXE VII : QUESTIONNAIRE	p139
ANNEXE VIII : LETTRE D'ACCOMPAGNEMENT DU QUESTIONNAIRE	p142

INTRODUCTION

Un médicament est une substance active possédant des propriétés curatives ou préventives, mais les conséquences de son action sur l'organisme ne sont jamais exclusivement bénéfiques. Elles s'accompagnent d'effets secondaires, plus ou moins sévères ou fréquents. La gravité de ses effets va de la simple gêne, à la mise en danger, selon une fréquence qui demande parfois beaucoup de temps avant de pouvoir être justement évaluée.

L'acide valproïque est une molécule connue depuis 50 ans, initialement indiquée dans l'épilepsie, son utilisation a ensuite été élargie aux troubles bipolaires. Le rapport bénéfice / risque de la molécule, comparé aux traitements existants, l'a rapidement positionné comme un traitement de première intention de l'épilepsie idiopathique généralisée, mais également d'autres formes d'épilepsie.

Dans le courant des années 1980 à 1990, les publications scientifiques documentent de plus en plus précisément les malformations congénitales, attribuables aux antiépileptiques et principalement au valproate de sodium. Plus tardivement, à compter des années 2000, les observations de retards de développement et de troubles du spectre de l'autisme, touchant certains enfants exposés in utero, motivent des études prospectives. Les résultats confirment alors le sur-risque de troubles de développements cognitifs et comportementaux du valproate.

A ce jour, les connaissances sur le valproate sont encore incomplètes, son mécanisme d'action est toujours partiellement incompris. De nombreuses questions restent en suspens sur l'impact de l'exposition in utero du fœtus à cette molécule et, plus précisément, de son interaction avec le génome.

Des mesures de réduction du risque ont été prises par les instances responsables du médicament, tant au niveau national qu'international. En France, de nouvelles règles de prescription et de délivrances des spécialités à base d'acide valproïque aux femmes en âge de procréer ont ainsi été mises en place.

Par ailleurs, l'estimation du nombre d'enfants touchés est en cours, débouchant sur un nouveau scandale sanitaire, plutôt médiatisé en France.

L'évolution des connaissances sur les effets secondaires des sels de valproate et l'apparition de nouvelles molécules, offrant des alternatives thérapeutiques, viennent compléter régulièrement les informations permettant de réévaluer la balance bénéfices/risques du traitement. Cependant la suspension d'utilisation de ce médicament pour les femmes en âge de procréer ne semble pas une option réalisable dans le contexte de ses deux indications : l'épilepsie et les troubles bipolaires. En effet, le valproate et ses dérivés restent parfois la seule option thérapeutique. L'éviction pendant la grossesse semble également compliquée, le risque de perturber la stabilisation de la pathologie peut avoir des conséquences graves pour la mère, avec un risque plus élevé que le risque de malformation.

Dans ce contexte, ce travail nous permet d'évoquer les risques des sels de valproate pour les enfants exposés in utero. C'est un sujet d'actualité qui fait parler de lui, tant auprès du grand public que dans le milieu pharmaceutique.

Cette thèse cherche donc à faire un état des lieux sur le valproate et les risques pour la grossesse, elle s'intéresse également aux mesures de minimisation du risque en pharmacie d'officine.

Après avoir brièvement exposé des éléments généraux sur l'histoire et l'usage des spécialités à base de valproate et dérivés, nous détaillerons la monographie de la molécule, et les hypothèses de mécanisme d'action pouvant expliquer ses effets thérapeutiques.

Puis, nous ferons un état des lieux des connaissances scientifiques concernant les effets de l'exposition du fœtus aux sels de valproate. Nous nous pencherons sur l'exposition des femmes en âge de procréer en France à ces médicaments, et verrons une première approximation du nombre d'enfants touchés par les effets tératogènes. Nous reconstituerons également la chronologie des décisions des autorités sanitaires, en particulier en matière d'information des prescripteurs et des patients, les mesures de minimisation du risque au niveau européen et français.

Enfin, une étude réalisée par le biais d'un questionnaire, dont le but est d'évaluer l'application de ces nouvelles mesures, et qui s'attache plus spécifiquement à la question de l'information délivrée aux pharmaciens d'officine, viendra clore ce travail. L'objectif global de l'étude est ainsi d'évaluer la transmission de ces informations aux pharmaciens d'officine, afin d'évaluer leur proximité avec nos instances.

PARTIE 1 : VALPROATE DE SODIUM ET DERIVES

A. Histoire et propriétés du valproate

I. Histoire du Valproate ^{[1] [2] [3] [4]}

Découverte fortuite en 1963

L'acide valproïque a été synthétisé, il y a plus d'un siècle, comme dérivé de l'acide valérique, composé extrait de la plante médicinale Valeriana officinalis. Ses propriétés ont été découvertes par hasard dans les années 60, dans les laboratoires Berthier à Grenoble, connus pour leur "tisane des Chartreux de Durbon". A cette époque Messieurs Eymart et Meunier cherchent une molécule pour soigner des animaux atteints de la tremblante du mouton sévissant dans la région. Plusieurs composés sont testés sur des lapins avec tremblement induits, qui sont en fait, ils le découvriront plus tard, des convulsions. Ils examinent les effets de dérivés de la khelline et de la coumarine, deux substances naturelles. Mais certains produits se dissolvent mal dans l'eau et ils utilisent alors l'acide N-dipropylacétique ou valproate, un solvant organique jaunâtre synthétisé en 1882 par Burton, un chimiste américain. Les composés dissous dans ce solvant réduisent les tremblements du lapin, et surtout, le solvant administré seul est efficace !

Commercialisation et avancée thérapeutique majeure

La molécule commence sa carrière en 1967 sous le nom d'Eurekene®, initialement commercialisée par le laboratoire Berthier. Les autres spécialités suivent dans les années 70 à 80. Elle sera reprise par Sanofi en 1994 sous le nom de Dépakine®.

C'est à l'époque une grande avancée auprès des neurologues, l'arsenal thérapeutique est en effet limité pour les patients épileptiques, comptant principalement les barbituriques, dont les effets sédatifs et métaboliques sont souvent mal supportés, et surtout dangereux. Ce médicament devient l'antiépileptique le plus prescrit en raison de son efficacité sur plusieurs formes d'épilepsie, en particulier chez les enfants. Il potentialise les effets d'autres médicaments antiépileptiques, a des propriétés régulatrices de l'humeur, (depuis 1977 il est largement prescrit en psychiatrie, comme traitement des troubles bipolaires, en alternative au lithium), et des effets antalgiques soulageant certaines migraines ou névralgies. C'est un médicament qui fait partie des traitements de référence en neurologie.

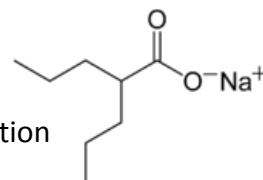
Plus récemment, des études cliniques ont montré son efficacité dans le traitement de tumeurs cérébrales... Outre le cancer, il a également été proposé dans la maladie d'Alzheimer et le traitement du VIH.

II. La molécule et les différentes spécialités

Indications selon les AMM respectives des molécules contenant du valproate et dérivés : (cf. Annexe I)

- Dépakine® (acide valproïque ou valproate, sel de sodium) ^[5] et génériques :
Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut.

Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.



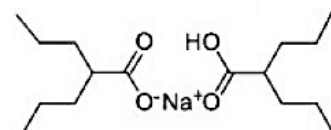
- Dépakine Chrono® et génériques ; Micropakine® LP (acide valproïque sel de sodium + acide valproïque) ^[6] :

Les indications sont les mêmes que pour la Dépakine®, la formulation à libération prolongée réduit les pics de concentration plasmatique et assure des concentrations plasmatiques plus régulières dans le nyctémère.

- Dépakote® (divalproate de sodium = Composé de molécules de valproate de sodium et d'acide valproïque dans un rapport 1/1) ^[7] :

Traitements des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium.

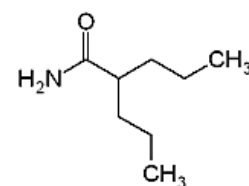
La poursuite en traitement prophylactique peut être envisagée chez les patients ayant répondu au divalproate de sodium lors de l'épisode aigu.



- Dépamide® (Valpromide, métabolite actif = acide valproïque) ^[8] :

Traitements des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium.

La poursuite en traitement prophylactique peut être envisagée chez les patients ayant répondu au divalproate de sodium lors de l'épisode aigu.



Mécanisme d'action

Ainsi il existe non pas un, mais plusieurs valproates. Ces molécules sont utilisées depuis près de 40 ans, mais le ou les mécanismes d'action demeurent obscurs. Les premières études reliaient leur mécanisme à l'activité GABAergique, depuis il a été démontré qu'elles jouent sur une grande variété de voies de signalisation, mais un petit nombre de cibles directes. L'analyse des caractéristiques structurales a permis de distinguer des effets thérapeutiques et cellulaires, y compris les effets indésirables tels que la tératogénicité et l'hépatotoxicité.

Voici les différentes hypothèses du mécanisme d'action :

- Potentialisation de l'activité GABAergique inhibitrice ^{[9] [10] [11]}

Le valproate et dérivés augmentent les concentrations neuronales régionales du neurotransmetteur GABA par inhibition de sa dégradation (inhibition directe de la GABA-transaminase et de la semi-aldéhyde succinique déshydrogénase) et en augmentant sa synthèse (stimulation de l'acide glutamique décarboxylase).

On observe également une action indirecte sur le récepteur GABA-A post-synaptiques, induisant une hausse du GABA dans la fente synaptique.

- Inhibition des canaux ioniques ^{[9] [10] [11]}

L'acide valproïque bloque l'excitabilité neuronale, en particulier les potentiels d'action haute fréquence, par inhibition des canaux sodiques voltage dépendants. Cette inhibition des courants sodiques entraîne une repolarisation de la membrane, altérant leur conductance, c'est un effet stabilisant de membrane.

Une diminution de l'hyperexcitabilité neuronale se produit également par blocage des canaux calciques voltage-dépendants de type T (neuronaux).

- Inhibition de la transmission glutamatergique ^{[9] [10] [11]}

Elle peut être indirecte, par l'inhibition des canaux Na⁺ voltage-dépendants localisés en pré-synaptiques sur les neurones glutamatergiques (effet stabilisant de membrane), mais aussi au niveau des neurones post-synaptiques responsables des décharges épileptiques.

Ce mécanisme d'action ne semble cependant pas convenir pour expliquer celui des molécules à base de valproate, mais il reste une hypothèse car ce mécanisme correspondant à celui de nombreux autres antiépileptiques.

Le schéma ci-dessous résume ces différents modes d'action comparativement aux autres médicaments antiépileptiques.

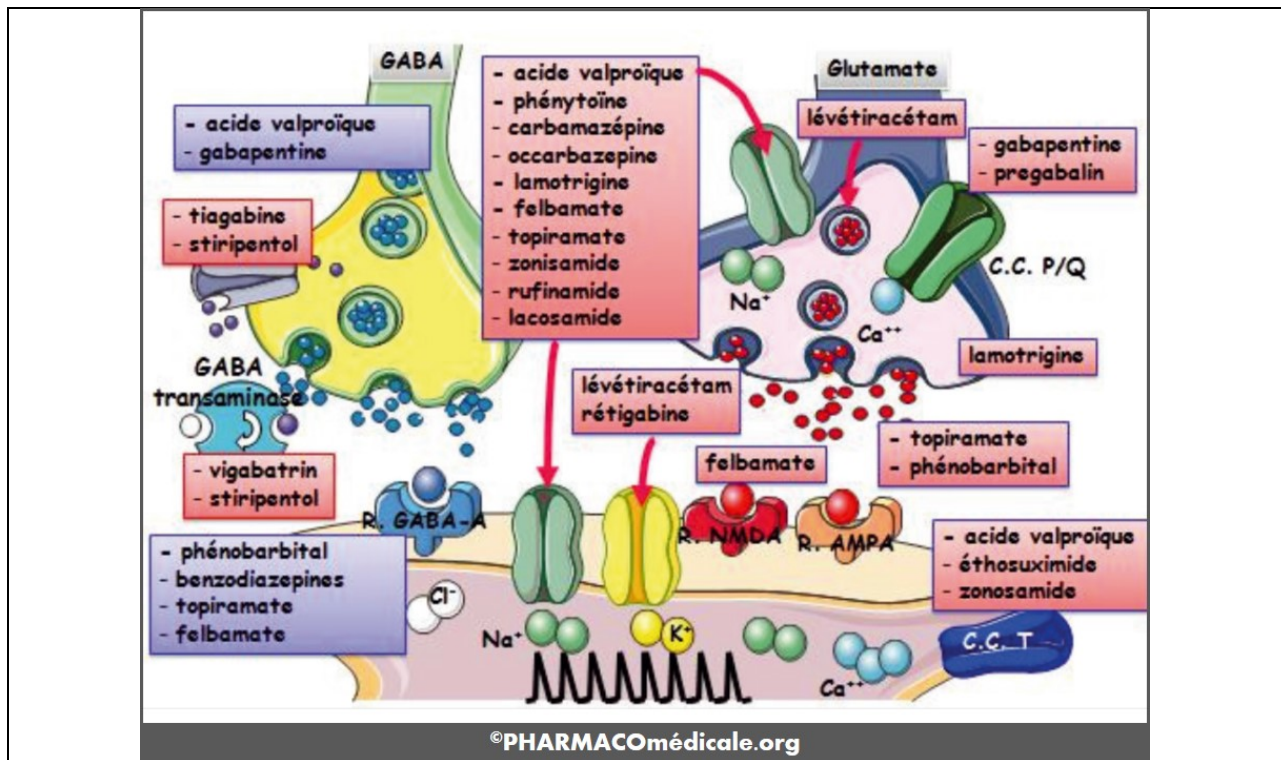


Figure n°1 : Les trois principaux mécanismes d'action par lesquels agissent les antiépileptiques de première et de deuxième génération: inhibition de la transmission glutamatergique ; potentialisation de l'action inhibitrice GABAergique; blocage des canaux cationiques (Na^+ voltage-dépendants ou Ca^{2+} de type T) ^[12]

Ce blocage de l'excitabilité neuronale par renforcement de l'activité inhibitrice du GABA et par blocage des canaux Na^+ et Ca^{2+} voltage-dépendants explique en partie son efficacité pour l'épilepsie, mais la pertinence du lien entre ces mécanismes et les effets cliniques du valproate n'est pas toujours claire. Pour ses autres indications le mécanisme d'action demeure incertain. Une hypothèse dans la physiopathologie de la migraine (hors AMM en France mais utilisé dans de nombreux autres pays) propose un état d'hyperexcitabilité due à la dépression corticale propagée, où l'acide valproïque normaliserait les décharges neuronales et augmenterait le seuil du potentiel d'action, un effet qui peut se produire par inhibition de canaux ioniques comme dans d'autres traitements indiqués dans l'épilepsie et la migraine.

De nombreuses autres cibles ont été identifiées dans les différentes études (réalisées en grande partie chez les rongeurs) permettant peut être d'expliquer l'efficacité du valproate dans les troubles bipolaires, voici les différentes hypothèses retrouvées :

- Action sur la voie de signalisation de l'inositol ^[13] ^[14]

La voie de signalisation de l'inositol est impliquée dans de nombreux processus cellulaires, dont le phénomène de neurotransmission. Il a été observé une augmentation des taux de myo-inositol au niveau du lobe frontal et surtout dans le cortex cingulaire des patients atteints de troubles bipolaires en épisode maniaques.

L'effet anti-maniaque du lithium est d'ailleurs attribué à son inhibition de l'inositol monophosphatase (IMPase), l'enzyme permettant de produire le myo-inositol. Une hypothèse de mécanisme commun a donc été émise pour le valproate (VPA) et la carbamazépine (CBZ), avec un épuisement de l'inositol cellulaire par la réduction de sa synthèse de novo.

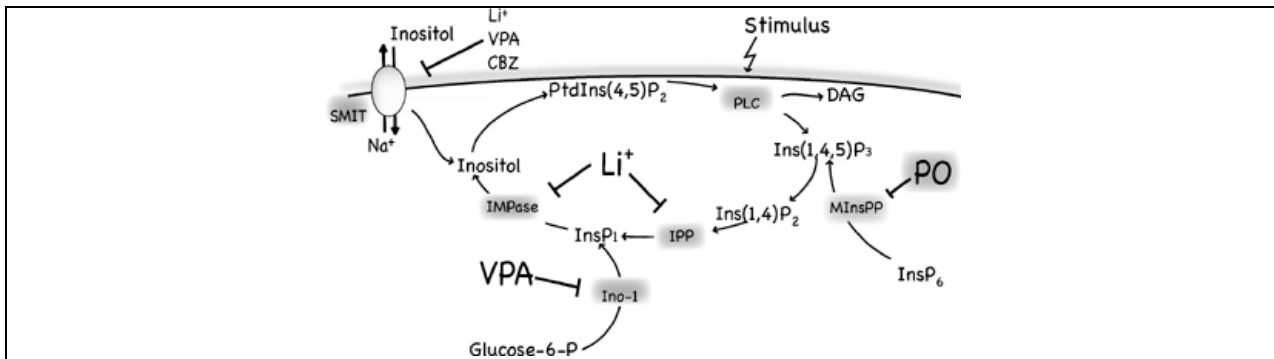


Figure n°2 : Voie de signalisation de l'inositol phosphate (InsP), cibles du Lithium (Li+), de la carbamazépine (CBZ) et du valproate (VPA)^[15]

Sur le schéma, l'inositol synthase (Ino-1) cérébrale est ainsi inhibée par l'acide valproïque, cette inhibition pourrait être indirecte et non compétitive. Est représentée également l'inhibition de l'entrée de l'inositol extracellulaire dans la cellule via l'inhibition du transporteur spécifique sodium/myo-inositol (SMIT). Cette hypothèse, bien que tout à fait pertinente pour le traitement des troubles bipolaires, est discutée et doit encore être élucidée.

- Activation de la voie ERK (extracellular signal-regulated kinase pathway) ^[14]

Il a été observé que le valproate active la voie ERK à des doses thérapeutiques in vitro. Cette voie de signalisation implique de nombreux facteurs de signalisation ainsi que des facteurs de transcription (Elk1 et c-Fos). ERK et la cascade de signalisation en découlant a un rôle central dans la neurogenèse, l'arborisation dendritique, la survie et la plasticité neuronale. L'hypothèse d'une action sur cette cible ouvre de nouvelles perspectives pour expliquer les effets du valproate.

- Activation des MAPK (Protéines kinases activées par le mitogène) ^[3]

Les troubles bipolaires sont associés à une perte de volume dans certaines régions du cerveau, l'activation des MAPK donnant lieu à un effet neuroprotecteur, elle pourrait expliquer l'effet thérapeutique du valproate. L'activation de la voie MAPK se retrouve également chez d'autres thymorégulateurs. Le mécanisme de cette activation reste cependant flou, une étude sur un modèle biomédical simple (Dictostelium) suggère que le valproate peut provoquer l'activation des MAPK par l'inhibition de la voie PKA (protéine kinase A).

- Diminution de l'acide arachidonique / inhibition de la PLA2 (phospholipase A2) ^{[3] [16]}

L'acide arachidonique et ses métabolites influencent de nombreux mécanismes cérébraux, comme certaines neurotransmissions, l'excitabilité membranaire, la transcription génique, la fluidité membranaire, la production de neurites, le débit sanguin cérébral, influençant notre

sommeil, la mémoire et le comportement. Beaucoup de métabolites de l'acide arachidonique sont considérés comme étant pro-inflammatoires.

L'acide arachidonique est libéré à partir des phospholipides de la membrane synaptique. Cette libération se déroule pendant la neurotransmission grâce à l'activation par l'enzyme PLA2 (Phospholipase A2) couplée à un neurorécepteur post-synaptique.

Elle est physiologique mais des quantités plus élevées sont également libérées lors de processus pathologiques tels que la neuro-inflammation, l'excitotoxicité, l'ischémie, les convulsions...

D'autres traitements utilisés dans les troubles bipolaires réduisent la libération de l'acide arachidonique, ce qui rend cette voie une cible potentielle pour l'acide valproïque.

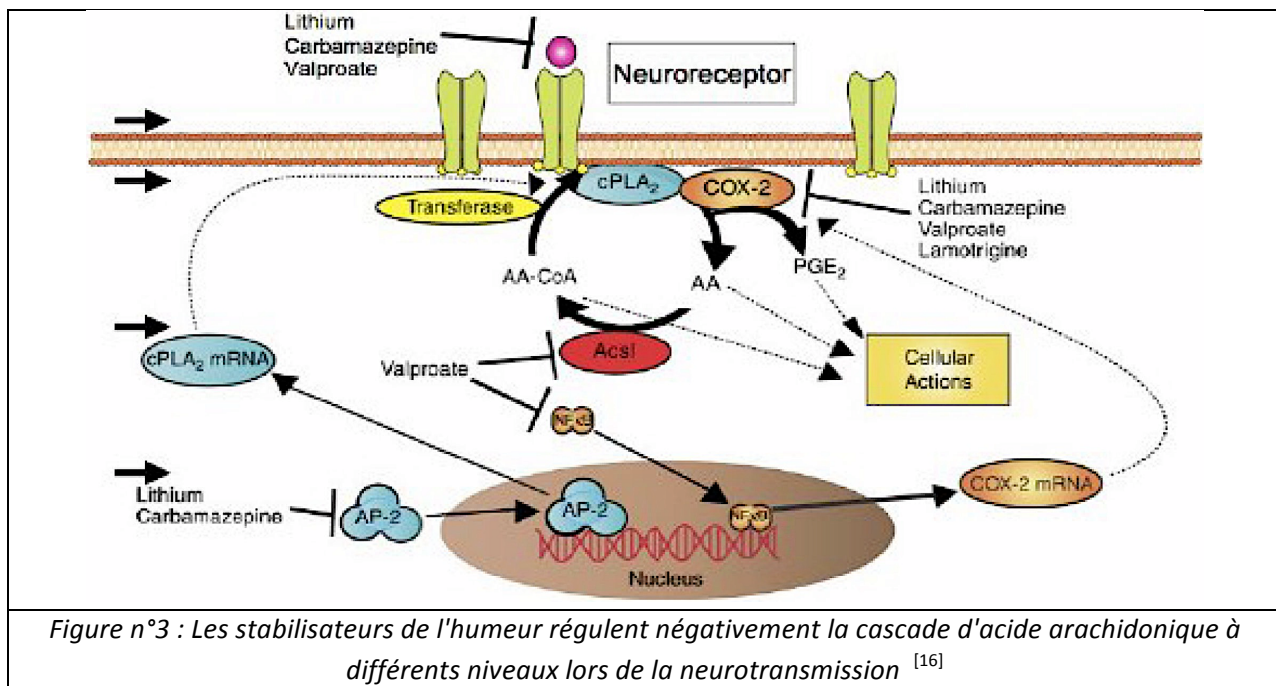


Figure n°3 : Les stabilisateurs de l'humeur régulent négativement la cascade d'acide arachidonique à différents niveaux lors de la neurotransmission [16]

Les différents niveaux possibles d'inhibition de la cascade d'acide arachidonique sont:

- au niveau du neurorécepteur couplé à la PLA2 lui-même,
- au niveau du mécanisme de couplage avec cPLA2
- inhibition de l'acyl-CoA synthetase (AcsI), ce qui bloque la réincorporation de l'acide arachidonique et donc ralentit sa synthèse
- inhibition de la formation de PGE2 (Prostaglandine E2) en diminuant l'activité de Cox2 (Cyclo-oxygénase 2) par inhibition de sa transcription (inhibition de NF-kB)

- Inhibition de GSK3 (glycogène synthase kinase 3) [3] [17]

L'enzyme GSK3β (un des deux isoformes de GSK3 qui est une protéine serine/thréonine protéine kinase) est impliquée dans la progression du cycle cellulaire, la structure des neurones et la survie cellulaire. Elle est suggérée comme cible dans le traitement des troubles bipolaires. En effet une étude sur des souris GSK3β-knock-out ou des souris traitées par inhibiteur de GSK3β a montré une réduction de la dépression et une réduction du comportement maniaque. Cette enzyme est également sensible au lithium.

L'inhibition de la GSK3 par l'acide valproïque se ferait par le biais des mécanismes directs et indirects, mais cette hypothèse est assez controversée : Des études sur des molécules proches de l'acide valproïque ne montrent aucun effet inhibiteur direct de GSK3 de tout composé testé, d'autres montrent des effets inhibiteurs puissants mais sans corrélation avec l'effet anticonvulsivant.

- Intervention dans l'expression génique ^{[14] [18] [19]}

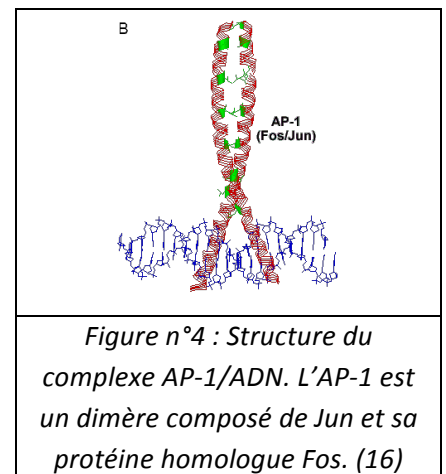
Considérant qu'il faut environ 10 jours d'administration orale de valproate avant que son effet stabilisateur de l'humeur devienne effectif et que cet effet persiste bien après son arrêt, on a supposé que son mécanisme d'action implique non seulement des effets biochimiques aigus et à court terme mais aussi des changements au niveau génomique.

Le valproate semble en effet modifier l'expression de nombreux gènes, et bien que les mécanismes n'aient pas été rattachés pour l'instant à l'efficacité dans les troubles bipolaires, ils permettent cependant d'émettre de nouvelles hypothèses :

Premièrement, comme exposé plus haut nous avons vu un probable effet sur la transcription de Cox-2 et Nf- κ B. Mais une autre voie de modification dans l'expression génique a été observée par l'activation de la liaison de la protéine AP-1 à l'ADN.

L'AP-1 (protéine activatrice 1) est un facteur de transcription pour plusieurs fonctions importantes du cerveau, telles que le développement, la plasticité et la neuro-dégénérescence. Il est impliqué dans l'expression de multiples gènes, comme ceux codant pour des neurotrophines, des récepteurs et enzymes impliqués dans la synthèse des neurotransmetteurs.

AP-1 est un hétérodimère, ses sous-unités sont des protéines impliquées dans de nombreuses voies de signalisation cellulaires, comme les protéines appartenant aux familles c-Jun, c-Fos, et autres facteurs de transcription activateur (ATF).



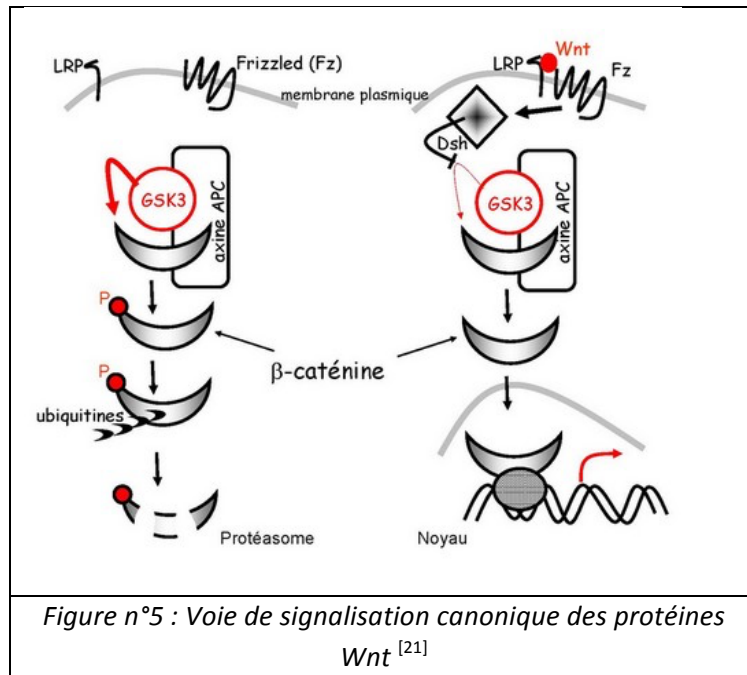
L'activation d'AP-1 par le valproate est observée dans de nombreuses études et pourrait jouer un rôle dans ses effets thérapeutiques.

Une autre voie dans laquelle le valproate modifierait l'expression génique et qui est soutenue dans de nombreuses études, est celle des histones désacétylases. En effet, il a été observé que l'acide valproïque est un inhibiteur des histones désacétylases (HDAC) à des doses utilisées en thérapeutique.

Comme d'autres inhibiteurs des HDAC, l'acide valproïque active la transcription à partir de divers promoteurs. Cette inhibition de l'HDAC induirait l'expression des gènes dépendants de Wnt. Wnt est une famille de glycoprotéines jouant un rôle important dans l'embryogenèse et l'homéostasie des tissus adultes, elle intervient dans le processus cancéreux.

La protéine-kinase appelée GSK3 (Glycogen Synthétase Kinase 3) et la bêta-caténine, qui est un facteur de transcription, appartiennent à la voie de signalisation de Wnt.

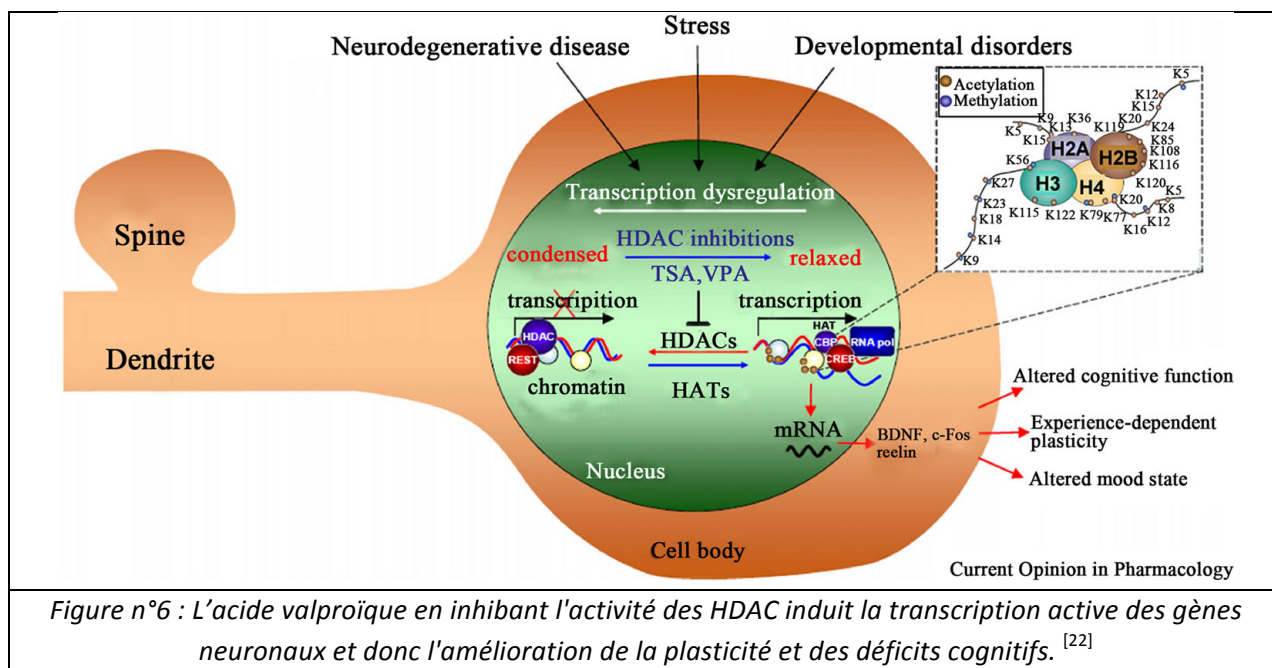
L'activation de la voie de signalisation de Wnt permet à la bêta-caténine d'entrer dans le noyau et d'activer l'expression de gènes spécifiques, ce qui aurait pour résultat d'augmenter l'expression de la caténine, qui est un facteur de transcription.



Le lithium active également cette voie, mais par inhibition de la GSK-3 in vivo ; or il semble que l'acide valproïque active l'expression des gènes Wnt-dépendants par une inhibition directe de l'histone désacétylase.

L'acide valproïque imite l'inhibiteur naturel de l'histone désacétylase, la trichostatine A (TSA), provoquant l'hyperacétylation des histones dans les cellules cultivées.

En plus de cette similitude d'action entre l'acide valproïque et la TSA, on observe également des effets tératogènes sur le développement des embryons de souris semblables. Ce qui indique que l'inhibition de l'HDAC peut être responsable du mécanisme de tératogénicité induite par l'acide valproïque.

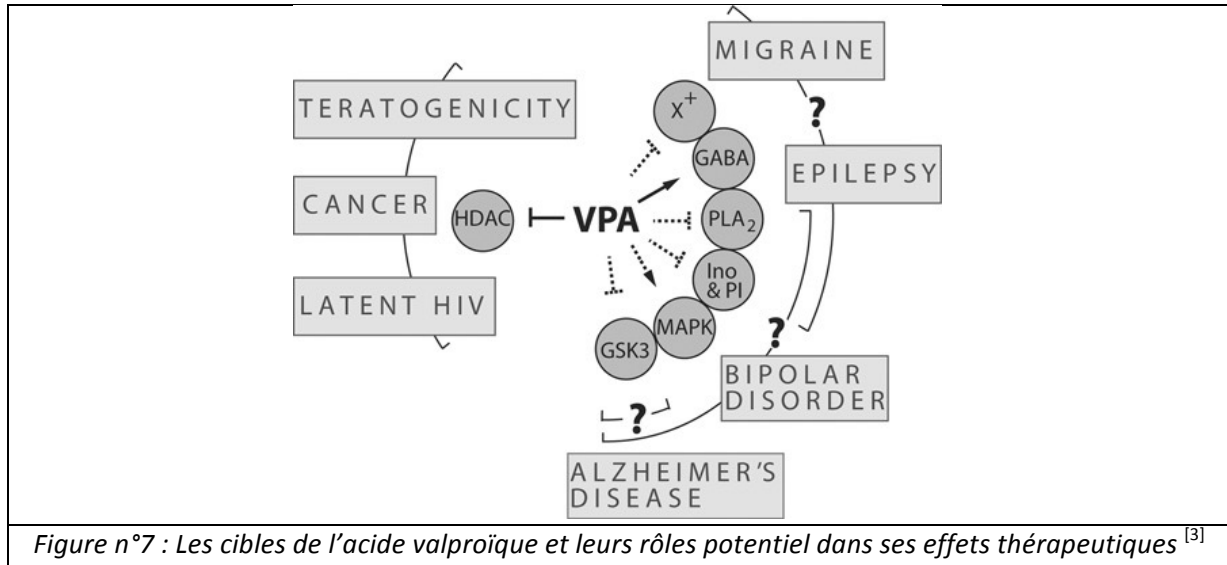


Contrairement aux cibles cellulaires exposées précédemment, les modifications entrainées par le valproate dans l'expression de gènes multiples, induites au moins partiellement par l'inhibition directe de l'HDAC ont été démontrées à maintes reprises. Elles pourraient d'ailleurs expliquer les effets thérapeutiques de ce médicament par le biais de diverses voies de signalisation intracellulaire, comme le blocage de GSK-3, les effets neurotrophiques et neuroprotecteurs, la promotion de l'expression du BDNF (brain-derived neurotrophic factor).

L'intervention dans l'expression génique de l'acide valproïque pourrait avoir des effets à long terme sur la plasticité cérébrale, compte tenu du grand nombre de gènes dont il modifie l'expression, il est raisonnable de penser que les changements d'expression génétique jouent un rôle non négligeable dans les effets à long terme de ce médicament.

En conclusion, son influence au niveau génomique peut fournir un aperçu des effets thérapeutiques pertinents pour les trois indications de l'épilepsie, la migraine et trouble bipolaire de l'humeur.

Voici un schéma résumant les cibles de l'acide valproïque et rôles potentiels dans l'efficacité clinique.



L'acide valproïque active ou inhibe les différentes cibles par des voies directes (traits pleins) ou par des mécanisme inconnus (traits en pointillés). Les cibles cellulaires de l'acide valproïque sont les histones désacétylase HDACs, les canaux ioniques (X⁺), le niveau de GABA, la voie de signalisation de la phospholipase A2 (PLA₂), la synthèse de l'inositol et des phospholipides en découlant (Ino & PI), la voie des MAP Kinases (MAPK) et de la GSK3 (glycogène synthase kinase 3).

Malheureusement, comme nous l'avons vu, les données permettant de corréler chaque cible de l'acide valproïque à l'effet clinique dans les différentes pathologies sont encore assez limitées.

Nous observons un manque relatif de données pour la neuropharmacologie du valproate comparé aux autres stabilisateurs de l'humeur et anticonvulsivants. Les outils modernes de neurologie fondamentale et clinique devraient permettre d'éclaircir son mécanisme d'action.

Pharmacocinétique ^{[12] [11] [23]}

Absorption :

L'acide valproïque et ses dérivés, le divalproate de sodium et le valpromide, ont une bonne biodisponibilité, l'absorption est rapide et complète au niveau gastro-intestinal. La résorption peut être retardée par la prise alimentaire, mais il est tout de même conseillé de prendre le médicament au cours du repas.

Distribution :

La fixation aux protéines plasmatiques est très importante (environ 90%) et se fait de manière concentration-dépendante et saturable.

Le volume apparent de distribution est assez faible, d'environ 50L, correspondant au volume sanguin et liquides extracellulaires. Il a bien sûr une bonne diffusion dans le système nerveux central, mais aussi au niveau placentaire et dans le lait maternel

Le principe actif a une demi - vie intermédiaire par rapport aux autres antiépileptiques avec un t_{1/2} de 10-20h. Ainsi la dose quotidienne est à administrer en 2 ou 3 prises. L'état d'équilibre est atteint en 2 à 4 jours.

Métabolisation :

Il y a une métabolisation importante (>80%) au niveau hépatique, en grande majorité par glucurono-conjugaison. La conjugaison donne certains dérivés inactifs ayant une toxicité hépatique, la mise en place d'un traitement par acide valproïque nécessite donc de pratiquer un contrôle biologique des fonctions hépatiques avant le début du traitement, ainsi que pendant les 6 premiers mois.

L'acide valproïque ne semble pas induire son propre métabolisme, mais ce métabolisme peut être induit par des médicaments inducteurs enzymatiques.

C'est un puissant inhibiteur enzymatique (inhibiteur des cytochromes P450 et de l'uridine-diphosphate-glucuronyltransférase). Il entraîne donc des interactions, intervenant sur le métabolisme de nombreux médicaments, dont d'autres antiépileptiques.

Excrétion :

L'élimination est urinaire sous la forme de métabolites. Sa demi-vie d'élimination est comprise entre 5 et 20 heures, (souvent proche de 15 à 17 heures) les demi-vies les plus courtes étant généralement retrouvées en présence d'un ou plusieurs autres antiépileptiques.

Le valpromide est presque complètement transformé en acide valproïque, toutefois les 2 principes actifs auraient des propriétés relativement différentes, peut être dues aux 10% de valpromide subsistant.

Chez l'animal, l'étude de l'action antiépileptique montre qu'il est 2 à 5 fois plus actif que l'acide valproïque, mais qu'il est aussi toxique et plus sédatif (il augmente le GABA dans le cerveau du rat beaucoup plus durablement que l'acide valproïque). Il franchit facilement la barrière hémato-encéphalique. Le rapport plasmatique valproate/valpromide est de l'ordre de 50 à 100, contre seulement 5 à 10 dans le LCR.

Effets indésirables ^[24]

Ils sont moins importants que les autres antiépileptiques de première génération

- Effets indésirables fréquents ($\geq 1\%$ - $< 10\%$):
 - Alopecie temporaire
 - Perte d'audition
 - Tremblements d'attitude à dose élevée ($\geq 10\%$), troubles extrapyramidaux
 - Thrombopénie, anémie
 - Prise de poids avec oedèmes
 - Troubles digestifs transitoires, nausées ($\geq 10\%$)
 - Hyponatrémie
 - Irrégularités menstruelles
 - Sédation, somnolence, état confusionnel, céphalées

- Parfois ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$):
 - Rashs cutanés, angio-oedèmes
 - Encéphalopathie, léthargie
 - Insuffisance rénale
 - Ostéoporose
 - Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (SIADH),
 - Hyperandrogénie
 - Hyperammoniémie ($\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$)
 - Hépatotoxicité (1^{ère} semaines) avec élévation transitoire et isolée des transaminases (30%), très rarement hépatite cytolytique (quelques cas mortels) imposant l'arrêt du traitement
 - Troubles de l'hémostase (allongement du temps de prothrombine, allongement du temps de céphaline activé, augmentation de l'INR), leucopénie, aplasie médullaire ($\geq 0,01\%$ - $< 0,1\%$), agranulocytose
 - Malformations congénitales, troubles neuro-développementaux

Surveillance ^{[24] [11]}

Pratiquer un contrôle biologique des fonctions hépatiques avant le début du traitement puis une surveillance périodique pendant les 6 premiers mois, tout spécialement chez les patients à risque.

Un examen hématologique (NFS incluant plaquettes, temps de saignement et bilan de coagulation) est recommandé préalablement au traitement, puis à 15 jours et en fin de traitement.

Comme nous le verrons plus tard, la prise de ce traitement chez la femme en âge de procréer nécessite un accord de soin signé par les patientes.

Interactions ^[25]

Contre-indiquées :

- Méfloquine : chez les patients épileptiques, risque de survenue de crises épileptiques par augmentation du métabolisme de l'acide valproïque et effet proconvulsivant de la méfloquine.
- Millepertuis : risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de l'anticonvulsivant.

Déconseillées :

- Lamotrigine : risque majoré d'augmentation de la toxicité de la lamotrigine, en particulier réactions cutanées graves (syndrome de Lyell). Par ailleurs, augmentation des concentrations plasmatiques de lamotrigine (diminution de son métabolisme hépatique par le valproate de sodium). Si l'association s'avère nécessaire, une surveillance clinique étroite s'impose.
- Les Pénems : risque de survenue de crises convulsives, par diminution rapide des concentrations plasmatiques de l'acide valproïque, pouvant devenir indétectables.

B. Pathologies traitées

I. L'épilepsie

Le valproate de sodium demeure un médicament de référence pour le traitement de l'épilepsie, affection neurologique chronique. L'épilepsie se définit par la répétition de crises épileptiques en général spontanées, à moyen et à long terme.

Une crise d'épilepsie est une modification abrupte de l'état de conscience, se traduisant par une altération de la réponse de l'individu à son environnement, accompagnée de phénomènes moteurs et/ou sensitifs, sensoriels, psychiques, végétatifs.

Plus communément une crise est identifiable par de brefs épisodes de tremblements involontaires, pouvant toucher une partie du corps (crises partielles) ou l'ensemble du corps (crises généralisées).^[26]

Classification des crises d'épilepsie^{[26] [27]}

- La crise généralisée est caractérisée selon les signes moteurs associés :
 - toniques : contractions musculaires segmentaires soutenues ;
 - cloniques : secousses musculaires segmentaires répétitives et rythmiques ;
 - tonico-cloniques : succession de phase tonique et clonique ;
 - atoniques : interruption brève et soudaine du tonus de tout ou partie du corps ;
 - myocloniques : contractions des muscles agonistes et antagonistes isolément ou en salves.

La crise généralisée peut être associée à une perte de connaissance très brève, de quelques secondes (absence), ou plusieurs minutes.

- Les crises partielles sont classées en crises partielles simples sans modification de la conscience et en crises partielles complexes avec altération de la conscience, d'emblée ou secondairement.

Leur classification est extrêmement complexe, seul un spécialiste peut appréhender l'ensemble du spectre des épilepsies et poser le diagnostic précis.

Physiopathologie ^[26] ^[28]

C'est en fait un désordre neurologique complexe, qui se caractérise par une hyperexcitabilité neuronale, aboutissant à la synchronisation d'un réseau de neurones.

Une crise d'épilepsie est transitoire. La naissance d'une crise se produit au niveau d'un endroit bien spécifique du cerveau patient-dépendant, le focus. Ce point de départ est le sein d'une activité électrique paroxysmique qui se localise dans un petit groupe de neurone, parfois même dans un seul.

Les voies d'excitation sont activées mettant en jeu plusieurs voies de neurotransmission (la voie du glutamate et ses récepteurs AMPA et NMDA, la voie du GABA, les canaux calciques et potassique). Cette activité électrique paroxysmique est un phénomène anormal basé sur une exagération de phénomènes normaux.

Premièrement localisée, l'activité électrique paroxysmique va se propager dans d'autres neurones, ce phénomène est appelé la synchronisation. Elle provient d'une diminution ou d'une disparition de l'inhibition latérale. C'est quand ce système d'inhibition (voie du GABA) s'effondre qu'il y a envahissement, entraînant la crise d'épilepsie.

Lorsque la décharge intéresse initialement un secteur cortical limité avant de s'étendre ou non à d'autres réseaux neuronaux c'est une crise partielle. Si la décharge est d'emblée propagée aux deux hémisphères et intéresse simultanément l'ensemble du cortex, il s'agit d'une crise généralisée.

Après une crise initiale, nous observons dans le cerveau une activation de canaux ioniques, des changements post-transcriptionnels de certaines protéines ainsi qu'une activation de gènes précoces, entraînant une mort neuronale et une inflammation de certaines parties du cerveau (surtout au focus). S'en suit un bourgeonnement neuronal (les neurones vont faire pousser des dendrites en plus, des collatérales d'axone) et donc une réorganisation de réseaux, une neurogénèse.

Une crise étant un évènement unique, l'épilepsie consiste en la répétition de crises.

L'épileptogénèse est donc un processus qui démarre avec une crise initiale à un état d'épilepsie, avec des crises qui vont revenir de façon spontanée par la suite. Entre l'état initial et l'épilepsie il peut se passer des semaines.

Les crises d'épilepsie s'accompagnent de signes moteurs ou sensoriels. Variant en intensité, elles vont de brèves pertes d'attention ou de petites secousses musculaires à des convulsions sévères et prolongées. Leur fréquence est également variable, de moins d'une fois par an à plusieurs fois par jour. C'est l'une des affections les plus anciennement connues de l'humanité, mentionnée dans des documents écrits qui remontent à 4000 avant J.-C.

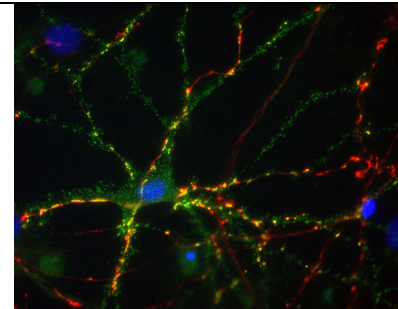


Figure n°8 : Neurones embryonnaires de rat et leurs synapses. Les noyaux cellulaires sont marqués en bleu, les récepteurs GABA marqués en vert et les synapses inhibitrices sont repérées en rouge. ^[28]

Etiologies ^[29]

L'épilepsie est souvent idiopathique. Dans ces cas-là la théorie la plus largement acceptée à l'heure actuelle est qu'elle est le résultat d'un déséquilibre de neurotransmetteurs.

Elle peut aussi être le résultat d'une maladie cérébrale sous-jacente, comme un traumatisme crânien, une infection méningée, une cause vasculaire comme une séquelle d'AVC, une tumeur cérébrale bénigne. Elle peut provenir d'un alcoolisme chronique, d'un sevrage médicamenteux, d'une cause métabolique ou encore résulter d'une mutation génétique au niveau neuronal.

Ce sont les enfants et les adolescents qui sont le plus susceptibles de souffrir d'épilepsie d'origine inconnue ou génétique. Plus le patient est âgé, plus l'épilepsie peut être soit liée à une cause cérébrale sous-jacente.

Un traumatisme ou une infection du cerveau peuvent cependant entraîner une crise d'épilepsie à tout âge et sont notamment responsables de l'incidence plus élevée de la maladie dans les pays en voie de développement.

Complications ^{[2] [27] [30]}

L'épilepsie entraîne deux à trois fois plus de risques de décès prématuré par rapport au reste de la population. L'évolution la plus redoutée est l'état de mal épileptique, définit par des crises répétées à très bref délai ou des crises prolongées (plus de 30 minutes), s'accompagnant d'une perturbation de la conscience et/ou de signes neurologiques focaux. Cet état de mal épileptique peut aboutir à des lésions neurologiques, mettant en jeu le pronostic vital, c'est une urgence médicale.

Un autre risque associé à l'épilepsie est la mort soudaine inattendue dans l'épilepsie (SUDEP pour Sudden Unexpected Death in Epilepsy), qui représente une des causes les plus fréquentes de décès brutal non accidentel chez l'adulte jeune. L'origine des SUDEP reste méconnue car survenant en général la nuit en l'absence de témoins.

Épidémiologie ^{[2] [29] [31]}

Selon l'OMS, l'épilepsie était en 2010 la maladie neurologique handicapante la plus répandue en Europe, affectant 6 millions de patients de tout âge et de toutes conditions sociales.

En France la prévalence est de 0,6 à 0,7 % de la population soit environ 500 000 patients.

Dans 75 % des cas, la maladie s'est installée avant 18 ans.

L'incidence (définie par l'apparition d'au moins deux crises spontanées) est estimée autour de 50 cas pour 100 000 habitants dans les pays développés, soit 50 à 100 nouveaux cas /an en France.

Dans les pays moins développés, elle peut dépasser les 100 pour 100 000 (risques plus importants d'infections à effet secondaire neurologique et systèmes de soin défailants)

La distribution de l'incidence est bimodale, plus élevée chez l'enfant et après 60 ans.

Elle touche autant les hommes que les femmes.

Il est considéré que les femmes en âge de procréer représentent un tiers de la population féminine épileptique totale.

Une étude menée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS), à partir des données du régime général en France métropolitaine du dernier trimestre 2000, estimait que « la prévalence de la population traitée en France par médicaments antiépileptiques est comprise entre 8,2 ‰ (hypothèse basse) et 10,8 ‰ (hypothèse haute), soit environ 340 000 à 450 000 patients traités, pour le régime général. La prévalence augmente avec l'âge.

Le traitement ^[24] ^[23]

Les objectifs de la prise en charge sont le contrôle des crises, ou, à défaut, d'en réduire la fréquence, la durée et l'intensité, avec un minimum d'effets indésirables. Une suppression des crises au prix d'une mauvaise tolérance n'est pas acceptable. La prise en charge globale de l'épilepsie implique la gestion du retentissement des crises dans la vie personnelle, professionnelle et sociale.

