



**HAL**  
open science

# Propositions de recommandations de prescription dans les indications psychiatriques de l'acide valproïque et de ses dérivés chez la femme en âge de procréer à l'aide de la méthode DELPHI

Marine Lescolière

## ► To cite this version:

Marine Lescolière. Propositions de recommandations de prescription dans les indications psychiatriques de l'acide valproïque et de ses dérivés chez la femme en âge de procréer à l'aide de la méthode DELPHI. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02570669

**HAL Id: dumas-02570669**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02570669>**

Submitted on 7 May 2021

**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 D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1**  
*sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

Thèse en vue du

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée par

**Marine LESCOLIÈRE**

Née le 21 octobre 1993 à RENNES

---

**Propositions de  
recommandations de  
prescription dans les  
indications  
psychiatriques de  
l'acide valproïque et  
de ses dérivés chez  
la femme en âge de  
procréer à l'aide de la  
méthode DELPHI**

**Thèse soutenue à la faculté de  
pharmacie de Rennes 1  
le 1<sup>er</sup> Avril 2019**

devant le jury composé de :

**Pr Pascal LE CORRE**

PU-PH à la faculté de Pharmacie de Rennes 1 /  
*Président*

**Dr Nicolas MARIE**

Docteur en pharmacie au centre hospitalier  
Guillaume Régnier de Rennes / *Directeur de thèse*

**Dr Annaëlle CHARRIER-KIM**

Pédopsychiatre au Centre Hospitalier Guillaume  
Régnier de Rennes / *juge*

# LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DE LA FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE RENNES 1 ANNÉE 2018 – 2019

## Professeurs HDR

BOUSTIE	Joël
DONNIO	Pierre Yves (Hospitalo-U)
FAILI	Ahmad
FARDEL	Olivier (Hospitalo-U)
FELDEN	Brice
GAMBAROTA	Giulio
GOUGEON	Anne
LAGENTE	Vincent
LE CORRE	Pascal (Hospitalo-U)
LORANT (BOICHOT)	Elisabeth
MOREL	Isabelle (Hospitalo-U)
SERGENT	Odile
SPARFEL-BERLIVET	Lydie
TOMASI	Sophie
URIAC	Philippe
VAN DE WEGHE	Pierre
VERNHET	Laurent

## Professeurs associés

BUREAU	Loïc
DAVOUST	Noëlle

## Professeurs émérites

CILLARD	Josiane
GUILLOUZO	André

## Maîtres de conférences

ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence
ANINAT	Caroline
AUGAGNEUR	Yoann
BEGRICHE	Karima
BOUSARGHIN	Latifa
BRANDHONNEUR	Nolwenn
BRUYERE	Arnaud
BUNETEL	Laurence

CHOLLET-KRUGLER	Marylène
COLLIN	Xavier
CORBEL	Jean-Charles
DELALANDE	Olivier
DELMAIL	David
DION	Sarah
DOLLO	Gilles
GICQUEL	Thomas
GILOT	David
GOUAULT	Nicolas
HITTI	Eric
JEAN	Mickaël
JOANNES	Audrey
LE CUREUR	Valérie
LE FERREC	Eric
LE GALL-DAVID	Sandrine
LE PABIC	Hélène
LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice
LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise
MARTIN-CHOULY	Corinne
NOURY	Fanny
PINEL-MARIE	Marie-Laure
PODECHARD	Normand
POTIN	Sophie
RENAULT	Jacques
ROUILLON	Astrid

### **Assistant Hospitalo-Universitaire (AHU)**

BACLE	Astrid
BOUVRY	Christelle

### **ATER**

CHEDIK	Lisa
--------	------

### **LRU**

AFONSO	Damien
VICTONI	Tatiana

## REMERCIEMENTS ET DEDICACES

Tout d'abord je tiens à remercier mon directeur de thèse, monsieur le Docteur Nicolas Marie. Merci pour votre sympathie, votre disponibilité et le temps que vous avez consacré pour le bon déroulement de cette thèse. Merci à vous, à Bastien Langree et à toute l'équipe de la pharmacie du CHGR de m'avoir fait découvrir et aimer le domaine de la psychiatrie durant mon stage d'externat en 5<sup>ème</sup> année où j'ai tant appris. Ce sujet d'actualité a d'ailleurs été votre idée et j'ai accepté ce beau challenge.

Monsieur le Professeur Pascal Le Corre, merci de me faire l'honneur de présider cette thèse. Merci pour votre qualité d'enseignement durant notre cursus universitaire. Je vous prie d'agréer, l'expression de ma considération distinguée.

Annaëlle, cela me tenait à cœur que tu fasses partie de mon jury de thèse, tant par le côté amical que professionnel, je te remercie donc d'avoir accepté ma demande. Merci d'avoir également accepté de faire partie du groupe d'experts ayant participé à cette étude. Je suis tellement heureuse de vous avoir rencontré, toi et Warren, vous êtes pour Nico et moi de vrais et sincères amis. J'espère que notre amitié durera et que nous arriverons à prendre du temps dans nos vies respectives pour partager de bons moments tous ensemble. Tonton Nikos et Tata Marine seront également toujours là pour petit Paul.

Merci à tous les participants d'avoir accepté de faire partie du groupe d'expert et d'avoir participer à cette étude. Docteur Jean-Marie Batail psychiatre au CHGR de Rennes, Docteur Gilles Bretaudeau pédiatre au CHU de Rennes, Professeur Jean-Marie Jouannic gynécologue-obstétricien du CPDP de l'Est Parisien de l'Hôpital Trousseau de Paris, Docteur Christophe Roberge pharmacien hospitalier de l'EPSM de Caen, Docteur Hervé Javelot pharmacien hospitalier de l'EPAN de Strasbourg, Docteur Anne-Laure Sutter psychiatre au CH Charles Perrens de Bordeaux, Docteur Sophie Potin pharmacien hospitalier au CHU de Rennes, Docteur Linda Lassel gynécologue-obstétricien au CHU de Rennes, Docteur Antoine Fouere pharmacien hospitalier au CH de Saint-Malo, Docteur Sophie Gautier pharmacien CRPV au CHRU de Lille, Professeur Sylvie Odent spécialiste en génétique médicale au CHU de Rennes, Docteur Hélène Isly gynécologue-obstétricien au CHU de Rennes, Docteur Annaëlle Charrier pédopsychiatre du CHGR de Rennes, Docteur Judith Cottin pharmacien CRPV au CHU de Lyon et Docteur David Levoyer psychiatre du CHGR de Rennes.

À mes parents, que je ne pourrais jamais remercier comme je le voudrais, tellement vous avez fait pour moi. Si je suis pharmacien aujourd'hui c'est grâce à vous. Grâce à votre

amour, votre soutien, votre courage et votre patience avec moi depuis le tout début. Je n'ai pas besoin de vous rappeler les moments difficiles que j'ai réussi à surmonter grâce à vous. Alors que dire hormis, merci mille fois, merci d'avoir toujours été là pour moi et de continuer à l'être. Vous avez tellement fait pour moi. Jusqu'à sacrifier des moments de vie et de partage pour ma réussite. Je vous en serais éternellement reconnaissante. Merci aussi de m'avoir amené sur vos pas à la pharmacie depuis ma plus jeune enfance. J'ai déjà acquis indirectement de l'expérience grâce à vous, comme on dit « j'ai déjà de l'avance pour certaines choses ».

Plus particulièrement à toi Pouh, merci d'avoir passé tes soirées et dimanches, seuls jours de repos, pour m'aider durant mon concours et de t'être remis dans la chimie organique. Je n'oublierai jamais ces moments avec toi. Merci.

Et à toi petite Mouh, merci pour ton organisation légendaire qui m'a permis de travailler au maximum et tes petits plats fabuleux pour me faire tenir et me donner du baume au cœur. Merci d'avoir toujours été présente pour moi et d'avoir toujours fait tout ton possible pour mon bonheur. Je vous aime très fort.

À toi mon Guigui, merci pour ton soutien infailible depuis le début de mes études. Même si tu étais loin, tu as toujours été présent pour moi. Tu as participé à ma réussite et pour ça je te remercie infiniment. Petite, tu m'as aidé à m'ouvrir aux autres, tu m'as guidé. Merci pour les moments de bonheur partagés ensemble. Je garde tellement de bons et heureux souvenirs de notre enfance, en famille, en vacances... Maintenant nous avons grandi. Je suis fière de ton parcours, de ton courage et de ta force. Merci de nous faire partager cette passion que tu as pour l'œnologie. J'espère et je sais que nous resterons toujours là l'un pour l'autre. Je t'aime très fort mon grand frère.

Nico. Par où commencer. Il y a maintenant 3 ans et demi, tu m'as dit que ta thèse était également la mienne. Aujourd'hui c'est à mon tour de te dire que cette thèse est aussi la tienne. Je ne saurais dire combien de journées et de soirées j'ai consacré au développement de cette thèse, mais j'ai pleinement conscience de la patience dont tu as fait preuve. Et pas seulement pour ma thèse. Tu as revécu toutes tes années pharma à travers moi et je me rends compte que cette période a été longue pour toi. Tu es la personne la plus extraordinaire que j'ai rencontré. Tu es vraiment quelqu'un de bien. Merci pour ta grande générosité et ta patience... merci aussi pour ton « gros caractère » qui me permet de me remotiver et de retrouver mon dynamisme quand j'ai des coups de mou. Tu as toujours été là pour moi dans les moments difficiles, pour me remonter le moral et me rebooster. Pour tout cela je te remercie énormément. Et merci d'avoir été là jusqu'au bout. KL

À mes grands parents, Monette et Jacques. Vous avez toujours été là pour moi. Vous avez toujours donné de votre temps et de votre énergie, prêts à faire des allers-retours à n'importe quel moment quand cela était nécessaire. Merci pour votre amour et votre immense générosité. Vous m'avez apporté un équilibre familial qui a été indispensable à mon épanouissement et ma réussite. Monette, je pense souvent bien à toi malgré le manque de temps pour venir te voir. Tout comme je pense souvent à toi Jacques, j'aimerais tant que tu sois encore là pour vivre ses moments ensemble, mais je sais que tu serais très fier de moi.

Papi, merci d'avoir toujours été présent et pour ta générosité depuis mon enfance. Même si nous nous voyons assez peu souvent depuis quelques années à cause de mes études, ma vie et le travail qui me prennent du temps, je pense souvent à toi. Et j'espère trouver un peu plus de temps pour venir te voir plus souvent.

À toute ma petite famille, Daidaine, Boskée et Doudou, Sarah et Gabriel, petite Eve, même si les kilomètres nous séparent et qu'il se passe souvent plusieurs saisons entre chacune de nos retrouvailles, merci pour votre présence et d'avoir toujours pensé à moi en suivant ça de loin. Merci pour tous les souvenirs et les bons moments partagés tous ensemble. Pendant les fêtes de Noël à la maison, au ski, en Tunisie, en Corse et sur la Côte d'Azur. J'espère qu'il en aura beaucoup d'autres.

À Mahnaz. Je suis tellement heureuse d'avoir croisé votre route. Merci pour les moments passés ensemble, pour votre gentillesse et votre douceur. Merci aussi pour tout votre soutien. J'ai hâte que nous partagions encore pleins d'autres moments en famille.

À mes copines chéries RMMC, je vous remercie pour ce que nous avons partagé ensemble. Marie et Céline, merci pour nos années de concours inoubliables, pendant lesquelles nous avons vécu de bons comme de durs moments. Merci d'avoir toujours été là dans les moments difficiles... Et une fois en P2, nous avons rencontré notre Sousou. Que de souvenirs depuis... Merci pour tous nos moments toutes les quatre, nos fourires à la BU, nos soirées, les WEA et les souvenirs qui en découlent. Maintenant nous arrivons toutes dans la vie active mais je sais que nous nous retrouverons toujours pour passer d'aussi bons moments. Vous êtes mes amies pour toujours.

À mon Guigui (Potier) et Vico, mes amis quasiment d'enfance. On se connaît tous les trois depuis la 6<sup>ème</sup> et on ne s'est jamais quitté depuis. Nous voilà maintenant tous les trois pharmaciens, qui l'aurait cru il y a encore quelques années de ça ? Je suis fière de notre parcours à tous les trois ainsi que d'avoir réussi à préserver cette amitié, qui est chère à mes yeux. Et j'espère qu'elle restera la même pendant encore très longtemps. Je sais que si un

jour on se perdait de vue pendant quelques années, nous nous retrouverons de la même façon que si l'on s'était vu la veille.

À Guigui, Paul, Clem Clem, Céline et Marie. Merci pour ses bons moments pendant les années de concours. On a su se serrer les coudes et se remonter le moral. Pour ma part, heureusement que vous étiez là. Nous n'avons pas été très productifs tous les jours, mais merci pour tous ces « pétages de câbles » et nos délires. C'est en partie grâce à vous si j'ai tenu ces deux années compliquées. Je n'oublierai jamais ces moments tous les six.

À tous mes copains des Belles plantes, Anne, Kiki, Marion, Mathou, Léna, Anne-Cé, Martin, Cédwic, Rico, Joan, Clément, Pierre Guilloux, James, Thomas, Vickye. J'ai passé des années étudiantes extraordinaires avec vous tous. Tellement de souvenirs aux WEA, en soirées, chez Robert aux Plaisirs Démodés, au Baron, à la fac, aux soirées raclettes et bien d'autres encore. J'espère qu'on trouvera des occasions pour se revoir tous ensemble.

À mes anciennes co-externes et maintenant amies, Célia, Morgan, Sandra et Pauline. J'ai passé une année d'externat extraordinaire grâce à vous, particulièrement pendant le stage à la PUI. Je garderai toujours en mémoire ses bons moments, dans le « bocal », la pièce des rétrocessions et les pauses café. Et nos va-et-vient dans le CHU avec toi Morgan. Grâce à cette année, nous avons tissé des liens particuliers et j'en suis très heureuse.

À mes amis d'enfance, Emilie, Angie, Pierre, Andréa, Andréas, pour tous les bons souvenirs ensembles. Merci pour votre amitié sincère qui est très chère à mes yeux.

À mes anciennes collègues, Cécilia, Angèle, Domitille, Stéphanie, Chloé, Adeline, Nolwenn Karine et Karine. Merci de m'avoir fait vivre un stage formidable où j'étais heureuse d'aller tous les matins pendant 6 mois. Vous me manquez. Cécilia, tu es devenue une amie très chère, on se comprend sans avoir besoin de parler ni même de se regarder toutes les deux. Je suis heureuse de t'avoir rencontré. On prendra le temps de se voir désormais.

À tous ceux que je n'ai pas la place de citer individuellement et qui compte pour moi.

Et enfin à ma Luckychou, tu nous apportes tellement d'amour et de bonheur.

## SERMENT DE GALIEN



Figure 1 : Serment de Galien - Ordre National des Pharmaciens (1)

## TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>14</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>18</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS.....</b>	<b>21</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>22</b>
<b>I. TROUBLES BIPOLAIRES : DEFINITIONS, PHYSIOPATHOLOGIES, CARACTERISTIQUES ET TRAITEMENTS .....</b>	<b>24</b>
<b>A. DEFINITIONS, PHYSIOPATHOLOGIES ET CARACTERISTIQUES DES TROUBLES BIPOLAIRES ....</b>	<b>24</b>
1. DIFFERENTS TYPES DE TROUBLES BIPOLAIRES .....	25
2. CARACTERISTIQUES ET SYMPTOMES DES DIFFERENTS EPISODES DES TROUBLES BIPOLAIRES .....	25
a) Symptômes de l'épisode dépressif (9)(10).....	25
b) Symptômes de l'épisode maniaque ou hypomaniaque (9)(10).....	25
<b>B. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DES TROUBLES BIPOLAIRES .....</b>	<b>26</b>
1. NORMOTHYMIQUES OU THYMOREGULATEURS.....	26
a) Lithium (Tableau 1) .....	26
b) Dérivés de l'acide valproïque (Tableau 2) .....	27
2. LES ANTICONVULSIVANTS .....	27
a) Carbamazépine (Tableau 3) .....	27
b) Lamotrigine (Tableau 4).....	28
3. ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES .....	28
a) Olanzapine (Tableau 5).....	28
b) Quétiapine (Tableau 6) .....	29
c) Aripiprazole (Tableau 7).....	29
d) Risperidone (Tableau 8) .....	30
4. ANTIPSYCHOTIQUES CONVENTIONNELS OU DE 1 <sup>ERE</sup> GENERATION .....	30
5. ANTIDEPRESSEURS .....	30
<b>C. THERAPEUTIQUES NON-MEDICAMENTEUSES DES TROUBLES BIPOLAIRES.....</b>	<b>30</b>
<b>D. RECOMMANDATIONS FRANÇAISES ACTUELLES DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DES TROUBLES BIPOLAIRES DANS LA POPULATION GENERALE .....</b>	<b>31</b>
1. TRAITEMENT DES PHASES AIGUES MANIAQUES OU MIXTES (9) .....	31
2. TRAITEMENT DES PHASES DEPRESSIVES .....	32
3. TRAITEMENT AU LONG COURS .....	32
4. TRAITEMENTS ADJUVANTS .....	32
5. COMPLEMENTS DE LA PRISE EN CHARGE .....	33
6. PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LA PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT BIPOLAIRE .....	33

7. RESUME DES RECOMMANDATIONS ACTUELLES DANS LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES DANS LA POPULATION GENERALE EN FRANCE DEPUIS 2015 (TABLEAU 9).....	34
--	----

## **II. ACIDE VALPROÏQUE : RISQUES ET RECOMMANDATIONS ACTUELLES ..... 35**

<b>A. PROBLEMATIQUES DU VALPROATE CHEZ LES FEMMES EN AGE DE PROCREER ET LES FEMMES ENCEINTES .....</b>	<b>35</b>
1. EFFETS TERATOGENES DE L'ACIDE VALPROÏQUE ET DE SES DERIVES.....	35
a) Aspects malformatifs.....	35
b) Troubles neurodéveloppementaux .....	35
2. AUTRES MOLECULES UTILISEES DANS LE TRAITEMENT DU TROUBLE BIPOLAIRE : POTENTIELS EFFETS TERATOGENES (TABLEAU 10).....	36
3. EVALUATION DE L'EXPOSITION A L'ACIDE VALPROÏQUE ET SES DERIVES PENDANT LA GROSSESSE ET CHEZ LES FEMMES EN AGE DE PROCREER EN FRANCE DE 2007 A 2014 : ETUDE OBSERVATIONNELLE DE L'ANSM SUR LES DONNEES DU SNIIRAM (3) .....	37
a) Etude de l'exposition pendant la grossesse (3) .....	37
b) Etude de l'exposition chez les femmes en âge de procréer (données annuelles pendant la période 2007-2015) (3).....	38
<b>B. NOUVELLES CONDITIONS DE PRESCRIPTIONS DES SPECIALITES CONTENANT DE L'ACIDE VALPROÏQUE OU SES DERIVES EN FRANCE.....</b>	<b>39</b>
<b>C. PRINCIPALES RECOMMANDATIONS ACTUELLES DE PRESCRIPTION DANS LA PRISE EN CHARGE DU TROUBLE BIPOLAIRE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES ET LES FEMMES EN AGE DE PROCREER EN FRANCE ET A L'ETRANGER.....</b>	<b>41</b>
1. RECOMMANDATIONS DE LA HAS .....	42
a) Population générale (9).....	42
b) Femmes en âge de procréer (9).....	43
(i) Chez une femme actuellement traitée par valproate et n'ayant pas de désir de grossesse (9) .....	44
(ii) Chez une femme traitée par valproate, désirant une grossesse (9).....	44
c) Femmes enceintes .....	44
d) Période post-natale.....	45
e) Résumé des stratégies thérapeutiques recommandées par la HAS chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte (9) (Tableau 12).....	46
2. RECOMMANDATIONS DU CRAT .....	46
a) Femmes en âge de procréer (54) .....	46
b) Femmes enceintes.....	46
c) Période post-partum.....	47
d) Traitements alternatifs proposés (55)(56).....	47
3. RECOMMANDATIONS DU NICE .....	48

a) Population générale .....	48
(i) Traitement des épisodes maniaques et hypomaniaques (59).....	48
(ii) Traitement des épisodes dépressifs (59) .....	48
(iii) Traitement au long cours (59) .....	49
(iv) Autres options thérapeutiques (28).....	49
(v) Résumé des recommandations du NICE dans la prise en charge du trouble bipolaire dans la population générale (59) (Tableau 13) .....	49
b) Femmes en âge de procréer (60) .....	50
(i) Femmes en âge de procréer qui n'envisage pas de grossesse (60).....	51
(ii) Femmes en âge de procréer qui planifient une grossesse (60) .....	51
c) Femmes enceintes (60).....	51
d) Résumé des stratégies thérapeutiques recommandées par le NICE chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte (Tableau 14).....	54
4. RECOMMANDATIONS BAP (62) .....	54
a) Population générale .....	54
(i) Résumé des recommandations de la BAP dans la population générale (Tableau 15) ..	56
b) Femmes en âge de procréer.....	56
c) Femmes enceintes .....	57
d) Résumé des stratégies thérapeutiques recommandées par la BAP chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte (Tableau 16).....	59
5. RECOMMANDATIONS DE LA WSFBP .....	59
a) Femmes en âge de procréer.....	59
b) Femmes enceintes.....	59
6. RECOMMANDATIONS DU CANMAT .....	60
a) Population générale (66).....	60
b) Femmes en âge de procréer.....	62
c) Femmes enceintes .....	62
7. RECOMMANDATIONS DE L'ISBD .....	63
a) Femmes en âge de procréer (68) .....	63
b) Femmes enceintes (68) .....	63
8. RECOMMANDATIONS DE L'APA .....	64
a) Femmes en âge de procréer (69) .....	64
b) Femmes enceintes (69) .....	65
9. RECOMMANDATIONS TIREES DE L'ENCEPHALE (29).....	66
a) Femmes en âge de procréer.....	66
b) Femmes enceintes.....	66
10. AUTRES INFORMATIONS TIREES DE LA LITTERATURE (70).....	67
<b>D. RESUME DES PRINCIPALES RECOMMANDATIONS ACTUELLES (TABLEAU 19).....</b>	<b>68</b>