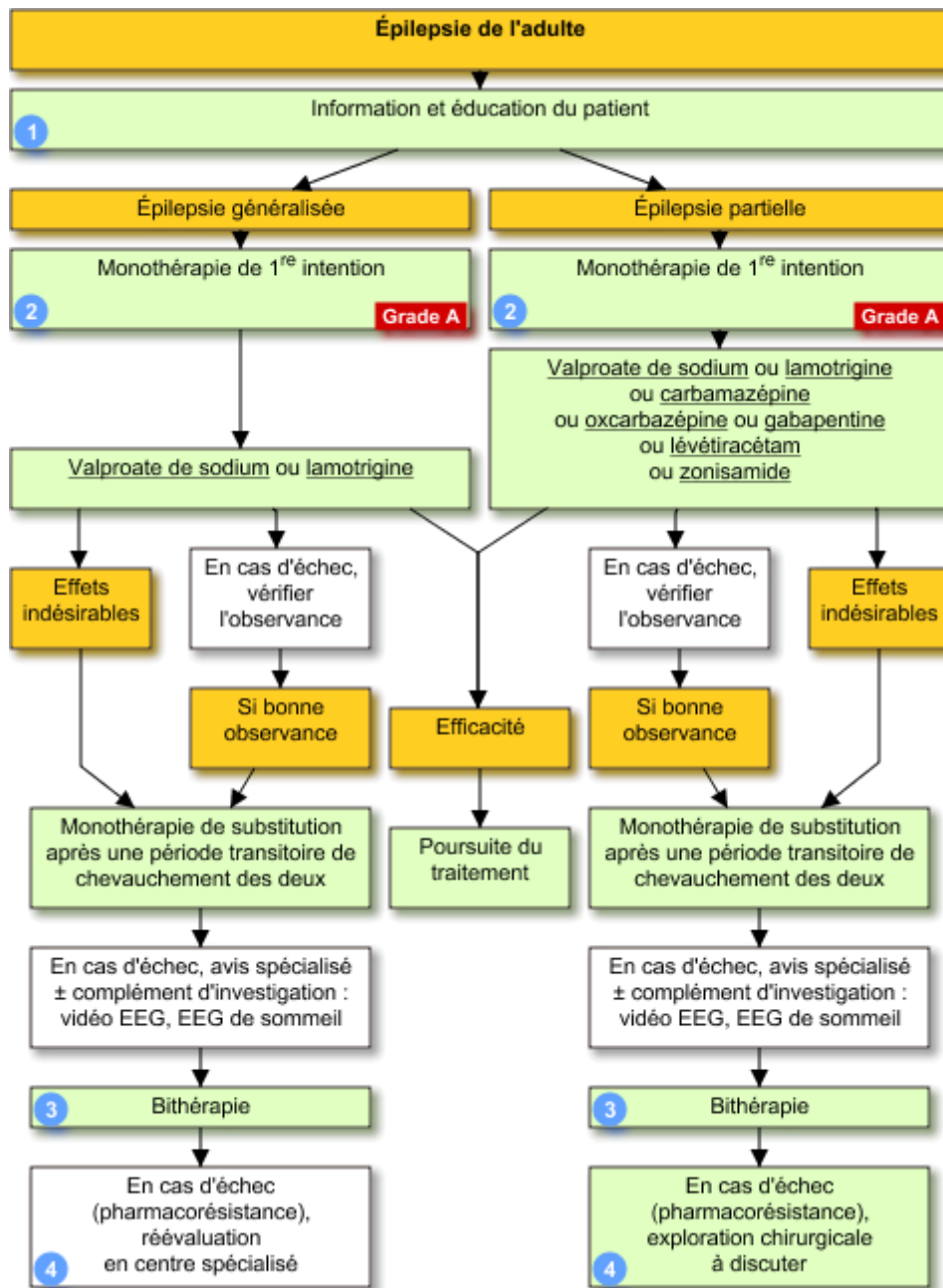
Le traitement est principalement médicamenteux, bien que 20 à 30% des formes d'épilepsie soient pharmaco-résistantes. Il existe aussi un traitement chirurgical sous forme d'électrostimulation du nerf vague, ainsi qu'un régime thérapeutique strict (rarement utilisé) très riche en graisses et très pauvre en protéines et en glucides, le régime cétogène, plutôt utilisé chez les enfants dont les crises épileptiques sont difficiles à maîtriser.

De récentes études ont montré que jusqu'à 70 % des patients chez qui le diagnostic d'épilepsie venait d'être posé pouvaient être traités avec succès (maîtrise complète des crises pendant plusieurs années) au moyen de médicaments antiépileptiques. Après cinq ans de traitement réussi, les médicaments peuvent être supprimés chez environ 70% des enfants et 60% des adultes, sans risque de rechute.

Les traitements médicamenteux, très majoritaires, ont évolué depuis 1912, date d'apparition du Gardéna[®] (phénobarbital), premier traitement efficace de la maladie bien qu'associé à des effets secondaires parfois invalidants. Le Dihydan[®] (phénytoïne) apparaît quant à lui en 1939. Dans les années 60, la Dépakine[®] (valproate de sodium) et le Tegretol[®] (carbamazépine) représentent un progrès important en termes de tolérance et d'efficacité. Les années 90 voient l'éventail thérapeutique s'élargir avec la commercialisation du Lamictal[®] (lamotrigine), du Neurontin[®] (gabapentine) et de l'Epitomax[®] (topiramate). Aujourd'hui, 23 molécules sont à disposition des épiléptologues.

Les principaux mécanismes d'action supposés des médicaments antiépileptiques sont de renforcer l'inhibition (potentialisation de la voie GABAergique) de diminuer l'excitation (blocage de la voie glutamatergique), de stabiliser les membranes cellulaires (blocages des canaux à Na⁺ ou Ca²⁺ voltages-dépendants).

D'après l'arbre décisionnel des recommandations du Vidal[®], qui s'appuie sur les données de la Haute Autorité de Santé, nous pouvons voir que la valproate est un anticonvulsivant de choix, utilisé en première ligne tant pour l'épilepsie généralisée que partielle, en monothérapie ou associé. Nous verrons plus bas pour les femmes en âges de procréer les alternatives existantes.



1 Information et éducation du patient

- Le traitement nécessite une observance rigoureuse, aussi un accord éclairé du patient doit-il être obtenu avant prescription.
- Abstinence d'alcool et respect d'une durée de sommeil satisfaisante sont systématiquement préconisées.

2 Monothérapie

- Elle est la règle en 1^{re} intention. **Grade A** Il est recommandé de débiter par des doses faibles et de les augmenter progressivement par paliers de 7 à 15 jours jusqu'à la dose minimale efficace la mieux tolérée.
- Le valproate de sodium (voir Traitements) et la lamotrigine sont indiqués en 1^{re} intention dans les épilepsies généralisées idiopathiques. L'éthosuximide garde une place dans l'épilepsie-absence. La carbamazépine, l'oxcarbazépine, le valproate de sodium, la lamotrigine, le lévétiracétam et le zonisamide sont des traitements de 1^{re} intention des épilepsies partielles avec ou sans crises secondairement généralisées. **Grade A** En France, la gabapentine a une AMM en 1^{re} intention dans les épilepsies partielles.

3 Bithérapie

- L'association valproate de sodium + lamotrigine est utile dans les épilepsies généralisées, surtout en cas de retard mental associé, mais elle nécessite des modalités de prescription spécifiques et un avis spécialisé. En cas d'épilepsie généralisée résistante au traitement classique avec crises généralisées tonico-cloniques, le pérampnel peut être prescrit en association.
- Topiramate, lévétiracétam, tiagabine, vigabatrine, zonisamide, prégabaline, lacosamide et eslicarbazépine peuvent être associés aux molécules de 1^{re} intention des épilepsies partielles ; rétigabine ou pérampnel peuvent être associés en 2^e intention, après échec ou intolérance d'autres associations. Le topiramate et le lévétiracétam sont également efficaces dans les syndromes généralisés. Le rufinamide n'est indiqué en association que dans le syndrome de Lennox-Gastaut. Le felbamate est réservé aux spécialistes (toxicité médullaire et hépatique).

4 Échec du traitement

- Chez 30 % des patients, les crises persistent malgré un traitement adapté. La pharmacorésistance est définie par l'échec de 2 molécules prescrites de manière séquentielle ou en association.
- Un bilan préchirurgical est indiqué précocement dans les épilepsies partielles temporales par sclérose mésiale de l'hippocampe. **Grade A** Il doit être discuté devant toute épilepsie partielle pharmacorésistante en rapport avec un foyer épileptogène supposé unique.

Figure n°9 : Arbre décisionnel de thérapeutique pour l'épilepsie de l'adulte selon le Vidal Recos[®][32]

Utilisation clinique :

Posologie d'installation progressive sur 3 à 4 semaines, avec la plus petite dose possible, augmentation de la dose par palier tous les 7 jours après contrôle par dosage pour atteindre la dose thérapeutique. Les 7 jours sont obligatoires afin d'atteindre l'état d'équilibre de l'acide valproïque (atteint au bout de 5 à 7 demi-vie)

La durée du traitement est en général de 2 à 3 ans, parfois à vie. L'arrêt du traitement ne doit jamais être brutal.

Un arrêt de traitement est réalisé si il y a une période sans crise de 2 à 3 ans, ou une année sans crise après la première crise, un EEG normal, une absence d'étiologie, et ce avec le consentement du patient. Pour cela, le praticien réalise une réduction de la polymédication si association puis une réduction progressive et lente sur 6 mois des antiépileptiques majeurs.

Grossesse et épilepsie [33] [34] [35] [36] [37]

Comme elle peut rendre la femme enceinte plus propice aux convulsions, la grossesse complique l'épilepsie. Ainsi près d'un tiers des femmes souffrant d'épilepsie font davantage de crises de convulsions pendant leur grossesse. Ceci peut s'expliquer tout d'abord par des changements physiologiques se produisant lors de toute grossesse, pouvant être responsable du changement de profil pharmacocinétique des médicaments.

Absorption	
Motilité gastro-intestinale	↓
Fonction pulmonaire	↑
Circulation cutanée	↑
Distribution	
Volume plasmatique	↑
Eau corporelle totale (+~8L)	↑
Protéines plasmatiques	↓
Déposition de graisse (+~25%)	↑
Métabolisme	
Activité hépatique	↑ (↓)
Excrétion	
Filtration glomérulaire	↑

Figure n°10 : Modifications physiologiques impactant la pharmacocinétique des médicaments ^[38]

En effet, nous pouvons observer des changements à tous les points du profil cinétique des médicaments lors d'une grossesse : modification de l'absorption, de la distribution, perturbation de la métabolisation par l'inhibition ou l'activation des cytochromes, augmentation de la filtration glomérulaire... La stabilisation de l'épilepsie par les traitements pourra donc en être perturbée.

L'épilepsie est une pathologie associée à une augmentation de plusieurs risques pour la grossesse. Une méta-analyse publiée en 2015 dans *The Lancet*, incluant plus de 2,8 millions de grossesse de femmes épileptiques, confirme une augmentation, légère mais significative, du taux de fausse couche, d'hémorragies maternelles et de retard de croissance pour le fœtus (études réalisées avec ou sans traitements ; les médicaments étudiés étant la carbamazépine, le topiramate, la lamotrigine, le valproate et la phénytoïne)^[35].

En cas d'état de mal épileptique, le risque de mort fœtale est très élevé. Ce risque est augmenté chez les femmes ayant eu une crise l'année précédant la grossesse, ainsi qu'en cas de polythérapies d'anticonvulsivants.^[39]

Les femmes enceintes atteintes d'épilepsie sont également susceptibles de présenter une SUDEP. Les principaux facteurs augmentant ce risque de SUDEP seraient la réduction des doses des traitements pendant la grossesse, en vue de minimiser les risques de tératogénicité des traitements, ainsi que l'augmentation de la clairance des médicaments. C'est ce risque qui motive les alertes déconseillant tout arrêt brutal d'un traitement antiépileptique chez la femme enceinte.

Quant au risque malformatif, les résultats de nombreuses études de cohortes récentes sur plusieurs milliers de patientes s'accordent à dire que l'épilepsie n'a pas de rôle propre dans la survenue de malformations. Ce risque est essentiellement lié au traitement et diffère selon les antiépileptiques. En effet, il n'y a pas seulement le valproate et ses dérivés qui peuvent perturber le développement du fœtus pendant la grossesse, la carbamazépine augmente la fréquence d'anomalie de fermeture du tube neural (essentiellement spina bifida), le phénobarbital est associé à une hausse de survenue de malformations diverses.

La polythérapie n'est pas en soi un facteur de risque important sauf si elle comporte de l'acide valproïque.

Certains antiépileptiques entraînent également un risque de diminution des facteurs vitamine K-dépendants du nouveau-né, ce sont le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine et la primidone. Pour parer au risque hémorragique important à la naissance les femmes traitées font l'objet d'une supplémentation en vitamine K pendant les quinze jours précédant la date prévue de l'accouchement.

Cependant, sans traitement efficace, une femme épileptique s'expose à la réapparition de crises préjudiciables pour elle et pour son enfant, comme des crises de convulsions tonico-cloniques qui entraînent une baisse momentanée de l'apport d'oxygène au fœtus. La répétition des crises augmente le risque d'accouchement prématuré.

Bien qu'il ait été démontré que le valproate augmente le risque de malformation à la naissance, il n'y a pas toujours d'alternative thérapeutique dans certains cas d'épilepsie. De plus, le risque lors de la substitution de traitement est réel : changer de traitement 3 à 5 fois au cours des 12 derniers mois multiplie par 6 le risque de SUDEP.

Face à cette problématique, il faut adapter préventivement le traitement antiépileptique et donc prévoir suffisamment à l'avance la grossesse qui devra se situer sous la double surveillance du neurologue et de l'obstétricien.

Dans tous les cas, lors d'une grossesse, le rapport bénéfice/risque du traitement d'une maladie complexe doit être réévalué. Pour une patiente épileptique sous traitement, il s'agit d'équilibrer au mieux l'épilepsie, tout en faisant courir le risque le plus faible à l'enfant.

Dès les premières consultations, le médecin doit informer toute patiente en âge de procréer des risques à mener une grossesse, du risque tératogène et des risques de souffrance fœtale en cas de crise pendant la grossesse. De manière générale, une méthode contraceptive est recommandée chez les patientes épileptiques en âge de procréer.

Dans le cas où aucune crise ne serait survenue au cours des dernières années, on peut éventuellement envisager d'arrêter toute médication et ce, dès six mois avant la conception. Si, en revanche, un traitement doit être maintenu, le médecin privilégie une monothérapie à la dose la plus faible possible.

Une grossesse doit, dans la mesure du possible, être planifiée et encadrée par une équipe pluridisciplinaire, avec un suivi resserré comptant des échographies plus fréquentes qu'une patiente sans risque spécifique, des EEG en début et fin de grossesse.

Malgré les risques, les études sont plutôt rassurantes sur la possibilité de mener une grossesse non compliquée en cas d'épilepsie. Dans des conditions de suivi régulier elle se déroule le plus souvent sans difficulté, d'après la Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie, cinq mille bébés naissent chaque année de mamans épileptiques en France et dans 92 à 96% des cas, les grossesses se déroulent sans complications.

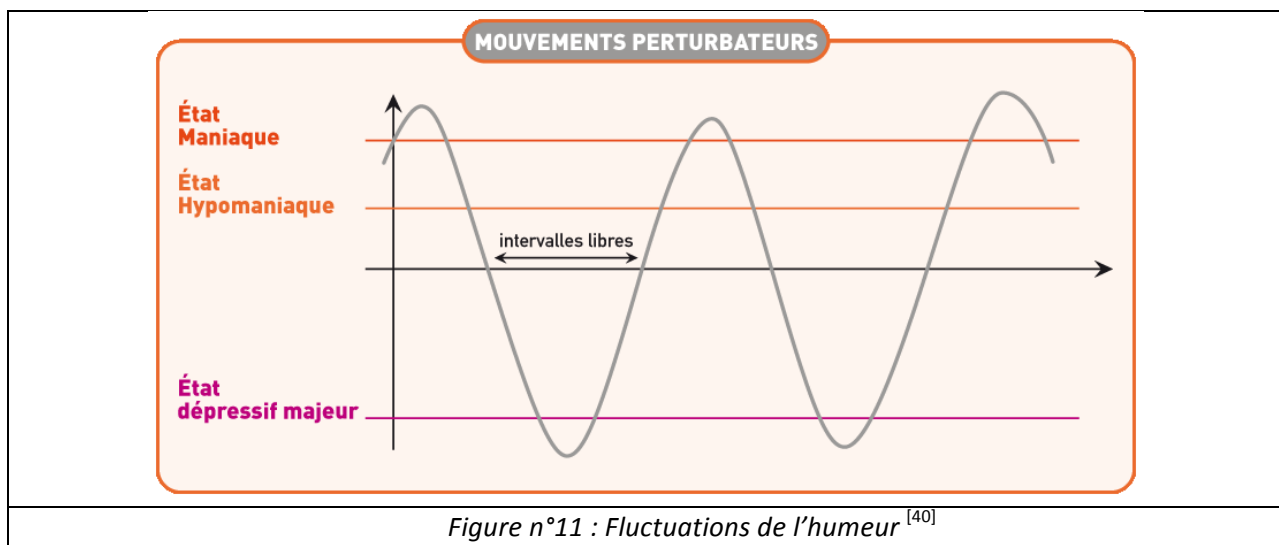
En prévention du risque d'anomalie de fermeture du tube neural un apport complémentaire en acide folique est proposé à toutes les femmes épileptiques en traitement, même si de forts doutes subsistent quant à son efficacité. La supplémentation débute deux mois avant la conception et est poursuivie pendant le premier mois de la grossesse.

Autour de l'accouchement, en prévention de la prématurité, il est nécessaire d'assurer un suivi de proximité à partir de la 25^{ème} semaine d'aménorrhée. S'il y a eu des crises épileptiques généralisées tonico-cloniques pendant la grossesse, il est important de vérifier les taux sanguins maternels d'antiépileptiques, car le risque de récurrence existe au moment de l'accouchement. Le dosage plasmatique des antiépileptiques est recommandé, mais c'est l'équilibre clinique qui prime.^[39]

Après l'accouchement, la possibilité d'allaiter sera discutée avec le spécialiste. Il est en général déconseillé aux mères sous traitements antiépileptiques, cependant cela reste possible avec certains en prenant soin de faire téter le bébé avant la prise de médicaments (dans le but de limiter la quantité de principe actif passant dans le lait).

II. Les troubles bipolaires

Le trouble bipolaire est une pathologie psychiatrique chronique, caractérisé par un trouble récurrent de l'humeur, alternant des phases d'expansion de l'humeur avec une augmentation de l'énergie et des activités (manie ou hypomanie), et des baisses de l'humeur (dépression), avec des intervalles libres plus ou moins longs.^[40]



Dénoté par le passé psychose maniaco-dépressive, le trouble bipolaire recouvre une définition plus large de troubles de l'humeur, qui sont parfois accompagnés ou non par des symptômes psychotiques.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS), placent les troubles bipolaires au 6^{ème} rang mondial des handicaps. Les malades présentent une espérance de vie réduite de 10 ans en moyenne par rapport à la population générale. Les épisodes dépressifs peuvent fréquemment déboucher sur des tentatives de suicide : 20% des patients bipolaires non traités décèdent par suicide.^[41]

Classification des troubles bipolaires^{[40] [41] [42]}

Selon le DSM 5, les troubles bipolaires sont catégorisés en trouble bipolaire de type I, trouble bipolaire de type II et trouble bipolaire non spécifié.

- Les troubles bipolaires de type I sont caractérisés par la présence d'au moins un épisode maniaque ou mixte.
 - Les troubles bipolaires de type II sont caractérisés par la survenue d'un ou de plusieurs épisodes dépressifs majeurs et d'au moins un épisode d'hypomanie.
- Ils peuvent être accompagnés ou non par des symptômes psychotiques.

De façon générale, les troubles bipolaires apparaissent majoritairement entre 15 et 25 ans et persistent toute la vie, c'est une pathologie qui sera récurrente dans plus de 90% des cas. La durée des épisodes peut varier, de quelques jours à quelques semaines ou mois.

Connaître l'intensité et la durée de ces épisodes aigus, et identifier les symptômes qui accompagnent la maladie est essentiel pour déterminer la forme de bipolarité dont souffre le patient.

Généralement pour les troubles bipolaires type I ou II, la première récurrence survient le plus souvent au cours des deux premières années suivant l'épisode initial. Les récurrences des troubles sont majoritairement dépressives (70 % des cas), avec un ratio de 2,5 épisodes dépressifs pour un épisode maniaque, hypomaniaque ou mixte. La durée moyenne d'un épisode varie entre 4 et 13 mois, avec des épisodes maniaques généralement plus courts que les épisodes dépressifs. Le cycle des rémissions et des rechutes varie selon les cas, mais les périodes de rémissions tendent à devenir de plus en plus courtes lorsque les troubles ne sont pas traités.

Or, il peut s'écouler de 8 à 10 ans entre le premier épisode thymique majeur (dépressif, hypomaniaque, maniaque ou mixte) et le diagnostic correct de troubles bipolaires, associé à la prescription d'un régulateur de l'humeur. Ce décalage s'explique par la méconnaissance de la maladie de la part des médecins, qui associent souvent les symptômes de la bipolarité à ceux de la dépression. Si bien qu'actuellement, 40 % des dépressifs pourraient en réalité souffrir de bipolarité sans être diagnostiqués.

Pris en charge trop tardivement, ce trouble qui entraîne pour le patient une vulnérabilité chronique en raison des oscillations de l'humeur plus ou moins permanentes, aura des répercussions sociales, familiales et professionnelles sévères, il nécessite une prise en charge à vie.

Etiologie ^[41]

Les troubles bipolaires peuvent survenir chez n'importe quel individu, ce sont des maladies psychiatriques à hérédité complexe, c'est-à-dire qu'ils mêlent facteurs génétiques et facteurs environnementaux.

La vulnérabilité génétique est forte chez les patients concernés, comme l'ont démontré les études menées. Ainsi, le risque de développer des troubles bipolaires s'élève à 10 % environ pour un enfant dont l'un des parents souffre de la maladie. Si les deux parents sont touchés, ce risque se hisse à 30 %.

Si la génétique pèse pour 60 % dans l'origine des troubles, ceux-ci ne se déclenchent qu'en interaction avec un ou plusieurs facteurs environnementaux.

Le stress est ainsi un des facteurs environnementaux capable de révéler cette vulnérabilité génétique. Des facteurs très précoces tels qu'une naissance prématurée ou un accouchement difficile peuvent impacter le neuro-développement du bébé et contribuent à cette vulnérabilité. Plus tard, des stress liés à des violences physiques, émotionnelles ou sexuelles suscitent des effets similaires. Ainsi, des traumatismes tels que des abus dans l'enfance, le décès d'un proche, la perte d'un emploi ou un examen sont susceptibles de favoriser la survenue des troubles bipolaires. Sans oublier les drogues et excitants comme le cannabis ou l'alcool qui opèrent comme des catalyseurs de la maladie.

Certains facteurs d'ordre biologique jouent également un rôle dans la maladie. Des troubles du sommeil (insomnies, hypersomnies) peuvent créer un déséquilibre des rythmes circadiens. Non seulement ces altérations sont amplifiées lors des épisodes aigus mais elles prédisent les rechutes des patients. Les personnes atteintes de troubles bipolaires présentent aussi une plus grande vulnérabilité à l'effet des saisons. Ainsi, en hiver, les risques de développer une dépression sont accrus. De façon plus générale, toute source de perturbation des rythmes comme le travail de nuit, un voyage avec décalage horaire, un accouchement ou un syndrome de post-partum peuvent influencer le cours de la maladie maniaque-dépressive.

Par ailleurs, de récents travaux ont révélé que les patients bipolaires présentaient des taux élevés de certains marqueurs immunitaires et/ou inflammatoires. Ce processus inflammatoire peut s'expliquer par des infections contractées particulièrement tôt dans la vie, pendant la grossesse ou en période périnatale. En cause notamment certaines infections virales comme l'herpès, ou parasitaires comme la toxoplasmose.

Tous ces facteurs d'ordre génétique, biologique, psychologique ou environnemental sont impliqués de façon variable selon l'histoire personnelle de chaque individu, faisant du développement de la maladie et de la prise en charge qui en résulte des cas uniques.

Complications et évolutions

La bipolarité peut concerner affecter différents domaines de la vie quotidienne, comme les facultés cognitives (mémoire, attention, fonctions exécutives), le sommeil, fatigue excessive. Elle se caractérise également par l'impossibilité de pouvoir gérer ses émotions, et cette hyperréactivité émotionnelle s'incarne dans des comportements irritables, colériques.^[41]

Un ensemble de comorbidités et de complications évolutives contribuent ensuite à une diminution importante de l'espérance de vie et de la qualité de vie des patients bipolaires. Certaines complications seront intrinsèques, c'est à dire liées à l'évolution de la maladie elle-même :

- Des récurrences ou rechutes, la rechute est une résurgence des symptômes initiaux pendant la période de rémission; la récurrence survient après la guérison. 2/3 à 3/4 des patients rechutent après un épisode, et 50 % de ces rechutes ou récurrences se produisent dans l'année qui suit la sortie de l'hôpital.
- Une chronicisation de la pathologie, les taux de chronicisation varient entre 5 et 25 % suivant la définition de la chronicité : définition « dure » avec persistance de l'ensemble de la symptomatologie (5 %) ou définition plus large, à savoir persistance d'une symptomatologie discrète avec difficultés d'adaptation (25 %).
- Des cycles rapides, qui se définissent par un nombre d'épisodes supérieur ou égal à 4/an, un virage franc d'un pôle thymique à un autre, une durée totale des épisodes supérieure ou égale à 8 semaines par an et une sévérité de l'épisode (soit dépressif, soit maniaque)
- Des conséquences au niveau de la personnalité : à court terme (1 an) est souvent observé un mauvais ajustement interpersonnel, avec en particulier des difficultés conjugales, nécessitant parfois la poursuite d'antidépresseurs après un épisode dépressif, et surtout une mise en place d'une psychothérapie. Sur du long terme (± 2 ans), sont retrouvés d'autres signes

névrotiques, comme une perte de confiance en soi, une dépendance interpersonnelle et un sentiment d'insécurité.^[43]

Certaines complications sont extrinsèques :

- En premier lieu le risque de suicide, le trouble bipolaire est la pathologie psychiatrique associée au plus fort risque de décès par suicide.
- Les complications psychosociales, qui sont sévères, durables et fréquentes, 1/3 des patients bipolaires présentent une détérioration sociale marquée à 3 ans ; 30 à 40 % ont une pension d'invalidité à 10 ans, tous les domaines de la vie étant touchés (professionnel, financier, amical, conjugal).^[43]

On sait également que les troubles bipolaires peuvent lieu à des troubles anxieux, comme notamment un Trouble Panique (prévalence sur la vie entière est, dans la plupart des travaux, d'au moins 20 %, alors qu'elle est moitié moindre (10 %) chez les patients unipolaires) ou encore un Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC). Les troubles de l'humeur, les troubles anxieux et l'abus de substances sont très largement comorbides les uns des autres ^[44]

Par ailleurs, les troubles bipolaires s'accompagnent d'une forte comorbidité, avec un certain nombre d'affections somatiques, comme le diabète, les maladies cardio-vasculaires, le surpoids, voire l'obésité, les dysthyroïdies, le syndrome d'apnée du sommeil, les pathologies neurologiques (AVC, Alzheimer, Parkinson) ou encore la maladie migraineuse. ^{[41] [44]}

Il existe aussi des comorbidités addictives, la consommation et l'abus de substances, au cours de la maladie bipolaire est sans doute l'une des comorbidités les plus préoccupantes, en particulier pour ce qui est de l'alcool-dépendance. Les conduites à risque (sexualité, addictions, dépenses) sont fréquentes et associées au handicap. ^[41]

Les troubles bipolaires peuvent également être associés à une mauvaise hygiène de vie avec des troubles des conduites alimentaires, anorexie mentale, boulimie essentiellement, mais aussi les compulsions alimentaires du trouble frénésie alimentaire (ou « Binge Eating Disorder » : BED).^[44]

Épidémiologie ^[42]

La prévalence mondiale des troubles bipolaire (tous types confondus) est de 2,4 %, avec des chiffres de prévalence similaires aux États-Unis, en Europe et en Asie. En France elle est estimée autour de 1 % à 2,5 % (type I 0,6% ; type II 0,4% ; non spécifié 1,4%) mais est très certainement largement sous-évaluée.

Le trouble bipolaire concerne aussi bien les hommes que les femmes, quels que soient leur classe sociale et leur lieu de résidence.

Il apparaît chez l'adulte jeune avec un âge de début entre 17 et 40 ans. Pour le dépistage, la population considérée comme étant à risque est donc de 15 à 25 ans.

Traitements thymorégulateurs ^{[16] [24] [42] [45]}

Objectifs initiaux :

Lors des troubles aigus, les objectifs sont de réduire la sévérité des symptômes, les troubles psycho-comportementaux, le risque suicidaire, et de protéger le patient, ses proches et ses biens.

Objectifs à long terme :

- Stabiliser l'humeur.
- Prévenir les rechutes.
- Dépister et traiter les comorbidités psychiatriques et médicales.
- Aider le patient à prendre conscience de sa pathologie et à accepter son traitement.
- Préserver les capacités d'adaptation pour contribuer à l'autonomie et à la qualité de vie du patient, préserver au maximum le niveau de fonctionnement social et professionnel, et la vie affective et relationnelle.
- Prendre en compte le mode de fonctionnement psychique et une dimension plus subjective (affectivité, représentations).

L'arsenal thérapeutique médicamenteux se compose du Sel de Lithium en première intention ainsi que d'anticonvulsivants. Les antiépileptiques utilisés comme normothymiques sont le Valpromide/Divalproate, la Lamotrigine (en prévention des épisodes dépressifs) et la carbamazépine (2^{ème} voire 3^{ème} intention dans le traitement de l'épisode maniaque et la prévention des rechutes thymiques). On compte également la gabapentine, l'oxcarbazépine et le topiramate, mais tous trois n'ont pas l'AMM en France.

Les antipsychotiques atypiques sont également utilisés :

- la Risperidone, l'Aripiprazole, l'Olanzapine, (tous trois détiennent l'AMM dans le traitement des épisodes maniaques ou mixtes, ainsi que dans la prévention des récurrences maniaques chez les patients ayant répondu à ces médicaments lors d'un épisode maniaque antérieur)
- La Quétiapine, (AMM dans la dépression bipolaire, l'état maniaque ou mixte et dans la prévention des récurrences. Selon la HAS, la quétiapine en monothérapie représente une alternative supplémentaire de traitement en aigu des épisodes maniaques, un des traitements de 1^{ère} ligne des épisodes dépressifs dans les troubles bipolaires. En revanche, elle n'a pas de place dans la prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire)
- la Clozapine (hors AMM)

Les antipsychotiques sont parfois utilisés mais hors AMM.

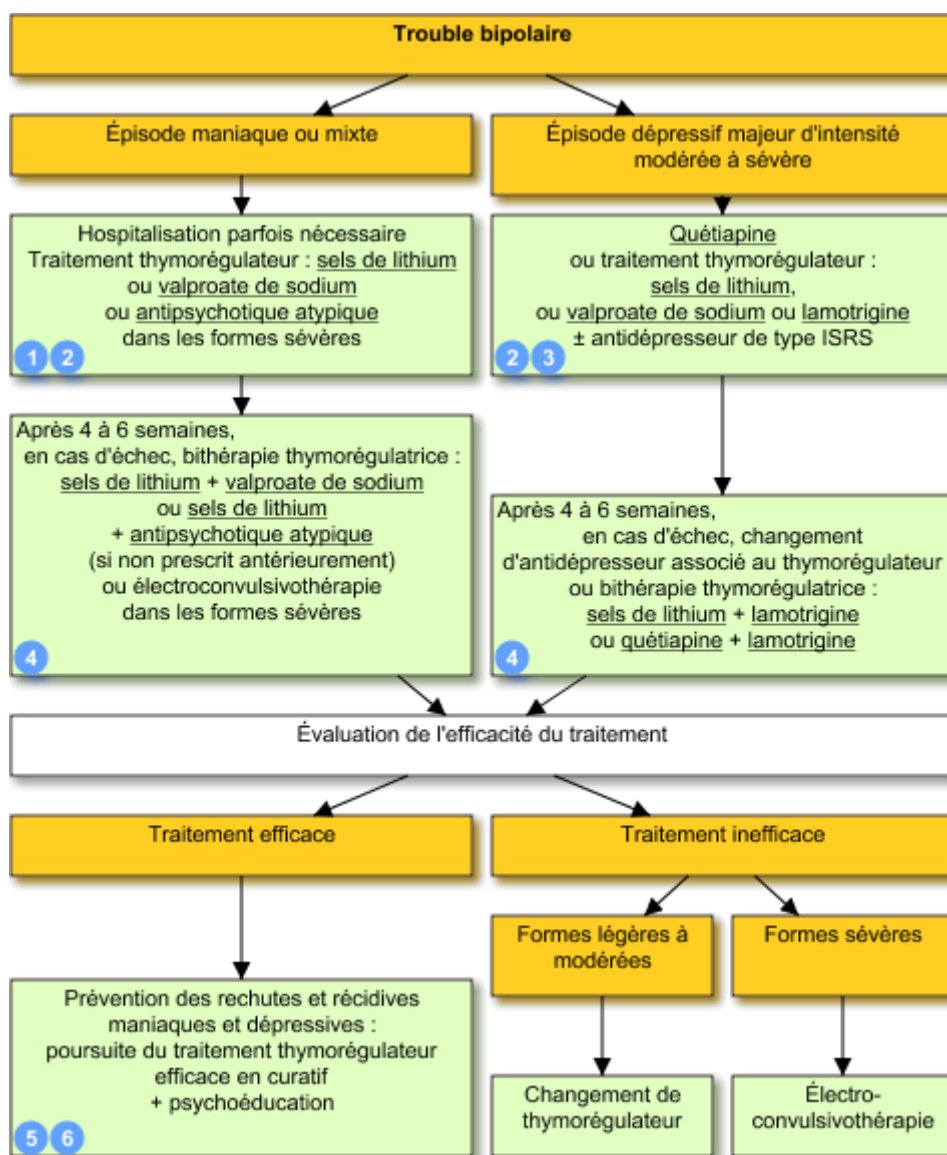
L'utilisation des antidépresseurs est assez controversée, ils sont utilisés hors AMM et sont à utiliser avec précaution et sous étroite surveillance, en raison du risque accru de comportement suicidaire et en raison du risque de virage maniaque

Le lithium étant inefficace ou mal toléré chez certains patients souffrant de troubles de l'humeur, le valproate de sodium est donc une alternative importante aux traitements des épisodes maniaques. Longtemps prescrites hors AMM en psychiatrie, les spécialités à base de valproate, Dépakote® en 1977, puis Dépakote® en 1985, sont commercialisées pour l'indication suivante : « Traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication au lithium. La poursuite du traitement après l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au divalproate/valpromide lors de l'épisode aigu ».^[46]

La HAS, elle, les recommande en cas d'intolérance au lithium, dans le traitement des épisodes sévères maniaques ou mixtes.

En pratique, le divalproate peut aussi être prescrit au long terme, en prophylaxie, au même titre que le lithium avec lequel il peut d'ailleurs être associé.

Voici l'arbre décisionnel de thérapeutiques selon les différents types de troubles bipolaires d'après les recommandations du Vidal® qui s'appuie sur les données de la HAS :



1 Hospitalisation

- L'accès maniaque est une urgence thérapeutique qui peut nécessiter une hospitalisation, en particulier en cas de non-compliance au traitement, parfois sous contrainte.
- Une protection des biens peut être envisagée : sauvegarde de justice en cas d'épisode maniaque aigu et, dans certaines situations, demande de curatelle.

2 Traitement thymorégulateur (ou régulateur de l'humeur)

- Il traite l'épisode aigu (maniaque et/ou dépressif) et prévient les récurrences.
- Thymorégulateurs de 1^{re} intention : sels de lithium, valproate de sodium, et certains antipsychotiques atypiques (aripiprazole, olanzapine, quétiapine, rispéridone).
- Traitements de 2^e intention : associations lithium ou valproate de sodium + antipsychotiques atypiques. Formes sévères : électroconvulsivothérapie à discuter.

3 Traitement de l'épisode dépressif

- Le seul médicament ayant une AMM dans le cadre de la dépression bipolaire est la quétiapine.
- La prescription d'un antidépresseur en monothérapie est contre-indiquée du fait du risque de virage maniaque et du risque d'augmentation du risque suicidaire lors des états mixtes. **Grade A** Elle se discute en 2^e intention dans les dépressions bipolaires (à l'exclusion des épisodes mixtes), en association systématique avec un thymorégulateur **Grade A** en proscrivant les tricycliques (risque augmenté de virage maniaque par rapport aux sérotoninergiques). Le rapport bénéfice/risque des antidépresseurs dans la dépression bipolaire est aujourd'hui remis en cause. **Grade A**

4 Bithérapies thymorégulatrices

Le plus souvent lithium + anticonvulsivant (valproate de sodium dans les formes à polarité maniaque, lamotrigine dans les formes à polarité dépressive), ou lithium (ou anticonvulsivant) + antipsychotique atypique (quétiapine lors d'une dépression bipolaire ou d'une manie, olanzapine, rispéridone ou aripiprazole lors d'un épisode maniaque ou mixte).

5 Durée du traitement

Le traitement est en principe prescrit à vie.

6 Psychoéducation

Elle repose sur des groupes d'apprentissages dédiés au patient et à sa famille (reconnaissance des symptômes annonciateurs des épisodes, règles hygiéno-diététiques, optimisation de l'observance).

Figure n°12 : Arbre décisionnel de thérapeutique pour les troubles bipolaires selon le Vidal Recos® [47]

Comme nous pouvons le voir dans cet arbre décisionnel, l'acide valproïque et ses dérivés se situent dans les premières lignes de traitements des troubles bipolaires, tant pour les épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs. L'acide valproïque est également conseillé en bithérapie lors d'échecs des premières lignes thérapeutiques.

Il est donc là encore compliqué de procéder à une éviction pure et simple du valproate chez la femme en âge de procréer atteinte de troubles bipolaires.

Cependant l'acide valproïque étant considéré comme le plus tératogène des anticonvulsivants et des thymorégulateurs, la HAS, en 2009, dans le guide précité, alerte explicitement les prescripteurs et renvoie sur le site du centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) et sur le site de l'AFSSAPS (l'ANSM depuis 2012). Nous verrons plus bas les possibles substitutions au valproate.

Troubles bipolaires et grossesse [48] [49] [50]

Cette pathologie chronique peut avoir un effet très significatif sur la patiente durant la grossesse et le post-partum, de même que sur son bébé et son entourage immédiat.

Un arrêt brutal ou un changement de traitement chez un patient atteint de troubles bipolaires peut entraîner une rechute brutale. C'est pourquoi il est fortement recommandé de bien évaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite ou de l'arrêt des traitements lors d'une grossesse.

Sur le plan pharmaco-thérapeutique, le trouble bipolaire pose de nombreux défis aux cliniciens puisque la plupart des thymorégulateurs comportent des risques tératogènes.

De plus, la stabilisation des patientes requiert souvent l'utilisation d'une polythérapie, ce qui va multiplier le nombre de médicaments à prendre en considération pour le professionnel de santé, et complexifier les choix de traitement pour une patiente enceinte.

Pour toutes les patientes en âge de procréer, il est donc fortement recommandé de prendre une contraception efficace. Sachant que certains antiépileptiques diminuant l'efficacité de la contraception (vus précédemment) sont également utilisés comme thymorégulateur, ce facteur doit donc être pris en compte lors de la mise en place des thérapeutiques.

Les patientes doivent être tenues au courant du déroulement de leur maladie, comprendre les risques qui en découlent. Elles doivent être encouragées à discuter de la planification d'une grossesse éventuelle avec leur médecin mais également sur la nécessité de planifier la gestion des médicaments durant la grossesse et la période post-partum.

Le Post-partum est une période de vulnérabilité pour les patientes atteintes d'un trouble bipolaire pouvant présenter un virage dépressif. La dépression bipolaire du post-partum est un risque significatif et se manifeste avec des degrés de gravité variables, allant de la dépression majeure à la dépression psychotique.

Les patients peuvent également présenter une psychose du post-partum, jusqu'à 25 % à 50 % des patientes bipolaires non traitées et apparaît durant les tout premiers jours du post-partum. Elle peut prendre plusieurs formes : conduites désorganisées, troubles perceptuels, propos délirants, irritabilité, confusion ... Et nécessite une vigilance toute particulière à l'hôpital et durant les premières semaines du retour à domicile. C'est une urgence psychiatrique qui met à risque la santé de la mère et celle du bébé puisqu'il est associé à un risque significatif de suicide et d'infanticide. L'utilisation de lithium avant la naissance réduit de deux à cinq fois le risque de psychose post-partum. ^[48]

Si le traitement a été interrompu pendant la grossesse, le risque de récurrence très élevé justifie dans plusieurs cas la réintroduction d'un stabilisateur de l'humeur durant les semaines qui précèdent l'accouchement ou en période de post-partum immédiat. C'est le lithium qui constitue actuellement le médicament de premier recours en post-partum, mais d'autres médicaments, comme l'olanzapine, récemment étudiée pour cette indication, pourront parfois être pris en considération. ^[51] (Attention l'olanzapine a été retrouvée dans le lait maternel. L'exposition des nouveau-nés (en mg/kg) a été estimée à environ 1,8 % de la dose d'olanzapine reçue par la mère (en mg/kg).)

Le traitement des psychoses et épisodes dépressifs bipolaires en post-partum tiendra compte du risque de passage dans le lait des médicaments si la patiente souhaite allaiter.

Selon l'HAS les patientes qui souhaitent allaiter et qui prennent un traitement psychotrope doivent recevoir une information sur les bénéfices et les risques de l'allaitement. Cette information doit inclure les signes d'une intoxication de l'enfant par le médicament.

Les psychotropes étant contre-indiqués lors de l'allaitement, il est déconseillé de le proposer. Chez une patiente souhaitant malgré tout allaiter son enfant, l'état clinique de l'enfant, la numération de formule sanguine (NFS), les dosages plasmatiques de psychotropes doivent être surveillés attentivement. La recherche d'une hypotonie, d'une léthargie, d'une cyanose doit être effectuée régulièrement. Une surveillance biologique attentive doit être réalisée : enzymes hépatiques, NFS, incluant le dosage des plaquettes.

Chez les patientes traitées par un thymorégulateur cliniquement stables et qui consentent à un suivi du nourrisson, l'allaitement peut être donc quand même être envisagé.

Les recommandations sont toujours modulées en fonction de l'état de santé de l'enfant, du thymorégulateur et des doses utilisées, ainsi que des médicaments concomitants qui pourraient avoir des effets indésirables additifs pour le nourrisson.

La préservation du sommeil doit aussi être prise en compte dans l'allaitement et le choix des thérapeutiques, puisqu'une perturbation du sommeil peut précipiter une décompensation: dans certains cas, l'allaitement mixte pourrait être un compromis acceptable.

Problématique de la grossesse pour ces deux pathologies ^[2]

Les risques tératogènes, de retard neuro-développemental et de troubles du spectre de l'autisme mis en lumière depuis quelques années en France questionnent sur l'utilisation du valproate de sodium chez les femmes en âge de procréer. Nous avons vu cependant que les maladies chroniques traitées par ce médicament présentent également des risques graves tant pour la mère que pour le fœtus. L'éviction systématique du valproate de sodium n'est donc pas une solution.

Les stratégies thérapeutiques doivent s'appuyer sur des traitements alternatifs et sur une analyse des bénéfices et des risques associés aux traitements, parmi lesquels les risques tératogènes.

Etant donné la gravité de ces risques pour l'enfant à naître, il convient que la patiente soit dument informée des conséquences d'une grossesse avec maintien du traitement. Une des voies importantes de l'information est la notice, qui est soumise par le laboratoire pharmaceutique à l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Le vecteur privilégié de l'information demeure le prescripteur lui-même, auquel est destiné un autre document, le résumé des caractéristiques du produit (RCP), retrouvé dans les monographies du Vidal. L'information du RCP et de la notice doit donc être actualisée régulièrement pour refléter l'état des données scientifiques.

La prise en charge de la patiente doit donc être réalisée conjointement par une équipe spécialisée pluridisciplinaire, avec des contacts fréquents instaurés entre le psychiatre et le centre périnatal, en raison du risque élevé de rechute durant la grossesse et en postnatal. Le

suivi doit être renforcé, des examens supplémentaires sont nécessaires selon les traitements utilisés et la période d'exposition.

Le pharmacien peut apporter son expertise à l'équipe traitante et à la patiente, en les informant des données probantes sur l'innocuité des thymorégulateurs durant la grossesse et l'allaitement, en les guidant dans l'optimisation du traitement (régime posologique, protocole de sevrage, s'il y a lieu, etc.) et l'interprétation des dosages sanguins, et en faisant le suivi conjoint de l'observance et de la tolérance au traitement.

III. Prescriptions hors AMM ^[2]

Le valproate de sodium est également prescrit hors AMM pour prévenir les crises de migraines, pour traiter des névralgies, des douleurs cancéreuses...

Le code de la santé publique confère à cette pratique une base légale tout en encadrant les contours dans un souci de protection des patients (cf. l'article L. 5121-12-1 du code de la santé publique). Une prescription hors AMM est autorisée si :

- il n'existe pas d'alternative médicamenteuse bénéficiant d'une AMM ou d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ;
- il existe toutefois une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) établie par l'ANSM.

Dans la négative, le prescripteur doit justifier que :

- le traitement est reconnu comme efficace et non dangereux par la communauté médicale et la littérature scientifique,
- son indication est « indispensable » au regard de l'état du patient, de sa demande et des connaissances scientifiques du moment ;

Le prescripteur informe le patient de l'absence d'AMM pour cette prescription, de l'absence d'alternatives thérapeutiques, des bénéfices attendus et des risques ou contraintes du médicament, mais aussi des conditions de prise en charge par l'assurance maladie. L'ordonnance comporte la mention spécifique : « Prescription hors autorisation de mise sur le marché » ou, le cas échéant, « Prescription sous recommandation temporaire d'utilisation ». La prescription est inscrite et motivée dans le dossier médical du patient.

PARTIE 2 : EFFET TERATOGENE ET TROUBLES NEURO-DEVELOPPEMENTAUX, MESURES DE MINIMISATION DU RISQUE

A. Effet tératogène, retard du développement de l'enfant, trouble du spectre de l'autisme

1. Tératogénicité : définition et principes de base

Définition tératogène : ^[52] ^[53]

Le terme « tératogène » provient du grec teras (monstre) et genesis (formation), ainsi une substance tératogène provoque des « monstruosités » chez l'enfant d'une mère pendant la grossesse. C'est un agent physique ou chimique ayant la propriété de provoquer des malformations et/ou des troubles du développement dans la descendance d'organismes vivants. La tératologie étudie l'ensemble des anomalies du développement, des pathologies morphologiques ou fonctionnelles.

Il est intéressant de bien différencier les termes suivants :

- Effets tératogènes (malformatifs) : malformations chez l'embryon lors de son développement in-utero liés aux expositions en début de grossesse (la période pendant laquelle le risque est maximal correspond au premier trimestre de la grossesse).
- Effets foeto-toxiques : se traduisant par un retentissement foetal ou néonatal à type d'atteinte de la croissance, ou de la maturation histologique ou la fonction des organes en place (la période pendant laquelle le risque est maximal débute au deuxième trimestre de la grossesse).
- Effets néonataux : liés le plus souvent à des expositions survenues en fin de grossesse ou pendant l'accouchement.

Embryologie et périodes à risque : ^[53] ^[54] ^[55] ^[56]

La conception humaine subit 3 périodes majeures de développement :

La **période pré-organogénétique** qui se déroule au cours des 2 premières semaines après la fécondation. Elle compte une première phase pré-implantatoire (J1-J12), où se produisent la segmentation et fécondation de l'ovule, suivies de mitoses successives. La formation de l'œuf passe par le stade de la morula, puis du blastocyste. Pendant ce temps, il y a migration vers la cavité utérine, puis nidation dans l'endomètre. A la fin de la 2ème semaine, le disque embryonnaire est constitué de 2 feuillets et les annexes embryonnaires se mettent en place.

Le retentissement des agents exogènes sur l'embryon à cette période est faible, il n'est généralement pas sensible aux tératogènes. A ce moment là, la protection est relative : en cas

d'exposition à un toxique il y a soit réparation complète, soit lyse de l'œuf. Si les dommages causés par un tératogène sont très graves, la grossesse peut se terminer par un avortement spontané ou une mort fœtale.

L'**embryogenèse** est une phase active qui s'étend de la 3^{ème} à la 8^{ème} semaine après la fécondation. Cette phase de différenciation voit les annexes embryonnaires (le placenta, la cavité amniotique) se développer. Tous les organes se mettent en place selon une chronologie très précise, c'est l'organogenèse ou morphogenèse. C'est le stade où la grossesse est la plus sensible pour des embryopathies majeures, avec un risque d'agénésie, de duplication, de migration erratique, défaut de fusion, etc.

Cette période est également critique pour les anomalies de fermeture du tube neural (AFTN), qui sont des malformations secondaires à des anomalies de l'induction et de la fermeture de la plaque neurale. La prévalence de ces malformations est estimée à 0.5-1/1000 grossesses. Les AFTN regroupent un spectre vaste de malformations, pouvant toucher le pôle céphalique (exencéphalie, anencéphalie, méningo-encéphalocèle, méningocèle) et le rachis (spina bifida). Elles sont responsables de handicaps souvent lourds et très variés.

C'est donc durant cette phase que l'embryon est le plus vulnérable, avec un risque d'atteinte morphologique maximal.

La **période fœtale** est une phase de croissance qui commence à la fin du 2^{ème} mois (= début de la 9^{ème} semaine de grossesse) et se poursuit jusqu'au terme. Les différents organes acquièrent une maturité fonctionnelle et histologique. Durant tout ce 1^{er} trimestre, c'est la période du « tout ou rien ».

Les risques du 2^{ème} trimestre (commençant à partir de la 14^{ème} semaine de grossesse) sont différents, la morphogenèse achevée, il n'y a plus de risque d'atteinte morphologique pour une grande partie des organes.

Un médicament (ou tout autre agent exogène) ne peut plus interférer avec la mise en place d'un organe si celle-ci a déjà eu lieu. Par exemple, un médicament responsable AFTN sera sans conséquence, de ce point de vue, s'il est administré après la fermeture du tube neural (29^{ème} jour post-conceptionnel). De même, le risque d'AFTN ne sera pas augmenté par rapport à celui de la population générale si l'exposition au médicament, en tenant compte de sa demi-vie d'élimination, a été arrêtée avant le début de l'organogenèse du système nerveux central (15^{ème} jour post- conceptionnel).

Il est toutefois possible d'observer, au cours du 2^{ème} trimestre, un risque d'atteinte de la croissance fœtale, avec un risque d'ischémie, trouble de la maturation histologique, des anomalies fonctionnelles temporaires ou définitives, voire une cancérogénèse à distance.

Cependant, les dents, certains organes, comme les organes génitaux externes, et le cerveau restent très actifs au-delà de cette période et peuvent donc encore être affectés par des substances tératogènes. Les médicaments antiépileptiques et psychotropes, peuvent par conséquent, causer des dommages cérébraux même si le fœtus est exposé au-delà du premier trimestre de la grossesse.