**III. ELABORATION D'UNE PROPOSITION DE NOUVELLES RECOMMANDATIONS  
DANS LA PRISE EN CHARGE DU TROUBLE BIPOLAIRE CHEZ LES FEMMES EN AGE  
DE PROCREER ET FEMMES ENCEINTES PAR LA METHODE DELPHI..... 70**

<b>A. LA METHODE DELPHI .....</b>	<b>70</b>
1. DEFINITION DE LA METHODE DELPHI (71)(72)(73)(74)(75).....	70
<b>B. MISE EN PLACE DE LA METHODE DELPHI .....</b>	<b>72</b>
1. FORMULATION DU SUJET PRECIS.....	72
2. CREATION DU QUESTIONNAIRE.....	72
3. SELECTION DES EXPERTS ET COMPOSITION DU PANEL .....	73
<b>C. DEROULE DE L'ETUDE .....</b>	<b>74</b>
1. PREMIER TOUR.....	74
2. DEUXIEME TOUR.....	75
3. TROISIEME TOUR.....	75
<b>D. ANALYSE DES RESULTATS .....</b>	<b>76</b>
1. RESULTATS DU PREMIER TOUR .....	76
a) Analyse selon les différentes parties du questionnaire .....	77
(1) 1ère partie : Médicaments utilisés dans les troubles bipolaires et tératogénicité.....	77
(a) 1.1 Valproate et ses dérivés (valpromide et divalproate de sodium).....	77
(b) 1.2 Autres médicaments psychotropes .....	77
(2) 2 <sup>ème</sup> partie : Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme enceinte.....	78
(a) 2.1 Troubles bipolaires et grossesse .....	78
(b) 2.2 Valproate et ses dérivés dans les troubles bipolaires .....	79
(c) 2.3 Alternatives pharmacologiques au valproate ou ses dérivés chez la femme enceinte dans les troubles bipolaires.....	80
(3) 3 <sup>ème</sup> partie : Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en âge de procréer.....	82
(4) 4 <sup>ème</sup> partie : Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en désir de grossesse.....	85
(5) 5 <sup>ème</sup> partie : Conception et valproate chez l'homme.....	85
b) Analyse selon la médiane et le taux de convergence.....	86
(1) Nombre de propositions classées en fonction de leur degré de convergence au premier tour	86
(2) Taux de convergences obtenus et abstention dans les différentes parties du questionnaire au premier tour .....	87
c) Résumé des résultats du 1 <sup>er</sup> tour .....	89
2. RESULTATS DU DEUXIEME TOUR DE NOTE .....	89
a) Analyse selon la médiane et le taux de convergence.....	89
(1) Nombre de propositions classées en fonction de leur degré de convergence au deuxième tour de notes.....	89

(2) Taux de convergences obtenus et abstention dans les différentes parties du questionnaire au deuxième tour de notes (Tableau 27, Tableau 28 page 91, Tableau 29 page 91 et Tableau 30 page 92) .....	90
b) Résumé des résultats du 2 <sup>ème</sup> tour de notes .....	92
3. RESULTATS DU TROISIEME TOUR .....	93
a) Analyse selon les différentes parties.....	93
(1) 1ère partie : Médicaments utilisés dans les troubles bipolaires et tératogénicité .....	93
(a) 1.1 Valproate et ses dérivés (valpromide et divalproate de sodium) .....	93
(b) 1.2 Autres médicaments psychotropes .....	94
(2) 2 <sup>ème</sup> partie : Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme enceinte .....	95
(a) 2.1 Troubles bipolaires et grossesse .....	95
(b) 2.2 Valproate et ses dérivés dans les troubles bipolaires .....	96
(c) 2.3 Alternatives pharmacologiques au valproate ou ses dérivés chez la femme enceinte dans les troubles bipolaires.....	97
(3) 3 <sup>ème</sup> partie : Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en âge de procréer .....	99
(4) 4 <sup>ème</sup> partie : Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en désir de grossesse .....	101
(5) 5 <sup>ème</sup> partie : Conception et valproate chez l'homme .....	102
b) Analyse selon la médiane et le taux de convergence.....	102
(1) Nombre de propositions classées en fonction de leur degré de convergence à la fin du 3 <sup>ème</sup> tour de notes.....	102
(2) Taux de convergences obtenus et abstention dans les différentes parties du questionnaire à la fin du 3 <sup>ème</sup> tour de notes (Tableau 32 page 103, Tableau 33 page 104, Tableau 34 page 104 et Tableau 35 page 105) .....	103
c) Résumé des résultats du 3 <sup>ème</sup> tour .....	105
d) Synthèse et évolution des résultats entre les trois tours de questionnaires .....	106
<b>E. LISTES DES PROPOSITIONS RETENUES ET NON RETENUES PAR LES EXPERTS .....</b>	<b>108</b>
1. LISTE DES PROPOSITIONS RETENUES PAR LE CONSENSUS ENTRE LES EXPERTS (TABLEAU 36 PAGES 109 A 113, TABLEAU 37 PAGE 114 ET TABLEAU 38 PAGE 115) .....	109
a) Liste des propositions retenues avec bonnes notes (Tableau 36 pages 109 à 113)....	109
b) Liste des propositions retenues avec des notes moyennes (Tableau 37).....	114
c) Liste des propositions retenues avec de mauvaises notes (Tableau 38) .....	115
2. LISTE DES PROPOSITIONS NON RETENUES PAR LES EXPERTS .....	116
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>117</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>118</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>125</b>

## LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : SERMENT DE GALIEN - ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS (1) .....	8
FIGURE 2 - EVOLUTION DU NOMBRE DE GROSSESSES EXPOSEES: SPECIALITES D'ACIDE VALPROÏQUE INDIQUEES DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE VERSUS TRAITEMENTS ALTERNATIFS (ETUDE ANSM) .....	38
FIGURE 3 - NOMBRE DE GROSSESSES EXPOSEES A L'ACIDE VALPROÏQUE OU SES DERIVES INDIGUES DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE SELON LE TRIMESTRE DE GROSSESSE ET L'ANNEE DE DEBUT DE GROSSESSE (GROSSESSES SE TERMINANT PAR UNE NAISSANCE VIVANTE) .....	38
FIGURE 4 - EVOLUTION DU NOMBRE DE FEMMES EN AGE DE PROCREER EXPOSEES: SPECIALITES D'ACIDE VALPROÏQUE INDIQUEES DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE VERSUS TRAITEMENTS ALTERNATIFS .....	39
FIGURE 5 : ETAPES DES PRINCIPALES METHODES DE CONSENSUS COMPRENANT LA METHODE DELPHI (74) .....	71
FIGURE 6 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 1 <sup>ER</sup> TOUR CONCERNANT LA TERATOGENICITE DU VALPROATE ET SES DERIVES .....	77
FIGURE 7 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 1 <sup>ER</sup> TOUR CONCERNANT LA TERATOGENICITE DES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES EN DEHORS DU VALPROATE ET DES SES DERIVES – N°1 .....	77
FIGURE 8 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 1 <sup>ER</sup> TOUR CONCERNANT LA TERATOGENICITE DES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES EN DEHORS DU VALPROATE ET DES SES DERIVES – N°2 .....	78
FIGURE 9 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 1 <sup>ER</sup> TOUR CONCERNANT LA TERATOGENICITE DES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES EN DEHORS DU VALPROATE ET DE SES DERIVES - N°3 .....	78
FIGURE 10 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 1 <sup>ER</sup> TOUR CONCERNANT LES TROUBLES BIPOLAIRES ET GROSSESSE .....	79
FIGURE 11 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 1 <sup>ER</sup> TOUR CONCERNANT LE VALPROATE ET SES DERIVES DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES - N°1 .....	79
FIGURE 12 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 1 <sup>ER</sup> TOUR CONCERNANT LE VALPROATE ET SES DERIVES DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES - N°2 .....	80
FIGURE 13 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 1 <sup>ER</sup> TOUR CONCERNANT LES ALTERNATIVES PHARMACOLOGIQUES AU VALPROATE OU SES DERIVES CHEZ LA FEMME ENCEINTE DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES – N°1 .....	80
FIGURE 14 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 1 <sup>ER</sup> TOUR CONCERNANT LES ALTERNATIVES PHARMACOLOGIQUES AU VALPROATE OU SES DERIVES CHEZ LA FEMME ENCEINTE DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES - PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE DE L'EPISODE MANIAQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE .....	81

FIGURE 15 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 1 <sup>ER</sup> TOUR CONCERNANT LES ALTERNATIVES PHARMACOLOGIQUES AU VALPROATE OU SES DERIVES CHEZ LA FEMME ENCEINTE DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES - PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE DE L'EPISODE DEPRESSIF CHEZ LA FEMME ENCEINTE .....	81
FIGURE 16 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 1 <sup>ER</sup> TOUR CONCERNANT LES ALTERNATIVES PHARMACOLOGIQUES AU VALPROATE OU SES DERIVES CHEZ LA FEMME ENCEINTE DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES - PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE DANS LA PREVENTION DES RECHUTES CHEZ LA FEMME ENCEINTE .....	82
FIGURE 17 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 1 <sup>ER</sup> TOUR CONCERNANT LES ALTERNATIVES PHARMACOLOGIQUES AU VALPROATE OU SES DERIVES CHEZ LA FEMME ENCEINTE DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES – N°2.....	82
FIGURE 18 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 1 <sup>ER</sup> TOUR CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME EN AGE DE PROCREER – N°1 .....	83
FIGURE 19 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 1 <sup>ER</sup> TOUR CONCERNANT LA CONTRACEPTION DANS LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME EN AGE DE PROCREER .....	83
FIGURE 20 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 1 <sup>ER</sup> TOUR CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME EN AGE DE PROCREER - N°2 .....	84
FIGURE 21 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 1 <sup>ER</sup> TOUR CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME EN AGE DE PROCREER - N°3 .....	84
FIGURE 22 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 1 <sup>ER</sup> TOUR CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME EN DESIR DE GROSSESSE.....	85
FIGURE 23 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 1 <sup>ER</sup> TOUR CONCERNANT LA CONCEPTION ET LE VALPROATE CHEZ L'HOMME.....	85
FIGURE 24 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 3 <sup>EME</sup> TOUR CONCERNANT LA TERATOGENICITE DU VALPROATE ET SES DERIVES .....	93
FIGURE 25 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 3 <sup>EME</sup> TOUR CONCERNANT LA TERATOGENICITE DES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES EN DEHORS DU VALPROATE ET DES SES DERIVES – N°1 .....	94
FIGURE 26 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 3 <sup>EME</sup> TOUR CONCERNANT LA TERATOGENICITE DES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES EN DEHORS DU VALPROATE ET DES SES DERIVES – N°2 .....	94
FIGURE 27 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 3 <sup>EME</sup> TOUR CONCERNANT LA TERATOGENICITE DES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES EN DEHORS DU VALPROATE ET DES SES DERIVES – N°3 .....	95
FIGURE 28 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 3 <sup>EME</sup> TOUR CONCERNANT LES TROUBLES BIPOLAIRES ET GROSSESSE .....	95