De manière générale, les médicaments exercent leur action tant sur la mère que sur le fœtus. Une toxicité maternelle à la période fœtale peut provoquer un retard de croissance, comme des troubles métaboliques, ou des troubles de l'irrigation placentaire pouvant entraîner un risque aigu pour le développement du système nerveux central ; certains parlent alors de tératologie comportementale.

Durant le 3^e trimestre (27^{ème} semaine de grossesse) peuvent survenir des problèmes d'adaptation à la naissance, complications néonatales cardiovasculaires, respiratoires, métaboliques, hépatiques, rénales, etc. Il existe également un risque de perturbation de l'homéostasie du système nerveux central, avec un possible syndrome de sevrage (opioïdes, médicaments psychotropes, etc.).

Puis viennent les risques de l'accouchement qui sont de l'ordre des complications obstétricales.

Période néo-natale : le jour de l'accouchement et les jours suivants, des effets liés à une imprégnation de l'enfant par une molécule dans le cas de traitements maternels prolongés peuvent apparaître. Ainsi, un syndrome de sevrage brutal peut être observé chez le nouveau-né, la demi-vie d'élimination d'un nourrisson est 2 à 4 fois plus longue (voire plus chez le prématuré) que chez l'adulte, le foie et les reins du nouveau-né étant immatures.

La figure suivante résume en fonction des différents stades du développement humain, de la phase de conception à la phase fœtale, en passant par la phase embryonnaire, les différentes périodes à risque de malformations, ou d'anomalies, selon le développement des différents organes.

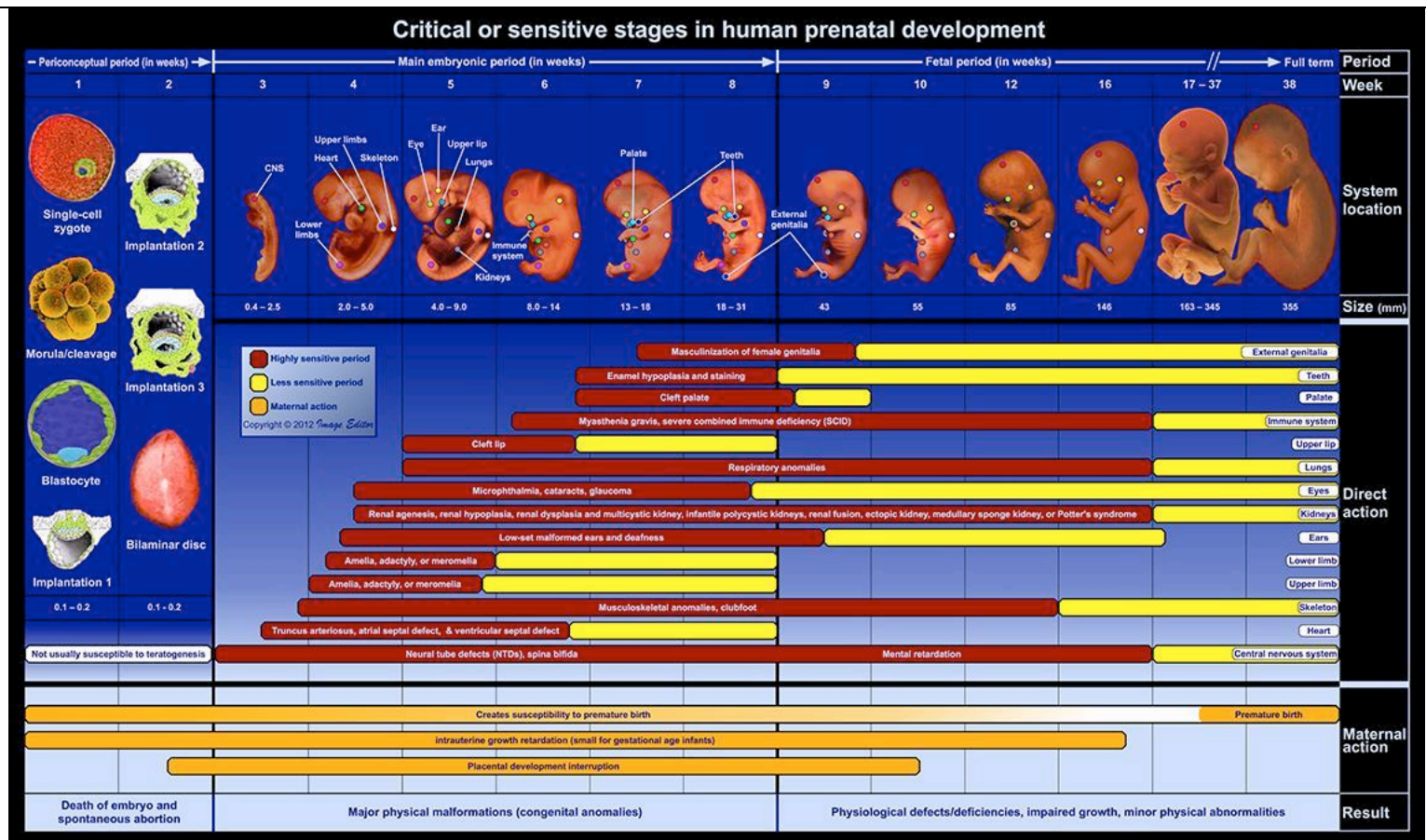


Figure n°13 : Les étapes du développement humain, de la conception à la naissance et les principales périodes à risque d'anomalies selon les différents organes ^[38]

On voit ainsi qu'à la différence de la plupart des autres organes, le système nerveux central est sensible aux tératogènes jusqu'à la fin de la grossesse (et même après la naissance) avec des anomalies morphologiques possibles jusqu'à 16 semaines puis des fœtopathies à type de retards neuro-développementaux. L'exposition à un tératogène tout au long de la grossesse est habituellement plus dangereuse que l'exposition pendant une période de temps limitée. Dans la plupart des cas, les dommages dépendent de la dose et interagissent avec le fond génétique embryonnaire et fœtal.

D'après de nombreuses études que nous détaillerons plus bas, on sait ainsi aujourd'hui que les enfants exposés in utero au valproate de sodium ont un risque significativement majoré de malformations congénitales et d'altération de leurs capacités cognitives et comportementales.

II. Les effets du valproate sur les enfants exposés in utero

1) Découverte de la tératogénicité du valproate ^[2]

Dans les débuts de la commercialisation des spécialités à base d'acide valproïque et dérivés, peu d'effets secondaires sont observés par rapports aux antiépileptiques de première génération. Le médicament Dépakine® a donc été prescrit, dès sa mise sur le marché, à des femmes enceintes. Trois types d'effets indésirables pour l'enfant ont été progressivement identifiés par la littérature scientifique :

- des malformations congénitales (documentées à partir de 1982) ;
- des troubles neuro-développementaux, caractérisés par une baisse de QI, (diminution estimée à environ dix points de QI dès l'âge d'un an, pour 40% des enfants exposés) ;
- des troubles du spectre autistique, cinq à six fois plus fréquents que dans la population générale.

Les autorités sanitaires ont tiré la sonnette d'alarme quant aux effets malformatifs du valproate assez tardivement, d'après l'enquête sur le sujet menée par l'IGAS en février 2016, alors que ce risque est connu depuis les années 80. D'après ce rapport, les alertes ont été, au plan français et au plan européen, motivé davantage par des signaux exogènes, notamment médiatiques, que par une prise en compte des données de pharmacovigilance et des publications scientifiques. L'analyse de la littérature montre que les premiers signaux de sécurité remontent à plus de 30 ans ; en effet une interrogation de la base de données «Medline», sur les mots clés «Grossesse» et «acide valproïque», montre 934 références et révèle une augmentation très significative des publications au début des années 80, et à partir de 2005 (entre 30 et 40 par an), avec un pic à 60 en 2013, probablement en lien avec la diffusion de nouvelles connaissances.

A l'heure actuelle, la quasi-totalité des grandes études de cohorte sur les risques de l'acide valproïque et ses dérivés pour la grossesse, portent sur des femmes souffrant d'épilepsies. Ainsi l'exposé qui va suivre présente surtout des études pour cette population.

Une grande étude de cohorte rétrospective menée en 1999 (l'étude SAMREN) ^[57], apporte la preuve d'une relation dose-effet tératogène significative pour le valproate. L'année suivante, l'étude MADRE ^[58] permet d'identifier et de quantifier les risques spécifiques de malformations congénitales associées aux principaux antiépileptiques. Il faudra, cependant, attendre la fin des années 2000 pour que les résultats des études prospectives permettent d'attribuer avec certitude au valproate des effets délétères sur le développement cognitif et comportemental des enfants exposés in utero .

En 2006, l'étude MEADOR permet ainsi de chiffrer la fréquence des effets indésirables graves sur le fœtus de chaque antiépileptique : 8,2% pour la carbamazépine, 1% pour la Lamotrigine, 10,7% pour la phénytoïne, et ... 20,3% pour le valproate ^[59].

Dernière observation en date : la relation, définitivement prouvée en 2013, entre l'exposition au valproate et une forme d'autisme. ^[60] ^[61]

Comme c'est souvent le cas en matière d'anomalie congénitale par exposition à un toxique, la compréhension de la physiopathologie de l'exposition in utero au valproate reste « incomplète ». Certaines observations suggérant un risque accru si un frère ou une sœur, non exposé, a développé un trouble neuro-développemental, la notion d'une susceptibilité génétique est évoquée. L'hypothèse d'un risque éventuel pour la descendance d'un père traité par valproate de sodium et dérivés est également soulevée.

Dans un premier temps nous développerons divers effets secondaires à l'exposition d'un fœtus à l'acide valproïque et ses dérivés, puis nous nous concentrerons sur les principales malformations, et pour finir nous aborderons les effets observés sur le neurodéveloppement de l'enfant.

2) Divers effets secondaires à l'exposition in utero à l'acide valproïque

- **Perte de grossesse, mort fœtale :**

Il n'existe peu ou pas de données sur les pertes de grossesse chez les patientes souffrant de troubles bipolaires traitée par valproate et dérivés, mais les études dans le cadre de l'épilepsie sont nombreuses et riches en informations.

Ainsi plusieurs études ont confirmé un taux de fausses couches plus élevé que la population normale chez les enfants de mères atteintes d'épilepsie. La cause est probablement multifactorielle, mais on sait que les traitements antiépileptiques sont la principale raison de l'augmentation du risque. L'estimation du taux d'avortements spontanés chez les femmes sous antiépileptiques est difficile, une grande partie des avortements spontanés sont associés à des anomalies chromosomiques, anomalies qui n'ont pas été étudiées chez les populations atteintes d'épilepsie. ^[62] ^[63]

Une étude menée en Inde en 2008 a comparé une population de femmes atteintes d'épilepsie et de femmes témoins de la population générale. Il a été observé que le taux d'avortement spontané est plus élevé chez les femmes atteintes d'épilepsie (4%) que chez les témoins (2%). Ce taux d'avortement observé dans l'étude, quoique non significatif (odds ratio [OR] 1,57; 95% CI 0,37-6,72), reste quand même plus important chez les femmes sous antiépileptiques que chez les femmes atteintes d'épilepsie mais non traitées. Le risque observé est plus important avec exposition au valproate (8%) qu'avec les autres antiépileptiques (1% avec phénobarbital, 6% avec lamotrigine). ^[64]

Ce résultat est conforté par une autre étude observationnelle prospective, menée sur les registres de l'EURAP (the European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy) par Tomson et al. en 2015. Cette étude apprécie à 8.1% le risque de mort fœtale associé à une grossesse sous acide valproïque. ^[65]

Les polythérapies et antécédents de mort fœtale in utero sont des facteurs aggravants. Dans ce travail, contrairement aux résultats précédents, le risque de mortalité fœtale liée au valproate est équivalent à celle liée aux autres antiépileptiques.

Une autre équipe importante dans le travail de recherche sur les effets tératogènes de l'acide valproïque et ses dérivés sont Meador et al. ; Une de leurs étude de 2006 évalue les risques de mort fœtale : le résultat est de 2 morts fœtales sur 69 dans le groupe exposé à l'acide valproïque. Le tableau ci-dessous expose ce résultat face à 3 autres antiépileptiques (carbamazépine CBZ, lamotrigine LAM, et phénytoïne DHY). Malgré le petit effectif le résultat est significatif pour ce risque. Pour l'acide valproïque (VPA), tous les risques étudiés sont dose dépendant. ^[59]

	CBZ	LAM	DHY	VPA
Total n	110	98	56	69
Morts fœtales	4 (3.6)	0 (0)	2 (3.6)	2 (2.9)
Malformations	5 (4.5)	1 (1.0)	4 (7.1)	12 (17.4)
Total	9 (8.2)	1 (1.0)	6 (10.7)	14 (20.3)

Tableau n°1 : Risque de morts fœtales et malformations Valeurs et (%) ^[59]

- **Croissance intra-utérine :** ^[39] ^[62]

Le retard de croissance intra-utérin est plus fréquent chez les nouveau-nés de femmes épileptiques, de même que la prématurité. En comparaison à des nouveau-nés non exposés aux antiépileptiques in utero, il est observé une proportion plus élevée de nouveau-nés présentant un petit tour de tête, parmi ceux exposés aux anticonvulsivants (polythérapies et monothérapies), dont le valproate.

Un plus grand risque de petit poids de naissance et une baisse du score d'APGAR (qui évalue la vitalité nouveau né et son adaptation à la vie extra-utérine), sont relevés. Une admission en unité néonatale augmentée est également notée d'après les études de Penell et al. (2012) et Artama et al. (2013). Ces données sont à prendre avec précaution, car si elles sont confirmées par certains auteurs, elles sont également contestées par d'autres...

- **Autres effets :** ^[39] ^[66]

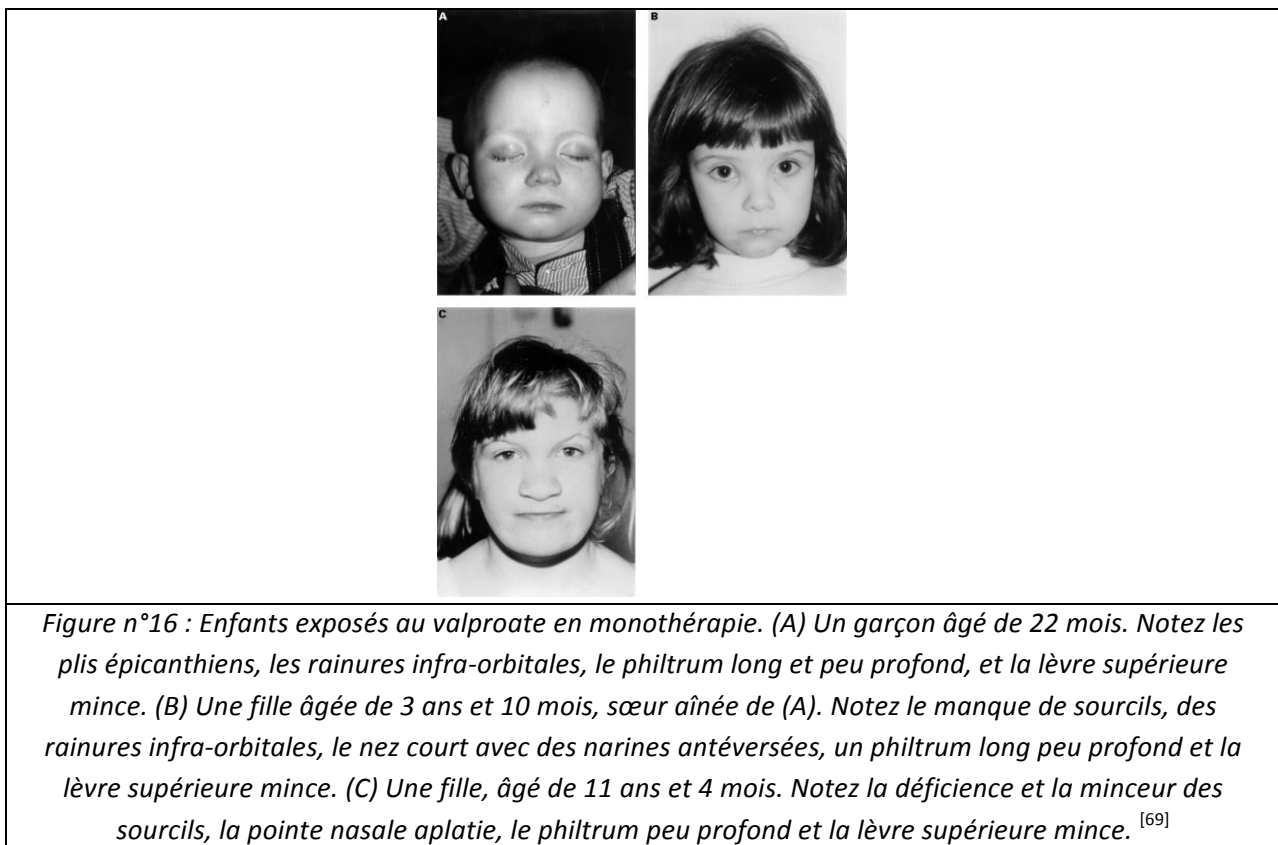
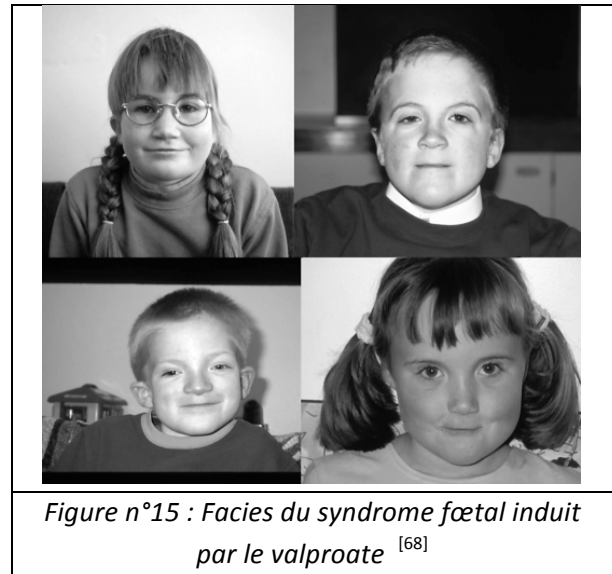
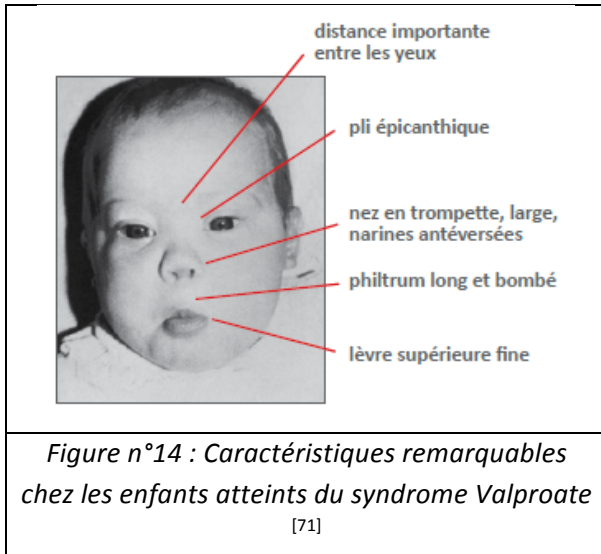
- Concernant le déroulement de la grossesse, d'après Mc Donald et al. on retrouve des complications obstétricales liées au valproate de sodium et dérivés, avec plus d'accouchement prématuré, de pré-éclampsie, d'hématome rétro-placentaire, d'hémorragies et de césarienne. Ces observations, bien que confirmées par Borthen et al., avec des données publiées très proches, sont discutées par certaines études qui ne trouvent pas de différences significatives. Ces informations sont donc elles aussi à prendre avec précaution
- Une carence en carnitine est suggérée sur des prises prolongées d'acide valproïque, mais une supplémentation n'a pas été proposée.

- L'acide valproïque a des conséquences métaboliques en période néonatale, il favorise la survenue d'hypoglycémie par deux mécanismes : diminution de la production endogène de glycogène et dysfonctionnement sur la voie de la glycolyse. Il a également été rapporté de rares cas d'hyperammoniémie néonatales chez des nouveau-nés de mère traités par fortes doses de valproate et sans autre étiologie retrouvée. ^[66]
- Un syndrome de sevrage a également été décrit à l'acide valproïque, avec irritabilité, hypertonie, agitation, crises convulsives, troubles alimentaires, hypoglycémie, vomissements, en corrélation avec les doses de valproate prises au 3^e trimestre. (Koch et al. 1996)
- Certaines maladies ou symptômes organiques évolutifs peuvent être liées à une exposition in utero à l'acide valproïque (liste non limitative) :
 - Hernies inguinales et ombilicales, trachéomalacie
 - Des troubles musculo-squelettiques (hyperlaxités, scolioses très fréquentes)
 - Des troubles sensoriels (ophtalmologiques et auditifs)
 - Des atteintes infectieuses ORL fréquentes dans la petite enfance ^[66]
- **Syndromes fœtaux induits par les anticonvulsivants :** ^{[67] [68] [69] [70]}

De nombreux chercheurs ont décrit une association entre l'exposition à certains médicaments antiépileptiques et des caractéristiques dysmorphiques de l'enfant, parfois en combinaison avec des malformations majeures et des problèmes d'apprentissage et de comportement. De tels syndromes ont été décrits pour la phénytoïne, la carbamazépine et le valproate. Ainsi, des traits distinctifs du visage chez l'enfant, causés par l'exposition au valproate, ont été suggérés pour être des marqueurs de la gravité du syndrome.

Un ensemble spécifique de caractéristiques dysmorphiques faciales liées aux effets de l'acide valproïque sur l'embryon et le fœtus en développement a été décrit pour la première fois en 1984. Ce syndrome a ensuite été corroboré par de nombreux auteurs décrivant d'autres enfants exposés in utero à l'acide valproïque et présentant des traits faciaux similaires.

Les principaux résultats cliniques comprennent un retard de croissance intra-utérin (IUGR), une lèvre supérieure longue et mince, un philtrum peu profond, des plis épicanthaux (plis recouvrant le coin interne de l'œil) et une hypoplasie (croissance insuffisante) de la face moyenne se manifestant par un pont nasal plat, un petit nez retourné et des angles retournés de la bouche.



Nous constatons donc un spectre reconnaissable d'anomalies chez certains nourrissons exposés à l'acide valproïque, avec des caractéristiques dysmorphiques faciales courantes et des anomalies squelettiques mineures. Celles-ci sont non-doses dépendantes, elles peuvent se produire à faible ou haute dose de valproate. [72]

Cependant, il existe également des anomalies dysmorphiques faciales décrites chez les enfants exposés in utero à d'autres antiépileptiques, comme la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, la triméthadione ou encore la primidone. Ces anomalies crânio-faciales mineures attribuées à ces différents antiépileptiques, peuvent se recouper avec celles observées après exposition au valproate in utero. Ainsi il semblerait que le syndrome du valproate foetal ne soit pas si distinct du syndrome du médicament antiépileptique...

Comme il est difficile de diagnostiquer un effet tératogène de l'acide valproïque uniquement à partir de l'apparence du visage, l'historique de l'exposition, les autres anomalies majeures et/ou le retard de développement sont indispensables dans le diagnostic.

3) Malformations

Dans la population générale, environ 2 à 3% des enfants naissent avec une malformation. Un produit tératogène augmente cette fréquence globale, ou seulement celle d'un type spécifique de malformations.^[2] Les malformations congénitales majeures sont généralement définies comme des anomalies structurelles, qui seront d'ordre chirurgicale, médicale, fonctionnelle ou cosmétique. A titre de comparaison pour l'exposé qui va suivre, cette figure nous montre la prévalence à la naissance pour différentes malformations dans la population générale.

Malformations majeures : 2 – 3 % (1 – 5 %)			
Cardiopathies	0.31 %	Hypospadias	0.08 %
Spina bifida	0.16 %	Anom. oeil	0.08 %
Anom. faciales	0.15 %	Anom. membres	0.08 %
Anencephalie	0.10 %	Anom. reins	0.06 %
Anom. oreilles	0.10 %	Anom. digestives	0.06 %

Figure n°17 : Risque malformatif dans la population générale pour toute grossesse^[38]

Comme précédemment, les principales études autour du risque du valproate pour la grossesse retrouvées dans la littérature scientifique ont été menées quasi exclusivement sur les femmes enceintes souffrant d'épilepsie. La partie qui va suivre expose donc les résultats d'études de cohorte basées sur cette pathologie et les traitements anticonvulsivants.

Nous savons déjà que les enfants exposés in utero aux antiépileptiques présentent de plus grands risques de présenter des telles malformations : il est en effet trois fois plus important que chez les enfants de mères en bonne santé.^[73]

Or les résultats de nombreuses cohortes récentes sur plusieurs milliers de patientes épileptiques nous apprennent la pathologie elle même n'a pas de rôle propre dans la survenue de malformations lors de la grossesse et que le risque malformatif est essentiellement lié au traitement. Ce risque est différent selon les antiépileptiques, et la polythérapie n'est pas en soi un facteur de risque important sauf si elle comporte de l'acide valproïque.^[74]

L'acide valproïque entraîne un syndrome polymalformatif dans 9 à 15 % des cas en moyenne. Ce risque est significativement élevé par rapport à tous les autres antiépileptiques ou thymorégulateurs, élevé également par rapport au risque chez des femmes épileptiques non traitées et à celui de la population générale. ^[75]

Près de 10 % des enfants nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse présentent des malformations, contre 2 % à 3 % des enfants dans la population générale, ce qui équivaut à une fréquence environ 4 à 5 fois supérieure à celle observée dans la population générale. ^[2]

Une synthèse sur l'exposition in utero à l'acide valproïque en France de l'ANSM ^[76] a identifié les malformations congénitales majeures en découlant. Cette synthèse s'inscrit dans un programme d'études pharmaco-épidémiologiques français, initié en 2015, conjointement par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) afin d'évaluer, à partir des données du Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) l'ampleur et les conséquences de l'exposition des femmes enceintes à des spécialités à base d'acide valproïque. Ces malformations ont été identifiées à partir de la liste du réseau européen de registres populationnels de surveillance des anomalies congénitales EUROCAT (European surveillance of congenital anomalies), en concertation avec le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT).

Au total, 26 malformations congénitales majeures de la liste EUROCAT identifiables à partir des informations disponibles dans le SNIIRAM ont été sélectionnées :

- **Anomalies du système nerveux central** : Anencéphalie, Spina bifida, Microcéphalie
- **Anomalies cardiovasculaires** : Communication inter-ventriculaire, Communication inter-auriculaire, Tétralogie de Fallot, Atrésie de l'artère pulmonaire, Hypoplasie du ventricule gauche, Hypoplasie du cœur droit, Maladie d'Ebstein, Transposition et malposition des gros vaisseaux, Coarctation de l'aorte
- **Anomalies oro-faciales** : Fentes labiales/labio-palatines, Fentes palatines
- **Anomalies du système digestif** : Hernie diaphragmatique, Atrésie de l'œsophage, Atrésie ano-rectale
- **Anomalies rénales** : Agénésie rénale bilatérale, Maladies kystiques du rein
- **Anomalies des organes génitaux externes** : Hypospadias, Epispadias
- **Anomalies de la paroi abdominale** : Laparoschisis, Omphalocèle
- **Anomalies des membres** : Pied-bot, Anomalies du rayon radial
- **Autres anomalies** : Craniosténose

Parmi ces malformations, certaines sont significativement plus représentées. Une étude combinant les résultats de 8 études de cohorte avec les données de l'EUROCAT, donne une idée de la fréquence de 14 malformations plus fréquemment représentées chez des enfants exposés in utero à l'acide valproïque au premier trimestre. ^[77]

Ainsi, comparativement au groupe témoin non traité, l'utilisation d'acide valproïque en monothérapie a été associée à des risques significativement accrus pour 6 des 14 malformations considérées, à savoir spina bifida, communication inter-auriculaire, fente palatine, hypospadias, polydactylie et craniosynostose (ou craniosténose).

Pour comparer l'effet tératogène de l'acide valproïque aux autres antiépileptiques, différentes études prospectives ont été mises en parallèle, elles comprennent des informations sur les malformations cardiaques, les défauts des tubes neuraux, les hypospadias et les fentes oro-faciales (fentes palatines) selon une exposition à cinq molécules différentes en monothérapie. Ces malformations sont considérées comme raisonnablement bien définies et les données des 21 études identifiées sont combinées dans la figure n°15. Cette dernière permet de donner une idée sur les différents types de malformations et leur répartition selon les antiépileptiques. Le valproate présente des taux élevés pour toutes les malformations les plus représentés chez les antiépileptiques.^[62]

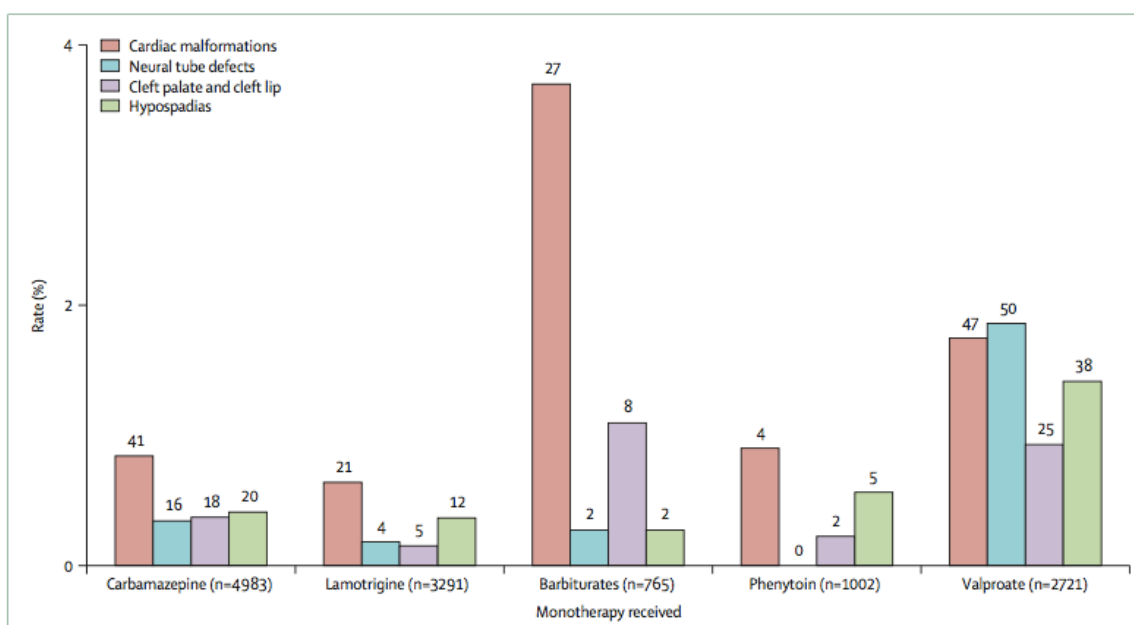


Figure 2: Rates of some specific major congenital malformations associated with exposure to monotherapy with antiepileptic drugs
The number of fetuses with specific malformations are shown on top of the bars. The figure is based on combined data from 21 prospective studies, 20-28,30,43,54,63-77

Figure n°18 : Taux de malformations cardiaques, d'anomalies du tube neural, d'hypospadias et de fente labio-palatine en fonction de l'exposition à cinq antiépileptiques différents en monothérapie^[62] Le nombre de fœtus avec des malformations spécifiques est affiché au dessus des barres. Le chiffre est basé sur des données combinées provenant de 21 études prospectives.

En comparaison aux autres antiépileptiques, les chiffres varient, mais toutes les études s'accordent à dire que **le valproate est le plus tératogène des anticonvulsivants et des thymorégulateurs.**

- Dans une étude qui rassemble les données de 25 centres spécialisés dans l'épilepsie aux Etats-Unis et au Royaume-Uni, totalisant 333 mères avec leurs enfants, sous traitements en monothérapie à la carbamazépine (n = 110), à la lamotrigine (n = 98), à la phénytoïne (n = 56),

et au valproate (n = 69), les fréquences d'effets indésirables graves ont été relevées, c'est à dire les malformations congénitales majeures et mort in utero. Pour chaque antiépileptique étudié les taux étaient les suivants: carbamazépine 8,2%, lamotrigine 1,0%, phénytoïne 10,7% et valproate 20,3%.^[59]

- Dans une autre étude de 2012, regroupant les données de registres des pays nordiques, une évaluation des taux de malformations après exposition à différents antiépileptiques a été réalisée.^[62] Le tableau n°2 nous montre les taux de malformations congénitales majeures dans six registres différents.

	Valproate	Carbamazépine	Lamotrigine	Phenobarbital	Phénytoin
International Lamotrigine Pregnancy Registry ²⁷	35/1558 (2%)
Finnish Medical Birth Registry and drug prescription databases ²⁵	28/263 (11%)	22/805 (3%)	1/38 (3%)
Swedish Medical Birth Registry*	29/619 (5%)	35/1318 (3%)	26/867 (3%)	..	8/119 (7%)
UK Epilepsy and Pregnancy Register ²⁸	44/715 (6%)	20/900 (2%)	21/647 (3%)	..	3/82 (4%)
North American AED Pregnancy Registry ²⁹	30/323 (9%)	31/1033 (3%)	31/1562 (2%)	11/199 (6%)	12/416 (3%)
International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy (EURAP) ³⁰	98/1010 (10%)	79/1402 (6%)	37/1280 (3%)	16/217 (7%)	6/103 (6%)

Data are number with major congenital malformations/number exposed to antiepileptic drug monotherapy (%). AED=antiepileptic drug. *Källén K, University of Lund, Sweden, personal communication.

Table 1: Rates of major congenital malformations in six different studies

Tableau n°2 : Tableau combinant les résultats de différents registres internationaux sur les taux de malformations congénitales majeures selon 5 médicaments antiépileptiques.^[62]

Comme nous pouvons le constater, pour chaque étude, les taux de malformation sont toujours les plus élevés pour le valproate, allant de 5% à 11%.

Une étude basée sur données du registre médical des naissances de Norvège compte 2861 enfants nés de femmes chez qui une épilepsie a été diagnostiquée (soit 0,8% des 372 128 accouchements). Parmi elles 961, ont été exposées aux antiépileptiques. **L'augmentation des taux de malformations majeures n'a été rapportée que pour le valproate (6%)** ou la polythérapie (6%) comparativement aux enfants de mères sans épilepsie (3%). En excluant les grossesses sous valproate, il a été observé que les taux de malformations étaient les mêmes chez les nourrissons de mères épileptiques exposées aux autres antiépileptiques (3%) que pour les mères souffrant d'épilepsie non traitées (3%). Malheureusement cette étude ne reporte pas les différents taux de malformations selon les différentes monothérapies, les données ne sont donc répertoriées dans le tableau précédent.

Une étude prospective de 2014, répertoriant 5206 cas de 1996 à 2012, apporte des résultats actualisés de l'UK Epilepsy and Pregnancy Register sur le risque de malformation congénitale majeure après exposition en monothérapie au valproate (n=1290), carbamazépine (n=1718) et lamotrigine (n=2198). Le risque avec l'exposition en monothérapie de valproate in utero était de 6,7% (IC 95% 5,5% à 8,3%) comparativement à 2,6% pour la carbamazépine (95% CI 1,9% à 3,5%) et 2,3% pour la lamotrigine 3,1%. L'exposition au valproate montre là encore un taux de malformation congénitale majeure plus élevé que pour les autres antiépileptiques étudiés.^[78]

4) Effet sur le neuro-développement

- **Baisse du quotient intellectuel QI :**

Les toutes premières études où sont décrits des retards de développement et des troubles du spectre de l'autisme chez certains enfants exposés in utero aux antiépileptiques datent des années 90, dans des rapports d'observations de patients atteints de malformations congénitales ^{[79] [80] [81]}

Ces effets neuro-développementaux ont été mis en évidence plus tardivement, pour plusieurs raisons. Tout d'abord, ils apparaissent à distance de l'accouchement et les registres enregistrant les malformations congénitales n'ont, en général, pas de suivi du devenir des enfants au-delà de la première année de vie. De plus, les facteurs de confusion potentiels sont multiples, rendant difficile l'attribution au traitement seul de la responsabilité des déficits éventuellement constatés.

En 2000, une étude britannique rétrospective, incluant 57 enfants, met réellement en lumière un **retard de développement au niveau de la parole**, avec des **changements de comportement** chez de nombreux d'enfants. Elle permet d'objectiver pour la première fois ce lien probable chez les enfants touchés par un syndrome aux anticonvulsivants. Chez une petite partie des enfants de l'étude, des caractéristiques autistiques sont notées. ^[69]

Puis en 2001, une autre étude britannique, du Dr. Adab, évalue les **besoins d'accompagnement éducatifs supplémentaires** chez des enfants exposés à des médicaments antiépileptiques. Ces publications entraînent le lancement d'études prospectives pour mieux cerner la responsabilité éventuelle des principaux traitements antiépileptiques sur le développement cognitif et comportemental. ^[82]

Une autre revue d'Adab, de 2004, étudie les effets indésirables potentiels des antiépileptiques par le groupe Cochrane. Bien que la méta-analyse soit non probante, elle émet cette fois-ci des suspicions sérieuses d'imputabilité des **retards de développement** au valproate de sodium et conseille de privilégier la monothérapie pendant la grossesse à la dose la plus faible permettant de contrôler les crises épileptiques. ^[83]

L'année suivante, le même auteur publie un article étudiant les effets différentiels à long terme sur le fonctionnement cognitif chez les enfants d'âge scolaire, exposés aux antiépileptiques in utero. Une batterie de tests neuropsychologiques a été appliquée à des paires « mère-enfant », afin d'obtenir un profil neuropsychologique pour chaque enfant. Au total, l'étude compte 249 enfants, âgés de 6 à 16 ans. Les résultats montrent que les enfants exposés au valproate de sodium ont un **QI verbal significativement plus faible** par rapport aux enfants exposés à d'autres médicaments antiépileptiques, ou non exposés. Ces mêmes enfants sont également plus susceptibles d'avoir un QI inférieur à 69 et d'avoir une **déficience de la mémoire** par rapport aux autres groupes. ^[84]

Une large étude multicentrique apporte ensuite de nombreuses connaissances sur le valproate, **l'étude NEAD**, (*Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs*). Son objectif est de différencier les risques et les avantages relatifs, en terme de résultats neuro-comportementaux, chez des enfants exposés à quatre antiépileptiques les plus couramment utilisés chez les femmes en âge de procréer : la carbamazépine, la lamotrigine, la phénytoïne et le valproate. C'est une étude de cohorte prospective, qui inclut quatre groupes de femmes enceintes souffrant d'épilepsie, traitées par antiépileptique en monothérapie. En tout, 25 centres spécialisés aux États-Unis et au Royaume-Uni participent aux travaux du groupe. Au total, 330 femmes ayant reçu un des quatre médicaments antiépileptiques les plus courants pendant leur grossesse, ont été incluses dans la cohorte entre octobre 1999 et février 2004. Elles ont été suivies dès leur premier trimestre. Les enfants ont ensuite été suivis jusqu'à l'âge de 6 ans, permettant de déterminer si des effets différentiels à long terme du neuro-développement existent.

Le premier article de cette étude, d'aout 2006, expose les malformations congénitales constatées dans l'année de la naissance, il les identifie et les répertorie.^[59] Cette étude confirme que le valproate est le plus tératogène des antiépileptiques. En avril 2009, un nouvel article de l'étude NEAD, étudiant les fonctions cognitives à 3 ans des enfants exposés in utero aux antiépileptiques, retrouve un **QI significativement plus faible pour les enfants exposés au valproate** que ceux exposés aux autres antiépileptiques, avec en moyenne, **un score de QI à 9 points de moins que le score de ceux exposés à lamotrigine.**^[85]

Parallèlement à l'étude NEAD, d'autres articles comparent les effets à long terme de l'exposition intra-utérine aux antiépileptiques sur le fonctionnement cognitif. Une méta-analyse canadienne, par recherche bibliographique débutée en avril 2009, a rassemblé les données de toutes les études de cohorte qui ont étudié le fonctionnement cognitif après une exposition in utero aux antiépileptiques. Les études ont évalué le QI comme mesure du développement cognitif (QI évalué par les échelles de renseignements de Wechsler, Bayley ou McCarthy selon l'âge), en différenciant le **QI moyen, le QI verbal et le QI de performance. Les scores de QI moyens sont tous significativement plus faibles dans le groupe de l'acide valproïque par rapport au groupe non exposé.**^[86]

Une étude australienne de fin 2010 a ensuite étudié les troubles cognitifs chez des enfants d'âge scolaire. A l'aide de l'échelle de l'intelligence Wechsler pour enfants (4^{ème} édition), les résultats montrent des **QI extrêmement faibles (<70)** ou borderlines (70-79). L'article conclue sur l'impact négatif de l'acide valproïque sur les capacités intellectuelles, verbales, ainsi que sur la mémoire de travail. Cette étude suggère que les **faibles scores** observés chez les enfants exposés à des **polythérapies d'antiépileptiques comprenant le valproate**, seraient justement imputés à ce dernier.^[87]

En février 2011, une étude de cohorte observationnelle a démontré que l'exposition in utero au valproate et à la carbamazépine (monothérapie) a un effet néfaste significatif pour le développement neurologique. 23 enfants (39,6%) exposés in utero au valproate, et 10 enfants

(20,4%) exposés à la carbamazépine présentent des **signes de retard de développement léger ou significatif**, contre 2 enfants dans le groupe témoin (4,5%). Ce qui n'est pas le cas de la lamotrigine (2,9%, soit 1 enfant).^[88]

Puis en juin de la même année, l'étude NEAD a voulu écarter les biais possibles sur les résultats du QI en identifiant les facteurs de confusion potentiels: le QI maternel et le niveau d'éducation des parents qui sont corrélés au QI de l'enfant.^[89] Ceci permettant de contrôler les influences génétiques et environnementales lors de l'examen des résultats cognitifs chez les enfants pour lesquels les considérations cliniques empêchent la randomisation de l'étude. Ce point important a été soulevé dans de nombreuses études à cette période et permettra de tirer par la suite des conclusions plus sûres.

En octobre 2011, l'étude *Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years* **confirme l'effet négatif du valproate et de la carbamazépine sur le fonctionnement et sur les capacités d'adaptation des enfants âgés de 3 ans**, exposés *in utero*. Comparés aux enfants exposés à d'autres antiépileptiques, ceux dont les mères ont pris de l'acide valproïque présentent des difficultés avec les habiletés sociales et le fonctionnement adaptatif. Ces effets sont associés à la dose d'acide valproïque. Ainsi, il existe une augmentation des comportements hyperactifs, avec un risque pour le développement du trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité.^[90]

L'étude NEAD continue à suivre les enfants, elle examine les résultats à 4 ans et demi, et les compare à des âges plus jeunes. Comme nous l'illustre le tableau ci dessous, les résultats montrent des effets cognitifs néfastes de l'exposition au valproate *in utero* persistant à 4,5 ans. Ces résultats sont liés aux performances à des âges plus précoces.^[91]

Table 3 Adjusted^a mean IQs, 95% CIs, DCIs, and p values^b for comparisons to valproate, and sample sizes for each AED at age 4.5 years for ITT (n = 310) and completer (n = 209) analyses for each antiepileptic drug

Analysis	Carbamazepine	Lamotrigine	Phenytoin	Valproate
ITT				
Mean IQ	106	106	106	95
CI	102, 109	102, 109	102, 111	91, 100
DCI	5, 16	5, 16	4, 18	NA
p	0.0008	0.0008	0.0021	NA
No.	93	100	55	62
Completer				
Mean IQ	107	106	106	96
CI	103, 110	102, 109	102, 111	92, 101
DCI	3, 17	2, 16	2, 18	NA
p	0.0032	0.0056	0.0156	NA
No.	54	73	43	39

Abbreviations: AED = antiepileptic drug; CI = confidence interval; DCI = difference confidence interval; ITT = intent-to-treat; NA = not applicable.

^a Mean age 4.5 years IQ scores adjusted for maternal IQ, maternal education, maternal age, dose, race/ethnicity, and alcohol use during pregnancy. ITT analysis includes imputed IQ data. Unadjusted IQ means for the ITT analysis were carbamazepine = 106, lamotrigine = 108, phenytoin = 101, valproate = 95. Unadjusted means for the completer analysis were carbamazepine = 107, lamotrigine = 109, phenytoin = 102, valproate = 95.

^b p Values adjusted for 3 pairwise comparisons to valproate using Dunnett correction.

Tableau n°3 : Tableau exposant les scores de QI des enfants à 4,5 ans, ainsi que les intervalles de confiance de l'étude (IC) de 95% pour chaque groupe d'antiépileptiques (groupe ITT et groupe complet). Les enfants exposés dans l'utérus au valproate ont QI moyen significativement plus faible que chacun des autres médicaments antiépileptiques.^[91]

L'étude confirme l'effet dose dépendant du valproate pour la baisse du QI, déjà mis en lumière dans de nombreuses études. Cette dépendance à la dose n'est pas retrouvée pour les autres antiépileptiques.

De plus, la fréquence des déficiences intellectuelles marquées diminue avec l'âge, sauf pour le valproate (10% avec QI <70 à 4,5 ans).

Le tableau suivant du même article détaille les **aptitudes verbales**, elles sont affaiblies pour tous les 4 groupes exposés aux antiépileptiques, les **compétences non verbales** également, bien qu'en moindre mesure. Pour le valproate les résultats sont significativement inférieurs comparés à tous les médicaments combinés, ainsi que comparé à chaque médicament antiépileptique.

Table 4 Verbal and nonverbal cluster means and their mean differences at age 4.5 years across AEDs^a

Group	Verbal cluster (95% CI) ^a	Nonverbal cluster (95% CI) ^a	Difference (95% CI) ^{a,b}	p Value ^c
Carbamazepine	102 (98, 105)	108 (104, 112)	6.2 (2.0, 10.3)	0.0039
Lamotrigine	99 (96, 102)	108 (105, 112)	9.1 (5.4, 12.7)	<0.0001
Phenytoin	101 (96, 105)	107 (102, 112)	6.5 (1.5, 11.5)	0.0114
Valproate	91 (86, 95)	102 (96, 106)	10.6 (5.5, 15.7)	<0.0001
All AEDs combined	99 (96, 101)	107 (104, 109)	8.1 (5.7, 10.4)	<0.0001

Abbreviations: AED = antiepileptic drug; CI = confidence interval.

^a Mean verbal and nonverbal cluster scores, and their mean differences using a linear model controlling for maternal IQ, dose, age of mother, gestational age, alcohol use, race/ethnicity, and years of maternal education.

^b Difference of nonverbal cluster minus verbal cluster.

^c p Values for paired t tests.

Tableau n°4 : Les capacités verbales et non verbales des enfants mesurées selon l'exposition à la carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne et valproate. ^[91]

Puis cette étude a continué le suivi complet du QI à 6 ans pour ces enfants exposés in utero. Les résultats montrent alors, en 2013, un QI toujours plus faible après l'exposition au valproate (en moyenne 97), comparativement à la carbamazépine (105), à la lamotrigine (108), ou à la phénytoïne (108).^[92]

Ces enfants exposés au valproate ont comme précédemment, de moins bons résultats sur les mesures de **capacités verbales et de mémoire**, par rapport aux enfants exposés aux autres antiépileptiques. Il en va de même pour les fonctions non verbales, les résultats sont moins bons par rapport à la lamotrigine (mais pas à la carbamazépine ou la phénytoïne).^[92]

Ces observations se recoupent avec celles d'une étude de cohorte de 2015, où le QI moyen retrouvé est de 9,7 points de moins pour les enfants exposés à une dose de valproate élevée (dose >800mg par jour). Il est noté un effet significatif similaire sur les aptitudes verbales, non verbales, et les sous-échelles spatiales. Les enfants ont également 8 fois plus besoin de soutien scolaire par rapport aux enfants témoins.

Une exposition à des doses de valproate <800mg par jour n'est par contre pas associée à un QI réduit. Les capacités verbales sont tout de même altérées, avec une augmentation du besoin de soutien scolaire (6 fois plus).

Dans cette étude l'exposition in utero à la carbamazépine ou à la lamotrigine n'a par contre pas eu d'effet significatif sur le QI. La carbamazépine a été associée à des capacités verbales réduites et une fréquence accrue de QI < 85.^[93]

Nous avons observé des résultats variant d'une étude à l'autre. En France les chiffres retenus officiellement par les instances et les notices des spécialités contenant du valproate, sont une diminution d'environ 10 points du QI global dès l'âge de 1 an (Quotient intellectuel en moyenne 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques pendant la grossesse ; Des études sur les différents thymorégulateurs n'ont pas encore été menées à ce jour).

Le QI verbal est réduit d'une dizaine de points en moyenne chez les enfants exposés in utero, en mono ou polythérapie : 20 à 40% des enfants ont un QI verbal < 80.

Il existe un effet dose-dépendant, la fréquence et l'importance des atteintes est proportionnelle à la posologie d'acide valproïque. Si pour une posologie supérieure à 800 mg/j le risque est important, on ne peut cependant pas l'écarter pour une posologie inférieure.

Les enfants concernés marchent et/ou parlent plus tardivement et/ou ont des capacités intellectuelles plus faibles que les autres enfants et/ou ont des difficultés de langage et de mémoire.

En conclusion il est actuellement estimé que jusqu'à 30% à 40% des enfants d'âge préscolaire dont les mères ont pris du valproate pendant la grossesse présentent des troubles du développement (intellectuel, moteur et comportemental) dans leur petite enfance.

Le recours au soutien scolaire et à la rééducation orthophonique est 2 à 6 fois plus fréquent chez ces enfants. ^[2]

- **Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et trouble du spectre de l'autisme (TSA):**

Le **TDAH** est un concept qui a beaucoup évolué au fil des années, selon la cinquième version du DSM (Diagnostic and statistical manual of mental disorders) et de l'American Psychiatric Association (APA) il s'agit d'un mode persistant qui interfère avec le fonctionnement ou le développement, caractérisé par :

- de l'inattention

(Ne pas parvenir à prêter attention aux détails, avoir souvent du mal à soutenir son attention au travail ou dans les jeux, sembler ne pas écouter quand on parle personnellement à la personne, avoir du mal à organiser ses travaux ou ses activités, perte d'objets nécessaires, se laisser facilement distraire par des stimuli externes (pour les adolescents et les adultes, cela peut inclure passer du « coq à l'âne » [...]) ;

- et/ou de l'hyperactivité et impulsivité, sachant que cette impulsivité est toujours une conséquence du déficit attentionnel dans le cadre duquel « l'action précède la pensée » (cette composante est un élément essentiel du diagnostic).

(Remuer souvent les mains ou les pieds ou se tortille sur son siège, courir ou grimper partout, dans les situations où cela est inapproprié (remarque : chez les adolescents ou les adultes, cela peut se limiter à un sentiment d'agitation) ; incapacité à se tenir immobile pendant un long moment, parler trop, laisser souvent échapper la réponse à une question qui n'est pas encore entièrement posée (ex : terminer la phrase de leur interlocuteurs ; ne peut attendre son tour dans une conversation), interrompre souvent les autres ou imposer sa présence [...])

Ces symptômes constituent une entité clinique individualisée, aussi bien chez les enfants que chez les adultes. Le TDAH se distingue de la « normalité » par le nombre des symptômes, leur sévérité et leur caractère invalidant, amenant des conséquences négatives au niveau social, psychologique et éducationnel.

Les symptômes ne surviennent pas exclusivement au cours d'une schizophrénie ou d'un autre trouble psychotique et ils ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (trouble thymique, trouble anxieux, trouble dissociatif, trouble de la personnalité, intoxication par une prise de substance ou son arrêt).^[94]

Un autre risque pour un enfant exposé in utero à l'acide valproïque et dérivés est un **trouble du spectre de l'autisme (TSA)**. Il existe autant de formes d'autisme que de cas (fondamental). Auparavant classé dans les « troubles envahissants du développement », d'après le DSM-V les troubles du spectre de l'autisme englobent à présent tant les troubles autistiques, que le syndrome d'Asperger ou encore le trouble envahissant du développement – non spécifié. Pour définir les TSA, on parle de « triade autistique » : trouble de la communication (verbale et non verbale), altération des interactions sociales et anomalies comportementales (intérêts et activité au caractère restreint et répétitif).^{[95] [96]}

L'un des rapports initiaux les plus convaincants sur l'association entre l'exposition intra-utérine à l'acide valproïque et les troubles autistiques a été présenté par Bromley et al. en 2008.^[97] Cette étude prospective étudie les enfants de femmes atteintes d'épilepsie comparés à un groupe témoin non épileptique et non traité : 6,3% des enfants exposés à l'acide valproïque présentent un **trouble du spectre autistique ou des symptômes clés du trouble du spectre de l'autisme, y compris une déficience linguistique, une attention réduite et une relation sociale difficile** comparées à 0,9% des enfants témoins, (une augmentation 7 fois plus importante). Un suivi à long terme de cette cohorte a montré en 2013 que 6 des 50 (12%) enfants exposés au valproate avaient des troubles neuro-développementaux; 5 d'entre eux présentent des troubles du spectre autistique.^[98]

La même année, un autre article de l'étude NEAD étudiant le fonctionnement adaptatif ainsi que le fonctionnement émotionnel et comportemental des enfants suivis à l'âge de 6 ans, conclue que les enfants, dont les mères ont pris du valproate, ont un risque significativement plus élevé d'avoir un **diagnostic de troubles déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)**.^[99] Pour les quatre groupes de médicaments antiépileptiques les scores se situent dans la moyenne faible, à la moyenne. Les enfants dont les mères ont pris du valproate pendant la grossesse ont des scores de compétence d'adaptation globale plus bas que les groupes lamotrigine et phénytoïne. Une diminution dose-dépendante est retrouvée dans les performances du fonctionnement adaptatif pour le valproate et la phénytoïne. Les enfants présentent beaucoup plus de **comportements atypiques et d'inattention** que ceux des groupes lamotrigine et phénytoïne.

Cette constatation fournit un soutien supplémentaire pour affirmer que l'exposition au valproate in utero peut avoir un impact non seulement sur le développement cognitif, mais

aussi sur le **fonctionnement adaptatif quotidien** des enfants dont les mères ont pris cet antiépileptique, en particulier à des doses plus élevées. Les enfants ont également reçu des évaluations parentales significativement plus élevées pour des **troubles de l'attention et une immaturité sociale** par rapport aux enfants de mères qui ont pris de la lamotrigine ou de la phénytoïne. Cette constatation soutient également des études antérieures démontrant que les enfants exposés au valproate in utero risquent davantage de subir des **troubles du développement neurologique tels que le trouble du spectre autistique**.^{[100] [101] [102]}

Ces résultats sont ensuite confirmés par une étude sur la population Danoise réalisée de 1996 à 2006, utilisant les registres nationaux. Les enfants exposés au valproate pendant la grossesse et diagnostiqués avec des troubles du spectre autistique (autisme de l'enfance, Asperger Syndrome, autisme atypique et autres troubles de développement omniprésents) ont été identifiés, l'âge moyen des enfants à la fin du suivi est de 8,84 ans.

Sur 655 615 enfants nés de 1996 à 2006, 5437 ont été identifiés avec un trouble du spectre autistique, dont 2067 avec l'autisme de l'enfance. Le risque absolu pour la population est de 1,53% pour le trouble du spectre autistique et 0,48% pour l'autisme de l'enfance. Dans l'ensemble, les 508 enfants exposés au valproate ont un risque absolu qui s'élève à 4,42% pour le trouble du spectre autistique et un risque absolu de 2,50% pour l'autisme de l'enfance.

En limitant la cohorte aux 6584 enfants nés chez les femmes souffrant d'épilepsie, le risque absolu de troubles du spectre autistique chez 432 enfants exposés au valproate était de 4,15%, et le risque absolu d'autisme chez l'enfant était de 2,95% contre 2,44% pour le trouble du spectre autistique et 1,02% pour l'autisme chez les enfants parmi 6152 enfants non exposés au valproate. L'utilisation maternelle du valproate pendant la grossesse est donc associée à un risque significativement accru de **troubles du spectre autistique et d'autisme de l'enfance** chez l'enfant à naître.^[60]

Le peu d'études à 6 ans et plus laissent les données actuelles critiquables. Il existe probablement un effet dose et un effet association thérapeutique. Les données sur la répartition des enfants et adultes autistes, sont très rares voire inexistantes. Enfin il n'existe pas dans la littérature de descriptifs précis d'autres types de trouble envahissant du développement. Ce manque de données cliniques gêne la compréhension des troubles du comportement et de la vie sociale des personnes atteintes.

L'association de pathologies malformatives, morphologiques, cognitives, organiques, sensorielles et comportementales chez les enfants exposés in utero au valproate et dérivés n'a pas d'équivalent en pathologie humaine avec un autre tératogène. Elle aboutit à une infinité de combinaisons qui ne sont pas encore toutes décrites. La survenue de pathologies inhabituelles pour l'âge ou pour l'évolution de l'individu doit faire penser en priorité à un effet « retard » de cette exposition. L'épidémiologie descriptive telle qu'utilisée actuellement fait également l'impasse sur des centaines de grossesses de femmes bipolaires, traitées par valproate. Elles ne font parties d'aucune cohorte et aucun article n'y est consacré.

Les études rétrospectives sont confirmées par les études prospectives sur le plan cognitif. L'atteinte neurocognitive est de 7 à 11 points de moins en QI dans les cohortes exposées au valproate. S'agissant de moyennes, il est difficile d'apprécier l'impact au quotidien qui va du soutien scolaire simple à la déficience avérée. Il est également connu que l'étude des sous types (notamment le QI verbal) peut montrer des impacts plus sévères. Mais il n'existe pas d'étude utilisable chez les adolescents ou les adultes, pas d'étude apportant un éclairage sur l'adaptation sociale, pas d'étude sur le lien entre les troubles cognitifs et l'autisme, quelque soit le type, pas d'étude sur l'évolutivité. Beaucoup d'études seront donc encore nécessaires pour nous guider dans la prise en charge des patients, et toutes les compétences devront être mises à profit pour œuvrer dans ce sens. ^[39]

5) Cause de cette tératogénicité

❖ **Hypothèses de mécanisme :**

Nous avons vu que le mécanisme d'action de l'acide valproïque, responsable de son effet thérapeutique, n'est pas connu, et il en va de même pour la cause de la tératogénicité du valproate et de ses dérivés. Voici quelques hypothèses émises pouvant l'expliquer :

- Diminution de l'activité endocannabinoïde ^[103]

Une diminution de l'activité endocannabinoïde a été observée chez les patients souffrant d'autisme. Les endocannabinoïdes sont en effet connus pour jouer un rôle sur les traits comportementaux généralement affectés dans les troubles du spectre de l'autisme.

Une étude sur modèle animal a démontré que des changements dans l'activité endocannabinoïde contribuait au phénotype altéré observé après une exposition in utero à l'acide valproïque.

- Déficit en acide folique ^[70]

Une théorie assez ancienne relie les anomalies congénitales induites par les antiépileptiques à leur activité anti-folate. En effet une réduction des taux d'acide folique est souvent observée après une exposition à l'acide valproïque et autres antiépileptiques.

Cette diminution peut perturber l'expression génique, augmenter le stress oxydatif embryonnaire et induire des changements dans la synthèse des protéines.

Les antagonistes de l'acide folique produisent généralement des anomalies congénitales, c'est donc une hypothèse cohérente que cette diminution puisse entraîner des anomalies fœtales, comme celles observées chez les enfants de femmes traitées par acide valproïque, à savoir les anomalies de fermeture du tube neural, les anomalies cardiovasculaires et le retard du développement neurologique.

Les antiépileptiques avec activité anti-folate réduisent l'absorption intestinale de l'acide folique, alors l'acide valproïque agit spécifiquement comme anti-métabolite de l'acide folique.

Il existe un gène impliqué dont le taux de polymorphisme est impliqué dans le métabolisme de l'acide folique et également lié à une augmentation des anomalies congénitales.

Un travail de recherche sur le taux de polymorphisme de ce gène a été effectué chez des femmes traitées à l'acide valproïque pendant la grossesse et chez leurs enfants. Les résultats montrent un taux d'anomalies congénitales plus élevé chez les mères ayant ce polymorphisme en cause, mais l'effet de l'acide valproïque est supérieur à l'effet de ce polymorphisme. Il semble donc bien que les perturbations induites par l'acide valproïque dans le métabolisme de l'acide folique jouent un rôle partiel dans sa tératogénicité.

- Les oxydes d'arène ^[70]

On observe lors de la métabolisation de la phénytoïne une génération d'oxydes d'arène, qui sont des métabolites instables, produits par les mono-oxygénases associées au cytochrome p450. Ils peuvent lier de manière covalente les macromolécules cellulaires, conduisant à des dérégulations de la fonction cellulaire. Ils sont détoxifiés par des époxydes hydrolases, des enzymes normalement présentes en faible quantité chez le fœtus. Une variabilité génétique dans l'activité de l'époxyde hydrolase est mise en jeu dans la toxicité de ces oxydes d'arènes chez le fœtus.

Cette hypothèse de mécanisme d'action, confirmée pour la phénytoïne, est avancée pour la carbamazépine, le phénobarbital et la lamotrigine, mais apparemment pas pour l'acide valproïque seul. Cependant, sa tératogénicité accrue observée lors de polythérapie à base de valproate peut être liée à ce mécanisme...

- Le stress oxydatif ^[70]

Certains chercheurs suggèrent que, l'augmentation du stress oxydatif pour le développement du fœtus, imposé par les métabolites intermédiaires des antiépileptiques, peut être responsable de leurs effets tératogènes. Comme les mécanismes de défense antioxydants embryonnaires et fœtaux sont immatures et se développent lentement, un stress oxydatif augmenté peut causer des dommages irréversibles. Il a été montré que le cerveau fœtal chez le rat est plus susceptible d'augmenter le stress oxydatif par rapport aux autres organes fœtaux.

La phénytoïne entraîne une bradycardie embryonnaire responsable de l'hypoxie avec un stress oxydatif embryonnaire induit par la formation de radicaux libres. L'augmentation du stress oxydatif a été démontrée chez les jeunes enfants traités par acide valproïque, il n'y semble pas y avoir de preuve directe que de l'induction d'un stress oxydatif embryonnaire ou fœtal pour la valproate mais cela reste une hypothèse possible.

- Inhibition des histones désacétylases (HDAC) ^[70]

Comme nous l'avons exposé plus haut, le mécanisme d'action de l'acide valproïque serait lié à des modifications de l'expression génique. Ce mécanisme pourrait également expliquer son effet tératogène.

Les histones désacétylases réduisent le taux d'acétylation des histones, induisant des modifications de la chromatine. Ces modifications permettent aux facteurs de transcription et à l'ARN polymérase d'interagir avec l'ADN pour moduler la transcription des gènes. Les inhibiteurs de l'HDAC, comme l'acide valproïque, mais également d'autres analogues tératogènes, peuvent,

par ce mécanisme, interrompre le cycle cellulaire et induire ainsi un arrêt de la croissance et une apoptose. Cet effet inhibiteur de l'acide valproïque sur la prolifération cellulaire peut expliquer son action tératogène.

De plus, par cet effet inhibiteur de l'HDAC, l'acide valproïque augmente également l'accessibilité des déméthylases à l'ADN. La déméthylation de l'ADN peut entraîner des changements dans l'expression des gènes et ainsi diverses anomalies congénitales (régulation de l'expression des isoformes de la protéine kinase C, induction de l'expression des gènes bcl-2 et Hoxa1, expression du gène Wnt).

Une étude soutenant cette explication a ainsi montré que des analogues de l'acide valproïque, dépourvus de l'inhibition de l'HDAC, n'affectent pas la déméthylation de l'ADN et ne sont pas tératogènes chez la souris.

Enfin, il a été montré que l'acide valproïque, ainsi que d'autres inhibiteurs de l'histone désacétylase, induisent une apoptose des cellules microgliales cultivées provenant de cerveaux des chiots de 2 jours. Ces études peuvent expliquer les dommages cérébraux spécifiques chez les enfants exposés à l'acide valproïque in utero.

Des recherches intéressantes en 2014 ont mis en parallèle les résultats d'une étude rétrospective, avec des tests de toxicité in vitro sur des cellules souches embryonnaires exposées à l'acide valproïque. L'approche transcriptomique, associée à l'analyse de la base de donnée toxicogénomique, permet de filtrer et regrouper un nombre de gènes, et d'identifier les changements moléculaires marquant les processus induits par la toxicité. Les résultats montrent des changements moléculaires dans les processus de développement neuronal, la migration de la crête neurale, l'apoptose et la régulation de la transcription, correspondant bien avec les données disponibles in vivo.^[104]

De plus il est important de noter un risque accru observé de sensibilité aux sels de valproate pour un enfant dont un frère ou une sœur aurait manifesté des troubles neuro-développementaux, ce qui soutient un rôle important du génome dans la sensibilité à ce médicament.^[2]

La tératogénicité de l'acide valproïque résulte certainement de plusieurs mécanismes, comptant éventuellement la diminution du métabolisme de l'acide folique, le stress oxydatif, la production d'oxydes d'azote, la diminution de l'activité endocannabinoïde. L'inhibition des histones désacétylases est l'hypothèse la plus récente et soutenue par de nombreuses études, mais des recherches sont encore nécessaires pour expliquer le mécanisme d'action exact de l'acide valproïque et le procédé de sa tératogénicité. Le mode d'action dans les troubles neuro-développementaux est également obscur, mais nous savons qu'il peut modifier le fonctionnement des neurotransmetteurs impliqués dans la migration et la différenciation cellulaire, l'apoptose neuronale ou la plasticité synaptique.^[102]

❖ Effet dose dépendant

Il existe une relation entre la dose d'exposition à l'acide valproïque et le risque de malformations fœtales. Ainsi des doses plus élevées d'acide valproïque sont associées à un risque significativement plus élevé, en particulier pour une exposition au cours du premier trimestre de la grossesse. Il n'existe pas de dose sans effet, mais plusieurs études ont observé que le risque de malformations majeures est généralement plus élevé pour un intervalle de doses compris entre 600 et 1500 mg / jour. [62] [105] On peut observer sur les graphiques suivants une augmentation rapide du taux de malformation dès 500mg/jour. Une exposition ≥ 1000 mg/jour de valproate double ce risque de malformation congénitale majeure. [106]

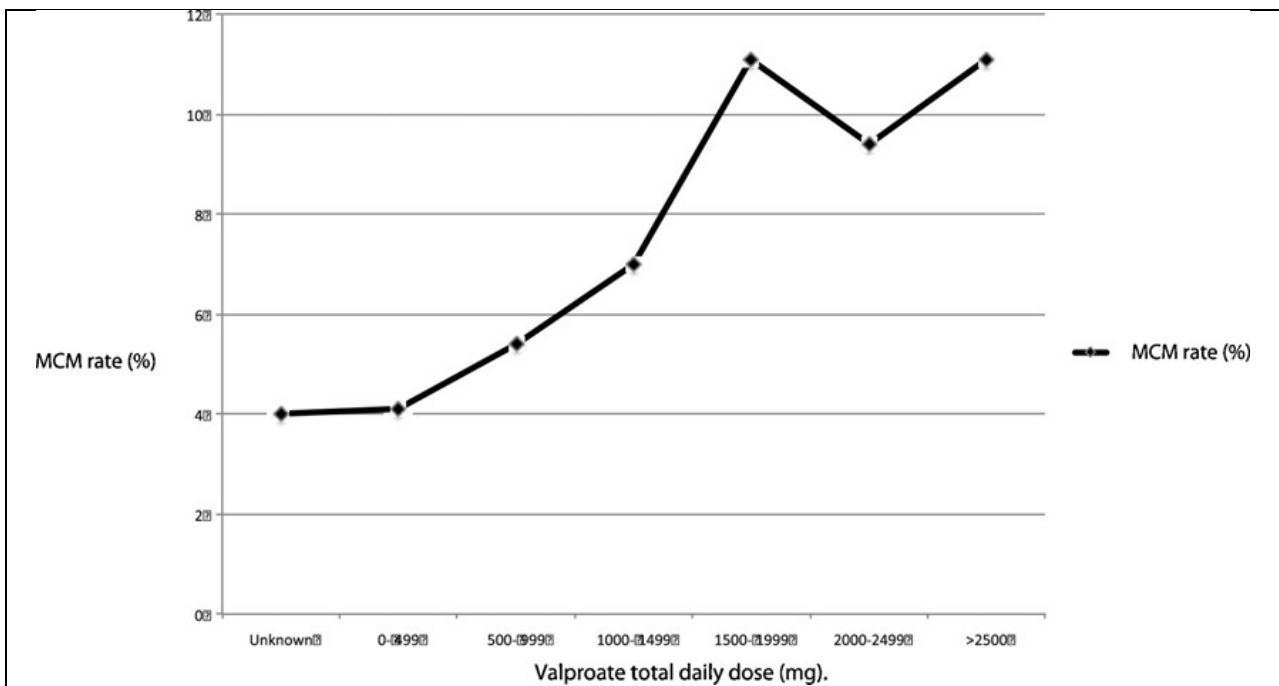


Figure n°19 : Augmentation du risque de malformation congénitale majeure en fonction de la dose journalière totale de valproate. [106]

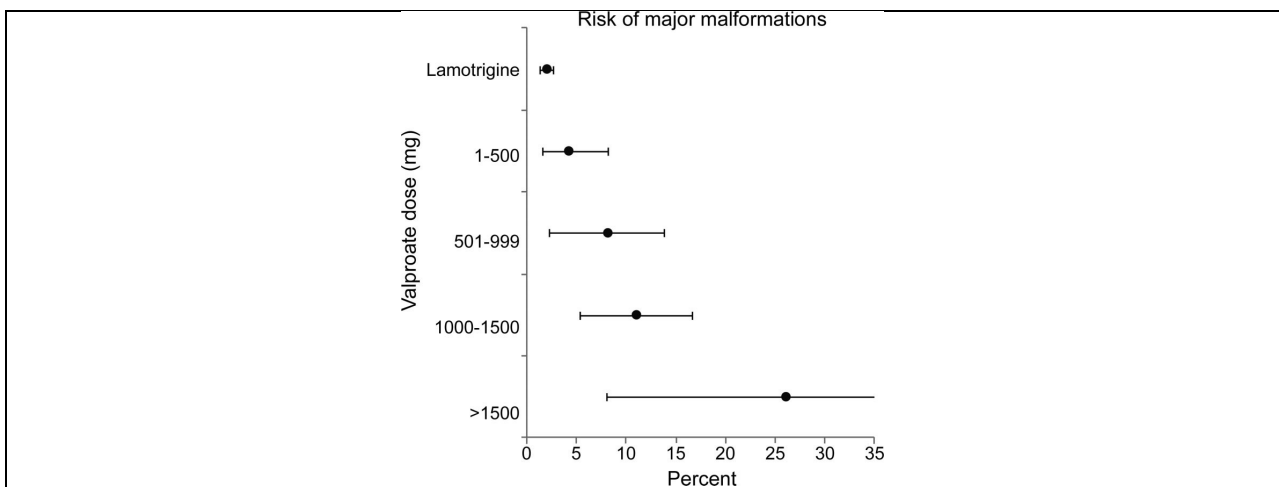


Figure 20 : Le risque de malformation majeure selon la dose moyenne de valproate durant le premier trimestre, données tirées du North American AED Pregnancy Registry 1997–2011
Le risque de malformations majeures augmente avec la dose de valproate [105]

Une étude anglaise a voulu déterminer si le risque accru pourrait être réduit au minimum en utilisant une dose contrôlée ou des doses quotidiennes fractionnées de valproate. Il a été conclu qu'il n'y avait aucune différence sur le risque de malformations entre le valproate standard et des préparations de valproate à libération contrôlée, ou en utilisant des administrations quotidiennes simples ou multiples. Le taux de malformation est plus susceptible d'être lié à la dose quotidienne totale.^[106]

Nous avons donc vu que globalement, les études rapportent un taux de malformations congénitales majeures variant entre 5 et 11 %. Le risque est également majoré par l'association à d'autres antiépileptiques, voire à d'autres traitements. Un effet dose est clairement démontré. Le taux de malformations pour des doses journalières inférieures à 700 mg est estimé à 5,6 %, ce taux passe à 10,4 % pour des doses comprises entre 700 et 1500 mg/j et à 24,2 % pour des doses supérieures à 1500 mg/j.^[66]

Là encore, les recherches sur les doses tératogènes d'acide valproïque n'ont été menées que dans le cadre des traitements de l'épilepsie. La comparaison aux autres traitements est donc faite par rapports aux antiépileptiques, et la relation dose-effet est plus discutée selon les études. Le schéma ci dessous compare le risque de malformations congénitales majeures en fonction de l'exposition in utero au valproate, à la lamotrigine et la carbamazépine selon différentes doses. On observe surtout que le risque de malformation congénitale majeure est significativement plus élevé pour une monothérapie à base d'acide valproïque.^[78]

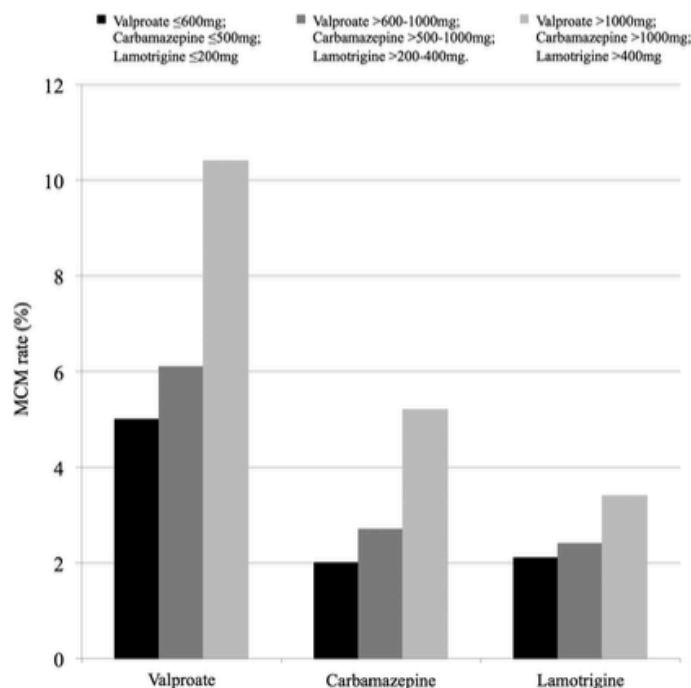


Figure 1 Major congenital malformation rate by drug dose.

Figure n°21 : Taux de malformations congénitales majeures chez des enfants selon l'exposition in utero à la lamotrigine, à la carbamazépine et au valproate en fonction de la dose.^[78]

Un autre article combinant les données de plusieurs études prospectives et celles de la base de données de l'EURAP, a étudié lui aussi les taux de malformation en fonction de monothérapies à base de valproate, carbamazépine, phénobarbital et lamotrigine, à différentes doses.

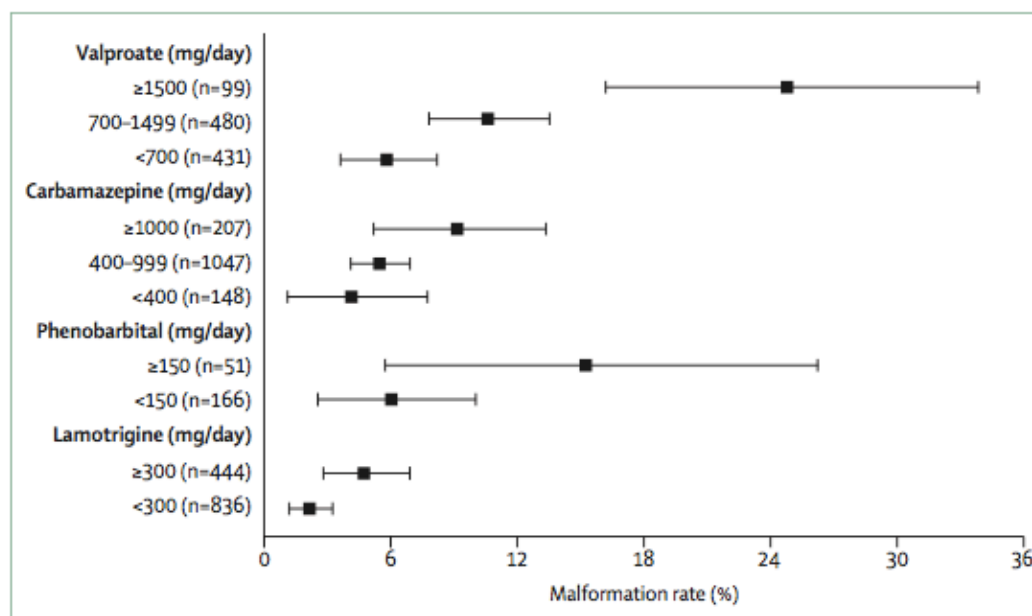


Figure 3: Rates of major congenital malformations at 1 year after birth in relation to exposure to antiepileptic drug monotherapy
Data from EURAP.⁶⁰ Bars are 95% CI.

Figure 22 : Le taux de malformations congénitales majeures à 1 an selon l'exposition à différents antiépileptiques en monothérapie.^[62]

Nous pouvons observer que le taux de malformation est quand même plus faible avec la lamotrigine. En prenant comme référence la lamotrigine à moins de 300 mg/jour, les risques de malformation sont significativement plus importants avec le valproate et le phénobarbital à toutes les doses étudiées, ainsi qu'avec la carbamazépine à des doses supérieures à 400 mg/jour.^[62] Cette étude nous montre bien que les autres antiépileptiques sont à privilégier pour une femme enceinte quant au risque de malformations congénitales.

Puis, comme exposé plus haut, l'effet du valproate sur les résultats cognitifs semble également être lié à la dose. Les résultats d'une étude rétrospective ont montré que le QI verbal chez les enfants exposés au valproate à des doses inférieures à 800 mg/jour, ne diffère pas de celui des enfants témoins non exposés.^[93]

Plusieurs études ont également effectué des recherches sur les effets des polythérapies à base d'antiépileptiques. Le risque de malformations congénitales majeures associées à l'exposition à l'acide valproïque, est majoré avec l'augmentation de la dose, à la fois en présence et en l'absence d'un médicament antiépileptique concomitant, et semble être lié principalement à la dose d'acide valproïque.^[107] Il semble également que les antiépileptiques potentialisent ses effets tératogènes.^[70]

La figure suivante est tirée d'une étude de 2011, elle compare les données de registres internationaux sur les femmes enceintes souffrant d'épilepsie. Elle nous expose le pourcentage de malformations majeures, en lien avec différentes polythérapies d'anticonvulsivants, dont le valproate de sodium.

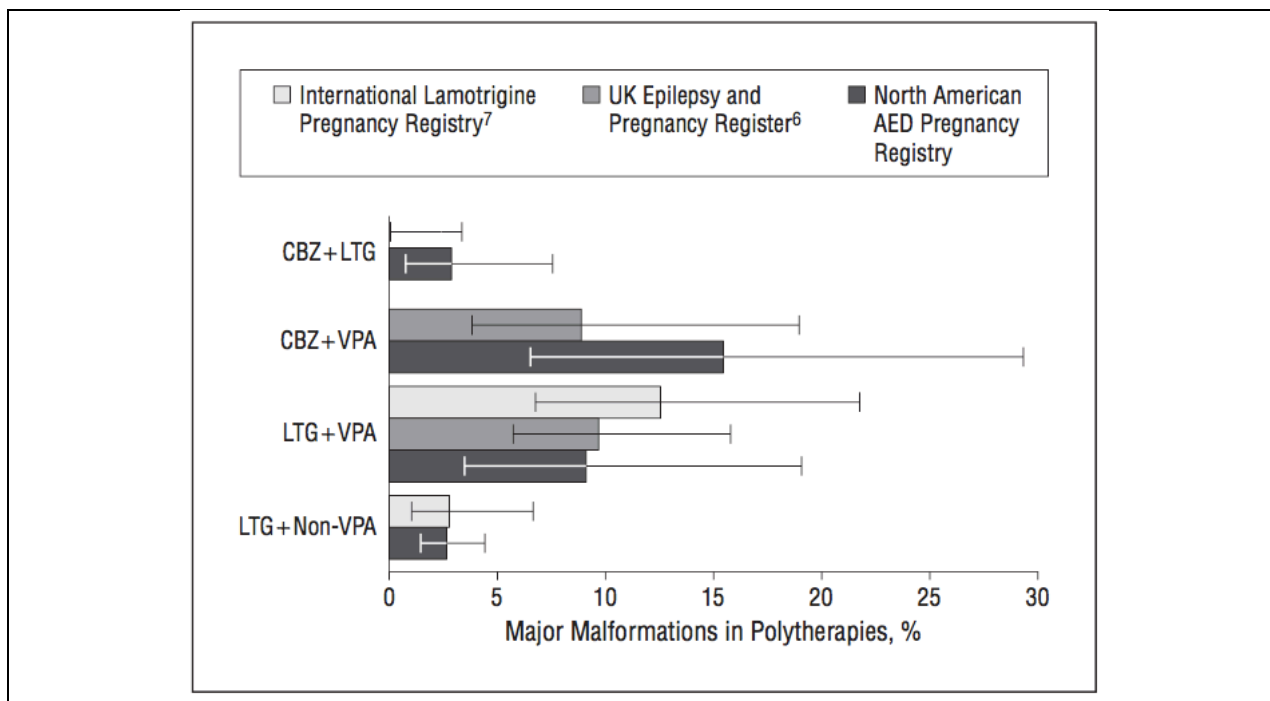


Figure 23 : Prévalence de malformations majeures pour des polythérapies antiépileptiques avec et sans acide valproïque. CBZ = carbamazépine, LTG = lamotrigine, VPA = acide valproïque ^[108]

On observe sur ce schéma la prévalence de malformations congénitales majeures chez les enfants exposés in utero aux antiépileptiques en polythérapies avec ou sans acide valproïque. L'analyse montre que, par rapport aux grossesses non exposées, il existe un risque de malformations significativement plus augmenté chez les nourrissons exposés à la polythérapie de la carbamazépine ou de la lamotrigine incluant le valproate, ce qui n'est pas le cas lorsque ces médicaments sont combinés avec des antiépileptiques autres que le valproate. ^[108]

6) Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés et conséquences sanitaires chez les enfants en France

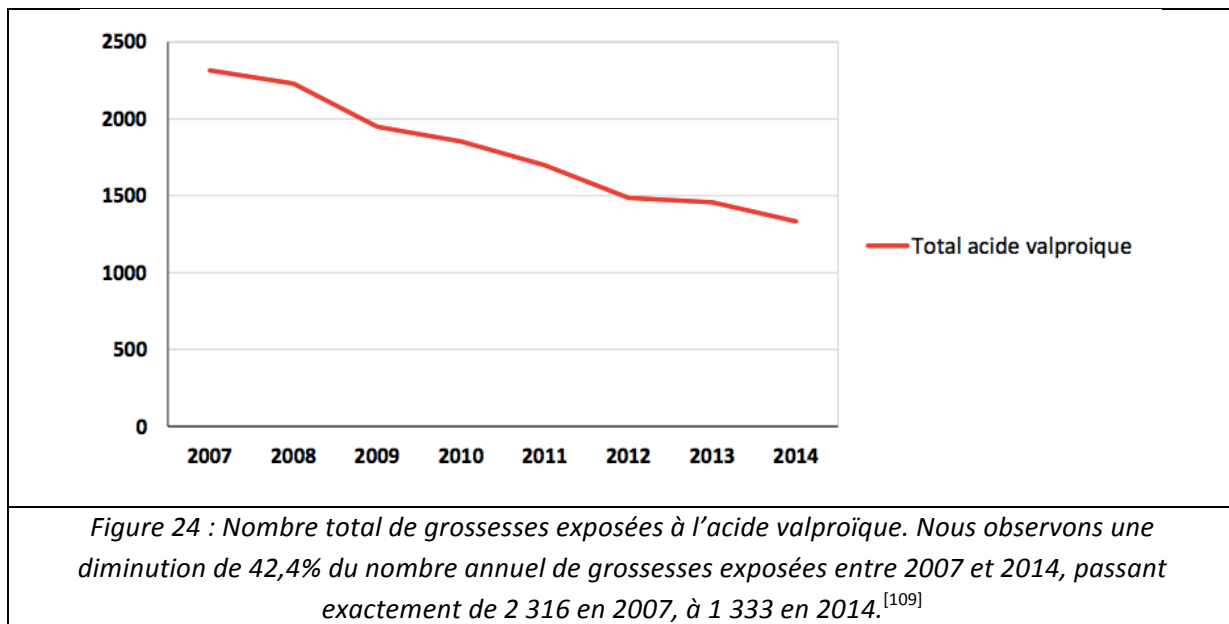
Un rapport publié en août 2016 par l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), en collaboration avec la caisse nationale de l'assurance maladie, a mesuré l'exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014. ^[109]

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective réalisée à partir des données du système national interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), en particulier les données de consommation interrégimes (DCIR) chaînées aux données d'hospitalisations du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). L'étude observationnelle est menée à partir des données

individuelles sur les remboursements de toutes les dépenses de santé (médicaments et soins effectués en ville et en établissements de santé privés à l'échelle nationale).

La population de l'étude est constituée des femmes ayant débuté une grossesse en France entre le 1er janvier 2007 et le 31 décembre 2014, la grossesse ayant pu se terminer par un accouchement ou toute autre issue (grossesse extra-utérine, fausse couche spontanée, interruption volontaire de grossesse, interruption médicale de grossesse ...). Cette étude compte enfin les patientes souffrant de trouble bipolaires dans ces observations, contrairement à la grande majorité des études sur le sujet au niveau international.

Durant la période de 2007 à 2014, **14 322 grossesses exposées à l'acide valproïque** ont été dénombrées, soit 1,9 grossesse exposée pour 1000 grossesses débutées en France. Cette période a quand même vu le nombre annuel de grossesses exposées à l'acide valproïque diminuer régulièrement, passant de 2 316 à 1 333 (-42%), comme l'illustre le graphique suivant.



Ces grossesses ont eu pour issue de naissance :

- un (ou plusieurs) enfant(s) né(s) vivant(s) (8 701 ; 61% des grossesses),
- une interruption volontaire ou médicale de grossesse (4 300 ; 30%),
- une fausse couche spontanée ou une grossesse extra-utérine (1 206 ; 8%),
- la naissance d'un enfant mort-né (115 ; 1%).

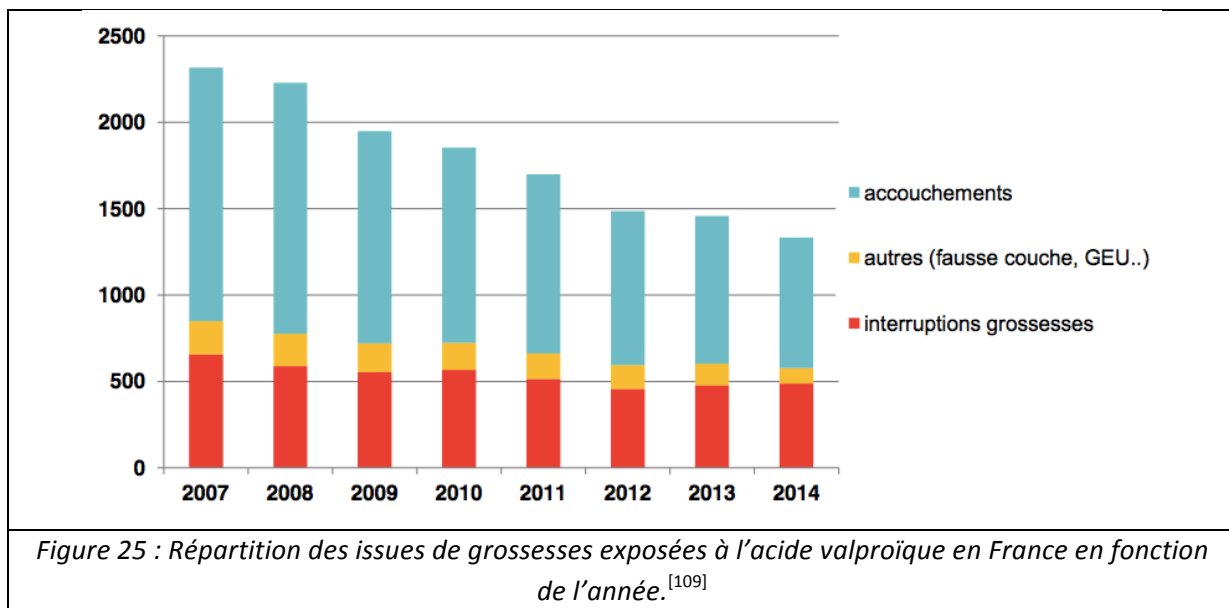
Au total, il y a eu 8 701 naissances d'enfants exposés à l'acide valproïque in utero.

Entre 2007 et 2014 la diminution des accouchements est marquée: -48% (de 1 466 à 756). La diminution des interruptions de grossesses est plus modérée: -26% (de 657 à 487). Le tableau suivant résume ces chiffres et leur évolution entre 2007 et 2014 en France.

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

Tableau 5 : Issues des grossesses exposées à l'acide valproïque entre 2007 et 2014, et évolution sur cette période en pourcentage de réduction.^[109]

La part respective des différentes issues de grossesses sur l'ensemble de la période s'élève à 62% d'accouchements pour 30% d'interruptions (IVG, IMG). Entre 2007 et 2014 la diminution de la part des accouchements a été de 63% à 57%, alors que l'augmentation de la part des interruptions de grossesse a été de 28% à 37%. Le graphique suivant montre la répartition des accouchements, des interruptions de grossesses, et autre perte du fœtus (fausse couche, grossesse extra-utérine).

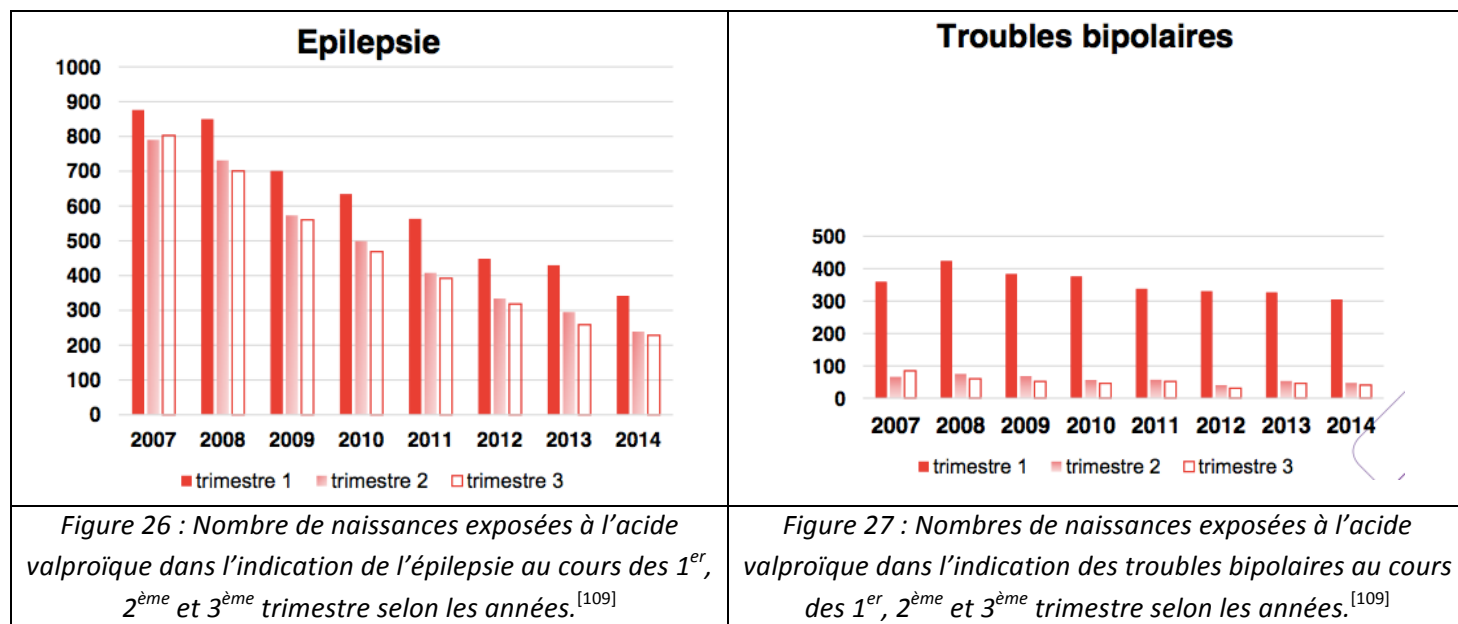


Parmi les 8 701 naissances vivantes exposées à l'acide valproïque *in utero* entre 2007 et 2014, les données indiquent que 85% ont été exposées au cours des deux premiers mois de grossesse (période à risque tératogène) et 88% au cours du premier trimestre.

Pour les expositions à l'acide valproïque en lien avec l'épilepsie, le rapport montre que le traitement a été majoritairement maintenu durant la grossesse : 85% des naissances exposées au cours du premier trimestre, 68% au cours du deuxième et 66% au cours du troisième.

En revanche dans le cas d'une exposition dans l'indication troubles bipolaires l'exposition a baissé fortement durant la grossesse : 94% des naissances exposées au cours du premier trimestre, 15% au cours du deuxième et 14% au cours du troisième.

Ces données sont exprimées dans les graphiques suivant, montrant l'exposition à l'acide valproïque selon le trimestre de grossesse (8701 naissances vivantes).



Ainsi la durée moyenne d'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse était de 117 jours dans l'indication épilepsie, contre 44 jours dans l'indication troubles bipolaires.

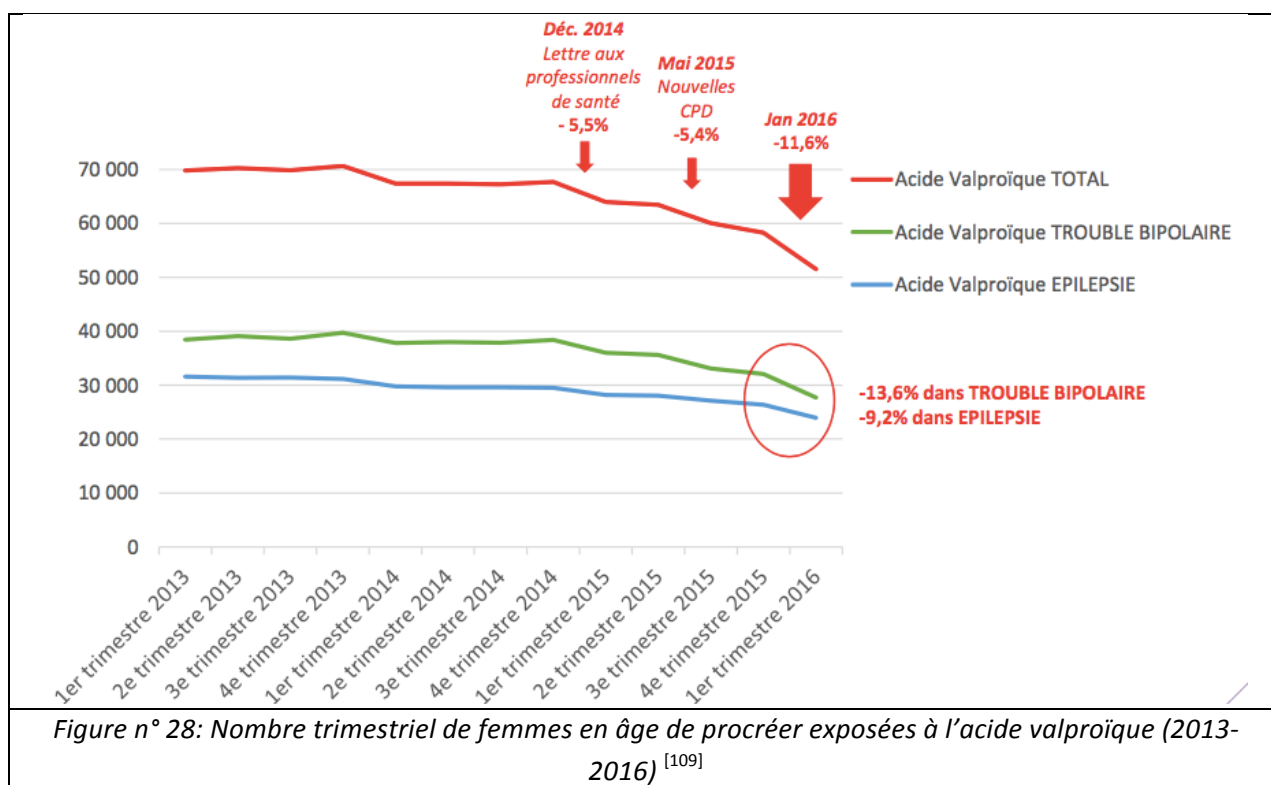
Les doses journalières moyennes en cas d'épilepsie ou de troubles bipolaires étaient respectivement de 1140 mg (indication épilepsie) et 968 mg (indication troubles bipolaires). Le tableau suivant retrace les caractéristiques des prescriptions d'acide valproïque pendant la grossesse (8701 naissances vivantes).

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

Tableau 6 : Durée moyenne d'exposition et doses moyennes journalières d'acide valproïque chez les femmes enceintes selon l'indication épilepsie ou troubles bipolaires sur la période 2007-2014 en France.^[109]

Entre 2007 et 2014, pour les deux indications, nous pouvons noter une diminution des durées moyennes d'exposition (épilepsie : -26%; troubles bipolaires : -7%) et des doses moyennes journalières (-13% dans les deux indications).

Ensuite, il a été observé une diminution du nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque plus marquée pour l'épilepsie (-56%) que pour le trouble bipolaire (-18%). Ainsi, en 2014, la part de l'indication trouble bipolaire a fini par être supérieure à celle de l'épilepsie (659 patientes dans l'indication épilepsie, 679 dans l'indication trouble bipolaire), alors qu'en 2007 elle était de l'ordre de 2/3 pour l'épilepsie et 1/3 pour le trouble bipolaire.^[109] La figure suivante illustre la baisse du nombre annuel de femme en âge de procréer exposées à l'acide valproïque de 2007 à 2015, avec une accentuation pour les troubles bipolaires en 2016.



Ces résultats ont également été retrouvés par l'assistance publique-hôpitaux de paris (AP-HP), qui a observé, entre 2014 et 2016, une baisse plus importante de prescription de valproate chez les neurologues que chez les psychiatres, alors qu'ils disposent de davantage d'alternatives thérapeutiques.^[110]

Il a également été noté des spécificités dans le maintien du traitement pendant la grossesse : Dans l'épilepsie, le maintien de l'exposition au valproate tout au long de la grossesse est fréquent. Par contre, pour les troubles bipolaires, bien que la diminution du nombre de grossesses exposées soit plus modérée, il y a un arrêt fréquent de l'exposition au cours du 1^{er} trimestre de grossesse.

Ainsi, bien que ces nouvelles mesures portent progressivement leurs fruits, l'ANSM remarque que c'est surtout le valproate prescrit dans l'épilepsie qui en bénéficie. C'est compte tenu de ces éléments, et après concertation auprès des psychiatres, que l'ANSM a décidé début juillet que le valproate et ses dérivés ne doivent plus être utilisés pour traiter les épisodes maniaques du trouble bipolaire chez les femmes enceintes, et les femmes en âge de

procréer, n'utilisant pas de contraception efficace. ^[111] Le but est de réduire au strict nécessaire l'utilisation de cette molécule en cas de grossesse ou de risque de grossesse.

C'est donc une des perspectives en France, et en Europe, qu'il y ait dans les mois à venir, une très forte réduction des grossesses exposées au valproate pour une indication de troubles bipolaires en France, c'est en tout cas ce qu'espèrent les instances responsables du médicament.

Cette étude de l'ANSM a également évalué la répartition de la spécialité des prescripteurs de valproate et dérivés selon les pathologies des femmes enceintes traitées. Les médecins généralistes étaient souvent le premier prescripteur ayant donné lieu à délivrance d'acide valproïque pendant la grossesse, comme l'illustre le tableau suivant :

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

Tableau n° 7 : Caractéristiques des prescripteurs d'acide valproïque pendant la grossesse entre 2007 et 2014 en France ^[109]

L'étude avait quand même noté durant cette période, une légère diminution de la part des prescriptions de généralistes dans les deux indications : de 67% à 61% pour l'épilepsie et de 38% à 34% pour les troubles bipolaires. ^[109]

La décision de restreindre l'initiation de la prescription des spécialités à base de valproate aux spécialistes a été prise dans le but de réduire l'exposition des grossesses aux valproate et dérivés en favorisant l'encadrement de ces grossesses et le suivi des femmes en âge de procréer.

Après les mesures d'information de ces deux dernières années auprès des professionnels de santé, nous pouvons ainsi espérer une orientation plus rapide vers les spécialistes, afin d'assurer un meilleur suivi et un meilleur encadrement des grossesses exposées, dans le cas où cette situation ne peut être évitée.

Un second volet de cette étude de l'ANSM est paru en avril 2017, portant sur les conséquences sanitaires chez les enfants exposés in utero durant la période 2011-2015. Cette étude, qui porte sur presque 2 millions de grossesses en France, fournit des informations détaillées sur le risque de malformation congénitale majeure, associé à l'exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires en France. Les résultats mettent en évidence une situation contrastée selon le contexte pathologique maternel de prescription de l'acide valproïque.

Dans l'indication épilepsie, les résultats sont très proches des données disponibles dans la littérature avec la mise en évidence d'un risque très augmenté de spina bifida, de cardiopathies, de fente palatine, d'hypospadias, de polydactylie pré-axiale et de craniosténose

parmi les enfants exposés in utero à l'acide valproïque. Le risque global de malformation congénitale majeure est de l'ordre de 4 fois plus élevé en cas d'exposition in utero à l'acide valproïque, que ce soit en comparaison aux grossesses non exposées, aux grossesses exposées à la lamotrigine à faible dose ou aux grossesses de femmes ayant arrêté l'acide valproïque avant la grossesse. Un effet dose pour le risque de malformation congénitale majeure est également retrouvé. Le risque est plus marqué pour une exposition en polythérapie qu'en monothérapie. En outre, les résultats suggèrent un risque augmenté d'atrésie anorectale associé à l'exposition in utero à l'acide valproïque qui n'avait pas été rapporté auparavant. Cependant, ce résultat repose sur seulement 3 cas parmi les grossesses exposées et nécessite donc d'être confirmé.