FIGURE 29 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 3 <sup>EME</sup> TOUR CONCERNANT LE VALPROATE ET SES DERIVES DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES - N°1 .....	96
FIGURE 30 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 3 <sup>EME</sup> TOUR CONCERNANT LE VALPROATE ET SES DERIVES DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES - N°2 .....	96
FIGURE 31 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 3 <sup>EME</sup> TOUR CONCERNANT LES ALTERNATIVES PHARMACOLOGIQUES AU VALPROATE OU SES DERIVES CHEZ LA FEMME ENCEINTE DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES – N°1 .....	97
FIGURE 32 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 3 <sup>EME</sup> TOUR CONCERNANT LES ALTERNATIVES PHARMACOLOGIQUES AU VALPROATE OU SES DERIVES CHEZ LA FEMME ENCEINTE DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES - PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE DE L'EPISEDE MANIAQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE .....	97
FIGURE 33 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 3 <sup>EME</sup> TOUR CONCERNANT LES ALTERNATIVES PHARMACOLOGIQUES AU VALPROATE OU SES DERIVES CHEZ LA FEMME ENCEINTE DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES - PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE DE L'EPISEDE DEPRESSIF CHEZ LA FEMME ENCEINTE .....	98
FIGURE 34 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 3 <sup>EME</sup> TOUR CONCERNANT LES ALTERNATIVES PHARMACOLOGIQUES AU VALPROATE OU SES DERIVES CHEZ LA FEMME ENCEINTE DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES - PRISE EN CHARGE PHARMACOLOGIQUE DANS LA PREVENTION DES RECHUTES CHEZ LA FEMME ENCEINTE .....	98
FIGURE 35 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 3 <sup>EME</sup> TOUR CONCERNANT LES ALTERNATIVES PHARMACOLOGIQUES AU VALPROATE OU SES DERIVES CHEZ LA FEMME ENCEINTE DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES – N°2 .....	99
FIGURE 36 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 3 <sup>EME</sup> TOUR CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME EN AGE DE PROCREER – N°1 .....	99
FIGURE 37 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 3 <sup>EME</sup> TOUR CONCERNANT LA CONTRACEPTION DANS LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME EN AGE DE PROCREER .....	100
FIGURE 38 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 3 <sup>EME</sup> TOUR CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME EN AGE DE PROCREER – N°2 .....	100
FIGURE 39 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 3 <sup>EME</sup> TOUR CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME EN AGE DE PROCREER – N°3 .....	101
FIGURE 40 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 3 <sup>EME</sup> TOUR CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME EN DESIR DE GROSSESSE.....	101
FIGURE 41 : SCHEMA REPRESENTANT LES RESULTATS DU 3 <sup>EME</sup> TOUR CONCERNANT LA CONCEPTION ET LE VALPROATE CHEZ L'HOMME .....	102
FIGURE 42 : EVOLUTION DU TAUX DE CONVERGENCE GLOBAL ET DU TAUX DE PROPOSITIONS AYANT UN TAUX DE CONVERGENCE SUPERIEUR OU EGAL A 80% ENTRE LES TROIS TOURS DE QUESTIONNAIRE .....	106

FIGURE 43 : ÉVOLUTION DU TAUX D'ABSTENTION GLOBAL ENTRE LES TROIS TOURS DE QUESTIONNAIRE .....	107
FIGURE 44 : ÉVOLUTION DU NOMBRE DE NOTES DIVERGENTES ENTRE LES TROIS TOURS DE QUESTIONNAIRE .....	107
FIGURE 45 : PICTOGRAMME D'INTERDICTION 2018 – TRAITEMENT PAR VALPROATE .....	125
FIGURE 46 : GUIDE A DESTINATION DES PROFESSIONNELS DE SANTE 2018 - TRAITEMENT PAR VALPROATE .....	125
FIGURE 47 : BROCHURE D'INFORMATIONS A DESTINATION DE LA PATIENTE 2018 - TRAITEMENT PAR VALPROATE .....	126
FIGURE 48 : CARTE PATIENTE 2018 - TRAITEMENT PAR VALPROATE .....	126
FIGURE 49 : FORMULAIRE ANNUEL D'ACCORD DE SOINS 2018 – PARTIE A.....	127
FIGURE 50 : FORMULAIRE ANNUEL D'ACCORD DE SOINS 2018 - PARTIE B.....	127
FIGURE 51 : INDUCTEURS ET INHIBITEURS ENZYMATIQUES, SUBSTRATS DES PRINCIPAUX CYTOCHROMES (CYP) – ANSM (76).....	128
FIGURE 52 : QUESTIONNAIRE ENVOYE AUX EXPERTS AU 1 <sup>ER</sup> TOUR (ET CONCERNE PAR LE 2 <sup>EME</sup> TOUR) .....	132
FIGURE 53 : LISTE DES SOURCES BIBLIOGRAPHIQUES MISE A DISPOSITION DES EXPERTS A CHAQUE TOUR DE QUESTIONNAIRE .....	135
FIGURE 54 : QUESTIONNAIRE ENVOYE AUX EXPERTS AU 3EME TOUR.....	138

## LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : SELS DE LITHIUM (11)(12)(13) .....	26
TABLEAU 2 : DERIVES DE L'ACIDE VALPROÏQUE (14)(15) .....	27
TABLEAU 3 : CARBAMAZEPINE (16)(17)(18) .....	27
TABLEAU 4 : LAMOTRIGINE (19) .....	28
TABLEAU 5 : OLANZAPINE (20)(21) .....	28
TABLEAU 6 : QUETIAPINE (21)(22) .....	29
TABLEAU 7: ARIPIPRAZOLE (23).....	29
TABLEAU 8 : RISPERIDONE (24)(25).....	30
TABLEAU 9 - RESUME DES RECOMMANDATIONS DE LA HAS DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU TROUBLE BIPOLAIRE DANS LA POPULATION GENERALE EN FRANCE DEPUIS 2015 (9) .....	34
TABLEAU 10 : POTENTIELS EFFETS TERATOGENES DU LITHIUM, DE LA CARBAMAZEPINE ET DE LA LAMOTRIGINE SELON LE CRAT (31)(32)(33).....	36
TABLEAU 11 : RESUME DES RECOMMANDATIONS DE LA HAS DANS LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DU TROUBLE BIPOLAIRE DANS LA POPULATION GENERALE DEPUIS 2009 (9) 43	43
TABLEAU 12 - TRAITEMENTS RECOMMANDES PAR LA HAS DANS LES EPISODES MANIAQUES D'UN TROUBLE BIPOLAIRE CHEZ LES FEMMES EN AGE DE PROCREER ET LES FEMMES ENCEINTES .	46
TABLEAU 13 - RESUME DES RECOMMANDATIONS DU NICE DANS LA PRISE EN CHARGE DU TROUBLE BIPOLAIRE DANS LA POPULATION GENERALE (59) .....	49
TABLEAU 14 : RESUME DES RECOMMANDATIONS DU NICE POUR LE TRAITEMENT DU TROUBLE BIPOLAIRE CHEZ LES FEMMES ENCEINTES (60).....	54
TABLEAU 15 - RESUME DES RECOMMANDATIONS DE LA BAP POUR LE TRAITEMENT DU TROUBLE BIPOLAIRE DANS LA POPULATION GENERALE .....	56
TABLEAU 16 - RESUME DES RECOMMANDATIONS DE LA BAP DANS LA PRISE EN CHARGE DU TROUBLE BIPOLAIRE CHEZ LES FEMMES EN AGE DE PROCREER ET LES FEMMES ENCEINTES .	59
TABLEAU 17 - RESUME DES RECOMMANDATIONS DU CANMAT DANS LE TRAITEMENT D'ENTRETIEN DES TROUBLES BIPOLAIRES DANS LA POPULATION GENERALE (66) .....	61
TABLEAU 18 : STRATEGIES THERAPEUTIQUES POUR LES FEMMES ENCEINTES SOUFFRANT D'UN TROUBLE BIPOLAIRE (D'APRES L'ENCEPHALE) .....	67
TABLEAU 19 - RESUME DES PRINCIPALES RECOMMANDATIONS ACTUELLES CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE DU TROUBLE BIPOLAIRE CHEZ LES FEMMES EN AGE DE PROCREER, LES FEMMES ENCEINTES ET LA POPULATION GENERALE .....	68
TABLEAU 20 : PRESENTATION DES DIFFERENTS EXPERTS EN FONCTION DE LEUR SPECIALITES ET DE LEUR REPARTITION GEOGRAPHIQUE .....	73

TABLEAU 21 : RESULTATS DU 1ER TOUR DE QUESTIONNAIRE SELON LE POURCENTAGE DE CONVERGENCES POUR CHACUNE DES PROPOSITIONS, CLASSEES SELON LE DEGRE DE CONVERGENCE OBTENU.....	86
TABLEAU 22 : RESULTATS DU 1ER TOUR DE QUESTIONNAIRE SELON LE POURCENTAGE DE CONVERGENCES - PARTIE 1 DU QUESTIONNAIRE : MEDICAMENTS UTILISES DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES ET TERATOGENICITE .....	87
TABLEAU 23 : RESULTATS DU 1ER TOUR DE QUESTIONNAIRE SELON LE POURCENTAGE DE CONVERGENCES - PARTIE 2 DU QUESTIONNAIRE : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME ENCEINTE.....	87
TABLEAU 24 : RESULTATS DU 1ER TOUR DE QUESTIONNAIRE SELON LE POURCENTAGE DE CONVERGENCES - PARTIE 3 DU QUESTIONNAIRE : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME EN AGE DE PROCREER .....	88
TABLEAU 25 : RESULTATS DU 1ER TOUR DE QUESTIONNAIRE SELON LE POURCENTAGE DE CONVERGENCES - PARTIE 4 DU QUESTIONNAIRE : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME EN DESIR DE GROSSESSE AINSI QUE LE SUPPLEMENT SUR LA CONTRACEPTION ET LE VALPROATE CHEZ L'HOMME .....	88
TABLEAU 26 : RESULTATS DU 2 <sup>EME</sup> TOUR DE QUESTIONNAIRE SELON LE POURCENTAGE DE CONVERGENCES POUR CHACUNE DES PROPOSITIONS, CLASSEES SELON LE DEGRE DE CONVERGENCE OBTENU.....	90
TABLEAU 27 : RESULTATS DU 2 <sup>EME</sup> TOUR DE QUESTIONNAIRE SELON LE POURCENTAGE DE CONVERGENCES - PARTIE 1 DU QUESTIONNAIRE : MEDICAMENTS UTILISES DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES ET TERATOGENICITE .....	90
TABLEAU 28 : RESULTATS DU 2 <sup>EME</sup> TOUR DE QUESTIONNAIRE SELON LE POURCENTAGE DE CONVERGENCES - PARTIE 2 DU QUESTIONNAIRE : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME ENCEINTE.....	91
TABLEAU 29 : RESULTATS DU 2 <sup>EME</sup> TOUR DE QUESTIONNAIRE SELON LE POURCENTAGE DE CONVERGENCES - PARTIE 3 DU QUESTIONNAIRE : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME EN AGE DE PROCREER .....	91
TABLEAU 30 : RESULTATS DU 2 <sup>EME</sup> TOUR DE QUESTIONNAIRE SELON LE POURCENTAGE DE CONVERGENCES - PARTIE 4 DU QUESTIONNAIRE : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME EN DESIR DE GROSSESSE AINSI QUE LE SUPPLEMENT SUR LA CONTRACEPTION ET LE VALPROATE CHEZ L'HOMME .....	92
TABLEAU 31 : RESULTATS FINAUX OBTENUS A LA FIN DU 3 <sup>EME</sup> TOUR DE QUESTIONNAIRE SELON LE POURCENTAGE DE CONVERGENCES POUR CHACUNE DES PROPOSITIONS, CLASSEES SELON LE DEGRE DE CONVERGENCE OBTENU .....	103
TABLEAU 32 : RESULTATS FINAUX OBTENUS A LA FIN DU 3 <sup>EME</sup> TOUR DE QUESTIONNAIRE SELON LE POURCENTAGE DE CONVERGENCES - PARTIE 1 DU QUESTIONNAIRE : MEDICAMENTS UTILISES DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES ET TERATOGENICITE .....	103

TABLEAU 33 : RESULTATS FINAUX OBTENUS A LA FIN DU 3 <sup>EME</sup> TOUR DE QUESTIONNAIRE SELON LE POURCENTAGE DE CONVERGENCES - PARTIE 2 DU QUESTIONNAIRE : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME ENCEINTE .....	104
TABLEAU 34 : RESULTATS FINAUX OBTENUS A LA FIN DU 3 <sup>EME</sup> TOUR DE QUESTIONNAIRE SELON LE POURCENTAGE DE CONVERGENCES - PARTIE 3 DU QUESTIONNAIRE : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME EN AGE DE PROCREER .....	104
TABLEAU 35 : RESULTATS FINAUX OBTENUS A LA FIN DU 3 <sup>EME</sup> TOUR DE QUESTIONNAIRE SELON LE POURCENTAGE DE CONVERGENCES - PARTIE 4 DU QUESTIONNAIRE : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME EN DESIR DE GROSSESSE AINSI QUE LE SUPPLEMENT SUR LA CONTRACEPTION ET LE VALPROATE CHEZ L'HOMME .....	105
TABLEAU 36 : LISTE DEFINITIVE DES PROPOSITIONS AYANT OBTENU UN CONSENSUS ENTRE LES EXPERTS AVEC DE BONNES NOTES .....	113
TABLEAU 37 : LISTE DEFINITIVE DES PROPOSITIONS AYANT OBTENU UN CONSENSUS ENTRE LES EXPERTS AVEC DES NOTES MOYENNES.....	114
TABLEAU 38 : LISTE DEFINITIVE DES PROPOSITIONS AYANT OBTENU UN CONSENSUS ENTRE LES EXPERTS AVEC DE MAUVAISES NOTES .....	115
TABLEAU 39 : LISTE DEFINITIVE DES PROPOSITIONS N'AYANT PAS OBTENU DE CONSENSUS ENTRE LES EXPERTS.....	116
TABLEAU 40 : INTERVALLES THERAPEUTIQUES DE THYMOREGULATEURS ET ANTICONVULSIVANTS UTILISES DANS LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES .....	128
TABLEAU 41 : PASSAGE DANS LE LAIT MATERNEL DE THYMOREGULATEURS ET ANTICONVULSIVANTS UTILISES DANS LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES .....	129

## LISTE DES ABREVIATIONS

AC : Anticonvulsivant

AD : Antidépresseur

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

APA : Antipsychotique atypique

APC : Antipsychotique conventionnel

BAP : The British Association for Psychopharmacology

CANMAT : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

Cp : comprimé

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance

ECT : Électroconvulsivothérapie

EDM : Episode dépressif majeur

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

IMAO : Inhibiteur de la monoamine-oxydase

ISBD : The International Society for Bipolar Disorders

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

IRSN : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

IVG : Interruption volontaire de grossesse

LI : Libération immédiate

LP : Libération prolongée

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

QI : Quotient Intellectuel

Sol buv : Solution buvable

SNIIRAM : Système National d'Information Inter régimes de l'Assurance Maladie

TDAH : Trouble du Déficit de l'Attention/Hyperactivité

TB : Trouble bipolaire

TB-I : Trouble bipolaire de type I

TB-II : Trouble bipolaire de type II

UKTIS : UK Teratology Information Service

WFSBP : World Federation of Societies of Biological Psychiatry

## INTRODUCTION

L'acide valproïque est une molécule très utilisée comme anticonvulsivant en neurologie. Le valpromide et le divalproate de sodium, ses dérivés, occupent une place importante dans les stratégies thérapeutiques des troubles bipolaires. Les effets tératogènes de ces molécules sont bien connus depuis une quarantaine d'année (2). Les premières mesures de réduction des risques ont été prises par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) à la fin de l'année 2014. En France, les conditions de prescription et de délivrance ont été renforcées à partir de mai 2015.

Une étude de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) finalisée en 2016 (3), montre que le nombre de grossesses exposées au valproate en France est toujours trop important, malgré une diminution de celle-ci depuis plusieurs années. Les complications liées à cette molécule sont toujours trop présentes alors qu'elles pourraient être évitées.

Des mesures de renforcement des conditions de prescription ont donc été prises en France : le valproate est désormais contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer. L'acide valproïque et ses dérivés ne doivent donc plus être prescrits chez les jeunes filles, femmes en âge de procréer et femmes enceintes, sauf en cas d'intolérance ou d'échec aux traitements alternatifs.

Cependant, les recommandations de prise en charge des troubles bipolaires sont incomplètes ou n'incluent pas ces nouvelles données chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes.

L'objectif de ce travail est donc de faire une proposition de nouvelles recommandations de prescriptions dans les troubles bipolaires chez les femmes en âge de procréer ainsi que des femmes enceintes, à l'aide de la méthode DELPHI.

La première partie de cette thèse est une revue de la littérature sur ce sujet. Dans la deuxième partie, l'explication de la mise en œuvre de la méthode DELPHI sera développée. Un questionnaire établi préalablement servira de base de travail pour l'étude et sera envoyé individuellement à un groupe d'experts qui jugera et notera les affirmations présentes dans le questionnaire afin de recueillir leurs avis respectifs sur le sujet.

A la suite du déroulé de l'étude, l'analyse des résultats obtenus sera développée et ces derniers permettront de mettre en évidence les convergences et divergences des experts et

ainsi d'établir une proposition de nouvelles recommandations dans la prise en charge de la femme en âge de procréer et de la femme enceinte souffrant d'un trouble bipolaire.

# I. Troubles bipolaires : définitions, physiopathologies, caractéristiques et traitements

## A. Définitions, physiopathologies et caractéristiques des troubles bipolaires

Le trouble bipolaire (TB) est une pathologie psychiatrique chronique classée parmi les 10 pathologies les plus invalidantes selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS). (4)

Le trouble bipolaire survient généralement au moment de l'adolescence ou chez le jeune adulte (15 – 25 ans). C'est un trouble complexe qui peut avoir des conséquences importantes sur la vie personnelle, professionnelle et sociale du patient. Sa prévalence tout au long de la vie est de 1 à 2% avec un sex ratio de 1. L'origine du TB n'est pas encore clairement définie, mais il existe sûrement une conjugaison de plusieurs facteurs tels qu'une vulnérabilité génétique et des facteurs environnementaux (précoces et acquis au cours de la vie). (4)(5)(6)

Le TB se caractérise par une succession répétée d'épisodes maniaques (manies ou hypomanies), dépressifs ou mixtes séparés par des périodes de stabilité (périodes euthymiques). En absence d'une prise en charge thérapeutique, l'accès maniaque peut durer entre 4 à 6 mois en moyenne, contre 4 à 6 semaines si le patient est bien traité. Pour l'épisode dépressif, le traitement peut agir au bout de deux semaines s'il est bien adapté. (7) Les complications du TB concernent surtout les rechutes maniaques ou dépressives qui augmentent considérablement le risque de suicide, déjà très élevé dans cette population clinique. En effet, 50% des patients bipolaires font au minimum une tentative de suicide au cours de leur vie et environ 15% des patients bipolaires décèdent par suicide. (4)

De plus, le retard de diagnostic est un problème dans l'évolution de la maladie et dans sa prise en charge. Ceci s'explique principalement par le fait que certaines manifestations peuvent être de faible intensité et passent donc souvent inaperçues. La maladie peut donc évoluer pendant plusieurs années sans avoir été diagnostiquée. C'est une perte de chance pour le malade. (4)(5)(6)

La mauvaise adhésion au traitement s'avère aussi être un problème majeur chez les patients bipolaires. Elle représente une des principales causes d'échappement thérapeutique et d'échec de la prise en charge du patient. Ceci est dû à la nature des épisodes, où s'alternent des phases de découragement pendant lesquelles le patient « baisse les bras » et les phases d'euphorie où il « se sent guéri ». (8)

## 1. Différents types de troubles bipolaires

Il existe différents types de troubles bipolaires, dont 2 sont prédominants :

- Trouble bipolaire de type 1 : caractérisé par une alternance entre des épisodes dépressifs majeurs (EDM) et des épisodes maniaques entrecoupés par des phases euthymiques. **Ce trouble a une prédominance maniaque.**
- Trouble bipolaire de type 2 : caractérisé par une alternance entre des EDM et des épisodes d'hypomanie (intensité maniaque moindre) avec présence également de phases euthymiques. **Ce trouble a une prédominance dépressive.**

## 2. Caractéristiques et symptômes des différents épisodes des troubles bipolaires

### a) Symptômes de l'épisode dépressif (9)(10)

**Au niveau psycho-émotionnel** : on observe une altération de l'humeur avec une hyporéactivité face à l'environnement, une perte de la capacité à éprouver du plaisir et une altération des processus cognitifs. Le patient peut ressentir de la tristesse, de l'anxiété, du désespoir, et des idées noires pouvant aller jusqu'au suicide. Il y a aussi un fort sentiment d'infériorité, d'inutilité, de culpabilité et d'incurabilité, ainsi que des troubles de la concentration, de la compréhension et du raisonnement. La pensée est ralentie et appauvrie, le patient cherche ses mots (trouble de la mémoire).