Dans l'indication troubles bipolaires, l'association avec le risque de malformation congénitale majeure apparaît moins marquée que dans l'indication épilepsie, avec un risque global multiplié par 2 en cas d'exposition in utero à l'acide valproïque, et il n'a pas été mis en évidence d'effet dose. En l'absence d'explication de nature biologique (les spécialités ont des effets pharmacologiques équivalents), ces résultats résultent probablement des interruptions précoces de traitement et aussi d'un faible niveau d'observance des femmes enceintes traitées dans l'indication troubles bipolaires.

Au total, en France sur l'ensemble de la période depuis la commercialisation de l'acide valproïque (1967 à 2016), entre 64 100 (fourchette basse) et 100 000 (fourchette haute) grossesses auraient été exposées à l'acide valproïque. On estime entre 41 200 et 75 300 naissances vivantes issues de ces grossesses.

Parmi ces enfants nés vivants exposés à l'acide valproïque in utero, entre 2 150 et 4 100 auraient été atteints d'au moins une malformation congénitale majeure : 1 900 à 3 800 enfants exposés in utero à l'acide valproïque dans l'indication épilepsie et 250 à 300 enfants exposés in utero à l'acide valproïque dans l'indication troubles bipolaires.

Cette fourchette fait toutefois appel à des hypothèses non vérifiables et doit donc être interprétée avec prudence. De plus, elle ne prend pas en compte les troubles neurocomportementaux qui toucheraient 30 à 40% des enfants exposés d'après les données de la littérature, ni les malformations congénitales dites « mineures » (par exemple la dysmorphie faciale ou les troubles oculaires qui touchent souvent les enfants exposés à l'acide valproïque in utero) qui ne sont pas identifiables de façon fiable dans le SNIIRAM.^[76]

Actuellement les seuls chiffres que nous avons en France estimant le nombre total d'enfants touchés par l'effet tératogène de l'acide valproïque pris par leur mère pendant la grossesse, sont ceux d'une épidémiologiste de l'institut Gustave-Roussy, Catherine Hill, qui l'estime à 14 000. Pour estimer ce nombre global de victimes, elle s'est appuyée sur les ventes du médicament depuis 1983, le nombre de grossesses et de naissances entre 2007 et 2014 et a extrapolé à l'ensemble de la période, en partant du principe que 40 % des enfants exposés au valproate sont nés avec des problèmes physiques et/ou neurodéveloppementaux. Cette estimation de 14 000 victimes doit rester prudente, car elle part de l'hypothèse que le rapport entre le nombre de boîtes vendues et le nombre de grossesses sous valproate entre 1967

et 2006 était le même qu'en 2007. Mais il est possible qu'il y en ait eu plus, le risque tératogène étant d'abord inconnu, puis peu pris en compte.^[112]

Aucun chiffre fiable et officiel n'est donc disponible, en février 2016, l'inspection générale des affaires sociales (IGAS) évaluait dans son rapport « entre 425 et 450 » le nombre d'enfants exposés au valproate *in utero* et nés avec des malformations entre 2006 et 2014. A présent l'ANSM estime entre 2 150 à 4 100 enfants nés vivants exposés à l'acide valproïque in utero qui auraient été atteints d'au moins une malformation congénitale majeure. Comme nous l'avons vu, ces derniers chiffres publiés datent d'avril 2017, les instances poursuivent leurs analyses sur ces conséquences sanitaires.

A la fin de cette partie nous pouvons donc dire que l'association de pathologies malformatives, morphologiques, cognitives, organiques, sensorielles et comportementales chez les enfants exposés in utero au valproate n'a pas d'équivalent en pathologie humaine avec un autre tératogène. Elle aboutit à une infinité de combinaisons qui ne sont pas encore toutes décrites. La survenue de pathologies inhabituelles pour l'âge ou pour l'évolution de l'individu doit faire penser en priorité à un effet « retard » de cette exposition.

L'épidémiologie descriptive actuelle fait l'impasse sur des centaines de grossesses de femmes souffrant de troubles bipolaires, traitées par acide valproïque et dérivés, elles ne font parties d'aucune cohorte et aucun article n'y est consacré.

Les études donnent cependant de nombreux résultats, les études rétrospectives sont confirmées par les études prospectives sur le plan cognitif. Ainsi l'atteinte neurocognitive est de 7 à 11 points de moins en QI dans les cohortes exposées. Cependant les résultats sont donnés en moyenne, il est encore difficile d'apprécier l'impact au quotidien qui va du soutien scolaire simple, à la déficience avérée. Nous avons vu que l'étude des sous types (notamment le QI verbal) peut montrer des impacts plus sévères.

Il manque encore des données ; En effet il ne semble pas exister d'étude chez les adolescents ou les adultes apportant un éclairage sur l'adaptation sociale, sur le lien entre les troubles cognitifs et l'autisme, quel qu'en soit le type, ni sur l'évolutivité. Beaucoup d'études seront donc encore nécessaires pour guider les professionnels de santé dans la prise en charge des patients, et toutes les compétences devront être mises à profit pour œuvrer dans ce sens.^[39]

B. Alertes et mesures de minimisation du risque

1. Historique des alertes et mesures au fil des années

Evolution de la notice française ^[2] :

Le premier RCP du valproate de 1967, qui sera valable jusqu'en 1995, mentionnait le risque d'anomalie du tube neural, il précisait que « le traitement ne justifie pas de renoncer à une grossesse » et recommandait simplement de « consulter rapidement votre médecin en cas de grossesse ou de désir de grossesse ». En 1997, est ajoutée la notion de polymalformations et de dysmorphie faciale. Toutefois, le RCP mentionne que si les risques tératogènes sont évoqués, ni leur réalité, ni leur fréquence ne sont établies. Ce doute explicite sur la réalité du risque ne sera retiré qu'en 2000.

Petite histoire : Entre contraception et conception, rien qu'un lapsus ^[2]

Jusqu'en 1995, le RCP signalait que « en cas de grossesse, il n'est pas légitime de déconseiller une conception ». Formulation plutôt illogique puisque si grossesse il y a, conception il y a eu... En 1995, la formule devient : « en cas de grossesse, il n'est pas légitime de déconseiller une contraception ». Puis la formulation initiale a été rétablie en 1997, « révélant que l'inversion du message n'était pas intentionnelle ». Ce qu'au demeurant, l'ANSM a confirmé, évoquant pour sa part « une erreur rédactionnelle ».

Alertes européennes et américaines ^[2] :

Dès février 2004, des rapports européens sur le risque de tératogénicité aboutissent à la proposition d'une mention commune européenne de risque malformatif avéré. Le retard de développement est encore débattu. Les notices britanniques, allemandes, belges et irlandaises des années 2000 précisaient donc déjà les risques malformatifs et comportaient des informations détaillées, notamment sur le défaut de fermeture du tube neural.

En France, la modification des RCP ne sera effective qu'en 2006 : Le valproate devient déconseillé aux femmes en âge de procréer, chez lesquelles il convient d'adopter des alternatives thérapeutiques, dans la mesure du possible.

En 2009, la FDA (Food and Drug Administration aux Etats-Unis) publie un communiqué alertant les professionnels de santé sur les effets tératogènes du valproate, la nécessité d'informer les patientes des risques potentiels, et d'envisager des alternatives thérapeutiques. En 2011, l'agence américaine récidive en ces termes : « la FDA informe le public que les enfants nés de mère sous valproate de sodium ou produit apparenté durant la grossesse, présentent un risque accru de retards cognitifs comparés aux enfants exposés à d'autres antiépileptiques durant la grossesse ».

Sur la période de 2006 à 2014, se conclue une prise de position commune aux états européens sur les mesures de minimisation des risques.

En France, c'est seulement en 2010 que les risques encourus sont détaillés (malformations du fœtus, troubles de la coagulation chez le nouveau-né, troubles du développement et troubles autistiques chez l'enfant) et que les troubles envahissants du développement sont mentionnés. Selon une enquête menée par l'EMA (Europeans Medicines Agency) en 2012, la France fait dorénavant partie des quelques pays européens qui mentionne, outre les risques tératogènes, l'autisme et les retards de QI dans les RCP. Il est à noter une discordance d'actualisation entre les princeps et les génériques, ces derniers ne bénéficiant d'une information actualisée que depuis juin 2015.

Un bulletin de vigilance mentionnant l'effet tératogène lié à l'acide valproïque est publié par l'ANSM en juillet 2014 (cf. Annexe II). Une première lettre est ainsi envoyée fin 2014 aux professionnels de santé en France, les informant du risque d'issue anormale de grossesse sous acide valproïque et ses dérivés.

Une réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque de ces médicaments chez les femmes en âge de procréer a également été achevée en décembre 2014. A la suite de cette réévaluation, l'ANSM a communiqué de nouvelles règles de prescription de ces spécialités aux professionnels de santé le 26 mai 2015 (cf. ANNEXE III). L'ANSM a envoyé ces informations à tous les professionnels de santé prenant en charge les patientes exposées à l'acide valproïque et leur enfant : médecins généralistes, gynécologues, gynécologues-obstétriciens, pharmaciens, sages-femmes, services de PMI, centres de planning familial spécialistes en neurologie, psychiatrie, pédiatrie. Ces nouvelles règles de prescriptions et de délivrance, que nous développerons en bas plus en détail, sont devenues effectives au 1^{er} janvier 2016.

En novembre 2015, la Haute Autorité de Santé publie une fiche mémo sur les risques de l'acide valproïque et ses dérivés pour la femme en âge de procréer, proposant aux professionnels de santé des alternatives à la prescription de valproate chez cette population.

L'IGAS (Inspection Générale des Affaires Sociales) a été saisie par la ministre des affaires sociales et de la santé d'une mission d'enquête sur les spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium. Son rapport, paru en février 2016, reconstitue la succession des évènements et des choix concernant ces spécialités, afin d'analyser les mécanismes de prise de décision permettant une réévaluation du rapport bénéfice/risque de la prescription des sels de valproate pendant une grossesse. Il nous permet ainsi de retracer l'évolution des connaissances sur le sujet et les décisions intervenues dans d'autres pays, notamment européens. Ce rapport s'est attaché plus spécifiquement à la question de l'information délivrée aux patientes et aux prescripteurs, et a permis une première estimation du nombre d'enfants touchés par l'acide valproïque : « entre 425 et 450 cas de naissances d'enfants vivants ou mort-nés exposés *in utero* au valproate entre 2006 et 2014 qui sont porteurs de malformations congénitales ».

Les figures suivantes reprennent l'historique des alertes autour de la Dépakine®, le médicament le plus connu contenant de l'acide valproïque, les mesures de minimisation du risques qui s'en sont suivies et la chronologie des informations disponibles en France pour les professionnels de santé.

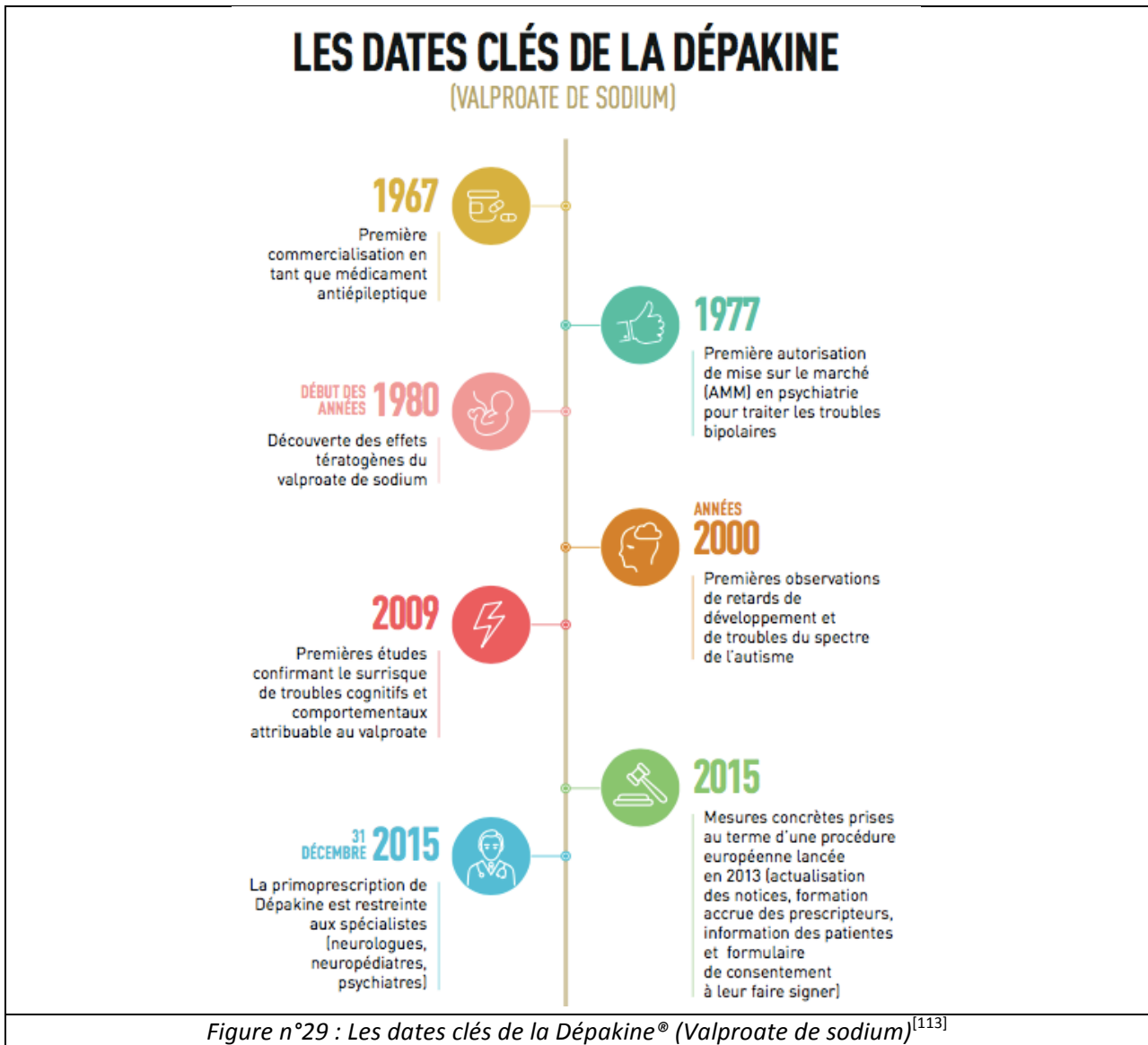


Figure n°29 : Les dates clés de la Dépakine® (Valproate de sodium)^[113]

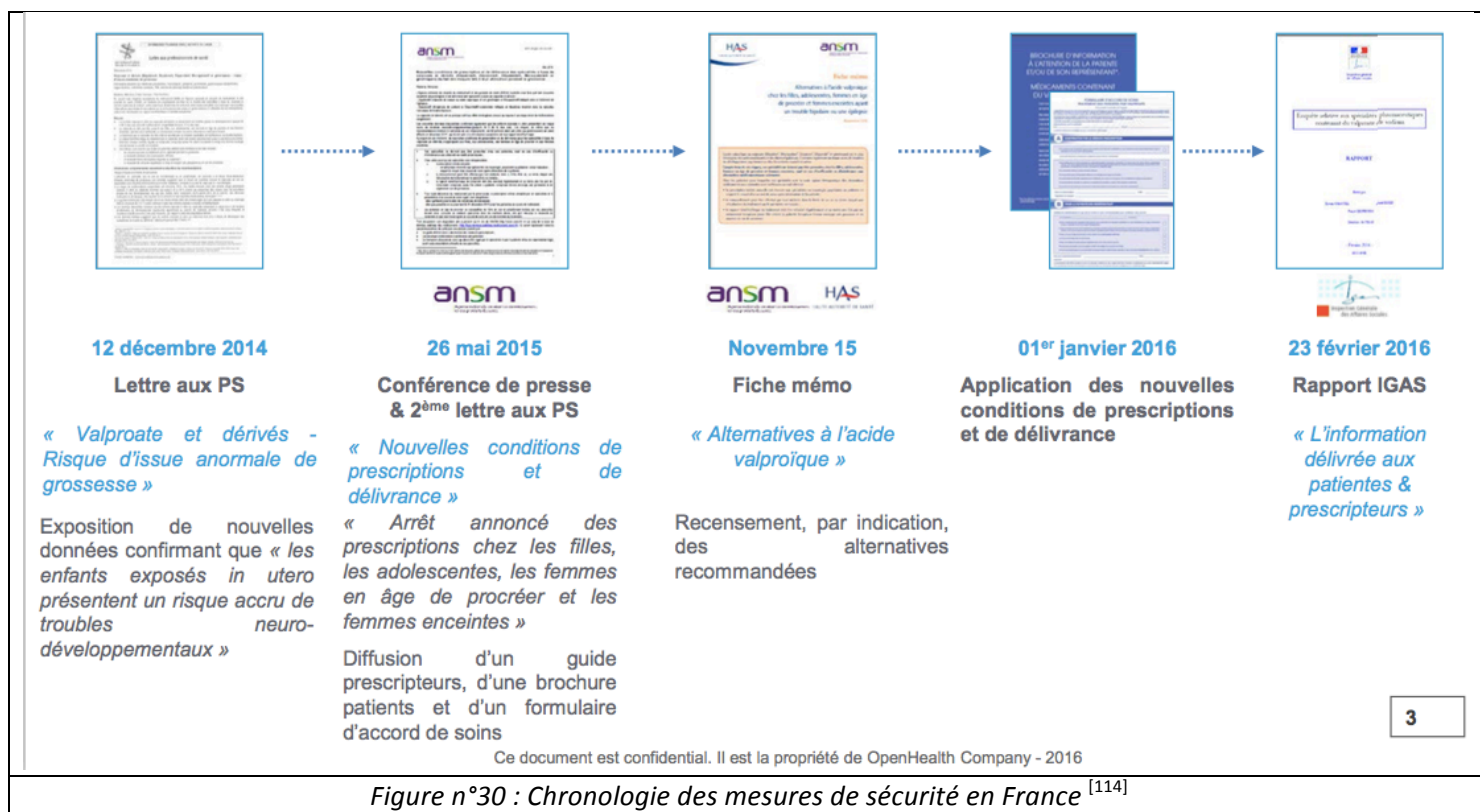


Figure n°30 : Chronologie des mesures de sécurité en France ^[114]

Puis, en août 2016, est paru un rapport de l'ANSM mesurant l'exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014, avec un second volet sur les conséquences sanitaires chez les enfants exposés in utero durant la période 2011-2015, publié en avril 2017.

Les alertes ont également gagné l'univers hospitalier, avec un audit réalisé fin 2016 à l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP). L'audit a porté sur le respect des nouvelles règles de prescription auprès des 10 100 médecins correspondant à l'ensemble des praticiens de l'AP-HP, quelle que soit leur spécialité et qu'ils prescrivent ou non les spécialités à base de valproate. Les résultats ont montré que deux tiers font au moins une erreur. L'AP-HP indique que parmi les 164 médecins les plus fréquemment prescripteurs, 65 % déclarent au moins une pratique non conforme aux recommandations. A l'issue de cette démarche, des informations sur les règles de bonnes pratiques de prescription des spécialités à base de valproate et dérivés ont été délivrées aux médecins, ainsi que la mise en place d'une dispensation nominative et la remise d'une copie de l'accord de soins au sein des hôpitaux de l'AP-HP. ^[115]

Ce 6 juillet dernier, des recommandations supplémentaires ont été ajoutées par l'ANSM, qui prend la mesure de contre-indiquer les médicaments à base de valproate utilisés en psychiatrie chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer sans contraception efficace. Une mention alertant sur cette contre-indication et un pictogramme en forme de rond barré, intégrant la silhouette d'une femme enceinte, figurent désormais sur les boîtes des médicaments concernés (Dépakote® et Dépamide®). Cette procédure s'inscrit dans le

programme européen de réduction du risque relatif aux valproates, qui vise à réduire au strict nécessaire, l'utilisation de cette molécule en cas de grossesse ou de risque de grossesse. Un arbitrage est actuellement en cours à l'Europe.^[111]

En parallèle de cette démarche, au niveau européen, deux étapes sont planifiées : La réunion de deux groupes d'experts ("Scientific Advisory Group" -SAG-) en Neurologie et en Psychiatrie afin, entre autres, d'explorer les alternatives thérapeutiques dans les troubles bipolaires. D'autre part, une première "audition publique", prévue le 26 septembre 2017 à Londres, doit mesurer le niveau de compréhension des patients concernant les risques liés au valproate et dérivés. Il s'agit également d'apprécier la perception du public sur les mesures éventuelles à mettre en place pour limiter l'utilisation pendant la grossesse.

Ces mesures vont dans le sens de la procédure d'arbitrage encore en cours et dont une prochaine discussion est prévue en novembre 2017 au PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee soit le Comité pour l'Evaluation des Risques en matière de Pharmacovigilance). Ce nouveau comité européen a un rôle majeur dans la surveillance des médicaments au sein de l'Union Européenne en renforçant le dispositif de pharmacovigilance. Les comptes rendus de ses réunions sont publiés sur le site de l'EMA. Ainsi, l'Europe est toujours en réflexion pour apporter des mesures complémentaires de réduction du risque pour toutes les indications, une nouvelle liste de questions est adressée aux laboratoires, avec une consultation en cours des professionnels de santé, notamment d'experts en neurologie et en psychiatrie.^[116]

Fond d'indemnisation pour les familles victimes des effets du valproate ^{[117] [118]}

Pour aborder un point de vue un peu plus juridique et médiatique dans les suites de cette affaire de santé publique, depuis mars 2016, l'Association d'Aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anticonvulsivant, APESAC, mène une action de groupe avec le ministère de la santé. En effet, le 13 décembre 2017 APESAC, a saisi la justice contre le laboratoire Sanofi, fabricant de la Dépakine®, pour le défaut d'information sur les dangers possibles de son antiépileptique. L'association a ensuite saisi le tribunal de grande instance de Paris. L'avocat des personnes qui ont engagé cette action de groupe est M. Joseph-Oudin, également défenseur des victimes du Médiateur.

Finalement, le décret d'indemnisation des victimes de la Dépakine® est paru le 7 mai 2017. Les familles peuvent, depuis le 1er juin 2017, déposer une demande au fonds, sous réserve de documents établissant le lien de causalité entre la prise du médicament (Dépakine®, Depakote®, Dépamide®, Micropakine® et tous les génériques du valproate) par la mère pendant la grossesse et le handicap de l'enfant exposé. Sanofi refuse pour le moment de contribuer à ces fonds d'indemnisation des victimes mis en place par l'Etat.

II. Conditions de prescription et de délivrance et recommandations

1) Nouvelles règles de prescription et de délivrance

Tout d'abord au niveau européen, à la suite d'une évaluation des données sur les risques associés à l'utilisation du valproate au cours de la grossesse, les recommandations concernant l'utilisation du valproate chez les femmes ont été mises à jour. La synthèse des recommandations de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) du 21 Novembre 2014, à destination des prescripteurs est la suivante : ^[66]

Pour une première prescription à un enfant de sexe féminin :

1. Prescrivez du valproate uniquement en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.
2. Informez votre patiente de la nécessité d'utiliser une contraception efficace dès que cela sera nécessaire.
3. En cas de grossesse, expliquez les risques potentiels de la pathologie elle-même pour l'enfant à naître, ainsi que les risques associés à l'utilisation de valproate pendant la grossesse.
4. Assurez-vous que votre patiente et/ou son représentant a/ont reçu la brochure d'information et a/ont signé le formulaire d'accord de soins (conserver un exemplaire signé dans le dossier médical de la patiente et leur remettre l'autre exemplaire).
5. Prévoyez de réévaluer régulièrement et au moins une fois par an la nécessité du traitement, et notamment lorsque la patiente atteint la puberté.

Pour une prescription chez une femme en âge de procréer qui n'envisage pas de grossesse :

1. Prescrivez du valproate uniquement en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.
2. Informez votre patiente de la nécessité d'utiliser une contraception efficace.
3. Expliquez les risques, pour l'enfant à naître, qui sont associés à l'utilisation de valproate pendant la grossesse, ou en cas d'une maladie non traitée.
4. Assurez-vous que votre patiente a reçu la brochure d'information et a signé le formulaire d'accord de soins (conserver un exemplaire signé dans le dossier médical de la patiente et lui remettre l'autre exemplaire).
5. Demandez à votre patiente de vous consulter en amont si elle change d'avis et souhaite envisager une grossesse.
6. Demandez à votre patiente de vous consulter immédiatement en cas de grossesse ou si elle pense être enceinte.

En France, il existe des nouvelles conditions de prescription et de délivrance, effectives depuis 1^{er} janvier 2016 pour les spécialités à base de valproate et dérivés. Elles ont été indiquées aux prescripteurs par lettre de l'ANSM en novembre 2015. Ces règles s'appliquent aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes : ^[119]

Ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez ces patientes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses ;

Chez celles pour qui ces spécialités sont indispensables :

➤ **La prescription initiale annuelle**

- est réservée aux spécialistes en **neurologie, psychiatrie ou pédiatrie** (expérimentés dans la prise en charge de l'épilepsie) selon l'indication ;
- requiert le recueil d'un **accord de soins** après information de la patiente;

Les patientes en âge de procréer ou susceptibles de l'être un jour et actuellement traitées par ces spécialités doivent donc consulter un médecin spécialiste dans les meilleurs délais (si cela n'a pas déjà été fait), afin qu'il réévalue la nécessité du traitement et qu'il leur fasse signer un accord de soins en cas de maintien du traitement.

- **Le renouvellement** peut être effectué par tout médecin, dans la limite d'un an, au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise ;
- **Le rapport bénéfice/risque** du traitement doit être réévalué régulièrement et au moins une fois par an, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse ;
- Les patientes en âge de procréer doivent utiliser une **contraception efficace**.

Remarque sur les contraceptifs oraux : le valproate ne diminue pas l'efficacité des estroprogestatifs chez les femmes sous contraception hormonale, contrairement à d'autres anticonvulsivants, comme la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le topiramate, la primidone, la phénytoïne et, dans une moindre mesure, la lamotrigine (données tirées du Vidal®)

- Pour toute **délivrance** du médicament par le pharmacien, la prescription initiale annuelle par un spécialiste et la présentation d'un **accord de soins signé** sont obligatoires.
 - depuis mai 2015 pour toutes les initiations de traitement
 - depuis le 31 décembre 2015 pour les autres patientes en cours de traitement.

Puis, la France a déclenché un arbitrage européen en février 2017 visant, dans les **indications psychiatriques, à contre-indiquer le valproate chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace**. Ce qui a finalement été officialisé début juillet 2017 avec cette information destinée aux psychiatres, neurologues, pédiatres, médecins généralistes, pharmaciens hospitaliers et officinaux, gynécologues, gynécologues obstétriciens, sages-femmes, centres de PMI et de planning familial :^[111]

- Chez les femmes en âge de procréer, prescription de Depakote® ou Depamide® uniquement **si inefficacité ou intolérance aux alternatives médicamenteuses**, et si :
 - **Le test de grossesse plasmatique est négatif** à l'instauration du traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement

▪ **Utilisation d'une contraception efficace** par la patiente

- La prescription initiale annuelle réservée aux psychiatres
- L'accord de soins est obligatoire, signé par la patiente ou son représentant légal et par le psychiatre
- La délivrance est uniquement sur ordonnance du psychiatre avec présentation de l'accord de soins, l'ordonnance du généraliste est acceptée seulement s'il s'agit d'un renouvellement

2) L'accord de soin

Les documents à destination des professionnels de santé et des patients (Développement Professionnel Continu et matériels éducatif) ont été transmis par les laboratoires. Les messages contenus dans ces documents ont été rédigés en premier lieu au niveau européen, en version anglaise. Des projets de traduction et d'adaptation de ces messages, en vue de leur diffusion au niveau national, ont été déposés par le laboratoire Sanofi, auprès de l'ANSM pour validation, au nom de l'ensemble des laboratoires concernés. Ces projets ont été évalués et reformulés par l'ANSM, avec le concours de l'association APESAC (Association d'Aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant), tout en respectant les contraintes de contenu fixées au niveau européen. Les laboratoires ont adressé les documents aux professionnels de santé concernés, à savoir les spécialistes en neurologie, psychiatrie et pédiatrie, en juin 2015. La brochure d'information pour les patientes doit être mise à leur disposition par l'intermédiaire du médecin spécialiste, elle est également accessible sur le site internet de l'ANSM.^[119]

Le formulaire comprend deux parties :

- La première partie doit être remplie par le médecin prescripteur pour confirmer :
 - avoir discuté des mesures à prendre en cas de désir de grossesse et des risques en cas de grossesse
 - que la patiente présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique.

• La seconde partie est en miroir de la première et doit être remplie par la patiente (ou son représentant) pour confirmer :

- qu'elle présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements
- avoir été informé des mesures à prendre en cas de désir de grossesse et des risques en cas de grossesse.

Un exemplaire de l'accord de soins doit être conservé dans le dossier médical de la patiente. Comme nous l'avons dit, la délivrance du médicament par le pharmacien nécessite déjà, depuis juin 2015, la présentation de l'accord de soins pour les nouvelles instaurations, et en qui concerne les autres patientes qui étaient en cours de traitement, la présentation de l'accord de soins est obligatoire depuis le 1^{er} janvier 2016.

Depuis le renforcement des conditions de prescriptions et de délivrance pour les spécialités à base d'acide valproïque dans les troubles bipolaires, les documents d'information destinés aux patientes et aux médecins prescripteurs, ainsi que le formulaire d'accord de soins - nécessaire pour toute délivrance de spécialité content du valproate et dérivés - ont été actualisés en conséquence. Désormais, une version de ces documents est disponible pour les médicaments à base de valproate indiqués en psychiatrie (Dépakote et Dépamide) et une autre pour les médicaments indiqués dans la prise en charge de l'épilepsie (Dépakine, Dépakine Chrono 500, Micropakine et génériques).^[119] (cf. Annexe IV et V)

3) Recommandations sur la prise en charge des patientes en âges de procréer selon les cas

Face aux textes officiels, la consigne principale est claire : Les médecins au sein de l'U.E. sont désormais invités à ne pas prescrire de valproate pour le traitement de l'épilepsie ou du trouble bipolaire chez la femme enceinte, chez la femme en âge de procréer ou chez les filles, à moins que les autres traitements se soient avérés inefficaces ou non tolérés. Malgré ces recommandations, il existe différents cas, qui impliqueront des conduites à tenir variables. En premier lieu, la notion de « patientes en âge de procréer » englobe une tranche d'âge très large, allant des jeunes filles ou adolescentes, à la femme en âge de ménopause. D'autre part, cette notion englobe des situations très diverses : les femmes enceintes, en prévision de grossesse, ne prévoyant pas de grossesse, femmes découvrant une grossesse sous traitement.

Les prises en charges seront également différentes entre une première instauration de traitement et un éventuel changement de thérapeutique découlant de ces nouvelles recommandations.

Les deux grandes affections en jeu sont l'épilepsie et les troubles bipolaires, et nous avons vu qu'on sein de ces deux pathologies il existe plusieurs types d'épilepsie et de troubles bipolaires, avec des classes de thérapeutiques différentes.

Nous allons donc voir une première partie exposant les conduites à tenir pour les prescripteurs selon les situations, tirées des fiches du Centre de Référence des Agents tératogènes (CRAT), que les femmes soient atteintes d'épilepsie ou de troubles bipolaires ; Puis une partie exposant la conduite à tenir chez les patientes déjà traitées par acide valproïque, tirée des fiches de la Haute Autorité de Santé (HAS fiche mémo) ; Pour finir, nous verrons la prise en charge plus en détail des femmes en âge de procréer souffrant de troubles bipolaire puis d'épilepsie, en précisant les autres options thérapeutiques disponibles.

❖ Recommandations générales chez les patientes souffrant de trouble bipolaire ou d'épilepsie :

➤ *Dans tous les cas dès la première consultation* ^{[120] [121]}

- Informer la patiente sur les risques tératogènes des alternatives (notamment suite à un traitement par lithium ou carbamazépine).
- Mettre en place une contraception.

- Envisager la planification d'une grossesse pour pouvoir anticiper les modifications thérapeutiques éventuelles.

➤ ***Chez les patientes envisageant une grossesse ou en cas de grossesse*** ^[120] ^[121]

Compte tenu des risques de l'acide valproïque en cours de grossesse, tout doit être envisagé pour instaurer un autre traitement chez la femme enceinte quel que soit l'âge de la grossesse, nous verrons plus bas les alternatives s'offrant aux différents cas : épilepsie ou troubles bipolaires. En prévision d'une grossesse, on envisagera également, en accord avec le spécialiste, l'arrêt de l'acide valproïque avant la conception.

Ne pas arrêter brutalement l'acide valproïque, instaurer un nouveau traitement après avis spécialisé en urgence (psychiatre pour les troubles bipolaires et neurologue pour l'épilepsie) et faire réaliser une visite pré-conceptionnelle ou une consultation de grossesse.

Si l'acide valproïque ne peut pas être arrêté (absence d'alternative efficace) : informer la patiente sur les risques associés à la grossesse (cf. documents de l'ANSM : brochure d'information, formulaire accord de soins), utiliser la dose minimale efficace et répartir les prises au cours de la journée, instaurer une surveillance prénatale spécialisée (détection des éventuelles malformations) et prévoir un suivi spécifique à long terme de l'enfant après la naissance.

En ce qui concerne la prescription d'acide folique (vitamine B9), la supplémentation en acide folique (quelle que soit sa posologie : 0,4 ou 5 mg/j) est inefficace pour prévenir l'apparition de malformations. Cette conclusion ne remet pas en question l'intérêt de la supplémentation péri-conceptionnelle en acide folique proposée dans la population générale (0,4mg/jour), ou dans la prévention d'une récurrence familiale d'anomalie de fermeture du tube neural (5mg/j) ^[122]

➤ ***Chez les patientes n'envisageant pas de grossesse*** ^[120] ^[121]

Ne pas arrêter brutalement l'acide valproïque et instaurer un nouveau traitement après avis spécialisé (psychiatre pour les troubles bipolaires et neurologue pour l'épilepsie).

Si l'acide valproïque ne peut pas être arrêté (absence d'alternative efficace) : informer la patiente sur les risques associés à la grossesse (cf. documents de l'ANSM : brochure d'information, formulaire accord de soins) et prescrire une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer.

➤ ***Découverte d'une grossesse pendant le traitement*** ^[123] ^[124]

Tout sera mis en œuvre pour changer de traitement chez la femme enceinte quel que soit l'âge de la grossesse.

- **En cas d'exposition à l'acide valproïque au 1er trimestre de la grossesse** : La prise en charge de la grossesse doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire. La surveillance prénatale sera orientée sur le tube neural, le cœur, la face, le crâne, les reins, les organes génitaux externes et le squelette
- **En cas d'exposition après le 1er trimestre** : la surveillance prénatale sera orientée sur le crâne.

- **Si l'acide valproïque est poursuivi jusqu'à l'accouchement :**
 - Envisager un bilan d'hémostase chez la mère avant l'accouchement (plaquettes, fibrinogène, TCA, temps de saignement).
 - Informer l'équipe de la maternité du traitement maternel pour lui permettre d'adapter l'accueil du nouveau-né (fibrinogène, plaquettes et glycémie)
- ❖ **Prise en charge thérapeutique des filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire** ^[120]

➤ **Traitement des épisodes maniaques**

Les alternatives au divalproate de sodium dans le traitement des troubles bipolaires lors des épisodes aigus maniaques ou mixtes, hypomaniaques, sont en première intention :

- **Un thymorégulateur (le lithium)**, qui devra être arrêté en prévision ou en cas de grossesse après avis spécialisé, car il peut, lui aussi être responsable d'un effet tératogène chez le fœtus.
- **Les antipsychotiques atypiques (l'olanzapine, la rispéridone, l'aripiprazole, et la quetiapine).**

D'autres traitements peuvent être envisagés en deuxième intention : la carbamazépine (risque tératogène), l'oxcarbazépine (hors AMM), les neuroleptiques conventionnels (hors AMM).

➤ **Traitement d'entretien**

▪ Le traitement du trouble bipolaire repose en première intention sur un médicament normothymique (ou régulateur de l'humeur) : le lithium, qui, comme nous l'avons dit, devra être arrêté en prévision ou en cas de grossesse.

- D'autres traitements peuvent être utilisés en seconde intention ou à visée adjuvante :
 - **la lamotrigine** (dans la prévention des épisodes dépressifs chez les patientes présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs) ;
 - l'olanzapine (dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patientes ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par olanzapine) ;
 - l'aripiprazole (dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patientes ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole) ;
 - la carbamazépine (risque tératogène), (dans la prévention des épisodes maniaques ou hypomaniaques dans le cadre des psychoses maniaco-dépressives, dans les formes résistantes ou présentant des contre-indications au lithium).

Le choix du traitement prophylactique repose sur l'efficacité d'un traitement antérieur observée chez la patiente, les effets indésirables, les comorbidités, les souhaits et l'acceptation de la patiente.

➤ **En cas de grossesse**

Un traitement alternatif au lithium est à instaurer après avis spécialisé

- Les thymorégulateurs les mieux connus avec de très nombreuses données en cours de grossesse sont les suivants :^[125]
 - La lamotrigine (Lamictal®)
 - L'olanzapine (Zyprexa®)
 - La quétiapine (Xeroquel®)
- En cas d'inefficacité ou de mauvaise tolérance de ces molécules, on pourra envisager en 2ème intention :
 - L'aripirazole (Abilify®) : données peu nombreuses mais aucun élément inquiétant à ce jour
 - Le lithium (Teralithe®, Neurolithium®) : augmentation de la fréquence des **cardiopathies** pour des expositions entre 5 et 9 semaines d'aménorrhée.
 - La carbamazépine (Tégréto®) : données très nombreuses ne montrant pas d'augmentation de la fréquence globale des **malformations**, mais une augmentation des spina bifida avec un risque individuel qui reste faible et qui concerne les expositions pendant les deux 1ers mois de grossesse.

➤ **En cas d'exposition à l'acide valproïque**

Si le traitement thymorégulateur a été suspendu en raison de la grossesse, il sera rétabli au plus tôt après l'accouchement aux posologies antérieures du fait du risque de décompensation dans le post-partum.

❖ **Prise en charge thérapeutique des filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant une épilepsie**^[121]

➤ **Épilepsie focale :**

La lamotrigine, la carbamazépine (risque tératogène), le lévétiracetam et l'oxcarbazépine sont recommandés en première intention.

➤ **Épilepsie généralisée :**

La lamotrigine est à privilégier. En cas d'intolérance, les autres antiépileptiques peuvent être prescrits en association. Certains de ces médicaments sont des inducteurs enzymatiques pouvant induire une efficacité moins importante des contraceptifs oraux.

➤ **En cas de grossesse**

Si, après avis du spécialiste, l'acide valproïque est indispensable car son interruption risque de compromettre gravement l'équilibre maternel et qu'il n'existe aucune alternative acceptable, la poursuite du traitement n'est envisageable, que sous réserve du maintien de posologies les plus faibles possibles

Privilégier les formes à libération prolongée et essayer de fractionner les prises dans la journée afin de minimiser les pics de doses.

Mettre en place un suivi gynéco-obstétrical dès le début de la grossesse afin de dépister au mieux les malformations fœtales (écho- graphie supplémentaire à 18 SA).

Il est important que l'épilepsie soit bien équilibrée tout au long de la grossesse.

Ne pas arrêter ou modifier un traitement par antiépileptique sans l'avis du spécialiste.

Les options thérapeutiques sont les suivantes : ^[126]

- L'anticonvulsivant qui soulève le moins d'inquiétude chez la femme enceinte à ce jour est la lamotrigine (Lamictal®) avec des données très nombreuses pour l'aspect malformatif et des données rassurantes pour le développement psychomoteur (jusqu'à 7.5 ans).

- Viennent ensuite :

- Le lévétiracétam (Keppra®) : les données sont aussi rassurantes pour les aspects malformatifs et psychomoteurs (jusqu'à 42 mois) que pour la lamotrigine, mais un peu moins nombreuses.
- La phénytoïne (Di-Hydan®) : les données récentes très nombreuses écartent le risque malformatif évoqué par les études anciennes et les données sur le développement psychomoteur sont rassurantes.
- L'oxcarbazépine (Trileptal®) : les données sont très nombreuses et rassurantes pour l'aspect malformatif, mais il n'y a pas encore de données sur le développement psychomoteur.

- Les anticonvulsivants suivants peuvent être prescrits en cours de grossesse, mais leur évaluation conduit à les proposer après la lamotrigine, le lévétiracétam, la phénytoïne et l'oxcarbazépine :

- La gabapentine (Neurontin®): données nombreuses et rassurantes pour l'aspect malformatif, pas de données sur le développement psychomoteur.
- La carbamazépine (Tégréto): données très nombreuses ; augmentation modérée de la fréquence globale des malformations. Mais présence de spina bifida avec un risque individuel qui reste faible. Les données sont rassurantes pour le développement psychomoteur.
- Les benzodiazépines à visée antiépileptique sont utilisables en cours de grossesse : clonazépan (Rivotril®) et clobazam (Urbanyl®).

- Si les options précédentes ne conviennent pas et que l'interruption des antiépileptiques suivants est impossible car elle risque de compromettre gravement l'équilibre maternel, leur utilisation est envisageable en cours de grossesse :

- Ethosuximide (Zarontin®),
- Felbamate (Taloxa®),
- Phénobarbital (Alepsal®, Gardéanal®),
- Prégabaline (Lyrica®),
- Tiagabine (Gabitril®),
- Topiramate (Epilex®),

- Vigabatrin (Sabril®),
- Zonisamide (Zonégran®),

❖ **Acide valproïque et allaitement** ^[127]

Quelques données existent sur des enfants allaités par des mères traitées par acide valproïque. D'après la littérature :

- La quantité d'acide valproïque ingérée via le lait est le plus souvent très faible : l'enfant reçoit environ 1 à 2% de la dose maternelle (en mg/kg).
- Les concentrations plasmatiques chez les enfants allaités représentent en moyenne 3% des concentrations plasmatiques maternelles.
- Aucun événement indésirable particulier n'est retenu chez les enfants allaités.
- A l'âge de 6 ans, les performances cognitives d'un petit effectif d'enfants exposés in utero puis allaités par des mères sous acide valproïque ne semblent pas différentes de celles d'enfants exposés uniquement pendant la période intra-utérine.
- Au vu de ces données, l'utilisation de l'acide valproïque est envisageable chez une femme qui allaite dans le strict respect de ses conditions de prescription.

Rappelons qu'en raison de son effet tératogène important, une contraception efficace est nécessaire chez une femme traitée par acide valproïque, y compris pendant l'allaitement.

III. Autres mesures de minimisation du risque

1) Rôle du médecin traitant dans le cadre du risque des spécialités à base de valproate pour la femme an âge de procréer

Un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) sur l'Embryofœtopathie au Valproate a été réalisé par le Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Ouest, précisant le rôle du médecin traitant dans le cadre de ce risque : ^[66]

1. Assurer l'orientation pour la confirmation diagnostique par un centre de référence, ou de compétence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs, ou pour les maladies rares du développement cérébral et déficiences intellectuelles, ou par un centre de référence des troubles du langage et des apprentissages, et le cas échéant l'orientation vers un centre de ressource autisme.
2. Veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe multidisciplinaire adaptée.
3. Assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes.
4. Assurer la prévention du risque est essentielle : informer les jeunes femmes en âge de procréer des risques du valproate chez le fœtus et envisager en pré-conceptionnel une alternative thérapeutique. Aucun médicament antiépileptique ne peut être considéré comme totalement sans danger durant la grossesse, mais l'acide valproïque semble être le plus tératogène.

2) Optimisation du fonctionnement de l'ANSM et de la pharmacovigilance

Pour rappel, la pharmacovigilance est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré. Elle repose sur le recueil, basé sur la notification spontanée des effets indésirables par les professionnels de santé, les patients et associations agréées de patients et les industriels avec l'appui du réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance. Le dispositif enregistre et évalue ces informations, permettant par la suite la réalisation d'enquêtes ou d'études pour analyser les risques, la participation à la mise en place et au suivi des plans de gestion des risques.

C'est la pharmacovigilance qui apprécie le profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies. Elle permet la prise de mesures correctives (précautions ou restriction d'emploi, contre-indications, voire retrait du produit), qu'elle communique vers les professionnels de santé et le public. Toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament est ainsi communiquée et diffusée. Le dispositif de pharmacovigilance est donc primordial, il participe à la politique de santé publique de lutte contre la iatrogénie médicamenteuse.^[128]

Ce scandale sanitaire fait ressortir certaines failles du système de sécurité du médicament, tant au niveau européen que national.

Tout d'abord un premier dysfonctionnement semble avoir lieu lors de l'Autorisation de Mise sur le Marché, avec des études cliniques pouvant manquer d'exploration dans les effets secondaires des médicaments. Certains sont mis en lumière seulement après plusieurs années d'utilisation, comme ça a été le cas pour le valproate et ses dérivés.

C'est dans ces cas là que le système de pharmacovigilance est essentiel. La non prise en compte de ces effets par les autorités sanitaires, la pharmacovigilance, peut avoir des conséquences graves, comme nous pouvons le constater à présent.

Afin de prévenir ce genre d'alerte dans le futur, il est important de responsabiliser les professionnels de santé, comme les médecins et les pharmaciens, pour qu'ils remontent les effets secondaires. Il existe une problématique sur cette remontée des effets indésirables en France, avec des déclarations pouvant être chronophages. Pour favoriser cet acte, la communication sur l'importance de la pharmacovigilance doit être développée.

A la suite d'un entretien en mai dernier avec le directeur de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament, Mr Dominique Martin, qui revient sur le dossier de la Dépakine® et sur les enseignements tirés de l'affaire, voici les principales perspectives d'évolution de l'ANSM :^[129]

Après une analyse rétrospective de la situation, l'ANSM a tiré la conclusion qu'il faut être réactif très tôt, notamment durant une période délicate où des informations émergent, où l'on ne dispose pas de certitudes sur les risques, avec des données parfois contradictoires. L'ANSM adoptera une position ferme très tôt, à titre de précaution, en donnant l'information.

Pour le cas du valproate, une idée a probablement dominé pendant des années, selon laquelle il ne fallait pas directement informer les femmes pour ne pas les inquiéter, et risquer de provoquer des avortements, mais au contraire ne s'adresser qu'aux médecins. Pour le directeur de l'ANSM, il faut sortir de ce fonctionnement en défendant le fait que l'on doit donner toute l'information aux patients. L'agence a adopté cette dynamique d'information précoce, même si le risque peut a posteriori être écarté.

Depuis la découverte des effets tératogènes de l'acide valproïque, il y a eu des signaux de pharmacovigilance au cours du temps. Les documents à destination des patients et des médecins ont été modifiés et adaptés au fil des connaissances scientifiques. Cependant, la question reste posée sur l'effectivité du niveau d'alerte et d'intervention, qui n'a peut être pas toujours été à la hauteur des connaissances, notamment sur les retards neuro-développementaux entre 2005 et 2010.

L'ANSM estime que la responsabilité est collective dans ce drame de santé publique, avec un problème de transmission de l'information aux professionnels de santé. Dans ce cas présent du valproate, manifestement, l'information qui existait dans les documents pour les médecins et les patients, n'était pas prise au niveau où elle aurait dû l'être. Cela pose la question de la capacité de l'ANSM à s'assurer de la transmission de ces messages auprès des médecins, à avoir des relations directement avec les associations de patients.

Depuis cette affaire, les outils pour s'adresser à la fois au médecin et au patient ont été multipliés par l'ANSM, comme par exemple l'envoi de courriers personnalisés aux prescripteurs et aux patientes en âge de procréer en février dernier. Le message alertait de la prescription de valproate et invitait la patiente et le prescripteur à en parler en consultation, afin de vérifier que les conditions d'information ont été réunies. Cette initiative inédite de l'ANSM, qui représente au total des dizaines de milliers de courriers, recherche la prévention des risques en prenant sa source dans le dialogue entre les médecins et les malades. Une étude sera faite afin d'évaluer si ces courriers, ajoutés aux autres mesures de réduction des risques, ont permis de réduire le nombre de prescriptions, qui a déjà commencé à baisser. ^[129]

La DGS (Direction générale de la Santé) et l'ANSM avaient annoncé en février 2016 un plan d'action pour mettre en application les recommandations de l'IGAS, qui s'articule autour de 2 axes principaux :

- **La réorganisation de l'ANSM et des modalités de travail DGS/ANSM : la création d'une direction de la surveillance a été annoncée ;**
- **Le renforcement de la pharmacovigilance et de la pharmaco-épidémiologie au sein de l'ANSM, dans le cadre du contrat d'objectifs et de performance (COP) de l'ANSM :**

- renforcement de la lisibilité et de l'efficacité des CRPV (centres régionaux de pharmacovigilance) ;

- création d'un portail internet commun (grand public et professionnel de santé) des signalements d'ici fin 2016 ;

- augmentation du nombre d'inspections en matière de pharmacovigilance au sein de

l'industrie pharmaceutique ;

- mise en place d'une étude observationnelle de 1 000 femmes et 400 pharmacies organisées par les laboratoires, en lien avec le conseil national de l'Ordre des pharmaciens dès mars 2016 ;
- élaboration d'une étude conjointe ANSM/CNAMTS sur le suivi de minimisation du risque jusqu'en 2018 (analyse du profil des femmes exposées pendant leur grossesse) ;
- réévaluation complète de l'ensemble de la classe des antiépileptiques. Débutée en juin 2015, les résultats sont attendus mi-2016.

Certaines de ces mesures, comme la création du portail internet des signalements, l'étude menée par l'ANSM et l'assurance maladie, ont déjà été réalisées. Le but de ce plan est d'améliorer notre système de pharmacovigilance, qui est secoué depuis plusieurs années par la mise en évidence de failles et de retards. Elles doivent également améliorer le passage de l'information aux professionnels et utilisateurs au moment nécessaire et de la manière la plus efficace possible.

Les spécialités à base d'acide valproïque et dérivés font l'objet d'une surveillance supplémentaire par la pharmacovigilance, permettant l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

L'ANSM rappelle donc que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté pouvant être dû à un médicament au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance. Pour plus d'information, il est possible de consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

3) Un nouvel étiquetage ^[119]

Dans la continuité des mesures mises en place par l'ANSM pour réduire les risques malformatifs et neuro-développementaux liés à une exposition au valproate ou ses dérivés pendant la grossesse, un renforcement majeur de l'information est effectué en mars 2016. Un nouveau pictogramme dans un encadré rouge, en lettres majuscules rouges : **NOM DE FANTAISIE + GROSSESSE = RISQUE** est apposé sur le conditionnement extérieur de toutes les spécialités à base de valproate de sodium (Dépakine®, Micropakine®, Dépamide®, Dépakote®, génériques).