**Au niveau comportemental** : l'activité est altérée et le comportement est modifié. Il y a une fatigue ou perte d'énergie, un ralentissement moteur, une perte d'intérêt avec incapacité à avoir des projets ou à se projeter dans l'avenir, une inactivité et un repli social. Il peut également y avoir des troubles du sommeil (clinophilie) et de l'appétit (perte ou prise de poids).

### b) Symptômes de l'épisode maniaque ou hypomaniaque (9)(10)

**Au niveau psycho-émotionnel** : il y a une hyperréactivité émotionnelle. Ce sont des patients présentant une logorrhée sans que le discours n'ait forcément de sens, ils sont euphoriques, optimistes à toute épreuve avec une augmentation de la sociabilité et une familiarité excessive (tutoiement). Ils ont également des difficultés de concentration, et sont très facilement distraits. Ils peuvent également être violents ou agressifs durant ses épisodes car il y a une labilité émotionnelle (ils ne comprennent pas pourquoi les autres ne sont pas comme eux)

**Au niveau comportemental** : il y a une hyperréactivité physique. Les malades ne ressentent pas de fatigue physique, il y a une réduction du besoin de sommeil associé à une augmentation de l'activité et de l'agitation physique (corps en hyperfonctionnement). Ils sont très compulsifs, font des achats inconsidérés, ont des conduites insouciantes ou irresponsables (addictions) et souffrent d'hypersexualité.

L'épisode d'hypomanie va être plus difficile à diagnostiquer en raison d'une intensité plus modérée et d'une durée plus courte de l'épisode. Le patient ne souffre pas de délire ou d'hallucinations lors de l'épisode hypomaniaque.

## B. Traitements médicamenteux des troubles bipolaires

### 1. Normothymiques ou thymorégulateurs

#### a) Lithium (Tableau 1)

Molécule	LITHIUM
Spécialités	TÉRALITHE® LP 400mg (Carbonate de lithium) : cp sécables à libération prolongée (LP) TÉRALITHE® 250mg (Carbonate de lithium) : cp sécables à libération immédiate (LI)
Posologie (adulte)	Forme LI : à dose progressive en 2 à 3 prises aux repas Forme LP : à dose progressive en 1 prise le soir
Mécanisme d'action	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Remplace le sodium : effet stabilisant de membrane</li> <li>- Restaure l'équilibre de la balance neurotransmission excitatrice (dopamine, noradrénaline) / inhibitrice (acétylcholine, GABA) : effet anti-excitotoxique (neuroprotecteur)</li> <li>- Inhibe les voies des inositols phosphates : diminue le stock d'inositol triphosphate (médiateur de l'influx nerveux)</li> </ul>
Indications (dans le TB)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prévention des rechutes</li> <li>- Traitement curatif de l'accès maniaque ou hypomaniaque</li> </ul>

*Tableau 1 : Sels de lithium (11)(12)(13)*

b) **Dérivés de l'acide valproïque (Tableau 2)**

Molécules	<b>DERIVES DE L'ACIDE VALPROÏQUE</b>
Spécialités	DÉPAKOTE® (divalproate de sodium) 250 et 500mg : cp DÉPAMIDE® (valpromide) 300mg : cp
Posologie (adulte)	DÉPAKOTE® : 750mg/jour, puis jusqu'à 1 à 2g/jour en 2 à 3 prises (dose max : 2 500mg/jour) DÉPAMIDE® : 1 200mg/jour en 2 prises (dose max : 1 800mg/jour)
Mécanisme d'action	Renforcement GABAergique (augmentation du taux de GABA)
Indication (dans le TB)	Traitements des épisodes maniaques en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium.

*Tableau 2 : Dérivés de l'acide valproïque (14)(15)*

## 2. Les anticonvulsivants

a) **Carbamazépine (Tableau 3)**

Molécule	<b>CARBAMAZEPINE</b>
Spécialités	TEGRETOL® LP 400mg et LP 200mg : cp sécables à LP TEGRETOL® 200mg : cp sécables TEGRETOL® 20mg/mL : suspension buvable
Posologie (adulte)	Posologie très progressive par palier de 2 à 5 jours : 10 à 15mg/kg/jour ou 400 à 800mg/jour : - TEGRETOL® LP 400mg : ½ à 1 cp, 2 fois/jour - TEGRETOL® LP 200mg : 1 à 2 cp, 2 fois/jour - TEGRETOL® 200mg (cp) : 2 à 4 cp, en 2 ou 3 prises - TEGRETOL® 20mg/ml (susp buv) : en 2 à 3 prises par jour En cas d'états d'excitation maniaque ou hypomaniaque la posologie recommandée est de 600 à 1 200mg/jour quelque soit la forme galénique.
Mécanisme d'action	- Blocage des canaux sodiques voltages-dépendants → inhibiteur de la propagation de l'influx nerveux - Effet dépressif sur la régénération de la dopamine et de la noradrénaline → effet antimaniaque
Indications (dans le TB)	- Prévention des rechutes notamment chez les patients présentant une résistance relative, des contre-indications ou une intolérance au lithium. - Traitement des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque.

*Tableau 3 : Carbamazépine (16)(17)(18)*

b) **Lamotrigine (Tableau 4)**

Molécule	<b>LAMOTRIGINE</b>
Spécialités	LAMICTAL® 2mg, 5mg, 25mg, 50mg, 100mg ou 200mg : cp à croquer ou à diluer dans un verre d'eau LAMICSTART® 25mg et 50mg : cp
Posologie (adulte)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 25 mg/jour en 1 prise pendant 2 semaines</li> <li>- puis 50 mg/jour en 1 à 2 prises pendant 2 semaines</li> <li>- puis 100 mg/jour en 1 à 2 prises pendant 1 semaine</li> <li>- puis 200 mg/jour en 1 à 2 prises (posologie cible de stabilisation)</li> </ul>
Mécanisme d'action	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants → inhibition de l'activation répétitives des neurones et de la libération de glutamate
Indication (dans le TB)	Prévention des épisodes dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs.

*Tableau 4 : Lamotrigine (19)***3. Antipsychotiques atypiques**a) **Olanzapine (Tableau 5)**

Molécule	<b>OLANZAPINE</b>
Spécialités	ZYPREXA 5mg, 7,5mg, 10mg, 15mg et 20mg : cp enrobés ZYPREXA VELOTAB 5mg, 10mg et 20mg : cp orodispersibles
Posologie (adulte)	10mg/jour en 1 prise puis 5 à 20mg/jour selon l'état clinique (dose max : 20mg/jour)
Mécanisme d'action	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antagoniste dopaminergique D2 et/ou D4 mésolimbique → effet antiproductif</li> <li>- Antagoniste sérotoninergique 5-HT2A des neurones dopaminergiques → effet anti-déficitaire</li> </ul>
Indications (dans le TB)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères</li> <li>- Prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par olanzapine lors d'un épisode maniaque.</li> </ul>

*Tableau 5 : Olanzapine (20)(21)*

b) **Quétiapine (Tableau 6)**

Molécule	<b>QUETIAPINE</b>
Spécialités	XEROQUEL® LP 50mg, LP 300mg et LP 400mg : cp à LP
Posologie (adulte)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dans les épisodes maniaques modérés à sévères : 300mg à J1, 600mg à J2 puis 600mg (voire 800mg/jour selon les besoins cliniques)</li> <li>- Dans les épisodes dépressifs : augmentation progressive de la posologie les 4 premiers jours → 50 mg à J1, 100 mg à J2, 200 mg à J3 et 300 mg à J4 puis maintien à 300mg/jour</li> <li>- Dans la prévention des récurrences des épisodes maniaques, mixtes ou dépressifs : continuer le traitement à la dose de maintien, possibilité d'ajuster la dose en fonction des besoins cliniques</li> </ul>
Mécanisme d'action	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antagoniste dopaminergique D2 et/ou D4 mésolimbique → effet antiproductif</li> <li>- Antagoniste sérotoninergique 5-HT2A des neurones dopaminergiques → effet anti-déficitaire</li> </ul>
Indications (dans le TB)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères et des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires</li> <li>- Prévention des récurrences chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quétiapine lors d'un épisode maniaque ou dépressif</li> </ul>

*Tableau 6 : Quétiapine (21)(22)*c) **Aripiprazole (Tableau 7)**

Molécule	<b>ARIPIPRAZOLE</b>
Spécialités	ABILIFY® 5mg, 10mg ou 15mg : cp pelliculés ABILIFY® 10mg et 15mg : cp orodispersibles
Posologie (adulte)	10 à 15 mg/jour en 1 prise (dose max : 30mg/jour)
Mécanisme d'action	Agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2 et des récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A et antagoniste des récepteurs 5-HT2A (propriétés anti-déficitaires)
Indications (dans le TB)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des TB</li> <li>- Prévention des récurrences</li> </ul>

*Tableau 7: Aripiprazole (23)*

d) **Rispéridone (Tableau 8)**

Molécule	<b>RISPERIDONE</b>
Spécialités	RISPERDAL® 1mg/ml : solution buvable RISPERDAL® 1mg, 2mg et 4mg : cp sécables RISPERDALORO® 0,5mg, 1mg, 2mg, 3mg et 4mg : cp orodispersibles
Posologie (adulte)	Initiation de dose à 2 mg/jour en 1 prise puis adaptation de posologie par paliers de 1mg/24h. Doses flexibles entre 1 et 6 mg/jour.
Mécanisme d'action	Antagoniste des récepteurs $\alpha$ -adrénergiques, sérotoninergiques 5-HT3 et dopaminergiques D2
Indications (dans le TB)	Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères

*Tableau 8 : Rispéridone (24)(25)*

#### 4. Antipsychotiques conventionnels ou de 1<sup>ère</sup> génération

Les benzamides, butyrophénones, phénothiazines, thioxanthènes, diazépines, oxazépines peuvent être utilisés dans les troubles bipolaires lors d'épisodes psychotiques (non schizophréniques) aigus et chroniques, et comme traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité durant ces épisodes (délires non schizophréniques, hallucinations). (26)

#### 5. Antidépresseurs

Les antidépresseurs (AD) peuvent être utilisés dans les troubles bipolaires, lors des épisodes dépressifs majeurs. Ils ne doivent pas être prescrits en monothérapie dans le TB. Les AD utilisés en 1<sup>ère</sup> intention sont les ISRS, IRSNa ou les agonistes mélatoninergiques, en 2<sup>ème</sup> intention on utilisera plutôt les AD imipraminiques et en dernière intention les IMAO. (26)(27)

### C. Thérapeutiques non-médicamenteuses des troubles bipolaires

La psychoéducation doit faire partie de la prise en charge du trouble bipolaire, en plus du traitement médicamenteux. Les séances d'éducation thérapeutique du patient sont proposées par le médecin prescripteur et sont menées par des professionnels de santé. Elles ont pour but d'aider le patient à mieux comprendre sa maladie, l'importance de ses traitements et de leur observance afin d'éviter les complications. Ces séances permettent de vérifier si le patient est capable de gérer lui-même les difficultés que la maladie peut entraîner. (6)(26)

De plus, dans certains cas, l'utilisation de l'électroconvulsivothérapie (ECT) est possible durant les épisodes maniaques modérés à sévères et les épisodes dépressifs du trouble bipolaire. Les séances d'ECT ont lieu en milieu hospitalier, sous anesthésie générale. Généralement, le traitement par ECT se déroule pendant 4 à 6 semaines, comprenant jusqu'à 3 séances par semaine. (6)(28)(29)

## **D. Recommandations françaises actuelles dans la prise en charge thérapeutique des troubles bipolaires dans la population générale**

En France, les recommandations diffèrent selon l'indication. On distingue les traitements utilisés lors des épisodes maniaques, ceux indiqués pour les épisodes dépressifs et ceux utilisés en prophylaxie comme traitement au long cours. L'avis d'un psychiatre est recommandé pour le choix du traitement. La monothérapie doit être favorisée dans la mesure du possible. (9)

Les thymorégulateurs représentent la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement du trouble bipolaire en phase aiguë et au long cours. En effet ces derniers sont utilisés comme traitement curatif de l'épisode aigu et en prévention des récives. Certains traitements de seconde intention sont prescrits hors AMM, dans ce cas le patient devra recevoir une information complémentaire concernant l'utilisation du traitement. (9)

Dans ses recommandations, la HAS rappelle l'importance d'instaurer le traitement thymorégulateur le plus rapidement possible afin d'améliorer le pronostic de la maladie et d'augmenter l'espérance de vie du patient. (9)

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique du trouble bipolaire au long cours sont principalement de réussir à stabiliser l'humeur sur le long terme ainsi que de limiter et de prévenir les rechutes (maniaques ou dépressives). (9)

### **1. Traitement des phases aiguës maniaques ou mixtes (9)**

Pour traiter un épisode maniaque aigu, on utilisera en première intention les molécules possédant l'AMM pour cette indication c'est-à-dire :

- Le lithium,
- Le divalproate de sodium,
- Certains antipsychotiques : l'olanzapine, la rispéridone et l'aripiprazole

Les traitements utilisables en seconde intention sont ceux qui ne possèdent pas d'AMM pour cette indication, il s'agit de :

- Anticonvulsivants : la carbamazépine, le valpromide et l'oxcarbazépine ;
- Antipsychotiques conventionnels ;
- APA : l'amisulpride et la clozapine

## **2. Traitement des phases dépressives**

Les antipsychotiques ne sont pas indiqués dans le traitement curatif des épisodes dépressifs du trouble bipolaire. Pour cette indication, seuls les thymorégulateurs sont utilisés. Il s'agit du lithium, du divalproate et de la carbamazépine. Ce qui va différer entre les traitements de 1<sup>ère</sup> et de 2<sup>ème</sup> intention, ce sont les antidépresseurs associés aux thymorégulateurs. En première ligne, la HAS recommande d'utiliser des ISRS, IRSNa, la tianeptine, la miansérine, la mirtazapine ou des IMAO. Les antidépresseurs tricycliques ne seront, quant à eux, utilisés qu'en seconde intention. (9)

## **3. Traitement au long cours**

Dans le traitement prophylactique du trouble bipolaire, la HAS recommande en première intention l'utilisation du lithium ou des dérivés de l'acide valproïque (divalproate de sodium et valpromide). Les traitements possédant une AMM dans cette indication et utilisés en seconde intention sont la lamotrigine, l'olanzapine, l'aripiprazole et la carbamazépine.

Certains antipsychotiques conventionnels pourront également être utilisés en seconde intention dans le traitement prophylactique mais ne possèdent pas d'AMM pour cette indication. Il s'agit de la rispéridone, de la gabapentine, du topiramate, de l'oxcarbazépine, de l'amisulpride et de la clozapine. (9)

## **4. Traitements adjuvants**

Certains médicaments peuvent être utilisés en complément du traitement curatif ou prophylactique. Concernant les complications de la maladie, l'utilisation des anxiolytiques et des hypnotiques est possible mais leur durée de prescription devra être la plus courte possible. De plus, les traitements pour corriger ou réduire les phénomènes de dépendance peuvent être prescrits (substituts nicotiques, benzodiazépines, naltrexone, disulfirame, acamprosate, nalméfène). La prescription peut également comporter des traitements qui vont servir à corriger les effets secondaires des thymorégulateurs et des antipsychotiques. Selon les effets, les traitements utilisables sont les anticholinergiques, les antisialorrhées, les correcteurs du transit, les correcteurs d'hypotension orthostatique ainsi que les molécules

indiquées dans la dysfonction érectile. Cependant ces molécules sont susceptibles d'entraîner, elles aussi, des effets secondaires. Il faudra donc être particulièrement vigilant à leurs survenues. (9)(26)

## **5. Compléments de la prise en charge**

La prise en charge thérapeutique doit toujours être associée à une psychoéducation et une psychothérapie. En effet ces dernières permettent une meilleure observance du traitement et compréhension de la maladie par le patient, ce qui améliore l'efficacité thérapeutique.

De plus, l'électroconvulsivothérapie peut être utilisée dans le traitement curatif des épisodes sévères (dépressifs ou maniaques) en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications aux traitements (personnes âgées, femmes enceintes, etc.).

## **6. Place du pharmacien d'officine dans la prise en charge d'un patient bipolaire**

Le pharmacien d'officine, en tant que professionnel de santé de proximité, se doit de participer au parcours de soins du patient bipolaire en l'accompagnant dans la compréhension de ses traitements et de sa maladie. Le pharmacien peut enseigner et rappeler au patient l'importance d'une bonne observance de ses traitements. En effet, l'observance thérapeutique du patient est l'un des problèmes majeurs de cette pathologie (8). Ainsi, le pharmacien d'officine peut jouer un rôle important et travailler sur cette problématique avec son patient, dans une relation de confiance.

## 7. Résumé des recommandations actuelles dans la prise en charge des troubles bipolaires dans la population générale en France depuis 2015 (Tableau 9)

	1 <sup>ère</sup> intention	2 <sup>ème</sup> intention	Hors AMM
<b>Traitements des épisodes aigus maniaques ou mixtes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lithium</li> <li>Divalproate de sodium</li> <li>Olanzapine, rispéridone, aripiprazole</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Carbamazépine, valpromide, oxcarbazépine (hors AMM)</li> <li>APC (hors AMM)</li> <li>APA : amisulpride, clozapine (hors AMM)</li> </ul>	
<b>Traitements des épisodes dépressifs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Thymorégulateur (Lithium, divalproate de sodium ou carbamazépine)</li> <li>Associé à un antidépresseur : ISRS, IRSN, tianeptine, miansérine, mirtazapine, IMAO</li> </ul>	Thymorégulateur associé à un antidépresseur tricyclique (à utiliser avec prudence car ils favorisent les virages maniaques)	
<b>Traitements prophylactiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lithium</li> <li>Divalproate de sodium, valpromide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lamotrigine</li> <li>Olanzapine</li> <li>Aripiprazole</li> <li>Carbamazépine</li> </ul>	APC : rispéridone, gabapentine, topiramate, oxcarbazépine, amisulpride, clozapine

*Tableau 9 - Résumé des recommandations de la HAS dans la prise en charge thérapeutique du trouble bipolaire dans la population générale en France depuis 2015 (9)*

A partir de ces recommandations, apparaît la problématique de la prise en charge de la femme en âge de procréer et le risque d'exposition du fœtus en cas de grossesse à des thérapeutiques potentiellement tératogènes. Nous allons donc maintenant développer les données actuelles sur les risques encourus par l'utilisation de ces molécules pendant la grossesse et les recommandations actuelles de prescription dans la prise en charge de la femme en âge de procréer, la femme en désir de grossesse et la femme enceinte en France et à l'étranger.

## II. Acide valproïque : risques et recommandations actuelles

### A. Problématiques du valproate chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes

#### 1. Effets tératogènes de l'acide valproïque et de ses dérivés

Les effets tératogènes du valproate de sodium (et ses dérivés) sont connus depuis les années 1980, et ont depuis fait l'objet de nombreuses études. Les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque accru de souffrir de malformations congénitales (risque 4 à 5 fois plus important que dans la population générale) et de développer des troubles neurodéveloppementaux graves. C'est le thymorégulateur le plus tératogène. (9)

##### a) Aspects malformatifs

En moyenne, le valproate entraîne un syndrome polymalformatif dans 9 à 15% des grossesses. Le risque malformatif est dose-dépendant, et toujours présent même avec un faible dosage. Les malformations liées à l'exposition au valproate sont multiples.

On retrouve le plus souvent des anomalies de fermeture du tube neural (spina-bifida, entre la 4<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> semaines d'aménorrhée) dans 2 à 3% des cas, des malformations cardiaques, hypospadias (malformation uro-génitale masculine), malformations rénales et des membres, des fentes labiales et/ou palatines, des craniosténoses et des dysmorphies faciales caractéristiques. (9) (30)

##### b) Troubles neurodéveloppementaux

Chez les enfants exposés *in utero*, on observe que le QI est réduit de 7 à 10 points en moyenne par rapport à celui des enfants qui ont été exposés à d'autres anticonvulsivants.

Les enfants présentent souvent des retards dans l'acquisition de la marche et/ou de la parole, des difficultés de compréhension, d'élocution et troubles de la mémoire. Les capacités intellectuelles sont diminuées par rapport à celles des autres enfants.