Le risque lié à la prise d'un médicament à base de valproate pendant la grossesse est ainsi clairement signalé. Puis cette étiquette est actualisée à partir du 1er mars 2017, afin d'être encore plus lisible sur les conditionnements extérieurs.

Le nouveau pictogramme intégrant la silhouette d'une femme enceinte est plus parlant que le précédent. Le mot « risque » est remplacé par le mot « danger », et le texte dans l'encadré inclue cette fois ci, en plus des patientes en cours de grossesse, toutes les femmes en âge de procréer.



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

Pour les spécialités à base de valproate indiquées dans les troubles bipolaires (Dépakote®, Dépamide® et génériques) l'étiquette est plus restrictive encore, le pictogramme de femme enceinte est représenté dans une forme de rond barré rouge, pour rappeler cette contre-indication. Il est accompagné des mentions « Nom de spécialité (DEPAKOTE ou DEPAMIDE) + GROSSESSE = INTERDIT » et « Ne pas utiliser chez les femmes en âge de procréer et sans contraception efficace, ou enceintes ».



L'ANSM souhaite par la suite étendre le pictogramme danger pour tous les autres médicaments tératogènes.

4) Carte patiente ^[130]

Une carte patiente a été diffusée aux professionnels de santé concernés le 13 février 2017. (Cf. Annexe VI). L'Information a été diffusée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie, pédiatrie, médecins généralistes, gynécologues, gynécologues obstétriciens, sages-femmes, centres de PMI et de planning familial, pharmaciens hospitaliers et officinaux.

Cette carte patiente, élaborée en tant que document éducatif, s'inscrit dans la continuité des mesures de réduction des risques mises en place, en lien avec l'exposition pendant la grossesse aux spécialités contenant du valproate de sodium ou un dérivé (Dépakine, Micropakine, Dépamide, Dépakote, génériques). Elle vient en complément des 3 documents déjà mis à disposition des professionnels de santé et des patientes (guide d'information pour les médecins prescripteurs, brochure d'information pour la patiente et/ou son représentant et formulaire d'accord de soins).

Cette carte doit être remise systématiquement aux patientes (fille, adolescente, femme en âge de procréer ou femme enceinte) ou à leur représentant au moment de la consultation annuelle avec le spécialiste (neurologue, psychiatre ou pédiatre), en complément du formulaire d'accord de soins et de la brochure d'information.

Elle a pour objectif de rappeler à la patiente les risques encourus chez l'enfant à naître en cas d'exposition in utero aux spécialités à base de valproate et dérivés, ainsi que la nécessité d'avoir un moyen de contraception efficace lors de ce traitement.

En conclusion, nous avons donc vu que plusieurs mesures de minimisation du risque pour la femme en âge de procréer ont été prises par l'ANSM. Au sujet de la communication autour de ce risque et les mesures prises, les moyens de communications ont été multiples. Des courriers d'information co-signés par la CNAMTS et l'ANSM ont été envoyés auprès des différents professionnels de santé amenés à prescrire des spécialités à base d'acide valproïque et dérivés, à ceux travaillant avec des femmes en âge de procréer, ainsi qu'aux établissements de santé. Ces courriers renforcent l'information auprès des prescripteurs sur la nécessité d'une adaptation précoce de la prise en charge thérapeutique de leurs patientes pour prévenir ainsi l'exposition des femmes enceintes au valproate ou dérivés. L'information a également été renforcée par des courriers auprès des patientes ayant eu au moins une prescription de valproate en 2016. De nombreux documents d'information destinés aux patientes et aux médecins prescripteurs actualisés sont disponibles sur le site de l'ANSM, avec une version de ces documents pour les médicaments à base de valproate indiqués en psychiatrie, et une autre pour les médicaments indiqués dans la prise en charge de l'épilepsie. La prochaine partie de cette thèse est une enquête réalisée auprès des pharmaciens d'officine, cherchant à évaluer la transmission de ces informations.

PARTIE 3 : ENQUÊTE AUPRES DES PHARMACIENS D'OFFICINE

A. Objectif

Dans le cadre de cette thèse, j'ai réalisé une enquête auprès des pharmaciens exerçant en officine par le biais d'un questionnaire à remplir (Cf. Annexe VII)

Ce travail s'inscrit dans l'actualité pharmaceutique. En effet, l'acide valproïque est un médicament utilisé depuis 1967 en France et bien que ses effets tératogènes soient connus depuis le début des années 1980, la presse parle aujourd'hui « d'Affaire Dépakine® ». Les alertes sur le risque du valproate et ses dérivés pour la grossesse ce sont multipliées au fil des années. Plus récemment, dans les années 2000, un risque augmenté de retards du développement et de troubles du spectre de l'autisme a été mis en évidence parmi les enfants exposés à l'acide valproïque in utero. De ces événements ont découlé des mesures de minimisation du risque mises en place par l'ANSM.

Le premier objectif de cette étude est de recueillir objectivement un état des lieux du niveau d'information des pharmaciens d'officine sur les risques pour le fœtus exposé à l'acide valproïque et ses dérivés, ainsi que leur mode d'acquisition de l'information.

Le deuxième objectif est d'évaluer le niveau d'information du pharmacien d'officine sur les nouvelles recommandations de prescription et de délivrance et de visualiser un éventuel changement des pratiques, suite à ces nouvelles mesures de sécurité mises en place. Mes questions ont également porté sur le ressenti du pharmacien sur ces mesures.

L'objectif global de ma thèse est ainsi d'étudier la transmission de ces informations aux professionnels de santé, afin d'évaluer la proximité du pharmacien d'officine avec nos instances.

B. Méthode

Ce questionnaire a été diffusé dans la région Nouvelle-Aquitaine durant les mois de mars et avril 2017.

▪ Population de l'étude

Le questionnaire a été diffusé aux pharmaciens d'officine exerçant dans la région Nouvelle-Aquitaine par différents moyens :

- Par le biais du réseau social Facebook®. Le questionnaire a été publié avec un message explicatif de mon travail sur les groupes privés suivants : « Pharma cool » et « Tu sais que tu es pharmacien », puis sur le groupe de ma promotion, atteignant des pharmaciens récemment diplômés, et le groupe de l'Amicale Corporative des Etudiants en Pharmacie de Bordeaux, pouvant toucher des pharmaciens diplômés, restés abonnés à l'actualité de l'université. Ce moyen de diffusion m'a permis de toucher une large population de pharmaciens de tout âge.

- Par le biais du réseau de l'UTIP, le questionnaire a été envoyé par mail aux membres du réseau, accompagné d'une lettre expliquant l'objet de l'étude (Cf. Annexe VIII). L'UTIP, Union Technique Intersyndicale Pharmaceutique, est une association organisant entre autre la formation pharmaceutique continue en France. L'organisme propose des formations actualisées par e-learning, mais également des journées et soirées de formations régulières. Les formations de l'UTIP sont centrées sur la dispensation des ordonnances, le suivi des patients, dans le cadre des objectifs de santé publique, de manière à accompagner les pharmaciens dans leur vie professionnelle au quotidien.
- Par le biais de groupements pharmaceutiques bordelais et landais de ma connaissance. Le questionnaire a été envoyé par mail également avec la lettre d'accompagnement.

▪ **Création du questionnaire et recueil des données**

Les questions ont été élaborées en concertation avec ma directrice de thèse, le Dr AL. Debruyne, le Dr. E. Queuille, membre du jury, et le Dr. S. Gard, psychiatre au Centre Hospitalier Charles Perrens. Le site qui m'a permis de mettre en place le questionnaire, de recueillir les données, puis de réaliser une analyse statistique à l'aide de tableaux Excel (version 2013) est <https://docs.google.com/forms>.

▪ **Schéma de l'étude**

La première partie du questionnaire permet de récolter les données sur les pharmaciens qui ont répondu à l'étude : la répartition selon leur sexe, leur année d'obtention de leur diplôme, leur département d'exercice, et la situation de leur pharmacie, en milieu plutôt rural ou urbain.

La deuxième partie est une évaluation des connaissances sur le valproate. Tout d'abord, un point général sur les indications de l'acide valproïque et ses dérivés, les risques pour un enfant exposé in utero par l'acide valproïque est réalisé. Puis, une question aborde le nouveau pictogramme présent sur les différentes spécialités et génériques. Ensuite les questions sont centrées sur les nouvelles conditions de prescriptions et de délivrance des spécialités à base d'acide valproïque, ainsi que sur le formulaire d'accord de soin.

Une troisième partie évalue le mode d'acquisition de l'information du pharmacien, c'est à dire le moyen d'information par lequel les participants ont appris l'existence des risques du valproate pour la grossesse, les nouvelles recommandations.

Une quatrième partie porte sur le changement éventuel des pratiques après ces nouvelles recommandations, avec un cas de comptoir, le but étant de connaître objectivement la réaction de chacun face à un cas concret. Le questionnaire laisse une possibilité de s'exprimer pour le pharmacien.

La dernière partie cherche à estimer le ressenti du pharmacien d'officine face à la transmission de l'information de la part de nos instances, avec possibilité, là encore de s'exprimer.

C. Résultats

I. Données sociodémographiques des pharmaciens d'officine

Sur la cohorte de 91 pharmaciens d'officine, 55 sont des femmes et 35 sont des hommes. Une personne n'a pas voulu se prononcer sur son sexe. Le sexe ratio de l'étude est H/F = 0,64.

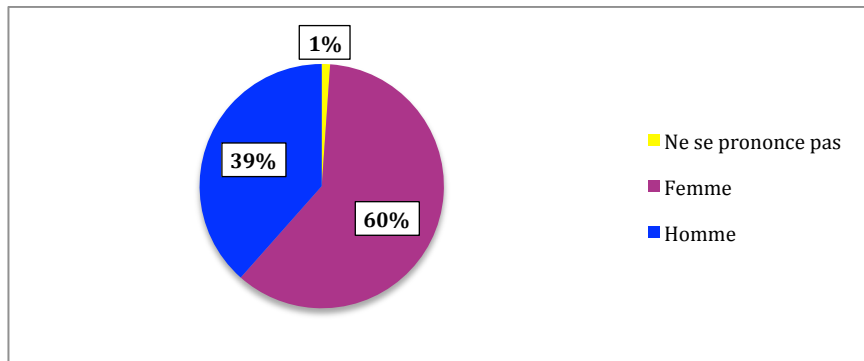


Figure n°31 : répartition des pharmaciens de l'enquête selon leur sexe

Les années d'obtention du diplôme des 91 pharmaciens ayant accepté de répondre au questionnaire sont comprises entre 1971 et 2017 :

- 44% des pharmaciens ont obtenu leur diplôme entre 2011 et 2017 (N = 40)
- 22% des pharmaciens ont obtenu leur diplôme entre 2001 et 2010 (N = 20)
- 14,3% des pharmaciens ont obtenu leur diplôme entre 1991 et 2000 (N = 13)
- 17,6% des pharmaciens ont obtenu leur diplôme entre 1981 et 1990 (N = 16)
- 2,2% des pharmaciens ont obtenu leur diplôme entre 1971 et 1980 (N = 2)

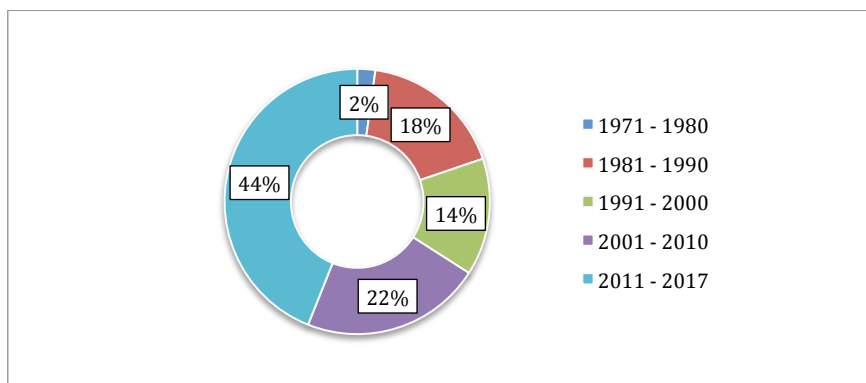


Figure n°32 : répartition des pharmaciens selon leur année d'obtention du diplôme

L'étude a été limitée à la région Nouvelle-Aquitaine :

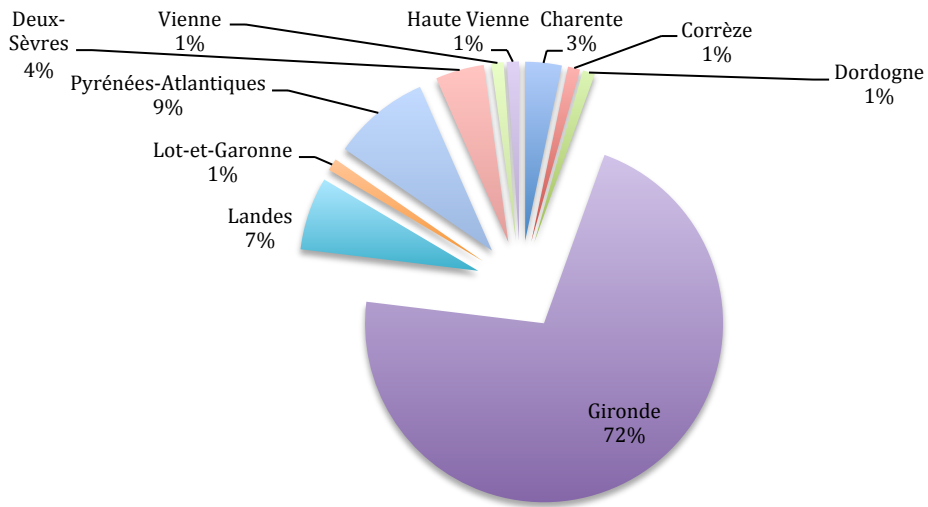


Figure n° 33 : répartition des pharmaciens selon leur département d'exercice

Parmi les 91 pharmaciens répondant, la situation d'exercice est telle que 60,4% des pharmaciens de l'enquête exercent en milieu urbain (N = 55) ; versus 39,6% en milieu rural (N = 36)

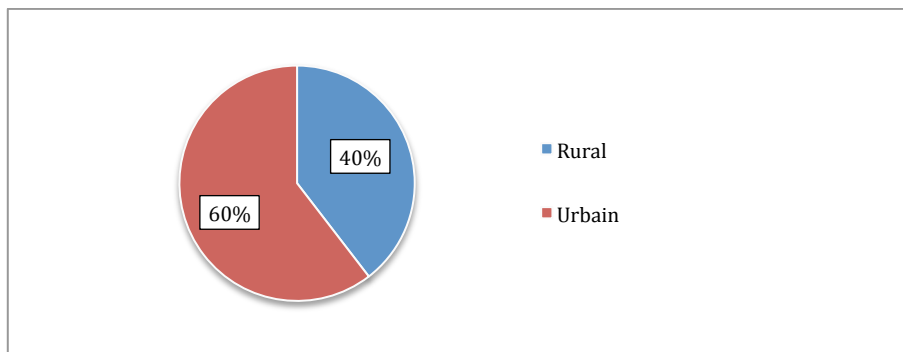


Figure n°34 : répartition des pharmaciens selon leur milieu d'exercice

II. Evaluation des connaissances

1) Généralités

A la question « **Les spécialités à base d'acide valproïque et dérivés détiennent l'AMM en France pour :** » avec plusieurs réponses possibles, les pharmaciens ont répondu ainsi :

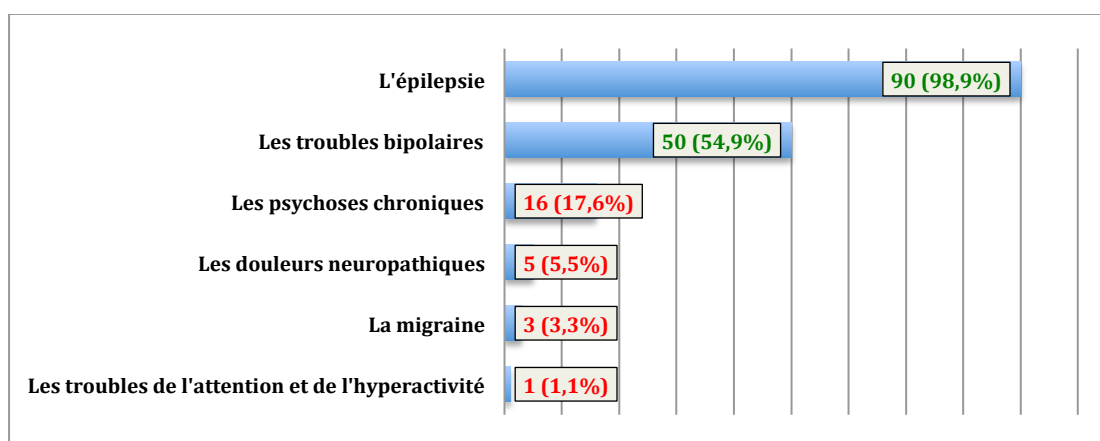


Figure n°35 : réponses des pharmaciens pour l'indication du valproate et dérivés

Au total, les pharmaciens d'officine ayant répondu correctement à la question, à savoir cocher uniquement épilepsie et troubles bipolaires (ceux ayant coché soit l'un soit l'autre, ou une autre réponse supplémentaire sont considérés comme faux) représentent 34% des pharmaciens de l'enquête.

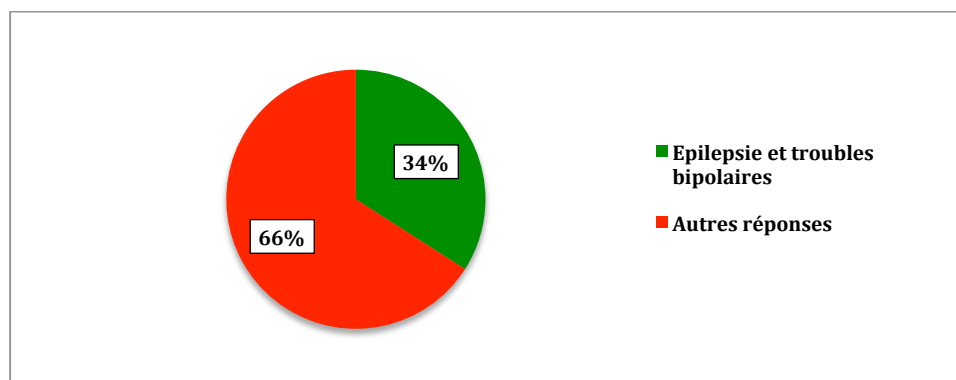


Figure n° 36 : pourcentage de bonnes réponses pour l'indication du valproate et dérivés

A la question « **L'acide valproïque peut entraîner chez un enfant exposé in utero :** » avec plusieurs réponses possibles, les pharmaciens ont coché les réponses suivantes :

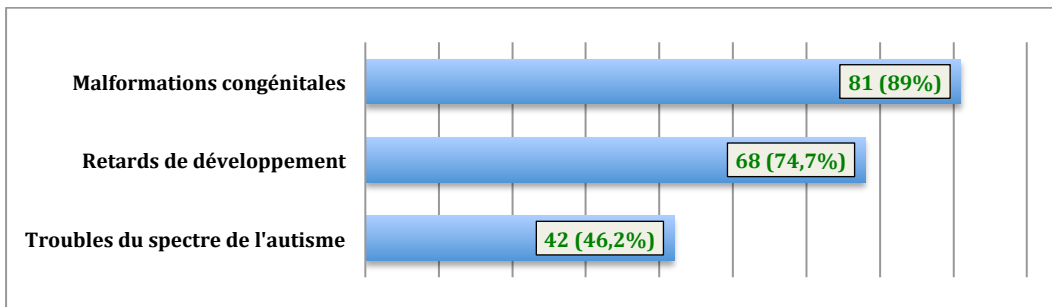


Figure n°37 : réponses des pharmaciens selon les risques de l'acide valproïque chez l'enfant exposé in utero

Ainsi 34% des pharmaciens ont répondu correctement à cette question, à savoir les 3 réponses cochées.

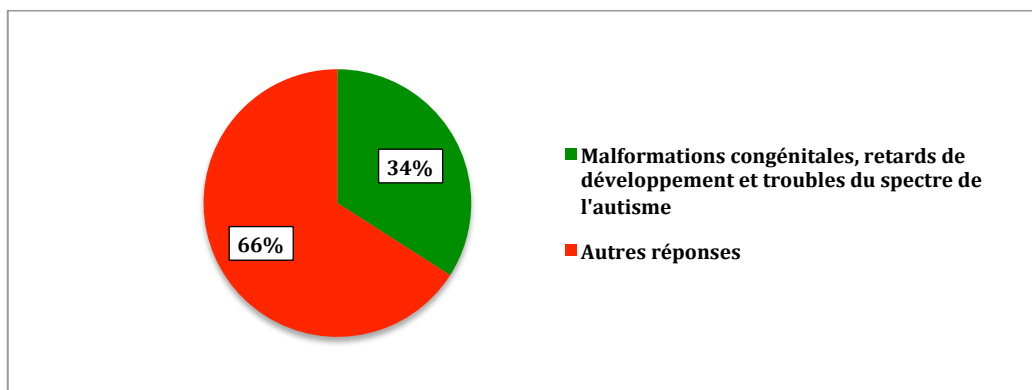


Figure n°38 : pourcentage de bonnes réponses pour les risques du valproate et dérivés

A la question « **Le risque malformatif entraîné par l'acide valproïque est plus élevé comparé à celui d'autres antiépileptiques ou thymorégulateurs :** », une seule réponse était possible pour les pharmaciens de l'enquête qui ont répondu ainsi :

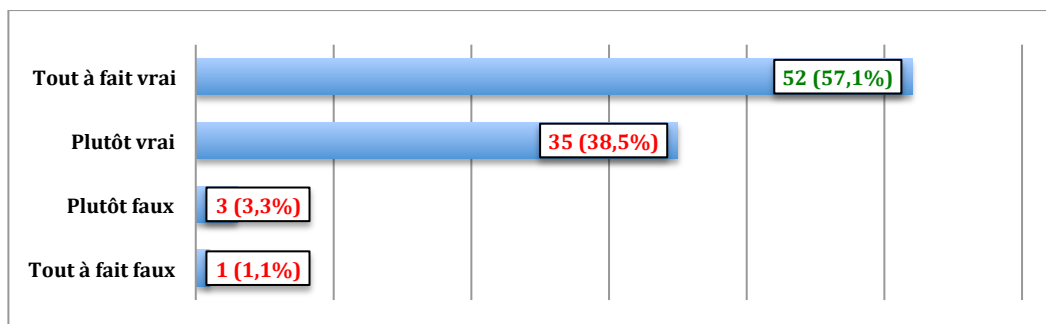


Figure n°39 : réponses des pharmaciens sur le risque malformatif de l'acide valproïque

A la question « **Un nouvel étiquetage est présent sur les boîtes des spécialités à base d'acide valproïque** : » avec une seule réponse possible, 93,4% des pharmaciens répondent « vrai » (N = 85) et 6,6% répondent « faux » (N = 6)

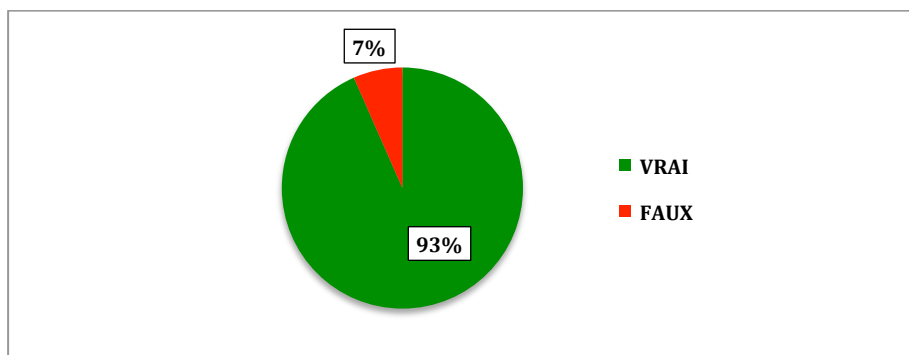


Figure n°40 : réponses des pharmaciens sur la connaissance du nouveau pictogramme

2) Conditions de prescription et de délivrance

Au sujet de la **prescription d'acide valproïque**, seule une seule réponse était possible :

- 90,1% des pharmaciens ont répondu que la prescription « Est réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie pour la prescription initiale annuelle, le renouvellement pouvant être réalisé par tout médecin » (N = 82)
- 7,7% ont répondu que la prescription « Est réservée exclusivement aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie » (N = 7)
- 2,2% ont répondu que la prescription « Peut être effectuée par tout médecin, même quand il s'agit d'une instauration de traitement » (N = 2)

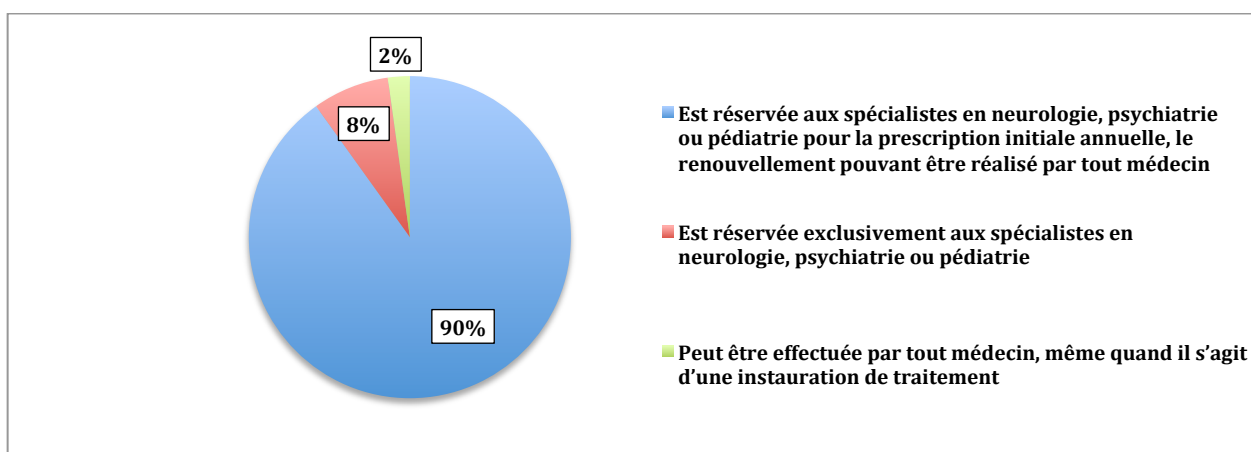


Figure n°41 : réponses des pharmaciens au sujet de la prescription du valproate et dérivés

Au sujet de l'accord de soin, à la question « **Le formulaire d'accord de soins de traitement par valproate des patientes en âge de procréer :** », plusieurs réponses étaient possibles :

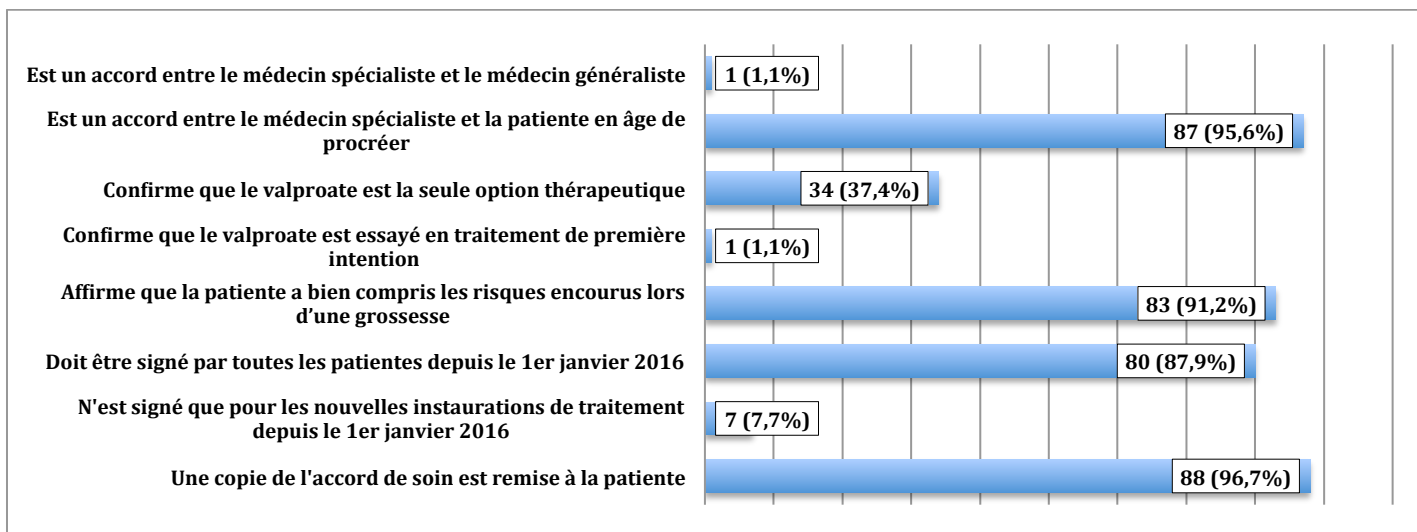


Figure n°42 : réponses des pharmaciens au sujet de l'accord de soin

Au total, les pharmaciens ayant coché toutes les réponses correctes au sujet de cet accord de soin représentent 26% des pharmaciens de l'enquête.

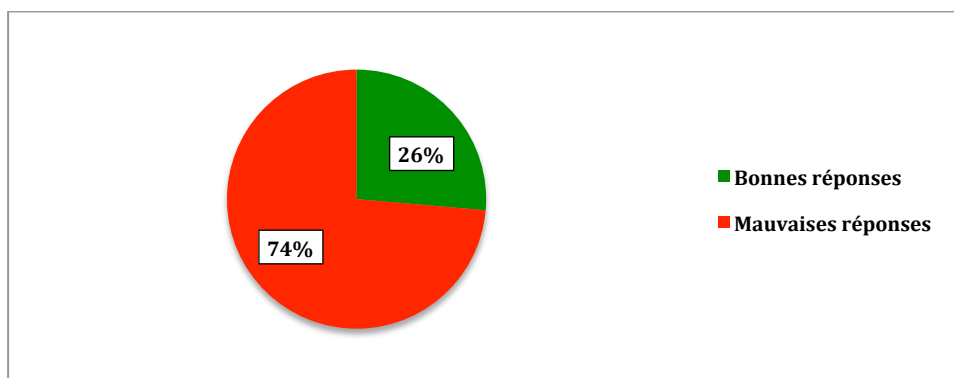


Figure n°43 : pourcentage de bonnes réponses concernant l'accord de soin

« **Pour une délivrance d'acide valproïque à une femme en âge de procréer en officine il est obligatoire :** », plusieurs réponses étaient possibles, les pharmaciens ont répondu ainsi :

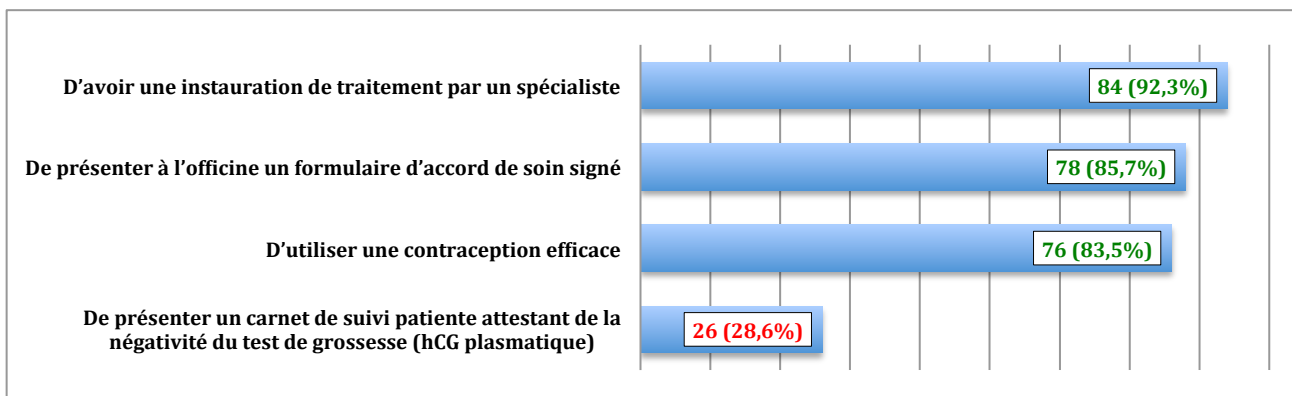


Figure n°44 : réponses des pharmaciens sur la délivrance d'une spécialité à base d'acide valproïque

Au total le pourcentage de pharmaciens de l'enquête ayant coché toutes les bonnes réponses à cette question s'élève à 45%.

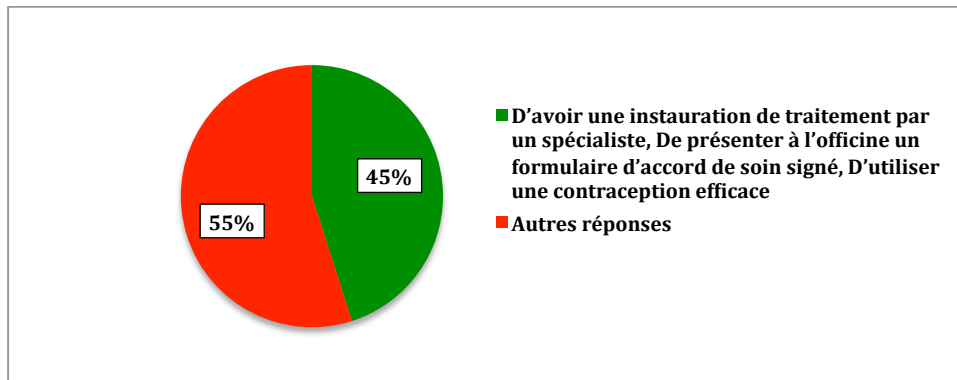


Figure n°45 : pourcentage de bonnes réponses concernant la délivrance

III. Mode d'acquisition de l'information

« **Comment avez vous eu l'information sur le risque tératogène de l'acide valproïque ?** » le pharmacien avait la possibilité de cocher plusieurs réponses, voici leurs réponses :

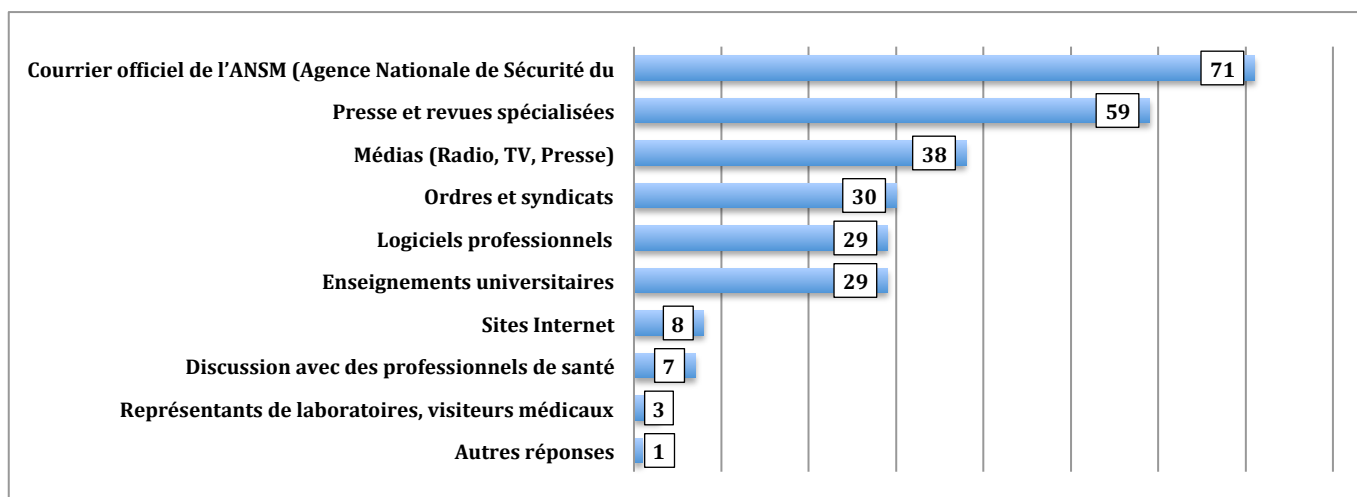


Figure n°46 : réponses des pharmaciens sur l'acquisition de l'information au sujet du risque

Une possibilité de cocher « autre réponse » était laissée aux répondants, un pharmacien de l'enquête a ainsi rajouté : « Vidal depuis des années ».

A la question « **Comment avez vous eu l'information sur les nouvelles recommandations de prescription et de délivrance en découlant ?** », pareillement, plusieurs réponses étaient possibles :

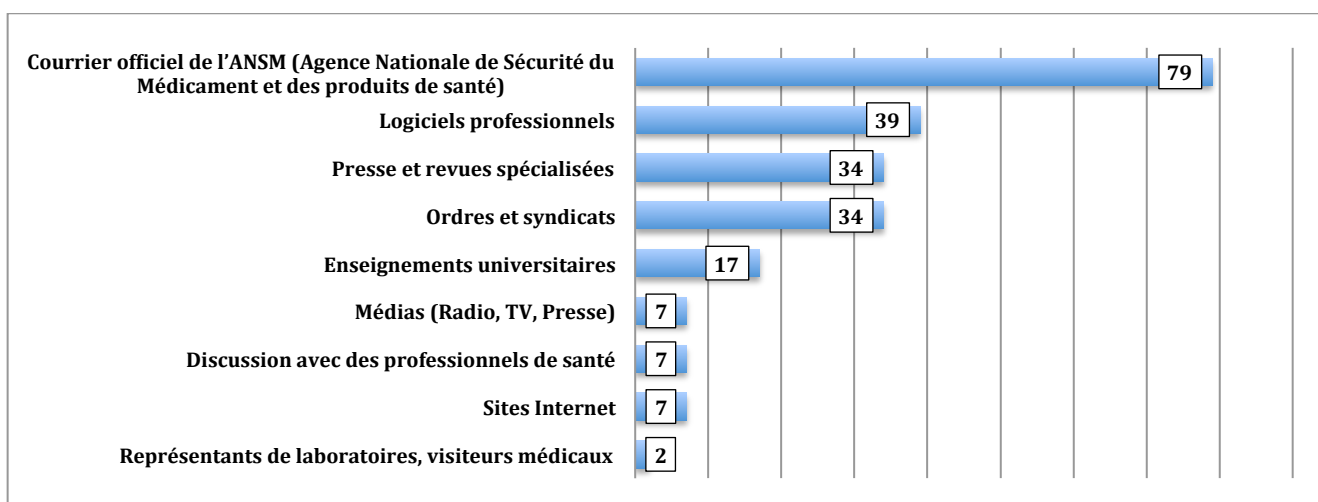


Figure n°47 : réponses des pharmaciens sur l'acquisition en l'information au sujet des recommandations

« Par ailleurs quel est votre mode d'acquisition des informations sur le médicament habituel ? » Plusieurs réponses étaient possibles, voici comment ont répondu les pharmaciens :

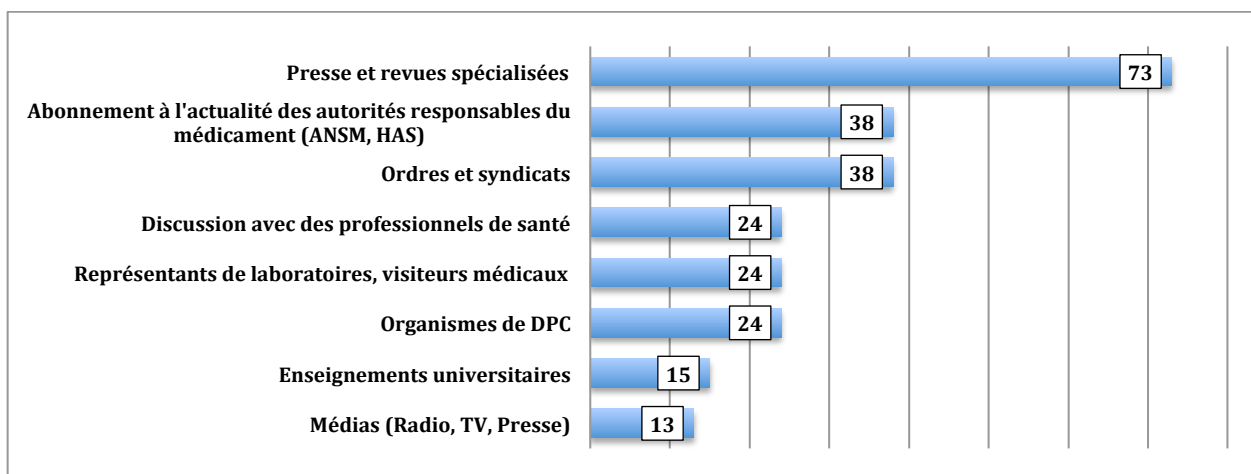


Figure n°48 : réponses des pharmaciens sur leur mode d'acquisition de l'information en général

« Autres réponses » a été coché par deux pharmaciens, l'un a rajouté « Presse spécialisée, articles scientifiques », un autre a rajouté la méthode « e-learning »

IV. Changement des pratiques

A la question « **Avez vous changé vos pratiques lors d'une prescription/délivrance de valproate à une femme en âge de procréer depuis les alertes de l'ANSM ?** » 78% des pharmaciens répondent « oui » (N = 71) ; 22% des pharmaciens répondent « non » (N = 20)

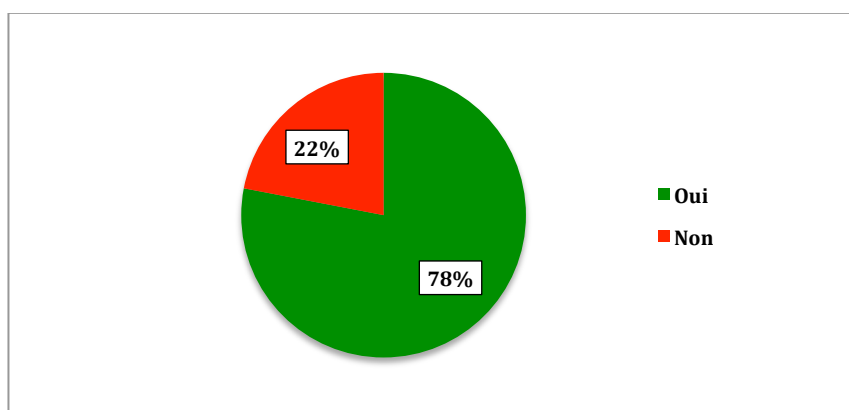


Figure n°49 : réponses des pharmaciens sur leur changement de pratique à l'officine

Une fenêtre avec comme note « **Si possible préciser** : » laisse ensuite la place au pharmacien de s'exprimer, voici les remarques des pharmaciens de l'enquête :

Traçabilité

Demander de voir un spécialiste en cas d'instauration par un médecin généraliste (cas femme en âge de procréer) Demande de l'accord de soin Explication sur les risques si grossesse

Demande du consentement

Discussion avec les patientes + accord de soin vérifié

Je ne parlais pas du risque tératogène à TOUTES les femmes en âge de procréer, jusqu'à présent !

Depuis que j'exerce il y a les recommandations actuelles

Information et vérification accord soin

Vérification de l'âge, question sur la contraception

Insister encore plus sur la contraception

Rappel contraception

Plus de vigilance concernant le prescripteur. Vérification de la mise en place d'une contraception efficace.

Remise d'une carte sur les risques liés à la prise du médicament (nouveau, je l'ai reçu en 2017 à la pharmacie)

Respect des nouvelles règles de délivrance. Dialogue accru avec les patientes.

Informations supplémentaires sur l'accord de soin patient médecin

Pas beaucoup de traitements valproate chez des femmes en âge de procréer dans ma pharmacie mais pour celles la elles ont toutes pris rdv chez un spécialiste qui leur ont fait signer l'accord donc pas de problèmes de réglementation !! Sinon si nouvelle ordo : vérification systématique !

Discussion avec patientes

Vérification de la compréhension du risque avec la grossesse, signature du formulaire de consentement

On donné plus d'informations aux patientes

Plus de vigilance

Demande de protocole de soin et d'ordo initiale du spécialiste

Plus d'information patient et plus d'explication

Demande et scan du carnet de traitement

Précision des conditions de délivrance

Demande du formulaire d'accord de soin signé et de l'ordo initiale du spé

Vérification systématique de la présence de l'accord de soin préalable

Commentaire sur fiche produit

Plus de dialogue

Avant rien, maintenant on demande l'accord de soin que les patientes n'ont pas...

Interrogation du patient sur sa contraception et l'intérêt de son traitement

Délivrance du médicament plus contrôlée

Mise en garde +++ aux femmes en âge de procréer

Application des nouvelles directives

Je suis plus vigilante et je ne délivre que sur présence de l'accord de soin

Plus d'attention sur l'âge, plus de questions posées à la patiente (s'assurer qu'elle est au courant du risque, qu'elle a une contraception, ...)

Nous faisons les vérifications nécessaires

Je prête attention à la spécialité du prescripteur et m'assure d'une contraception efficace

Dialogue pour vérifier que la patiente est bien informée des risques et demande des documents nécessaires à la délivrance.

Rappel systématique des règles au patient et demande de l'accord de soin

Suivi strict de la législation pour effectuer la délivrance

Mise en place de procédure spécifique pour vérifier la conformité des prescriptions et la possibilité de délivrer dans le cadre fixé par l'ANSM

Demande systématique de l'accord et de l'ordonnance initiale du spécialiste

On fait plus attention à la prise d'une contraception régulière.

Puis un cas de comptoir a été posé : « Une jeune femme, visiblement en âge de procréer, se présente avec une ordonnance d'un spécialiste, contenant une spécialité à base d'acide valproïque. Elle n'a pas le formulaire d'accord de soin, délivrez vous selon les cas ? »

1. « Vous n'avez pas d'historique dans votre officine, ni de dossier pharmaceutique pour cette jeune femme. Elle vous dit avoir signé l'accord de soin. » 74,7% des pharmaciens ne délivrent pas (N = 68), 25,3% délivrent (N = 23)

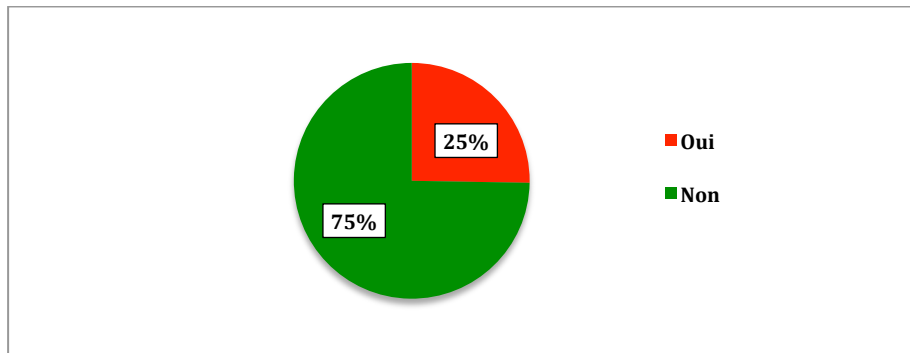


Figure n°50 : réponses des pharmaciens au cas 1

2. « D'après son dossier pharmaceutique, la jeune femme prend ce traitement depuis plusieurs années. », 60,4% délivrent (N = 55), 39,6% ne délivrent pas (N = 39)

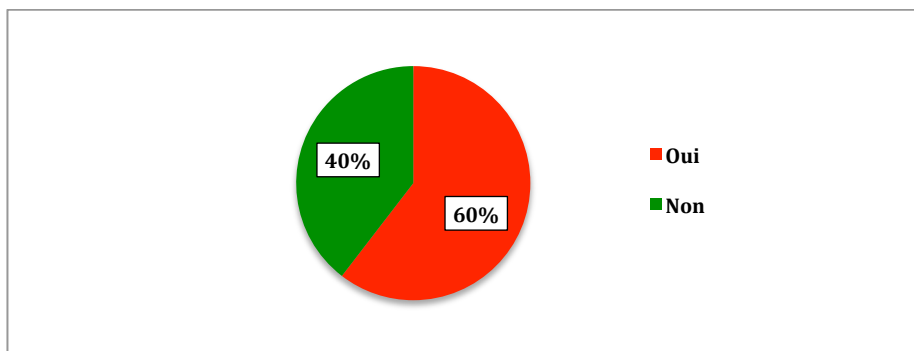


Figure n°51 : réponses des pharmaciens au cas 2

3. « La jeune femme ne connaissait pas les risques encourus. Après l'avoir informée, elle vous dit qu'elle n'a pas de projet de conception et prend une contraception. » 60,4% ne délivrent pas (N = 55), 39,6% délivrent (N = 36)

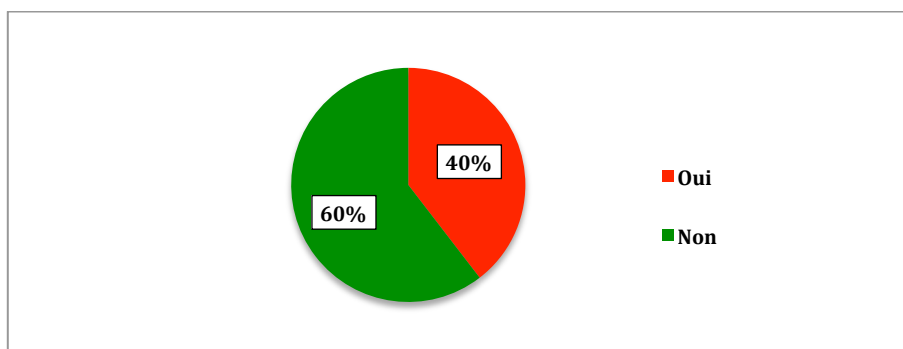


Figure n°52 : réponses des pharmaciens au cas 3

Les remarques des pharmaciens à ces cas de comptoir sont les suivantes :

Appel de sa pharmacie habituel si possible ou prescripteur initial

Franchement je n'ai vu qu'un seul accord de soins signé. C'est scandaleux. Mais la plupart sont quand même au courant des risques. Je préfère rappeler tous les risques et envoyer ma patiente chez son spécialiste puis délivrer plutôt que risquer un arrêt de soin.

Le refus de délivrance est très problématique car nous savons très bien que l'arrêt de traitement n'est pas envisageable, la majeure partie des patients étaient correctement suivie mais j'ai eu le cas de 2 sœurs suivies par la même médecin qui n'avaient jamais vu de neurologue, également le cas d'une jeune adulte handicapée mentale pour qui l'explication au papa pour la contraception a été très compliquée, et dernier gros problème instauration de traitement fait à l'hôpital le neurologue savait qu'il n'y avait pas de contraception et rien n'avait été fait, lors de notre appel il nous a fait comprendre que nous étions trop pointilleuses!!!

J'appelle le prescripteur ou la pharmacie habituelle pour avoir plus d'info

Oui mais je téléphone au prescripteur et vérifie que contraception efficace

Étant donné les indications du traitement, mieux ne vaut la arrêter brutalement le traitement et donc il vaut mieux délivrer le traitement. Par contre, si il n'y a ni accord de soin, ni spécialiste : j'appelle le prescripteur de l'ordonnance pour le mettre au courant des nouvelles modalités de prescription.

Toutes mes réponses sont positives sous réserve du résultat de l'interrogatoire complémentaire et du dialogue que j'aurai établi avec la patiente.

Je délivre pour une patiente régulière de la pharmacie avec laquelle je m'assure qu'elle est bien informée des risques et qu'elle prend une contraception efficace.

Dans tous les cas j'évite que la patiente soit en rupture de traitement car sinon on risque la crise d'épilepsie ou la rechute de bipolarité donc je met tous les moyens pour sécuriser la dispensation : appel du médecin traitant ou spé, DP, ordo de contraception, appel de la pharmacie habituelle... Après je pars du principe que si elle a vu le spécialiste c'est qu'il lui a parlé de l'accord de soin. Si non, j'appelle le spécialiste et je lui demande s'il se fout pas de la gueule du monde. Et aussi dans tous les cas je discute avec des risques encourus et son niveau de connaissances sur son traitement

Si je manque d'informations je tel au prescripteur et selon le cas je délivre un minimum de traitement pour ne pas créer une rupture de traitement

Au cas par cas selon si la patiente n'a plus de traitement en contactant le médecin et en donnant toutes les infos nécessaires à la patiente pour que lors de la prochaine délivrance tout soit fait correctement

J'essaye d'appeler le médecin et sa pharmacie habituelle pour avoir l'accord signé

Dans le cas n°2, je prends le temps de l'informer des risques encourus avant de délivrer et l'invite à voir son spécialiste pour établir l'accord de soin nécessaire aux prochaines délivrances. Dans le cas n°3, je la dépanne uniquement si j'ai accès à un historique (dans le cas d'une instauration de traitement, je la renvoie vers son spécialiste et ne délivre pas).

On ne peut pas transiger avec les risques

1 et 2. appel pharmacie habituelle pour vérifier si accord de soin, sinon contacte le médecin spécialiste ou au moins généraliste 3. la renvoie vers spécialiste ou hôpital

Je délivre 3 comprimés le temps qu'elle prenne un rdv en urgence uniquement si j'ai un historique de traitement

L'accord de soin n'est jamais fourni aux patientes

J'appelle le prescripteur et essaie d'en savoir plus: accord de soin réellement signé ? Contraception efficace ?

Je contacte le prescripteur dans tous les cas avant de délivrer et rappelle systématiquement les risques à la patiente en lui rappelant les ordos et accord de soin qu'elle doit présenter systématiquement.

J'appelle son médecin à minima traitant sinon le spécialiste

Appel au médecin dans chaque cas

Tout va dépendre du degré d'urgence du traitement pour ne pas l'interrompre. En tout état de cause, je joins le prescripteur

Nous prenons systématiquement contact avec le prescripteur dans le cas n2 avant la délivrance et si nous ne pouvons pas délivrer.

Si je peux joindre le prescripteur, avec son accord je délivre.

Si le traitement ne doit pas être arrêté, après l'avoir clairement informée, nous lui faisons signer un document lui rappelant les risques encourus et lui demandant de se rapprocher d'un spécialiste. Ce dépannage reste exceptionnel.

Avant tout j'appelle le médecin spécialiste qui a prescrit le médicament pour savoir si elle a effectivement signée l'accord de soin ou pas. Si il me confirme qu'elle a bien signée et qu'elle prend une contraception (vu dans l'historique ou dans son DP) alors oui je délivre.

V. Ressenti des pharmaciens

« Pensez vous que les méthodes de diffusion de l'information aux professionnels de santé autour du risque encouru lors de la prise de valproate chez la femme en âge de procréer aient été suffisantes de la part de l'ANSM : » les pharmaciens répondent ainsi :

- 60,4% « plutôt d'accord » (N = 55)
- 22% « Tout à fait d'accord » (N = 20)
- 12,1% « Plutôt pas d'accord » (N = 11)
- 5,5% « Pas du tout d'accord (N = 5)

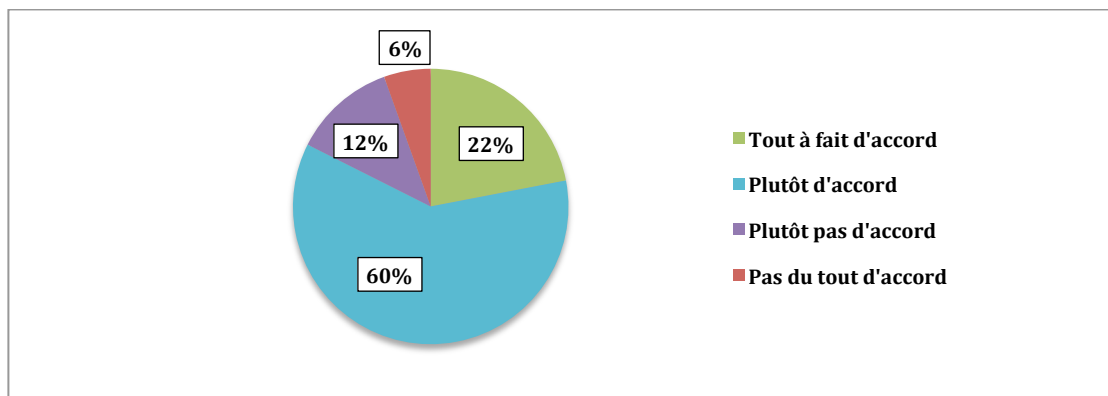


Figure n°53 : ressenti des pharmaciens sur les méthodes de diffusion autour du risque par l'ANSM

Remarques des pharmaciens au « **Pourquoi ?** » posé :

Médecins pas au courant

Mais toujours pas vu de feuille d'accord de soin !

Matraqué d'infos

Information assez tardive

Je me demande parfois si les médecins ont les infos comme les pharmaciens. Système d'alerte sur logiciel informatique des pharmaciens parfait. Mais les médecins ??

En tout cas pour les pharmaciens nous avons été mis au courant immédiatement

Les moyens sont multiples : nouvelles mentions présentés sur la boîte, alerte ansm, alerte dp, articles nombreux dans la presse spécialisée. Le seul regret : que ça n'ait pas été fait plus tôt! Dommage qu'il ait fallu attendre des plaintes de femmes qui n'étaient pas au courant, alors que le risque est connu depuis toujours.

Comme souvent, on va chercher les informations bien avant qu'elles ne nous parviennent par le canal officiel.

Les personnes prenant le traitement de plusieurs années s'en moque la plupart du temps et ne veulent pas entendre parler de l'accord de soin

Je pense que des lorsque les décisions de l'ANSM on été prises, l'information a vite circulé. Cependant c'est comme tout, il faut que les pharmaciens soient attentifs aux nouvelles informations et a l'actualité, ce qui n'est pas le cas de tous

Il y a un problème avec le formulaire d'accord, très peu de patiente l'ont signé, problème de communication au niveau des médecins ?

Un rappel serait nécessaire et beaucoup de médecins n'ont pas enregistré l'info

L'information sur les risques encourus et le message à faire passer aux patientes est bonne, néanmoins l'information sur les règles de délivrance et notamment sur le contenu de l'accord de soin aurait pu être plus détaillée.

La plupart des patientes sont totalement surprise quand on demande l'accord de soin et/ou l'ordonnance initiale du spécialiste

Des généralistes ne savent toujours pas que le spécialiste doit remplir un doc et le remettre à la patiente... Cela fait plusieurs années qu'il existait des risques liés au valproate

Certains patients nous disent que le médecin n'a pas voulu leur faire signer l'accord de soin car ce n'est pas nécessaire dans leur cas etc

Les patientes sont en général au courant des risques encourus

Première alerte (intégrée pour ma part car détaillée) juin 2015 mais rien avant

Info par fax, par le logiciel sous forme d'alerte.. difficile de ne pas être informés

Tentative faite pour informer les PDS mais pas assez d'impact

Beaucoup trop tardive par rapport à la connaissance du risque

Envoi alerte sanitaire

La diffusion a été assez large et continue par différents canaux d'information

La modification de prescription et de délivrance fait suite à un risque depuis trop longtemps minimisé par l'autorité

MAIS TARDIVEMENT PAR RAPPORT AUX MEDIAS !!

« De manière générale vous sentez vous tenu régulièrement au courant des informations sur l'actualité du médicament et des produits de santé par l'ANSM ? »

- 69,2% « assez au courant » (N = 63)
- 18,7% « très au courant » (N = 17)
- 12,1% « peu au courant » (N = 11)

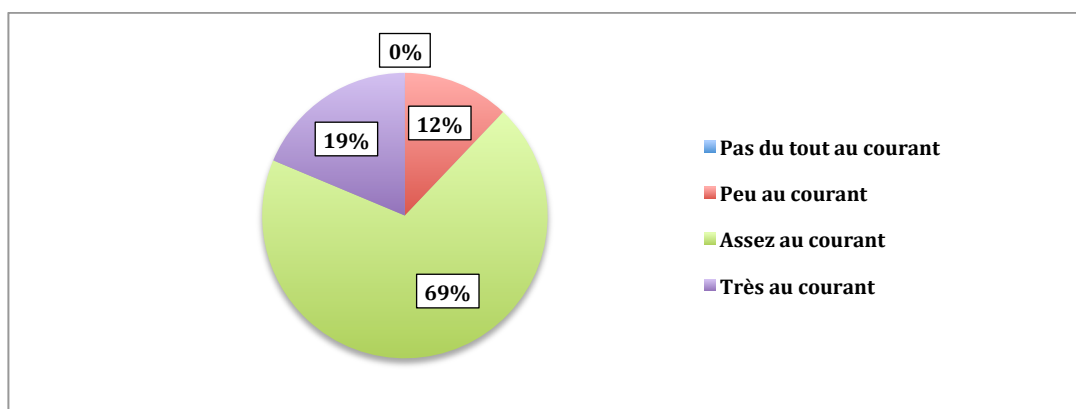


Figure n°54 : ressenti des pharmaciens sur la diffusion de l'information de la part de l'ANSM

Voici les remarques laissées par les pharmaciens après cette réponse :

Ca va de soit. Il faut s abonner a la presse pharmaceutique et se former personnellement.

Avec le système du dp alerte sur les logiciels d'aide à la délivrance, on a vraiment les alertes médicaments en directes.

Pareil pour être au courant il faut lire les infos !!

Trop souvent info dans les grands medias avant info des professionnels de santé ce qui est absolument anormal

Ansm devrait anticiper d'avantage; parfois (++) au courant via prescrire

Si on a pris le temps de s'abonner aux revues, la presse nous met rapidement au courant des dernières infos sur les médicaments

Les médias sont au courant largement avant nous!

MAIS QUELQUES FOIS BEAUCOUP PLUS TARD QUE LES MEDIAS

D. Discussion

1. Analyse des résultats

1) Analyse de la population, données sociodémographiques des pharmaciens d'officine

Sur la cohorte de 91 pharmaciens d'officine, on peut observer que les femmes sont plus nombreuses que les hommes à avoir participé, avec un sexe ratio de l'étude équivalent à H/F = 0,64. Cela peut éventuellement être dû à une prédominance féminine dans le métier de la pharmacie d'officine.

En répartissant les pharmaciens par leur année d'obtention du diplôme, entre 1971 et 2017, nous pouvons voir que nous avons touché des tranches d'âges variés. La majorité des pharmaciens qui ont répondu ont fini leurs études entre 2011 et 2017. Ceci s'explique par la diffusion du questionnaire sur les réseaux sociaux, plus spécialement auprès des groupes de pharmaciens récemment diplômés.

En répartissant les pharmaciens par leur département d'exercice, nous pouvons voir que la grande majorité proviennent de Gironde, cela est certainement dû à la diffusion par le réseau de l'UTIP, qui a une proximité avec la faculté de Bordeaux par ses formations.

Les pharmaciens de l'enquête exerçant en milieu urbain (N = 55) sont un petit peu plus nombreux qu'en milieu rural (N = 36).

2) Analyse de l'évaluation des connaissances

❖ Généralités

L'épilepsie est une indication de l'acide valproïque bien connue des pharmaciens d'officine, puisqu'elle a été cochée par 98,9% des pharmaciens. L'indication « Troubles bipolaires » est, quant à elle, moins bien connue, cochée seulement par 54,9% des pharmaciens de l'enquête.

Curieusement l'indication « Psychoses chroniques » a été cochée par 17,6% des pharmaciens. La psychiatrie est une spécialité médicale qui regroupe de nombreux diagnostics et de nombreux cas cliniques différents, ne serait-ce que pour l'utilisation des thymorégulateurs. Peut être que les stratégies thérapeutiques sont moins connues des pharmaciens d'officine ?

L'indication « Douleurs neuropathiques » a été cochée par 5,5% des pharmaciens, l'erreur a éventuellement pu venir de la confusion avec d'autres médicaments antiépileptiques, indiqués dans les douleurs neuropathiques.

Quant à l'indication « Migraines », elle n'a été cochée que par 3,3% des pharmaciens de l'enquête, alors qu'il s'agit d'une indication dans certains pays dans le monde.

Ce questionnaire nous montre que les indications des spécialités à base de valproate et dérivés ne sont pas tout à fait connues de tous les pharmaciens d'officine.

A la question sur les risques éventuels causés par l'acide valproïque chez un enfant exposé in utero, nous pouvons voir que les pharmaciens connaissent le risque de « malformations congénitales », (réponse cochée par 89% des pharmaciens), les « retards de développement » également, (réponse cochée par 74,7% des pharmaciens).

Les « troubles du spectre de l'autisme » sont, par contre, un risque moins connu, l'item a été coché par seulement 46,2% des pharmaciens. Cet effet du valproate est le dernier à avoir été mis en lumière dans la littérature scientifique, mais il est nécessaire de continuer à communiquer sur ce risque.

Les pharmaciens sont plutôt conscients du fait que le risque malformatif entraîné par l'acide valproïque est plus élevé comparé à celui d'autres antiépileptiques ou thymorégulateurs, 57,1% des pharmaciens répondent « tout à fait vrai », et 38,5% des pharmaciens répondent « plutôt vrai »

Il sont également nombreux à avoir aperçu le nouvel étiquetage présent sur les boîtes des spécialités à base d'acide valproïque, ce qui est rassurant et montre une efficacité dans cette information visuelle.

A la fin de cette partie nous pouvons déjà observer que malgré les lettres d'informations et les alertes de l'ANSM, il reste des informations non assimilées quant à l'utilisation des spécialités à base d'acide valproïque et aux risques réels auxquels sont exposés les femmes en âge de procréer.

❖ Conditions de prescription et de délivrance

Pour la prescription d'acide valproïque, 90,1% des pharmaciens de l'enquête ont répondu correctement, en cochant que la prescription est bien réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie, ou pédiatrie, pour la prescription initiale annuelle, avec un renouvellement pouvant être réalisé par tout médecin.

Parmi les pharmaciens ayant mal répondu, 7,7% ont coché que la prescription « Est réservée exclusivement aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie », ce qui représente une règle de délivrance plus sévère que la réalité, mais montre quand même une attention importante de la part des pharmaciens à cette délivrance sous condition.

Par contre 2,2% ont répondu que la prescription « Peut être effectuée par tout médecin, même quand il s'agit d'une instauration de traitement », cette erreur peut s'avérer grave et aboutir à une grossesse sous acide valproïque sans suivi par un spécialiste en psychiatrie ou neurologie.

Une ordonnance d'un spécialiste annuelle est une des règles principales à respecter actuellement pour une délivrance d'une spécialité à base d'acide valproïque à une femme en âge de procréer. Nous pouvons dire que cette information a été plutôt bien transmise aux pharmaciens d'officine.

Les questions au sujet de l'accord de soin cherchaient à montrer la bonne compréhension du formulaire et de sa fonction, auprès des pharmaciens.

Nous pouvons dire que les points suivant sont bien compris par les pharmaciens d'officine avec plus de 90% de réponses à chaque fois : il s'agit bien d'un accord entre le médecin spécialiste et la patiente en âge de procréer (95,6% de bonne réponse), l'accord de soin affirme que la patiente a bien compris les risques encourus lors d'une grossesse (91,2% de bonne réponse), une copie de l'accord de soin est remise à la patiente (96,7% de bonne réponse)

Par contre, le fait que ce formulaire confirme que le valproate est la seule option thérapeutique n'a été coché que par 37,4% des pharmaciens d'officine. Cette question aborde le fait que tout autre traitement thymorégulateur ou antiépileptique doit être privilégié face à une femme en âge de procréer, tout doit être mis en œuvre pour éviter la prise de ce médicament lors d'une grossesse. Il semble que cette notion ne soit pas tout à fait bien transmise aux pharmaciens d'officine, et nécessiterait éventuellement plus de communication.

Quant à la date de l'effectivité de l'accord de soin, 87,9% des pharmaciens ont bien répondu qu'il devait être signé par toutes les patientes depuis le 1^{er} janvier 2016 ; 7,7% ont répondu que l'accord de soin n'est signé que pour les nouvelles instaurations de traitement et ont ainsi oublié les patientes en cours de traitement.

Puis un pharmacien a répondu que l'accord de soin est un accord entre le médecin spécialiste et le médecin généraliste ; un pharmacien a répondu que l'accord de soin « confirme que le valproate est essayé en traitement de première intention », ces deux réponses sont fausses. Seuls 26% des pharmaciens ayant répondu à l'étude ont coché toutes les réponses correctes au sujet de cet accord de soin.

Une dernière question sur les nouvelles recommandations, relatives à la délivrance d'acide valproïque à une femme en âge de procréer en officine, reprend le point de l'instauration par un spécialiste. Comme précédemment il y a un bon score de bonne réponse (92,3%).

Quant à la présentation du formulaire d'accord de soin signé pour la délivrance, nous pouvons observer une légère baisse des bonnes réponses, avec 85,7% des pharmaciens ayant coché qu'il est obligatoire. Pareillement pour la contraception efficace obligatoire, qui est pourtant un point primordial, avec 83,5% des pharmaciens ayant cochés cette réponse.

28,6% des pharmaciens ont coché qu'il est obligatoire « De présenter un carnet de suivi patiente attestant de la négativité du test de grossesse (hCG plasmatique) », ce qui est faux, cette mesure s'applique pour la délivrance des médicaments à base de rétinoïdes par voie orale tératogènes.

Ces résultats mettent en lumière que certains pharmaciens ne délivrent pas forcément sur présentation de l'accord de soin, ni ne vérifient la présence d'une contraception éventuelle.

Ce questionnaire a été réalisé avant la mise en place de 2 accords de soin différents, une pour l'épilepsie et une pour les troubles bipolaires. Il n'y a donc pas eu de question abordant la différenciation entre les deux, à savoir la contre-indication pour les spécialités à base d'acide

valproïque et dérivés dans une indication en psychiatrie, sans prise de contraception efficace pour une femme en âge de procréer.

Les pharmaciens d'officine de l'enquête montrent certains points forts sur les recommandations, comme l'instauration par un spécialiste. Cependant certaines informations quant à l'accord de soin et l'obligation de contraception, ne sont pas connues de tous. La diffusion des informations doit donc continuer.

Plus globalement, d'après le rapport de l'IGAS ^[2], certaines difficultés sont relevées pour l'application de ces mesures, qu'il importe de prendre en compte pour estimer de l'efficacité, ou non, de l'information délivrée :

- l'insuffisance de spécialistes en neurologie dans certains départements et par conséquent, la difficulté de respecter les nouvelles modalités de prescription ;
- les réticences de certains praticiens quant au recueil de l'accord de soins ;
- la méconnaissance des mesures de minimisation du risque par les patientes, les prescripteurs et les pharmaciens.

3) Analyse du mode d'acquisition de l'information

Les résultats du questionnaire montrent que le mode d'information par lequel la plupart des pharmaciens ont appris le risque tératogène de l'acide valproïque, ainsi que les recommandations de prescriptions et de délivrance, est le courrier officiel de l'ANSM. Par ailleurs, quand il s'agit du mode d'acquisition habituel des pharmaciens au sujet des informations sur le médicament, l'abonnement à l'actualité des autorités responsable du médicament, l'ANSM et l'HAS, ne passe qu'en deuxième position, derrière la presse et revues spécialisées.

A la vue de ces réponses, nous pouvons dire que l'ANSM a quand même joué un rôle important dans la transmission des alertes autour du risque du valproate pour la femme en âge de procréer, ainsi que pour les mesures de minimisation du risque en découlant. Les pharmaciens ont principalement appris ces informations par l'instance officielle.

D'autre part, nous pouvons voir que, concernant l'effet tératogène du valproate, les médias arrivent en 3^{ème} position. En effet, le sujet a été assez médiatisé depuis l'été 2016, tant aux actualités à la télévision, que dans des programmes de grande écoute, ainsi que sur les sites internet des grands journaux. Cette alerte arrive dans une période où les médicaments font l'objet d'un intérêt accru des médias, à la suite des scandales sanitaires du Médiator®, du Distilbène®, ... Le fait que certains pharmaciens officinaux aient pu apprendre l'existence de ce risque par le biais des médias avant l'ANSM est un point à travailler, Le personnel de santé publique doit être informé officiellement, par des sources fiables, et de façon actualisée.

Ensuite, les logiciels professionnels, c'est à dire l'outil informatique utilisé, entre autre, pour la dispensation médicamenteuse au quotidien en officine, semble un bon moyen d'information. Il vient en 2^{ème} position pour les pharmaciens de l'enquête au sujet des nouvelles règles de prescription et de délivrance. Grâce au DP-Alerte, les autorités sanitaires (Direction générale de la santé (DGS) et ANSM), peuvent envoyer des messages urgents sur tous les postes de travail

des pharmacies françaises connectées. Le message ne disparaît de l'écran que lorsque le pharmacien en valide la prise en compte. À défaut, la plate-forme DP-Alerte passe par fax. C'est un outil de diffusion d'information efficace qui peut encore être développé afin de rapprocher nos instances des professionnels de santé.

Avec la dernière question nous constatons que l'ANSM n'est pas le mode d'information préféré des pharmaciens, qui obtiennent plus généralement leurs informations plutôt par la presse et revues spécialisées. Ceci montre un intérêt des pharmaciens d'officine pour l'actualité spécialisée en santé. Se former continuellement est indispensable pour un exercice efficace de la pharmacie : les métiers de la santé évoluent rapidement, et il faut rester à jour, que ce soit au niveau des nouvelles techniques, des nouvelles molécules sur le marché, des retraits de médicaments, ou des alertes de sécurité.

4) Analyse du changement des pratiques

La première question de cette partie demandait si les pharmaciens ont changé leurs pratiques lors d'une délivrance de valproate à une femme en âge de procréer depuis les alertes de l'ANSM. Etonnement, seuls 78% des pharmaciens répondent « oui ». On pourrait s'attendre à un nombre plus élevé. Une possibilité de s'exprimer a été laissée aux pharmaciens suite à cette question. Pour ceux qui ont changé leurs pratiques, les principaux points exprimés par les pharmaciens de l'enquête sont :

- une demande de l'accord de soin signé
- un questionnement sur une contraception efficace
- un dialogue avec la patiente autour du risque, sur le traitement, sa pathologie
- l'envoi vers un spécialiste systématiquement si l'instauration est faite par un médecin généraliste.
- La remise d'une carte patiente
- une vigilance accrue en général, et la mise en place de mesures internes (exemple dans les commentaires : création d'une alerte logiciel automatique lors de la délivrance d'une spécialité à base d'acide valproïque, scan des documents à rattacher au fichier patient, mise en place de procédure spécifique pour vérifier la conformité des prescriptions et la possibilité de délivrer dans le cadre fixé par l'ANSM), meilleure traçabilité des spécialités à base d'acide valproïque

Parmi les 22% des pharmaciens répondant « non », il est intéressant de se rapporter aux explications apportées :

Etant donné que le questionnaire a été présenté à une majorité de pharmaciens justes diplômés de l'année 2016, il est possible que certains aient toujours exercé sous ces nouvelles mesures et n'ont pas eu à changer leurs pratiques. Ceci peut constituer un biais dans les réponses « non ».

Puis il y a les « non » de pharmaciens qui n'étaient peut être pas du tout au courant de ces nouvelles mesures de sécurité et alertes. En effet, les questions sur le risque tératogène du valproate n'ont pas eu 100% de réponses justes. Egalement 2 pharmaciens pensaient que le valproate pouvait être instauré par tout médecin, qu'il soit spécialiste ou généraliste. Pour l'accord de soin, bien qu'une majorité des pharmaciens ait coché qu'il était obligatoire pour chaque délivrance de valproate à une femme en âge de procréer, 14,3% des pharmaciens pensaient le contraire. Il est donc possible que certains pharmaciens d'officine aient découvert ces règles de prescription et délivrance avec ce questionnaire.

Une remarque dans la partie « si possible préciser » attire l'attention : « avant rien, maintenant on demande l'accord de soin que les patientes n'ont pas... » Certaines réponses « non » ont donc pu venir de pharmaciens d'officine, au courant des mesures à prendre, mais qui ne peuvent concrètement pas les appliquer, avec des patientes pas au courant du risque, avec un formulaire d'accord de soin non délivré aux patientes par les prescripteurs.

Eventuellement, il reste une possibilité de réponse « non », si certains pharmaciens estiment qu'ils prêtaient déjà une attention accrue à la délivrance du valproate pour les femmes enceintes.

Puis ce questionnaire, se poursuit avec un « cas de comptoir », pour essayer d'évaluer objectivement la réaction des pharmaciens de l'enquête face à un cas de délivrance d'une spécialité à base d'acide valproïque pour une femme en âge de procréer. Nous exposons le cas d'une jeune femme visiblement en âge de procréer, donc pas nécessairement enceinte, qui n'a pas de formulaire d'accord de soin, mais une ordonnance d'un spécialiste. Puis, nous avons posé 3 cas différents et demandé si les pharmaciens délivrent « oui » ou « non ».

- « Vous n'avez pas d'historique dans votre officine, ni de dossier pharmaceutique pour cette jeune femme. Elle vous dit avoir signé l'accord de soin. »

Le Dossier Pharmaceutique (DP) recense, pour chaque bénéficiaire de l'assurance maladie qui le souhaite, tous les médicaments délivrés au cours des quatre derniers mois, qu'ils soient prescrits par le médecin ou conseillés par le pharmacien (21 ans pour les vaccins, 3 ans pour les médicaments biologiques). Par l'existence de cet historique sur la carte vitale du patient, le DP-Patient permet au pharmacien de limiter les risques d'interaction entre médicaments et les traitements redondants. Il aide ainsi à agir efficacement contre la iatrogénèse médicamenteuse. En plus de sécuriser la dispensation, il améliore la coordination entre professionnels de santé, le décroisement ville-hôpital, et contribue au suivi des vaccinations.^[131]

Dans ce cas, quand une personne est inconnue d'une pharmacie d'officine, il n'y a pas d'historique médicamenteux dans le logiciel de dispensation de la pharmacie, le DP aurait pu servir à observer une éventuelle prise de spécialité à base d'acide valproïque dans les derniers mois. Ici, il manque donc au pharmacien plusieurs informations pour ce cas, qui expose une jeune femme n'ayant pas de formulaire d'accord de soin signé avec elle, ce qui est obligatoire pour une délivrance, mais qui dit l'avoir signé.

Une majorité des pharmaciens de l'enquête, 74,7%, répondent « non », ce qui est en accord avec les recommandations actuelles. Malgré une ordonnance faite par le spécialiste, nous ne sommes pas à l'abri d'une absence de prescription et/ou de prise contraceptive.

Ainsi, 25,3% des pharmaciens de l'enquête délivrent quand même, en se basant sur le fait que la patiente affirme avoir signé l'accord de soin. Nous avons laissé la possibilité de faire des remarques suite à ces cas de comptoir. Plusieurs pharmaciens expriment la problématique du refus de délivrance, qui peut avoir des effets graves pour une épilepsie ou un trouble bipolaire stabilisé, en arrêtant brutalement un traitement. Un pharmacien s'exprime ainsi « Je préfère rappeler tous les risques et envoyer ma patiente chez son spécialiste puis délivrer, plutôt que risquer un arrêt de soin. »

De nombreux pharmaciens disent appeler le prescripteur, ou éventuellement la pharmacie habituelle de la patiente, afin de vérifier l'existence d'accord de soin réellement signé. Ils sont donc nombreux à sécuriser la dispensation. Toutefois, sans discussion avec le prescripteur, cette dernière semble quand même risquée.

- Le cas suivant expose toujours cette jeune femme en âge de procréer, sans accord de soin signé, avec ordonnance du spécialiste. Cette fois-ci, nous imaginons un cas avec un historique : « D'après son dossier pharmaceutique, la jeune femme prend ce traitement depuis plusieurs années. ». Cette fois-ci 60,4% répondent « oui ». C'est pourtant à ce moment là qu'il faut être vigilant, une jeune femme qui était déjà sous valproate ou dérivés avant les nouvelles recommandations peut ne pas avoir signé un accord de soin. En effet, il existe des patients changeant souvent de prescripteurs et de pharmacie, pour lesquels le suivi est difficile. Dans les remarques des pharmaciens, beaucoup délivrent après un dialogue avec la patiente sous plusieurs conditions : évaluation des connaissances de la patiente sur les risques encourus, connaissances sur son traitement et ses indications, dialogue autour de la contraception. Nous notons une importance de la connaissance de la personne, un « patient habituel » comme dans la remarque suivante : « Je délivre pour une patiente régulière de la pharmacie avec laquelle je m'assure qu'elle est bien informée des risques et qu'elle prend une contraception efficace. » Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé de proximité. Souvent, il délivre des médicaments à une patientèle régulière, située dans un même quartier. Pour une personne non connue de l'officine, bon nombre de pharmaciens auront une vigilance accrue sur la délivrance.

- Dans le dernier cas, « La jeune femme ne connaissait pas les risques encourus, après l'avoir informée elle vous dit qu'elle n'a pas de projet de conception et prend une contraception. » Cette fois-ci, le refus de délivrance est majoritaire, pour 60,4% des pharmaciens. En effet, ici le spécialiste n'a pas abordé la question des risques encourus avec la patiente. Le dialogue peut être débuté en officine, mais il vaut mieux qu'il soit réalisé aussi avec un prescripteur avec signature de l'accord de soin. Le risque de grossesse non désirée est à prendre en compte, même si la patiente dit prendre une contraception, le risque est important quand on ne peut vérifier réellement s'il y a une prise de contraceptifs. Dans les remarques des pharmaciens, on retrouve l'orientation de la patiente vers le spécialiste ou l'hôpital.

Pour les 39,6% des pharmaciens de l'enquête répondant « oui », nous notons les mêmes points exposés précédemment dans les remarques des pharmaciens : la délivrance se fait souvent après un appel au prescripteur, afin de confirmer la prescription et vérifier s'il y a une contraception efficace. Une remarque dit : « Dans le cas n°3, je la dépanne uniquement si j'ai accès à un historique (dans le cas d'une instauration de traitement, je la renvoie vers son spécialiste et ne délivre pas). » Selon les remarques, il ressort de l'enquête que les pharmaciens s'adaptent au cas par cas. Toutes ces questions posent le problème de la théorie face à la pratique, croire dans les dires des patients, ou suivre les recommandations à la lettre.

Par ailleurs, quelques remarques des pharmaciens attirent notre attention :

- « Franchement je n'ai vu qu'un seul accord de soins signé. C'est scandaleux. Mais la plupart sont quand même au courant des risques. Je préfère rappeler tous les risques et envoyer ma patiente chez son spécialiste puis délivrer plutôt que risquer un arrêt de soin. »
- « Le refus de délivrance est très problématique car nous savons très bien que l'arrêt de traitement n'est pas envisageable. La majeure partie des patients étaient correctement suivie, mais j'ai eu le cas de 2 sœurs suivies par la même médecin qui n'avaient jamais vu de neurologue, également le cas d'une jeune adulte handicapée mentale pour qui l'explication au papa pour la contraception a été très compliquée, et dernier gros problème instauration de traitement fait à l'hôpital le neurologue savait qu'il n'y avait pas de contraception et rien n'avait été fait, lors de notre appel il nous a fait comprendre que nous étions trop pointilleuses!!! »
- « L'accord de soin n'est jamais fourni aux patientes »

Ces trois remarques sont assez inquiétantes et montrent que l'accord de soin n'est en réalité pas toujours présenté lors de la délivrance de spécialité à base de valproate et dérivés, en pharmacie d'officine. Certaines mesures peuvent être compliquées à mettre en place, et lentes à être effectives. Ceci est confirmé par le rapport de l'IGAS, où il est bien noté qu'il existe quelques réticences d'un point de vue de certains prescripteurs au sujet de cet accord de soin. D'après les recommandations officielles, le valproate ne peut être prescrit chez la femme en âge de procréer seulement lorsqu'il est la seule option thérapeutique, avec une réponse insuffisante, ou une intolérance aux autres traitements. Certains spécialistes estiment que le traitement par valproate peut être, selon les patients, la meilleure option thérapeutique sans pour autant être la seule et ne veulent pas tester d'autres traitements. Leur signature, ainsi d'ailleurs que celle de leur patiente, ne correspondra donc pas à la réalité de la stratégie thérapeutique qui aura été suivie.

De plus, le contenu de l'accord de soins ne semble pas adapté, selon la Société Française de Neuropédiatrie (SFNP), pour les parents/tuteurs de nourrissons et de petites filles de moins de 10 ans, et pour les patientes avec handicap neurologique sévère, trois cas pour lesquels il peut y avoir, pour les signataires, des difficultés à se projeter dans une situation de désir de grossesse. De même, il est délicat d'évaluer la pertinence du recueil d'un consentement éclairé chez

certaines patientes souffrant provisoirement, du fait de leur pathologie, d'un manque de discernement.^[2]

Pourtant cette recommandation rendant obligatoire une signature d'un accord de soin permet de mettre sur papier que la patiente a bien compris les risques pour une grossesse exposée au valproate, et qu'elle prend une contraception. Il est difficile d'avoir des garanties mais c'est une assurance plus valable qu'une simple information orale. Ce document fait le lien avec le pharmacien d'officine, qui sait alors que ces questions ont été abordées avec le prescripteur. C'est important car il n'est pas toujours facile en pharmacie d'officine d'ouvrir le dialogue sur la contraception avec les patientes, ou l'envie de procréer, ou encore de voir qu'une femme est enceinte.

Cette enquête permet aussi de remarquer une communication entre les professionnels de santé. En effet, dans les remarques des pharmaciens nous pouvons relever qu'ils sont nombreux à contacter le médecin traitant, le spécialiste ou un autre confrère pharmacien. Cette communication est importante et permet de sécuriser la délivrance des médicaments auprès du patient et d'assurer un meilleur suivi de sa pathologie et de ses traitements, de favoriser son observance.

5) Ressenti pharmaciens

La dernière partie du questionnaire cherche à évaluer le ressenti des pharmaciens sur la diffusion des informations par l'ANSM, et leur proximité avec les instances responsables du médicament en France. Pour chaque question, une fenêtre laisse aux participants le choix de préciser leur réponse.

A la question « Pensez vous que les méthodes de diffusion de l'information aux professionnels de santé autour du risque encouru lors de la prise de valproate chez la femme en âge de procréer aient été suffisantes de la part de l'ANSM : » On obtient une large approbation des pharmaciens de l'enquête, les réponses « tout à fait d'accord » et « plutôt d'accord » rassemblant 82,4% des pharmaciens. La communication semble donc avoir été assez bonne de la part de l'ANSM. Quelques remarques l'illustre :

- « En tout cas pour les pharmaciens nous avons été mis au courant immédiatement »
- « Les patientes sont en général au courant des risques encourus »
- « Info par fax, par le logiciel sous forme d'alerte... difficile de ne pas être informés »
- « Envoi alerte sanitaire »
- « La diffusion a été assez large et continue par différents canaux d'information »

Certains avis sont plus mitigés, deux remarques pointent du doigt une information, certes présente, mais qui n'atteint pas complètement son but final auprès des pharmaciens:

- « Je pense que lorsque les décisions de l'ANSM ont été prises, l'information a vite circulé. Cependant c'est comme tout il faut que les pharmaciens soient attentifs aux nouvelles informations et à l'actualité, ce qui n'est pas le cas de tous »

- « Tentative faite pour informer les professionnels de santé, mais pas assez d'impact »

Puis, les autres réponses de l'enquête indiquent que 12,1% des pharmaciens participants estiment la diffusion des informations autour du valproate plutôt insuffisante, et 5,5% estiment qu'elle n'a pas du tout été suffisante. Dans les remarques, les critiques au sujet de l'accord de soin ressortent une fois encore, exprimant le fait que cette mesure ne fonctionne pas tout à fait :

- « Mais toujours pas vu de feuille d'accord de soin ! »
- « Les personnes prenant le traitement de plusieurs années s'en moque la plupart du temps et ne veulent pas entendre parler de l'accord de soin »
- « Il y a un problème avec le formulaire d'accord, très peu de patiente l'ont signés, problème de communication au niveau des médecins ? »
- « La plupart des patientes sont totalement surprise quand on demande l'accord de soin et/ou l'ordonnance initiale du spécialiste »
- « Certains patients nous disent que le médecin n'a pas voulu leur faire signer l'accord de soin car ce n'est pas nécessaire dans leur cas etc »
- « L'information sur les risques encourus et le message à faire passer aux patientes est bonne, néanmoins l'information sur les règles de délivrance et notamment sur le contenu de l'accord de soin aurait pu être plus détaillée. »

Il ressort également des remarques des pharmaciens un ressenti sur les prescripteurs, qui semblent avoir été au courant des nouvelles recommandations tardivement :

- « Médecins pas au courant »
- « Je me demande parfois si les médecins ont les infos comme les pharmaciens. Le système d'alerte sur logiciel informatique des pharmaciens est parfait. Mais qu'en est-il des médecins ?? »
- « Un rappel serait nécessaire et beaucoup de médecins n'ont pas enregistré l'info »
- « Des généralistes ne savent toujours pas que le spécialiste doit remplir un doc et le remettre à la patiente... »

Malgré une large approbation sur l'efficacité de l'ANSM dans la diffusion de l'information sur le risque du valproate, nous observons des avis mitigés de certains pharmaciens sur l'efficacité des mesures, notamment l'accord de soin, qui ne semble pas encore mis en place et appliqué, que ce soit du côté prescripteur ou pharmacien.

La diffusion de l'information par l'ANSM a néanmoins continué après ce questionnaire (terminé en mars 2017) avec des alertes et des courriers renvoyés aux patientes et aux professionnels de santé. Les indications psychiatriques des spécialités à base d'acide valproïque ont été durcies en juillet 2017. Nous pouvons donc espérer que cette mesure finisse par être appliquée plus largement.

D'autre part, face à ce scandale sanitaire plutôt médiatisé, il ressort des remarques de plusieurs pharmaciens le ressenti d'une information trop tardive, notamment par rapport aux médias.

- « Matraqué d'infos »
- « Information assez tardive »
- « Les moyens sont multiples : nouvelles mentions présentés sur la boîte, alerte ANSM, alertes-DP, articles nombreux dans la presse spécialisée. Le seul regret : que ça n'ai pas été fait plus tôt! Dommage qu'il ait fallu attendre des plaintes de femmes qui n'étaient pas au courant, alors que le risque est connu depuis toujours. »
- « Comme souvent, on va chercher les informations bien avant qu'elles ne nous parviennent par le canal officiel. »
- « Cela fait plusieurs années qu'il existait des risques liés au valproate »
- « Première alerte (intégrée pour ma part car détaillée) juin 2015 mais rien avant »
- « Beaucoup trop tardive par rapport à la connaissance du risque »
- « La modification de prescription et de délivrance fait suite à un risque depuis trop longtemps minimisé par l'autorité »
- « MAIS TARDIVEMENT PAR RAPPORT AUX MEDIAS !! »

La question suivante cherche à savoir de manière plus générale, si les professionnels de santé se sentent informés régulièrement des informations sur l'actualité du médicament et des produits de santé par l'ANSM. Nous pouvons observer que l'option « pas du tout au courant » n'a pas été sélectionnée.

Pour les réponses positives, on retrouve une certaine proximité des pharmaciens d'officine avec l'ANSM, ils sont 18,7% à avoir répondu « Très au courant » et 69,2% à avoir répondu « assez au courant ». Les remarques illustrant ces réponses sont les suivantes :

- « Ca va de soit. Il faut s'abonner à la presse pharmaceutique et se former personnellement. »
- « Avec le système du DP-alerte sur les logiciels d'aide à la délivrance, on a vraiment les alertes médicaments en directes. »

12,1% des pharmaciens de l'enquête ont répondu se sentir peu au courant des informations sur l'actualité du médicament et des produits de santé diffusées par l'ANSM. Les remarques suivantes expriment un point de vue négatif des pharmaciens de l'enquête :

- « Pareil pour être au courant il faut lire les infos !! »
- « Trop souvent info dans les grands medias avant info des professionnels de santé ce qui est absolument anormal »
- « L'ANSM devrait anticiper d'avantage; parfois (++) au courant via prescrire »
- « Si on a pris le temps de s'abonner aux revues, la presse nous met rapidement au courant des dernières infos sur les médicaments »
- « Les médias sont au courant largement avant nous! »
- « MAIS QUELQUES FOIS BEAUCOUP PLUS TARD QUE LES MEDIAS »

Il ressort de ces remarques que les médias ont souvent le devant sur l'information du médicament, ou encore que la presse spécialisée est un moyen plus utilisé par les pharmaciens pour obtenir leurs informations. Ce ressenti recoupe une question précédente qui demandait par quel moyen les pharmaciens recevaient généralement leurs informations.

L'enquête réalisée dans le cadre de cette thèse nous donne une idée de la transmission aux pharmaciens d'officine de l'information autour du risque de l'exposition au valproate in utero; Nous pouvons dire qu'ils sont généralement au courant de l'existence du risque, de sa nature et des mesures à appliquer en découlant.

Il reste cependant des points à travailler : les rappels de ces mesures doivent continuer tant qu'elles ne sont pas appliquées par tous. Le but étant de minimiser le plus possible le risque d'exposer une grossesse à l'acide valproïque, et, dans le cas où on ne peut l'éviter, suivre et encadrer la grossesse du mieux possible.

Comme nous avons vu, il y a encore une persistance d'un niveau élevé d'exposition à l'acide valproïque, malgré une diminution de 42% du nombre de grossesses exposées depuis 2007. Les grossesses exposées à l'acide valproïque débutées en 2014 s'élevaient à 1 333 grossesses, et le nombre de femmes en âge de procréer exposées au 1er trimestre 2016 à 51 512.^[109]

En août 2016, l'ANSM exposait donc la nécessité :

- de renforcer l'application des mesures de réduction du risque, en tenant compte des spécificités du contexte pathologique de prescription,
- de poursuivre le suivi du niveau d'exposition à l'acide valproïque afin de mesurer les effets de ces mesures
- d'étendre le suivi aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires

II. Limites de l'étude

La première limite de cette étude est statistique. En effet, l'échantillon de participant à cette enquête est de 91 pharmaciens. D'après l'ordre des pharmaciens, le nombre d'inscrits en France en 2016 s'élève à 26 840 pharmaciens titulaires et 26 823 adjoints. Pour rappel, cette étude a été limitée à la région Nouvelle-Aquitaine uniquement.

De plus, la tranche d'âge n'est pas représentative de la population des pharmaciens français, puisque dans l'étude, plus de 60% des pharmaciens de l'enquête ont eu leur diplôme dans les années 2000. Toujours d'après l'ordre national des pharmaciens, l'âge moyen des titulaires en pharmacie est de 50,3 ans et l'âge moyen des adjoints est de 43,7 ans.^[132] La population de l'étude est donc plus jeune, avec vraisemblablement moins d'expérience en officine, et une formation à l'université différente, qui a vu de profondes restructurations et réformes. Les résultats ne représentent donc peut être pas la majorité des pharmaciens d'officine exerçant en France. Ce biais provient certainement de la diffusion par une méthode moderne de questionnaire en ligne, disponible sur les réseaux sociaux comme Facebook © ou envoyé par mail.

Un autre élément a éventuellement pu biaiser l'étude : le réseau de l'UTIP, par lequel ce questionnaire a été diffusé, compte des pharmaciens formés régulièrement, pouvant être plus à jour sur les nouvelles mesures en vigueur que des pharmaciens ne suivant pas ces formations. Ils peuvent être d'avantage tenus au courant de par leur réseau, et peut être plus proches de nos instances officielles. Nous pouvons émettre l'hypothèse que le réseau de l'UTIP a pu potentiellement fournir plus de « bonnes réponses » que la population générale de pharmaciens d'officine en France.

Cette étude était initialement prévue pour les pharmaciens d'officines, mais aussi pour les prescripteurs. Les médecins concernés sont les psychiatres, les neurologues, les pédiatres et les médecins généralistes. Malheureusement, il a été délicat, en tant qu'étudiante en pharmacie, de joindre un réseau de médecins pour diffuser ce questionnaire, tant au niveau des syndicats, de l'ordre des médecins, qu'auprès de l'association des étudiants de Bordeaux. Pourtant cette problématique du valproate et la grossesse concerne les deux professions. Seuls 4 prescripteurs ont répondu à l'enquête, tous médecins généralistes. Du fait de ce manque de réponse, j'ai préféré écarter ces résultats, car la force statistique est bien trop faible et n'est pas du tout représentative. Le questionnaire comportait les parties I, II, III et IV communes. Seule la partie IV changeait, le « cas de comptoir » des pharmaciens changeait pour les prescripteurs, qui avaient à choisir entre différentes molécules à prescrire face à une femme en âge de procréer dans le cas d'une épilepsie ou d'un trouble bipolaire. Cette étude aurait donc pu être plus accès sur les stratégies thérapeutiques avec des résultats médicaux.

III. Perspectives

Il serait intéressant de réaliser une étude à plus grande échelle auprès des pharmaciens d'officine, afin d'obtenir des résultats d'une plus grande puissance statistique. Les résultats seraient peut être différents si la répartition des pharmaciens de l'enquête avait été plus harmonieuse en terme d'âge. Un questionnaire plus largement diffusé écarterait le biais éventuel représenté par le jeune âge des participants dans cette étude et apporterait des résultats plus significatifs.

Egalement, une étude qui réévaluerait ultérieurement si l'accord de soin est effectivement signé et présenté pour la délivrance à une femme en âge de procréer en officine pourrait être intéressante afin de vérifier la progression de la mise en place de cette mesure de réduction du risque.

Il serait également intéressant de réaliser une étude en collaboration avec des médecins, afin d'évaluer leurs pratiques en terme de prescription de valproate et dérivés à des femmes en âge de procréer. Des résultats du côté prescripteur apporteraient une information complémentaire intéressante à cette étude. Elle permettrait d'évaluer également la transmission aux médecins des informations de la part de nos instances officielles, et de la comparer aux pharmaciens d'officine.

IV. Optimisation du rôle du pharmacien dans la prise en charge des femmes en âge de procréer sous valproate

Le rôle du pharmacien d'officine n'est pas seulement de délivrer les médicaments prescrits. Il est un acteur de santé publique de proximité. Les spécialistes, comme les neurologues ou les psychiatres, dans notre cas, prescrivent les traitements et ne voient leurs patients que tous les 6 mois, voire plus. Ces derniers sont donc plus souvent en contact avec leur médecin traitant, qui va renouveler leur ordonnance, et leur pharmacien, qu'ils voient tous les mois. Pour des patients fidèles à une même officine, ils peuvent donc se sentir proches de leur pharmacien. Cette proximité est une chance et permet un suivi favorisé du patient et de son traitement. Au moment du renouvellement de l'ordonnance, c'est le rôle du pharmacien que de demander au patient si tout va bien et, face à une femme prenant une spécialité à base d'acide valproïque, ne pas hésiter à rappeler les informations sur la grossesse. Ces discours sont opportuns pour amener une orientation précoce de la patiente, garantissant par la suite un meilleur parcours de soin et un meilleur suivi.

De plus, s'il n'y a pas de contraception, il faut savoir évoquer ce risque, sans pour autant inquiéter la patiente. La nouvelle réforme des études de pharmacie inclue une formation en éducation thérapeutique.

L'Education Thérapeutique du Patient (ETP) vise à aider les patients à gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Elle est un processus continu, qui fait partie intégrante et de façon permanente de la prise en charge du patient. Dans cette problématique, l'ETP peut être utile dans l'information, en terme de santé publique, sur la prévention. La formation en Education

thérapeutique donne des outils pour enclencher la discussion avec la patiente, expliquer et informer sur le médicament, en parlant des risques pour la patiente et son enfant, mais aussi de l'utilité de son traitement et promouvoir son bon usage. Un des objectifs de l'éducation thérapeutique du patient est d'apprendre à écouter, maintenir une vigilance active et préventive de la iatrogénie.

Le dialogue avec la patiente est primordial, même si certains sujets peuvent sembler délicats, le résultat est parfois très bénéfique, car faire le lien avec le médicament est au final, le rôle du pharmacien. ^[113]

D'autre part, le pharmacien a la possibilité de faire le lien entre les différents professionnels de santé autour du patient, que ce soit les prescripteurs, les infirmiers, etc. Appeler le prescripteur quand une ordonnance n'est pas claire, ou pour une demande complémentaire d'information est déjà un exemple quotidien de lien fréquent dans l'exercice pharmaceutique. Ce genre de démarche doit être développé afin d'arriver à une meilleure collaboration et communication entre les professionnels de santé autour d'un même patient. Le but est in fine d'arriver à l'optimisation du suivi du patient et faciliter son parcours de soin.

Un autre point à aborder dans le rôle du pharmacien autour de ce risque du valproate, est la remontée des effets indésirables. En effet, dans le cadre de la pharmacovigilance, l'ANSM précise que « Les médecins, chirurgiens dentistes, sages femmes, pharmaciens ont l'obligation de signaler tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou produit au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend. »

Pour réaliser une déclaration d'effets indésirables il existe divers moyens. Faire une déclaration en ligne sur le site de l'ANSM, ou directement sur le portail de signalement des événements sanitaires indésirables (signalement-sante.gouv.fr). Réaliser une déclaration sur papier libre, en téléchargeant le formulaire de déclaration, et en le transmettant par courrier postal ou électronique au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) responsable. C'est ce dernier qui traitera ensuite les déclarations, pour les trier et les faire remonter au niveau national, l'information est ensuite diffusée aux différentes instances.

Cependant, malgré ce système de déclaration en ligne simplifié, les pharmaciens ne prennent pas toujours le temps de faire ces déclarations, en effet, la démarche n'est pas valorisée et le risque est qu'elle soit mise de côté.

Une des solutions pour favoriser la remontée des effets indésirables serait en premier lieu de communiquer plus largement sur l'importance de la pharmacovigilance. Simplifier encore plus la démarche pourrait également pousser le pharmacien à l'exécuter, comme par exemple ajouter une fonction directement sur le logiciel d'aide à la dispensation des médicaments.

Le monde de la santé évolue rapidement, le pharmacien doit se former continuellement sur les nouvelles méthodes, sciences, molécules sur le marché. Il doit également se tenir au courant des alertes et règles en vigueur dans l'exercice pharmaceutique.

Dans le cas du valproate, il a été observé un retard dans l'application des nouvelles mesures de minimisation du risque. Comme nous avons pu le voir dans les résultats de l'enquête menée dans ce travail de thèse, même maintenant, certains pharmaciens n'étaient toujours pas au courant de tous les risques du valproate pour une femme en âge de procréer. Le risque de troubles neuro-développementaux par exemple, mis en lumière dans la littérature au début des années 2000, n'est pas connu de tous. Certaines règles, pourtant obligatoires depuis le 1^{er} janvier 2016, pour la délivrance de valproate à une femme en âge de procréer ne sont pas claires pour tous les pharmaciens de l'enquête.

Se tenir au courant de l'actualité pharmaceutique est pourtant quelque chose de primordial pour le pharmacien d'officine, mais également pour tous les professionnels de santé.

Le pharmacien doit être associé à l'information et au suivi des patients qui prennent des médicaments à risques. Ces différentes mesures ne doivent pas seulement s'appliquer aux spécialités à base de valproate, mais pour tous les médicaments, car tous peuvent être à risque.

CONCLUSION

La loi HPST, « Hôpital, Patients, Santé, Territoires », proposée par Roselyne Bachelot, ministre de la santé et des sports en 2009, a réformé l'organisation de l'hôpital. Cela a entraîné des modifications profondes de l'ensemble du système de santé, relatives aux patients, à la santé et aux territoires. Cette loi a amené de nouvelles perspectives pour la pharmacie d'officine. Ainsi les missions du pharmacien, à présent listées dans le Code de Santé Publique, le définissent comme un acteur de santé publique ayant toute sa place dans le système de santé. Ces missions sont multiples : assurer la permanence des soins, les soins de premiers recours, participer à l'éducation thérapeutique des patients, favoriser leur accompagnement et leur suivi, promouvoir le bon usage du médicament, sensibiliser et informer le public, promouvoir la prévention et le dépistage...

Dans ce cadre, les études de pharmacie ont connu une série de réformes dès 2010, afin de préparer les étudiants à ces nouvelles missions. Elles incluent à présent une formation et un diplôme en éducation thérapeutique, des cours de pharmacie clinique et de santé publique, ainsi que des enseignements visant à améliorer les compétences en communication. Tout ceci dans le but de sensibiliser les futurs pharmaciens à leur prochain rôle d'acteur de santé publique.

Pourtant, à la sortie de l'université, il n'est pas toujours simple d'appliquer les enseignements théoriques dans l'exercice pharmaceutique au quotidien. Nous pouvons parfois observer une disparité entre les règles officielles et la pratique.

Le sujet du valproate et de ses dérivés, qui est un exemple parmi d'autre, illustre cette problématique. Les résultats de l'enquête menée dans cette thèse le montrent bien, malgré le risque évident que représente ce médicament pour une femme en âge de procréer, les mesures de minimisation du risque ne sont pas toujours appliquées. Et ce, même s'il fait l'objet d'un scandale sanitaire médiatisé. Les délais restreints d'application, le manque de spécialistes dans certains départements et le manque d'information des patients et des prescripteurs, ont peut-être été des facteurs limitant dans l'efficacité de ces mesures.

Le pharmacien a un rôle à jouer dans l'accompagnement et la prévention auprès des patients. Il est de son devoir de rappeler les bénéfices et les risques encourus par la prise d'un médicament, et d'orienter le patient vers un professionnel de santé adapté. La possibilité de refuser une délivrance, dans l'intérêt de la santé du patient, fait une grande différence entre le pharmacien et un autre commercial. Ce rôle est parfois entravé par une difficulté de communiquer avec le patient, et une inquiétude de le laisser sans traitement. C'est toute la problématique d'une délivrance de valproate en officine, qui représente, d'une part, un danger pour un enfant à naître, et qui est d'autre part, indispensable à la patiente.

Afin d'optimiser le fonctionnement du système de santé dans des cas d'alertes comme celui-ci, il doit y avoir une proximité entre les professionnels de santé et l'Etat. Ceci dans le but d'avoir des informations officielles et actualisées, et de prendre des décisions qui seront

effectives et correctement mises en place. Pour les patients, cette affaire illustre la nécessité d'une information précoce, complète et comprise relative aux produits de santé.

Des actions préventives doivent être menées dans l'avenir pour éviter autant que possible les risques liés à l'usage du médicament. Il doit y avoir plus de communication sur le système de pharmacovigilance, sur son but et son utilité. Il est donc primordial de poursuivre la communication sur les dangers du valproate et ses dérivés. Dans le cas d'un sujet de cette gravité, il revient à nos instances et à l'ANSM de s'assurer de la transmission de l'information.

ANNEXES

ANNEXE I : LISTE DES SPECIALITES A BASE DE VALPROATE ET DERIVES

Dénomination	Titulaire / exploitant
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEPAKINE 200 mg, comprimé gastro-résistant ▪ DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable ▪ DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable pour voie I.V. ▪ DEPAKINE 500 mg, comprimé gastro-résistant ▪ DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop ▪ DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée ▪ DEPAKOTE 250 mg, comprimé gastro-résistant ▪ DEPAKOTE 500 mg, comprimé gastro-résistant ▪ DEPAMIDE 300 mg, comprimé pelliculé gastro-résistant ▪ MICROPAKINE L.P. 100 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose ▪ MICROPAKINE L.P. 1000 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose ▪ MICROPAKINE L.P. 250 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose ▪ MICROPAKINE L.P. 500 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose ▪ MICROPAKINE L.P. 750 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose ▪ VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg, comprimé gastro-résistant ▪ VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg/ml, solution buvable ▪ VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 500 mg, comprimé gastro-résistant ▪ VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire SANOFI-AVENTIS France
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VALPROATE DE SODIUM BIOGARAN LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire BIOGARAN
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VALPROATE DE SODIUM AGUETTANT 400mg/4ml, solution injectable 	Laboratoire AGUETTANT
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VALPROATE DE SODIUM TEVA L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée ▪ VALPROATE DE SODIUM TEVA SANTE L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire TEVA
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VALPROATE DE SODIUM SANDOZ L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée ▪ VALPROATE DE SODIUM GNR L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire SANDOZ
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VALPROATE DE SODIUM ARROW L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée ▪ VALPROATE DE SODIUM ARROW 200mg/ml, solution buvable 	Laboratoire ARROW
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VALPROATE DE SODIUM EG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire EG LABO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VALPROATE DE SODIUM MYLAN L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire MYLAN S.A.S
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VALPROATE DE SODIUM RPG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire Ranbaxy

ANNEXE II : EXTRAIT DU BULLETIN VIGILANCE N°62 DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE DE JUILLET 2014

Extrait du Bulletin vigilance n°62 de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé de juillet 2014

« L'effet tératogène lié à la prise d'acide valproïque pendant la grossesse est connu depuis de nombreuses années et mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'ensemble des spécialités à base d'acide valproïque (depuis la validation de l'AMM en 1986).

Des connaissances acquises plus récemment, notamment pharmaco-épidémiologiques, ont également mis en évidence un risque sur le développement neurologique des enfants exposés in utero à cette molécule. Ces troubles sont d'ores et déjà précisés dans le RCP des spécialités à base de valproate, notamment des risques de :

- **diminution du quotient intellectuel global et verbal ;**
- **augmentation de la fréquence du recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire ;**
- **augmentation des troubles envahissants du développement (dont l'autisme).**

La sévérité potentielle de ces troubles neuro-développementaux et l'impossibilité de leur dépistage avant la naissance et les éléments actuellement disponibles ont conduit le Royaume-Uni à déclencher une **réévaluation européenne du rapport bénéfice/risque du valproate chez la femme enceinte**. Les premières évaluations et discussions ont eu lieu lors de la réunion d'avril du Comité européen pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) et confirment ces risques. Cependant, l'évaluation se poursuit. En effet, avant de préciser certains aspects et d'adapter au mieux les mesures de minimisation des risques à mettre en place, des informations complémentaires ont été demandées aux laboratoires concernés et seront discutées au PRAC de juillet 2014.

A l'issue de cette réévaluation, une **campagne d'information en direction des professionnels de santé et des patientes** sur les données disponibles et les conséquences sur l'utilisation du valproate chez les femmes en âge de procréer sera effectuée.

Dans l'attente des conclusions de la réévaluation européenne, l'ANSM invite les professionnels de santé et les patientes à prêter une attention particulière aux informations contenues dans le RCP et la notice des médicaments à base de valproate concernant les risques liés à l'exposition au cours de la grossesse et rappelle que :

- **Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sauf en cas de réelle nécessité (inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses disponibles)**
- **Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant tout le traitement ;**
- **Si une grossesse est envisagée, une consultation pré-conceptionnelle est souhaitée.**

Toutes les mesures seront mises en œuvre pour envisager le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse. Si le valproate devait absolument être maintenu (en cas d'absence d'alternative appropriée), il convient alors d'utiliser la dose journalière minimale efficace et de mettre en place une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural et d'autres malformations.»

ANNEXE III : LETTRE AUX PROFESSIONNELS DE SANTE



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Mai 2015

Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse

Madame, Monsieur,

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) souhaite vous faire part des nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés :

- Dépakine® (valproate de sodium ou acide valproïque) et ses génériques et Micropakine® indiqués dans le traitement de l'épilepsie ;
- Dépakote® (divalproate de sodium) et Dépamide® (valpromide) indiqués en deuxième intention dans les épisodes maniaques du trouble bipolaire ;

Le valproate (et dérivés) est un principe actif aux effets tératogènes connus qui expose à un risque élevé de malformations congénitales.

Les nouvelles données disponibles confirment également que les enfants exposés *in utero* présentent un risque accru de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 à 40 % des cas). Ces risques, de même que les recommandations relatives à l'utilisation de ces médicaments, ont été précisés dans une lettre aux professionnels de santé diffusée en décembre 2014¹, qui faisait suite à la réévaluation européenne de leur rapport bénéfice/risque.

Au regard de ces éléments, de nouvelles conditions de prescription et de délivrance pour les spécialités à base de valproate (et dérivés) s'appliquent aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes :

- Ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez ces patientes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses ;
- Chez celles pour qui ces spécialités sont indispensables :
 - la prescription initiale annuelle :
 - est désormais réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie, selon l'indication ;
 - requiert le recueil d'un accord de soins après information de la patiente ;
 - le renouvellement peut être effectué par tout médecin, dans la limite d'un an, au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise ;
 - le rapport bénéfice/risque du traitement doit être réévalué régulièrement et au moins une fois par an, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse ;
- Pour toute délivrance du médicament par le pharmacien, la prescription initiale annuelle par un spécialiste et la présentation d'un accord de soins signé, sont obligatoires :
 - dès à présent pour toutes les initiations de traitement,
 - dès que possible et au plus tard le 31 décembre 2015 pour les patientes en cours de traitement ;
- Les patientes en âge de procréer ou susceptibles de l'être un jour et actuellement traitées par ces spécialités doivent donc consulter un médecin spécialiste dans les meilleurs délais, afin qu'il réévalue la nécessité du traitement et qu'il leur fasse signer un accord de soins en cas de maintien du traitement.

Trois documents sont disponibles dès à présent sur le site de l'ANSM (<http://ansm.sante.fr>) et sur celui de la base de données publique des médicaments (<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>) ; ils seront également transmis aux professionnels de santé par voie postale courant juin :

- Un guide d'information à destination des médecins prescripteurs ;
- Une brochure d'information à destination des patientes ;
- Un formulaire d'accord de soins qui devra être signé par le spécialiste et par la patiente et/ou son représentant légal, avant toute prescription annuelle de ces spécialités.

¹ <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Valproate-et-derivees-Depakine-R-Depakote-R-Depamide-R-Micropakine-R-et-generiques-risque-d-issues-anormales-de-grossesse-Lettre-aux-professionnels-de-sante>,


Déclaration des effets indésirables

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance renforcée qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, en l'expression de mes salutations distinguées.



Dominique MARTIN
Directeur général de l'ANSM

ANNEXE IV : ACCORD DE SOIN DANS L'ÉPILEPSIE

Version 2 – juillet 2017

FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS

TRAITEMENT DES PATIENTES ÉPILEPTIQUES PAR LES SPÉCIALITÉS DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO, MICROPAKINE ET GÉNÉRIQUES À BASE DE VALPROATE DE SODIUM

Document à remplir et à signer

L'objectif de l'accord de soins est de garantir que les patientes qui sont en âge ou qui vont être en âge d'être enceintes (en âge de procréer) sont pleinement informées et comprennent les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de femmes ayant pris un médicament à base de valproate pendant la grossesse.

Cet accord de soins doit être complété par le médecin spécialiste (neurologue ou pédiatre expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie) et par la patiente (ou son représentant légal*), avant d'instaurer un traitement par valproate et à chaque réévaluation de celui-ci (au minimum lors de chaque prescription annuelle).

Il doit impérativement être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament.

Informations sur la patiente

Nom : _____ Prénom : _____

Si patiente mineure et/ou protégée par la loi, nom de son représentant légal* : _____

A CONFIRMATION PAR LE MÉDECIN SPÉCIALISTE PRESCRIPTEUR

■ Je confirme que la patiente susnommée présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique.

Tout spécialiste :
J'ai discuté des points suivants avec la patiente susnommée/son représentant légal* :

■ Les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse, présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10,7 %) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 à 40%) susceptibles d'entraîner des troubles importants de l'apprentissage.

■ La nécessité d'utiliser la dose minimale efficace.

■ La nécessité d'utiliser une contraception efficace (si la patiente est en âge de procréer).

■ La nécessité de réévaluer régulièrement le traitement (au moins une fois par an), et impérativement si la patiente envisage une grossesse.

■ La nécessité de consulter en urgence si la patiente est enceinte ou pense l'être pendant le traitement.

■ J'ai remis un exemplaire de la brochure d'information et de la carte patiente à la patiente elle-même/son représentant légal*.

Nom du prescripteur : _____ Date : _____

Signature et tampon : _____

B POUR LA PATIENTE/SOIN REPRÉSENTANT LÉGAL :

Veillez lire attentivement ce qui suit et cocher la case correspondante pour confirmer votre accord.

Je soussigné(e) _____ comprends :

■ Que le traitement par valproate m'est prescrit car je présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique.

■ Que les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10,7 %) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 % à 40 %).

■ Que si je suis en âge de procréer je dois utiliser une **contraception efficace**.

■ Que je **n'envisage pas de grossesse**.

■ Que mon traitement sera réévalué régulièrement et au moins une fois par an par le médecin spécialiste.

■ Que je dois demander une consultation **AVANT** d'envisager une grossesse.

■ Qu'en cas de grossesse ou si je pense être enceinte pendant le traitement par valproate, je dois consulter **en urgence** mon médecin.

■ Que je **NE DOIS PAS ARRÊTER** de prendre mon traitement de l'épilepsie sans que mon médecin ne me l'ait demandé

■ Que je **ne DOIS PAS ARRÊTER** de prendre ma contraception sans en avoir parlé au préalable à mon médecin

■ Que j'ai bien reçu la brochure d'information et la carte patiente.

Nom de la patiente/représentant légal* : _____ Date : _____

Signature : _____

Ce document doit être conservé avec le dossier médical. Une copie doit être remise à la patiente ou à son représentant légal. Une copie doit être transmise au médecin traitant.

*Pour les patientes mineures, le/les titulaire(s) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi, le représentant légal.
 ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.
 Les documents d'informations (Résumé des Caractéristiques du Produit et notice) peuvent être consultés sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

ANNEXE V : ACCORD DE SOIN DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE

**FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS
EPISODE MANIAQUE DU TROUBLE BIPOLAIRE**

Version 2 – juillet 2017

Document à remplir et à signer

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par valproate de sodium (spécialités DEPAKOTE et DEPAMIDE) est contre-indiqué chez les patientes présentant un épisode maniaque du trouble bipolaire sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses, et ne peut être instauré qu'à condition :
- qu'elles ne soient pas enceintes (test de grossesse plasmatique négatif) ;
- et qu'elles utilisent une contraception efficace.

L'objectif de cet accord de soins est de garantir d'une part que ces conditions sont respectées, et d'autre part que ces femmes sont pleinement informées et comprennent les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de femmes ayant pris un médicament à base de valproate pendant la grossesse.

Cet accord de soins doit être complété par le psychiatre et par la patiente (ou son représentant légal*), avant d'instaurer un traitement par DEPAKOTE ou DEPAMIDE, et à chaque réévaluation de celui-ci (au minimum lors de chaque prescription annuelle). Il doit impérativement être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament.

Informations sur la patiente

Nom : _____ Prénom : _____

Si patiente mineure et/ou protégée par la loi, nom de son représentant légal * :

Réduire l'échelle du document

A

CONFIRMATION PAR LE PSYCHIATRE

- Je confirme que la patiente susnommée présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que DEPAKOTE ou DEPAMIDE est la seule option thérapeutique.
- et Je confirme que la patiente susnommée n'est pas enceinte (test plasmatique négatif).
- et Je confirme que la patiente utilise une contraception efficace.

J'ai discuté des points suivants avec la patiente susnommée/son représentant légal* :

- Les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse, présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10,7 %) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 à 40%) susceptibles d'entraîner des troubles importants de l'apprentissage.
- La nécessité d'utiliser la dose minimale efficace.
- La nécessité de réévaluer régulièrement le traitement (au moins une fois par an), et impérativement si la patiente envisage une grossesse.
- La nécessité de consulter en urgence si la patiente est enceinte ou pense l'être pendant le traitement.
- J'ai remis un exemplaire de la brochure d'information et de la carte patiente à la patiente elle-même/son représentant légal.

Nom du prescripteur : _____ Date : _____

Signature et tampon : _____

B

POUR LA PATIENTE/SOIN REPRÉSENTANT LEGAL :

Veillez lire attentivement ce qui suit et cocher la case correspondante pour confirmer votre accord.

- Je soussigné(e) _____ comprends :
- Que le traitement par DEPAKOTE ou DEPAMIDE m'est prescrit car je présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et qu'il s'agit de la seule option thérapeutique.
 - Que les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10,7 %) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 % à 40 %).
 - Que si je suis en âge de procréer je dois utiliser une contraception efficace.
 - Que je n'envisage pas de grossesse.
 - Que mon traitement sera réévalué régulièrement et au moins une fois par an par un psychiatre.
 - Que je dois demander une consultation AVANT d'envisager une grossesse.
 - Qu'en cas de grossesse ou si je pense être enceinte pendant le traitement par DEPAKOTE ou DEPAMIDE, je dois consulter en urgence mon médecin.
 - Que je NE DOIS PAS ARRÊTER de prendre mon traitement sans que mon médecin ne me l'ait demandé
 - Que je ne DOIS PAS ARRÊTER de prendre ma contraception sans en avoir parlé au préalable à mon médecin
 - Que j'ai bien reçu la brochure d'information et la carte patiente

Nom de la patiente/représentant légal* : _____ Date : _____

Signature : _____

Ce document doit être conservé avec le dossier médical. Une copie doit être remise à la patiente ou à son représentant légal. Une copie doit être transmise au médecin traitant.

*Pour les patientes mineures, le/les titulaire(s) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi, le représentant légal.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité

Les documents d'informations (Résumé des Caractéristiques du Produit et notice) peuvent être consultés sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

ANNEXE VI : CARTE PATIENTE

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

ANNEXE VII : QUESTIONNAIRE

EVALUATION DU NIVEAU D'INFORMATION SUR LES RISQUES DU VALPROATE DE SODIUM ET DERIVES CHEZ LA FEMME EN AGE DE PROCREER ET MODE D'ACQUISITION DE CES INFORMATIONS

Chers collègues, dans le cadre de ma thèse de pharmacie en collaboration avec le Dr. Debryne et le Dr. Gard, respectivement pharmacien et psychiatre au centre hospitalier Charles Perrens, nous cherchons à évaluer la transmission des alertes sur les spécialités à base de valproate de sodium aux professionnels de santé. Ce questionnaire est complètement anonyme, merci d'y répondre le plus sincèrement possible.

FICHE DE PRESENTATION

Année d'obtention du diplôme :	Département d'exercice :
Votre sexe : <input type="checkbox"/> Féminin <input type="checkbox"/> Masculin	Vous exercez en milieu : <input type="checkbox"/> Rural <input type="checkbox"/> Urbain

EVALUATION DU NIVEAU D'INFORMATION

1. Généralités

Les spécialités à base d'acide valproïque et dérivés détiennent l'AMM en France pour :

- L'épilepsie
- Les douleurs neuropathiques
- Les troubles bipolaires
- Troubles de l'attention et de l'hyperactivité
- Les migraines
- Schizophrénie

L'acide valproïque peut entraîner chez un enfant exposé in utero des

- malformations congénitales
- retards de développement
- troubles du spectre de l'autisme

Le risque malformatif entraîné par l'acide valproïque est plus élevé comparé à celui d'autres antiépileptiques ou thymorégulateurs :

- Tout à fait vrai
- Plutôt vrai
- Plutôt faux
- Tout à fait faux

Un nouvel étiquetage est présent sur les boîtes des spécialités à base d'acide valproïque

- Vrai
- Faux

2. Conditions de prescription et de délivrance

La **prescription** d'acide valproïque :

- Est réservée exclusivement aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie
- Est réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie pour la prescription initiale annuelle, le renouvellement pouvant être réalisé par tout médecin
- Peut être effectuée par tout médecin, même quand il s'agit d'une instauration de traitement.

Le **formulaire d'accord de soins** de traitement par valproate des patientes en âge de procréer :

- Est un accord entre le médecin spécialiste et le médecin généraliste
- Est un accord entre le médecin spécialiste et la patiente en âge de procréer
- Confirme que le valproate est la seule option thérapeutique
- Confirme que le valproate est essayé en traitement de première intention
- Affirme que la patiente a bien compris les risques encourus lors d'une grossesse
- Doit être signé par toutes les patientes depuis le 1^{er} janvier 2016
- N'est signé que pour les nouvelles instaurations de traitement depuis le 1^{er} janvier 2016
- Une copie de l'accord de soin est remise à la patiente

Pour une **délivrance** en pharmacie d'acide valproïque à une femme en âge de procréer il est obligatoire:

- D'avoir une instauration de traitement par un spécialiste
- De présenter à l'officine un formulaire d'accord de soin signé
- D'utiliser une contraception efficace

De présenter un carnet de suivi patiente attestant de la négativité du test de grossesse (hCG plasmatique)

MODE D'ACQUISITION DE L'INFORMATION

Comment avez vous eu l'information sur le risque tératogène de l'acide valproïque ?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Courrier officiel de l'ANSM | <input type="checkbox"/> Discussion avec des professionnels de santé |
| <input type="checkbox"/> Logiciels professionnels | <input type="checkbox"/> Ordre et syndicats |
| <input type="checkbox"/> Presse et revues spécialisées | <input type="checkbox"/> Sites internet |
| <input type="checkbox"/> Représentants de laboratoires | <input type="checkbox"/> Enseignements universitaires |
| <input type="checkbox"/> Médias (TV, radio, presse) | <input type="checkbox"/> Autre : |

Comment avez vous eu l'information sur les nouvelles recommandations de prescription et de délivrance en découlant ?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Courrier officiel de l'ANSM | <input type="checkbox"/> Discussion avec des professionnels de santé |
| <input type="checkbox"/> Logiciels professionnels | <input type="checkbox"/> Ordre et syndicats |
| <input type="checkbox"/> Presse et revues spécialisées | <input type="checkbox"/> Sites internet |
| <input type="checkbox"/> Représentants de laboratoires | <input type="checkbox"/> Enseignements universitaires |
| <input type="checkbox"/> Médias (TV, radio, presse) | <input type="checkbox"/> Autre : |

Par ailleurs quel est votre mode d'acquisition des informations habituel ?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> Presse et revues spécialisées | <input type="checkbox"/> Enseignements universitaires |
| <input type="checkbox"/> Représentants de laboratoires | <input type="checkbox"/> Ordres et syndicats |
| <input type="checkbox"/> Médias (TV, radio, presse) | <input type="checkbox"/> Discussion avec des professionnels de santé |
| <input type="checkbox"/> Abonnement à l'actualité des autorités responsables du médicament (ANSM, HAS) | <input type="checkbox"/> Organismes de DPC (développement professionnel continu) |
| <input type="checkbox"/> Autre : | |

CHANGEMENT DES PRATIQUES

Avez vous changé vos pratiques lors d'une prescription/délivrance de valproate à une femme en âge de procréer depuis les alertes de l'ANSM ?

Oui Non

Veillez préciser :

Une jeune femme, visiblement en âge de procréer, se présente avec une ordonnance d'un spécialiste, contenant une spécialité à base d'acide valproïque. Elle n'a pas le formulaire d'accord de soin, délivrez vous selon les cas?

1. Vous n'avez pas d'historique dans votre officine, ni de dossier pharmaceutique pour cette jeune femme. Elle vous dit avoir signé l'accord de soin.

Oui Non

2. D'après son dossier pharmaceutique, la jeune femme prend ce traitement depuis plusieurs années.

Oui Non

3. La jeune femme ne connaissait pas les risques encourus, après l'avoir informé elle vous dit qu'elle n'a pas de projet de conception et prends une contraception.

Oui Non

Remarques :

RESSENTI

Pensez vous que les méthodes de diffusion de l'information aux professionnels de santé autour du risque encouru lors de la prise de valproate chez la femme en âge de procréer aient été suffisantes de la part de l'ANSM:

- Tout à fait d'accord Plutôt d'accord Plutôt pas d'accord Pas du tout d'accord

De manière générale vous sentez vous tenu régulièrement au courant des informations sur l'actualité du médicament et des produits de santé par l'ANSM ?

- Très au courant Assez au courant Peu au courant Pas au courant

Pourquoi ?

Nous vous remercions pour le temps que vous avez pris pour répondre à ce questionnaire

ANNEXE VIII : LETTRE D'ACCOMPAGNEMENT DU QUESTIONNAIRE

Questionnaire sur le Valproate de sodium et la femme en âge de procréer

Chers collègues,

Dans le cadre de ma thèse de pharmacie, je réalise une étude sur un sujet d'actualité : **les risques de l'acide valproïque pour la femme en âge de procréer et son enfant**. Cette étude est réalisée avec l'aide d'un médecin psychiatre, Dr. Sébastien GARD, et d'un pharmacien du centre hospitalier Charles Perrens, Dr. DEBRUYNE.

Je souhaite évaluer le niveau d'information des médecins et pharmaciens sur les risques encourus, sur les nouvelles recommandations de prescription et de délivrance.

L'objectif de ma thèse est d'étudier la transmission de ces informations aux professionnels de santé. Il s'agit d'un questionnaire anonyme de 5 à 8 minutes.

Si vous êtes intéressés par les résultats de cette étude, je serais ravie de vous les transmettre par mail. Dans ce cas, **je vous remercie de m'envoyer un mail à cette adresse : barone.marina3@gmail.com**

Pour participer à cette étude il vous suffit de cliquer sur le lien ci-dessous ou de copier ce lien dans votre barre de recherche.

Je vous remercie d'avance pour votre participation à mon enquête, votre aide me serait précieuse pour obtenir des résultats représentatifs.

Bien cordialement,

Marina Barone
Etudiante en pharmacie
Filière officine
Université de Bordeaux

➔ <https://goo.gl/forms/JIdhSPfU14JceWog1> ←

BIBLIOGRAPHIE

1. Antoine Depaulis. Le Valproate : le couteau suisse de la Neurologie ? [Internet]. Echosciences Grenoble2016 [cité 2016 mai 15]; Available from: <https://www.echosciences-grenoble.fr/communautes/atout-cerveau/articles/le-valproate-le-couteau-suisse-de-la-neurologie>
2. Xavier Chastel, Axel Essid, Pierre Lesteven. Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium [Internet]. Inspection générale des affaires sociales; 2016. Available from: <http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2015-094R.pdf>
3. Terbach N, Williams RSB. Structure-function studies for the panacea, valproic acid. *Biochem Soc Trans* 2009;37(Pt 5):1126-32.
4. Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol* 2016;15(2):210-8.
5. Bouvier V. DÉPAKINE® acide valproïque sel de sodium DÉPAKINE® CHRONO acide valproïque sel de sodium, acide valproïque. eVidal
6. Bouvier V. MICROPAKINE® LP acide valproïque sel de sodium, acide valproïque. eVidal
7. Bouvier V. DÉPAKOTE® divalproate de sodium. eVidal
8. Bouvier V. DÉPAMIDE® valpromide. eVidal
9. Owens MJ, Nemeroff CB. Pharmacology of valproate. *Psychopharmacol Bull* 2003;37 Suppl 2:17-24.
10. Collège National de Pharmacologie Médicale. Valproate de sodium (sauf comme régulateur de l'humeur) [Internet]. *Pharmacomedicale.org*2015 [cité 2016 déc 20]; Available from: <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/valproate-de-sodium-sauf-comme-regulateur-de-l-humeur>
11. Vincent Bianchi, Sarra El Anbassi. Médicaments. In: Médicaments. De Boeck; 2015. page (15-19) (41-42).
12. Collège National de Pharmacologie Médicale. Anti-épileptiques : Les Points essentiels [Internet]. *Pharmacomedicale.org*2015 [cité 2016 déc 20]; Available from: <http://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-epileptiques-les-points-essentiels>
13. Shaltiel G, Shamir A, Shapiro J, Ding D, Dalton E, Bialer M, et al. Valproate decreases inositol biosynthesis. *Biol Psychiatry* 2004;56(11):868-74.
14. Rosenberg G. The mechanisms of action of valproate in neuropsychiatric disorders: can we see the forest for the trees? *Cell Mol Life Sci CMLS* 2007;64(16):2090-103.
15. Harwood AJ. Lithium and bipolar mood disorder: the inositol-depletion hypothesis revisited. *Mol Psychiatry* 2005;10(1):117-26.
16. Rapoport SI, Basselin M, Kim H-W, Rao JS. Bipolar disorder and mechanisms of action of mood stabilizers. *Brain Res Rev* 2009;61(2):185-209.
17. Shaltiel G, Chen G, Manji HK. Neurotrophic signaling cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Curr Opin Pharmacol* 2007;7(1):22-6.
18. Phiel CJ, Zhang F, Huang EY, Guenther MG, Lazar MA, Klein PS. Histone Deacetylase Is a Direct Target of Valproic Acid, a Potent Anticonvulsant, Mood Stabilizer, and Teratogen. *J Biol Chem* 2001;276(39):36734-41.
19. Brunello N, Tascedda F. Cellular mechanisms and second messengers: relevance to the psychopharmacology of bipolar disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*

2003;6(2):181-9.

20. Leucine Zipper - Motif Structures of Transcription factors (Chapter 4 : Gene Transcription) [Internet]. [cité 2017 mars 23]; Available from: <http://www.web-books.com/MoBio/Free/Ch4F5.htm>

21. Yves Combarous. Voies des R7TM Frizzled (voie Wnt) - Voie canonique via la β -caténine. In: Communications et signalisations cellulaires. Tec&Doc; 2013. page 188.

22. José CMX, Emilio CLV, Maria da GN-M, Glaucé S de BV. Valproic Acid, a Drug with Multiple Molecular Targets Related to Its Potential Neuroprotective Action. Neurosci Med [Internet] 2012 [cité 2017 avr 10]; 2012. Available from:

<http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=17746>

23. François Xuereb. Cours sur la pharmacocinétique et pharmacie clinique des antiépileptiques - Les pathologies et médicaments du système nerveux central - pharmacie 4ème année - Bordeaux. 2013;

24. eVIDAL [Internet]. [cité 2017 mars 19]; Available from: <http://www.evidal.fr/>

25. Valproate et dérivés [Internet]. Thériaque [cité 2016 nov 15]; Available from: http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#

26. Anne Taupignon. Cours sur les épilepsies, physiopathologie, sémiologie - Les pathologies et médicaments du système nerveux central - pharmacie 4ème année - Bordeaux. 2013;

27. Épilepsies de l'enfant et de l'adulte [Internet]. Collège Enseign. Neurol. 2016 [cité 2017 mars 23]; Available from: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/epilepsies-lenfant-ladulte>

28. Dossier réalisé en collaboration avec Patrick Chauvel, unité Inserm 1106 « Institut de neurosciences des systèmes ». Dossier d'information Epilepsie [Internet]. Inst. Natl. Santé Rech. Médicale 2012 [cité 2016 nov 15]; Available from:

<http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/epilepsie>

29. OMS | Épilepsie [Internet]. WHO [cité 2016 nov 18]; Available from:

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/fr/>

30. Haute Autorité de Santé. Epilepsies graves - Guide Affection de longue durée [Internet]. 2007 [cité 2016 nov 18]; Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald_9__epilepsies_guide_medecin.pdf

31. Comité National pour l'Épilepsie. L'épilepsie en France une thématique aux enjeux considérables.

32. Bouvier V. Épilepsie de l'adulte. VIDAL Recos 2017;

33. Naghme Adab, David W Chadwick. Management of women with epilepsy during pregnancy. Obstet Gynaecol 2006;8:20-5.

34. Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. Epilepsia 2014;55(7):e72-74.

35. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, Mccorry D, Bagary M, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. The Lancet 2015;386(10006):1845-52.

36. Nicolette Caccia, Rory Windrim. Épilepsie et grossesse [Internet].

aboutkidshealth2009 [cité 2016 déc 12]; Available from:

<http://www.aboutkidshealth.ca/Fr/ResourceCentres/PregnancyBabies/Pregnancy/MaternalConditionsPregnancy/Pages/Epilepsy-and-Pregnancy.aspx>

37. Fondation française pour la recherche sur l'épilepsie. La lettre d'information de la fondation française pour la recherche sur l'épilepsie - Epilepsie et grossesse.

Recherches&Perspectives 2010;(2):12.

38. L. Rothuizen. Médicaments, grossesse et allaitement principes de base - Pharmacologie clinique - Lausanne CHUV. 2013;
39. Odent S, Journel H. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Embryofoetopathie au Valproate Argumentaire [Internet]. Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Ouest; 2017. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_embryo-foetopathie_au_valproate_-_argumentaire.pdf
40. M. Lembège. Cours sémiologie et physiopathologie du trouble bipolaire - Les pathologies et médicaments du système nerveux central - cours pharmacie 4ème année - Bordeaux. 2013;
41. Les troubles bipolaires [Internet]. Fond. Fondam.2016 [cité 2017 juill 20]; Available from: <https://www.fondation-fondamental.org/node/35>
42. Haute Autorité de Santé. Troubles bipolaires : repérage et diagnostic en premier recours - Fiche mémo. 2014;
43. M. WALTER, P. GENEST. Les complications du trouble bipolaire. L'Encéphale 2006;32(4P2):515-8.
44. J.-P. KAHN. Comorbidités et troubles bipolaires. L'Encéphale 2006;32(4P2):511-4.
45. Haute Autorité de Santé. Actes et prestations affection de longue durée Troubles bipolaires. 2016;
46. Senon J-L, Richard D. Les troubles bipolaires: du concept à la pharmacothérapie [Internet]. [cité 2017 juill 1]; Available from: <http://studylibfr.com/doc/1156842/les-troubles-bipolaires--du-concept-%C3%A0-la-pharmacoth%C3%A9rapie>
47. Bouvier Vincent. Trouble bipolaire. VIDAL Recos2017;
48. Brigitte Martin, Lauriane Ginefri, Dr Martin St-André. DPC ET SPECIALITES Le traitement du trouble bipolaire durant la grossesse 2e partie. MedActuel DPC 2012;vol.12(n°14):3.
49. Québec I universitaire en santé mentale de. Maladie bipolaire et grossesse : Institut universitaire en santé mentale de Québec (IUSMQ) [Internet]. Inst. Univ. En Santé Ment. Qué. [cité 2016 déc 20]; Available from: <http://www.institutsmq.qc.ca/maladies-mentales/sante-mentale-et-grossesse/maladie-bipolaire/index.html>
50. Situations particulières [Internet]. Troubl. Bipolaires [cité 2016 déc 12]; Available from: <http://www.troubles-bipolaires.com/vivre-avec-la-maladie/situations-particulieres/>
51. Sharma V, Smith A, Mazmanian D. Olanzapine in the prevention of postpartum psychosis and mood episodes in bipolar disorder. Bipolar Disord 2006;8(4):400-4.
52. Résultats recherche « tératogène » Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine [Internet]. [cité 2017 janv 2]; Available from: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=t%C3%A9ratog%C3%A8ne>
53. Karin Martin-Latry. Cours d'introduction grossesse-petite enfance - Parcours pharmacie officine 5ème année - Bordeaux. 2015;
54. Marie-Laure Martin-Négrier. Cours sur le développement embryonnaire - Biologie de la reproduction - Première année commune aux études de santé - Bordeaux. 2010;
55. Médicaments et grossesse [Internet]. Cent. Réf. Sur Agents Tératogènes2016 [cité 2016 avr 2]; Available from: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=24
56. Louise Gaboriau. Automédication chez la femme enceinte : Bilan des questions des professionnels de santé au Centre Régional de Pharmacovigilance de Nantes de 1987 à 2010. 2012;
57. Samrén EB, van Duijn CM, Christiaens GC, Hofman A, Lindhout D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. Ann Neurol 1999;46(5):739-46.

58. 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* 2000;41(11):1436-43.
59. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, Kalayjian LA, Liporace JD, Loring DW, et al. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology* 2006;67(3):407-12.
60. Harden CL. In Utero Valproate Exposure and Autism: Long Suspected, Finally Proven. *Epilepsy Curr* 2013;13(6):282-4.
61. Chomiak T, Turner N, Hu B. What We Have Learned about Autism Spectrum Disorder from Valproic Acid. *Pathol Res Int* 2013;2013:712758.
62. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012;11(9):803-13.
63. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009;73(2):133-41.
64. Thomas SV, Sindhu K, Ajaykumar B, Sulekha Devi PB, Sujamol J. Maternal and obstetric outcome of women with epilepsy. *Seizure* 2009;18(3):163-6.
65. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig JJ, Lindhout D, Perucca E, et al. Antiepileptic drugs and intrauterine death: A prospective observational study from EURAP. *Neurology* 2015;85(7):580-8.
66. Odent S. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Embryo-Foetopathie au Valproate [Internet]. Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Ouest; 2017. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_embryo-foetopathie_au_valproate.pdf
67. DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJ. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet* 1984;19(3):473-81.
68. Kini U, Adab N, Vinten J, Fryer A, Clayton-Smith J. Dysmorphic features: an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91(2):F90-5.
69. Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, Glover S, Lloyd DJ, Montgomery T, et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet* 2000;37(7):489-97.
70. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod Toxicol Elmsford N* 2009;28(1):1-10.
71. valproate | Syndrome Valproate [Internet]. Assoc. Belge Vict. Syndr. Valproate2016 [cité 2017 avr 14]; Available from: <https://www.valproate-syndrome.be/copie-de-missions-1>
72. Mutlu-Albayrak H, Bulut C, Çaksen H. Fetal Valproate Syndrome. *Pediatr Neonatol* 2016;
73. 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* 2008;81(1):1-13.
74. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Epilepsie traitée en cours de grossesse [Internet]. 2016 [cité 2017 juill 31]; Available from: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=631
75. Etat des connaissances sur l'acide valproïque [Internet]. Cent. Réf. Sur Agents Tératogènes2016 [cité 2017 oct 2]; Available from:

https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=52

76. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures (MCM) en France - Synthèse des résultats de l'étude sur les données du SNIIRAM. 2017;
77. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010;362(23):2185-93.
78. Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(9):1029-34.
79. Lösche G, Steinhausen H-C, Koch S, Helge H. The psychological development of children of epileptic parents. II. The differential impact of intrauterine exposure to anticonvulsant drugs and further influential factors. *Acta Pædiatrica* 1994;83(9):961-6.
80. Christianson AL, Chester N, Kromberg JGR. Fetal Valproate Syndrome: Clinical and Neuro-developmental Features in Two Sibling Pairs. *Dev Med Child Neurol* 1994;36(4):361-9.
81. Williams PG, Hersh JH. A male with fetal valproate syndrome and autism. *Dev Med Child Neurol* 1997;39(9):632-4.
82. Adab N, Jacoby A, Smith D, Chadwick D. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(1):15-21.
83. Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75(11):1575-83.
84. Vinten J, Adab N, Kini U, Gorry J, Gregg J, Baker GA, et al. Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. *Neurology* 2005;64(6):949-54.
85. 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* 2009;360(16):1597-605.
86. Banach R, Boskovic R, Einarson T, Koren G. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies. *Drug Saf* 2010;33(1):73-9.
87. Nadebaum C, Anderson V, Vajda F, Reutens D, Barton S, Wood A. The Australian brain and cognition and antiepileptic drugs study: IQ in school-aged children exposed to sodium valproate and polytherapy. *J Int Neuropsychol Soc JINS* 2011;17(1):133-42.
88. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96(7):643-7.
89. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Cohen MJ, Kalayjian LA, et al. Relationship of child IQ to parental IQ and education in children with fetal antiepileptic drug exposure. *Epilepsy Behav EB* 2011;21(2):147-52.
90. 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 EB* 2011;22(2):240-6.
91. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. *Neurology* 2012;78(16):1207-14.
92. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal

- antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12(3):244-52.
93. Baker GA, Bromley RL, Briggs M, Cheyne CP, Cohen MJ, García-Fiñana M, et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology* 2015;84(4):382-90.
94. Haute Autorité de Santé. Recommandation de bonne pratique - Conduite à tenir en médecine de premier recours devant un enfant ou un adolescent susceptible d'avoir un trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité [Internet]. 2014 [cité 2017 juill 18]; Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1362146/fr/conduite-a-tenir-en-medecine-de-premier-recours-devant-un-enfant-ou-un-adolescent-susceptible-d-avoir-un-trouble-deficit-de-l-attention-avec-ou-sans-hyperactivite
95. Autisme de haut niveau [Internet]. Fond. Fondam.2016 [cité 2017 juill 21]; Available from: <https://www.fondation-fondamental.org/node/32>
96. Haute Autorité de Santé. Autisme et autres troubles envahissants du développement Questions/Réponses sur l'état des connaissances [Internet]. 2010 [cité 2017 juill 18]; Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_937156/fr/autisme-et-troubles-envahissants-du-developpement-la-has-publie-un-etat-des-connaissances-partagees
97. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA, Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008;71(23):1923-4.
98. 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* 2013;84(6):637-43.
99. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav* 2013;29(2):308-15.
100. Vinten J, Bromley RL, Taylor J, Adab N, Kini U, Baker GA, et al. The behavioral consequences of exposure to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav* 2009;14(1):197-201.
101. Williams G, King J, Cunningham M, Stephan M, Kerr B, Hersh JH. Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association. *Dev Med Child Neurol* 2001;43(3):202-6.
102. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-703.
103. Servadio M, Melancia F, Manduca A, di Masi A, Schiavi S, Cartocci V, et al. Targeting anandamide metabolism rescues core and associated autistic-like symptoms in rats prenatally exposed to valproic acid. *Transl Psychiatry* 2016;6(9):e902.
104. Colleoni S, Galli C, Gaspar JA, Meganathan K, Jagtap S, Hescheler J, et al. A comparative transcriptomic study on the effects of valproic acid on two different hESCs lines in a neural teratogenicity test system. *Toxicol Lett* 2014;231(1):38-44.
105. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78(21):1692-9.
106. Mawhinney E, Campbell J, Craig J, Russell A, Smithson W, Parsons L, et al. Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important? *Seizure* 2012;21(3):215-8.
107. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Dose-

dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. *Neurology* 2015;85(10):866-72.

108. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch Neurol* 2011;68(10):1275-81.

109. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. 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. 2016.

110. Mélanie Maziere. Dépakote et Dépamide bientôt interdits chez la femme en âge de procréer [Internet]. *Quotid. Pharm.*2017 [cité 2017 août 13]; Available from: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2017/06/22/depakote-et-depamide-bientot-interdits-chez-la-femme-en-age-de-procreer_267033

111. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Contre-indication des médicaments à base de valproate utilisés en psychiatrie chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer sans contraception efficace - Communiqué [Internet]. ANSM Agence Natl. Sécurité Médicam. Prod. Santé2017 [cité 2017 juill 31]; Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-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>

112. Mélanie Maziere. La Dépakine aurait fait 14 000 victimes, selon une épidémiologiste [Internet]. *Quotid. Pharm.*2017 [cité 2017 juill 24]; Available from: https://www.lequotidiendupharmacien.fr/actualite/article/2017/04/06/la-depakine-aurait-fait-14-000-victimes-selon-une-epidemiologiste_265557

113. Philippe Derambure « Il ne devrait plus y avoir de femme épileptique à 2 grammes de valproate par jour ». *Rev Pharma* [Internet] 2016 [cité 2017 août 13];(137). Available from: <https://www.revuepharma.fr/2016/12/philippe-derambure-ne-plus-y-de-femme-epileptique-a-2-grammes-de-valproate-jour/>

114. Vincent AUVIGNE, Lucas LEGER, Nicolas HUIBAN, Jean-Yves ROBIN. Quantification par étude de cohorte fermée passive de l'impact des mesures de sécurité sanitaire prescrivant le remplacement, chez les femmes en âge de procréer, des traitements par le VALPROATE par des traitements alternatifs. 2016;

115. Anne-Laure Lebrun. Depakine : les prescriptions passées à la loupe à l'AP-HP [Internet]. *www.pourquoidocteur.fr*2017 [cité 2017 juill 31]; Available from: <https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/20106-Depakine-les-prescriptions-passees-a-la-loupe-a-l-AP-HP>

116. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Valproate et dérivés, produits de contraste contenant du gadolinium, méthylprednisolone par voie injectable, Zinbryta (daclizumab) : retour d'information sur le PRAC de juillet 2017 - Point d'Information [Internet]. ANSM Agence Natl. Sécurité Médicam. Prod. Santé2017 [cité 2017 août 14]; Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Actualite/Valproate-et-derives-produits-de-contraste-contenant-du-gadolinium-methylprednisolone-par-voie-injectable-Zinbryta-daclizumab-retour-d-information-sur-le-PRAC-de-juillet-2017-Point-d-Information>

117. Marine Martin. Le décret d'indemnisation des victimes de la Dépakine vient de paraître [Internet]. *Assoc. D'Aide Aux Parents Enfants Souffrant Syndr. Anti-Convuls.*2017 [cité 2017 août 14]; Available from: <https://www.apesac.org/institutions/ministere/121-le-decret-d-indemnisation-des-victimes-de-la-depakine-vient-de-paraitre>

118. Scandale de la Depakine : première action de groupe en matière de santé -

18/05/2017 - ladepeche.fr [Internet]. Ladépêche2017 [cité 2017 août 14]; Available from: <http://www.ladepeche.fr/article/2017/05/18/2577082-scandale-depakine-premiere-action-groupe-matiere-sante.html>

119. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Valproate et dérivés [Internet]. ANSM Agence Natl. Sécurité Médicam. Prod. Santé [cité 2017 juill 31]; Available from: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/(offset)/0)

120. Haute Autorité de Santé. Prise en charge thérapeutique des filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire [Internet]. 2015 [cité 2017 juill 31]; Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2580165/fr/prise-en-charge-therapeutique-des-filles-adolescentes-femmes-en-age-de-procreer-et-femmes-enceintes-ayant-un-trouble-bipolaire

121. Haute Autorité de Santé. Prise en charge thérapeutique des filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant une épilepsie [Internet]. 2015 [cité 2017 juill 31]; Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2580169/fr/prise-en-charge-therapeutique-des-filles-adolescentes-femmes-en-age-de-procreer-et-femmes-enceintes-ayant-une-epilepsie

122. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Pas d'intérêt de l'acide folique chez les femmes enceintes traitées par anticonvulsivants (épileptiques ou non) [Internet]. 2016 [cité 2017 juill 31]; Available from: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=884

123. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Acide valproïque dans l'épilepsie [Internet]. 2016 [cité 2017 juill 31]; Available from: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=368

124. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Acide valproïque dans les troubles bipolaires [Internet]. 2016 [cité 2017 juill 31]; Available from: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=651

125. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Thymorégulateurs et grossesse [Internet]. 2016 [cité 2017 juill 31]; Available from: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=886

126. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Antiépileptiques et grossesse [Internet]. 2016 [cité 2017 juill 31]; Available from: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=652

127. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Acide valproïque et allaitement [Internet]. 2016 [cité 2017 juill 31]; Available from: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=933

128. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Organisation de la pharmacovigilance nationale [Internet]. [cité 2017 août 1]; Available from: [http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)

129. Marion Guérin. Dépakine : comment l'ANSM a tiré les leçons de cette affaire [Internet]. www.pourquoidocteur.fr2017 [cité 2017 août 15]; Available from: <https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/21349-Depakine-l-ANSM-tire-lecons-affaire>

130. Valproate et dérivés : mise à disposition d'une carte patiente à remettre systématiquement à votre patiente ou à son représentant - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 2017 août 1]; Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Valproate-et-derives-mise-a-disposition-d-une-carte-patiente-a-remettre-systematiquement-a-votre>

patiente-ou-a-son-representant-Lettre-aux-professionnels-de-sante

131. Ordre National des Pharmaciens. Qu'est-ce que le DP ? - Le Dossier Pharmaceutique [Internet]. Ordre Natl. Pharm.2017 [cité 2017 août 10];Available from:

<http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-Dossier-Pharmaceutique/Qu-est-ce-que-le-DP>

132. La démographie des pharmaciens - Le pharmacien - Ordre National des Pharmaciens

[Internet]. [cité 2017 août 12];Available from: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Le-metier-du-pharmacien/La-demographie-des-pharmaciens2>

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

VALPROATE ET GROSSESSE : Connaissances et pratiques en pharmacie d'officine

RESUME :

Le valproate et ses dérivés sont des médicaments tératogènes pouvant provoquer des retards de neurodéveloppement chez l'enfant exposé in utero ainsi que des troubles du spectre de l'autisme. Ces risques ont progressivement été mis en lumière dans la littérature scientifique à partir des années 60, date de commercialisation de la première spécialité. Cette molécule est un traitement majeur dans l'épilepsie et les troubles bipolaires. Ainsi de nombreuses femmes en cours de grossesses sont exposées à ce traitement, et il est encore difficile d'évaluer le nombre d'enfants touchés.

Des mesures de minimisation du risque ont été mises en place en France, ainsi que des règles de prescription et de délivrance spécifiques.

L'objectif de cette thèse est de faire un état des lieux des connaissances sur les risques et les mesures préventives qui en découlent. Ceci a pu être évalué au travers d'une enquête réalisée auprès des pharmaciens d'officine dans la région Nouvelle-Aquitaine.

TITRES EN ANGLAIS :

VALPROIC ACID AND PREGNANCY : knowledges and practices in pharmacy

DISCIPLINE :

Pharmacie

MOTS CLES :

Acide valproïque ; Valproate ; Grossesse ; Tératogène ; Épilepsie ; Troubles Bipolaires

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R.

UFR des Sciences Pharmaceutiques
Université de Bordeaux - Collège Sciences de la Santé
146 Rue Léo Saignat
33076 BORDEAUX