De plus, ces enfants sont à risque de souffrir de troubles envahissants du développement, d'autisme infantile et de développer des symptômes du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH). (9)

## 2. Autres molécules utilisées dans le traitement du trouble bipolaire : potentiels effets tératogènes (Tableau 10)

Molécules	Données actuelles sur de potentiels effets tératogènes
<b>Lithium (31)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Malformations fœtales essentiellement cardiaques (incidence de 2,5% contre une fréquence de 0,5 à 1% dans la population générale).</li> <li>- Augmentation de la prématurité et effets néo-nataux avec des troubles du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque, hypotonie, atteintes de la fonction thyroïdienne, diabète insipide</li> <li>- Période à risque : principalement de la conception jusqu'à la fin de l'organogénèse c'est-à-dire jusqu'au 50<sup>ème</sup> jour post-conception</li> </ul>
<b>Carbamazépine (32)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation des anomalies de fermeture du tube neural (incidence de 0,5% contre une fréquence de 0,05% dans la population générale)</li> <li>- Malformations cardiaques, hypospadias, fentes labiales et/ou palatines et hypoplasies des dernières phalanges et des ongles ont été décrits par le passé</li> <li>- Pas de troubles neurodéveloppementaux particuliers chez les enfants exposés <i>in utero</i> et suivis jusqu'à l'âge de 10 ans.</li> <li>- Période à risque : entre 4 et 6 semaines d'aménorrhée</li> </ul>
<b>Lamotrigine (33)</b>	Données nombreuses et rassurantes concernant l'aspect malformatif et neuro-comportemental

Tableau 10 : Potentiels effets tératogènes du lithium, de la carbamazépine et de la lamotrigine selon le CRAT (31)(32)(33)

### **3. Evaluation de l'exposition à l'acide valproïque et ses dérivés pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer en France de 2007 à 2014 : étude observationnelle de l'ANSM sur les données du SNIIRAM (3)**

Suite à l'observation de ces nombreuses complications dues à l'exposition au valproate, l'ANSM a mené une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM/PMSI de 2007 à 2014 en France. C'est une étude de cohorte rétrospective dont le but est d'évaluer la fréquence de l'exposition au valproate des femmes pendant leur grossesse toutes pathologies confondues ainsi que sa fréquence d'exposition selon le contexte pathologique (schizophrénie, trouble bipolaire). Pour cela, l'étude est basée sur une population de femmes ayant débuté une grossesse entre le début de l'année 2007 et la fin de l'année 2014 (Figure 2). (3)

#### **a) Etude de l'exposition pendant la grossesse (3)**

Concernant la fréquence d'exposition à l'acide valproïque au cours de la grossesse, pendant cette période, 14 322 femmes ont été exposées à l'acide valproïque durant leur grossesse dont 6 149 avec une spécialité indiquée dans les troubles bipolaires.

Cette exposition a diminué progressivement de 42% entre 2007 et 2014. Cependant cette baisse n'était que de 18% pour les spécialités indiquées dans le trouble bipolaire contre 56% pour celles de l'épilepsie. Cette diminution d'exposition est en partie à l'origine d'une baisse de délivrances des spécialités Dépakote® et Dépamide® pendant la grossesse.

En conséquence, il y a eu un accroissement majeur des délivrances d'antipsychotiques atypiques (notamment la quétiapine, l'olanzapine et l'aripiprazole). L'étude a montré qu'en 2014, l'aripiprazole et l'olanzapine étaient les molécules les plus délivrées pendant la grossesse chez les patientes souffrant d'un trouble bipolaire (Figure 2).

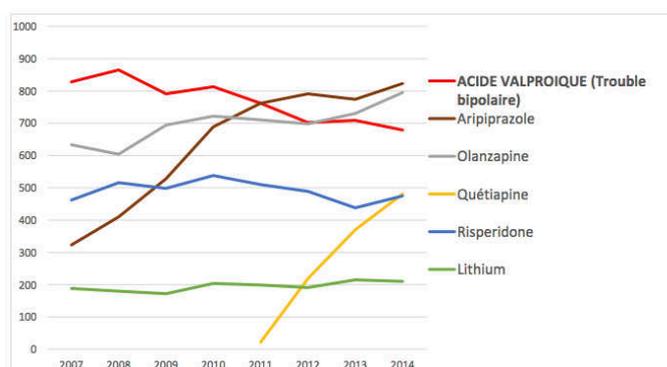


Figure 2 - Evolution du nombre de grossesses exposées: spécialités d'acide valproïque indiquées dans le trouble bipolaire versus traitements alternatifs (étude ANSM)

L'étude a également pris en compte l'exposition au valproate selon le trimestre de grossesse. Celle-ci a mis en évidence le fait que les femmes traitées pour un TB étaient nettement plus exposées lors du 1<sup>er</sup> trimestre de leur grossesse (94% d'exposition lors du 1<sup>er</sup> trimestre). Ceci montre un problème majeur, sachant que la période la plus à risque concernant les malformations est justement le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse. (Figure 3)

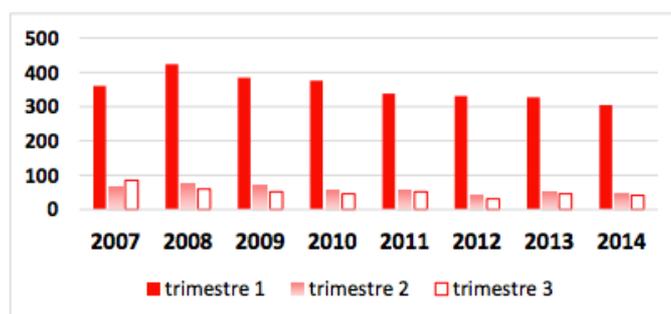


Figure 3 - Nombre de grossesses exposées à l'acide valproïque ou ses dérivés indiqués dans le trouble bipolaire selon le trimestre de grossesse et l'année de début de grossesse (grossesses se terminant par une naissance vivante)

#### b) Etude de l'exposition chez les femmes en âge de procréer (données annuelles pendant la période 2007-2015) (3)

Durant cette période, le nombre annuel de femmes en âge de procréer (15 - 49 ans) exposées à l'acide valproïque (toutes indications confondues) a diminué de 32% (Figure 4 page 39).

Dans l'indication du TB, ce nombre a diminué progressivement de 28% entre 2007 et 2015 (contre 36% pour l'épilepsie). Cependant il faut noter que cette diminution s'est davantage amplifiée entre 2014 et 2015 (10%).

Comme dans le cas d'exposition pendant la grossesse, cette baisse d'exposition chez les femmes en âge de procréer s'est accompagnée d'une augmentation d'exposition aux antipsychotiques atypiques, en particulier l'aripiprazole et la quétiapine.

En 2015, les médicaments indiqués dans le TB les plus utilisés chez les femmes en âge de procréer étaient l'acide valproïque, l'aripiprazole et la rispéridone. La quétiapine a, elle aussi, connu une augmentation majeure de son utilisation chez cette catégorie de femmes depuis 2011 (date de mise sur le marché en France).

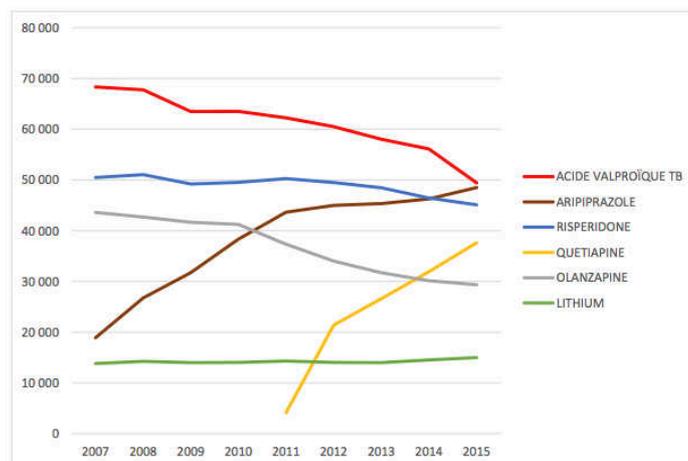


Figure 4 - Evolution du nombre de femmes en âge de procréer exposées: spécialités d'acide valproïque indiquées dans le trouble bipolaire versus traitements alternatifs

## B. Nouvelles conditions de prescriptions des spécialités contenant de l'acide valproïque ou ses dérivés en France

Au mois de juillet 2017, parallèlement à la saisie de l'EMA, l'ANSM a établi de nouvelles conditions de prescriptions et de délivrance concernant les spécialités contenant des dérivés de l'acide valproïque indiqués dans les troubles bipolaires, le divalproate de sodium (Dépakote®) et le valpromide (Dépamide®). Ces molécules ainsi que leurs spécialités sont dorénavant contre-indiquées chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer si celle-ci n'utilise pas de méthode contraceptive efficace. Néanmoins, cette règle ne s'applique pas chez les patientes en âge de procréer en cas d'intolérance préalable aux traitements alternatifs et/ou dans les cas où ceux-ci se sont avérés inefficaces. (34)

Dans le cas où le traitement par valproate doit être absolument maintenu, ces spécialités peuvent être prescrites selon certaines conditions. L'absence de grossesse doit être contrôlée par un test plasmatique à l'instauration et régulièrement pendant le traitement. De plus une méthode contraceptive efficace (35) doit être utilisée en parallèle du traitement. (36)

Finalement en juin 2018, suite à la saisie de l'EMA, la Commission Européenne a décidé de renforcer les mesures déjà mises en place. Dorénavant, le valproate et ses dérivés ne doivent plus être prescrits chez les jeunes filles, adolescentes et femmes en âge de procréer sauf en cas de circonstances exceptionnelles. Cette contre-indication ne s'applique plus seulement aux spécialités utilisées dans le trouble bipolaire mais dans toutes les indications du valproate et de ses dérivés. Les spécialités et génériques indiqués dans l'épilepsie sont donc aussi concernées (Dépakine®, Micropakine®, Dépakine Chrono® et leurs génériques). (37) (38) (39)

Au niveau réglementaire, leur prescription initiale annuelle est réservée aux psychiatres, neurologues et pédiatres. Le renouvellement peut se faire par un médecin généraliste dans la limite d'un an. Le pharmacien ne pourra délivrer ces spécialités que sous présentation du formulaire annuel d'accord de soins (Figure 49 page 127 et Figure 50 page 127), et de l'ordonnance initiale du spécialiste. Dans le cas du trouble bipolaire, l'accord de soins doit être cosigné par le psychiatre et la patiente après une écoute et une lecture attentives. (34) (37) (38) (40)

De plus, un pictogramme d'interdiction (Figure 45 page 125) apparaît à présent sur les boîtes des spécialités et génériques concernés accompagné d'une mention « VALPROATE + GROSSESSE = INTERDIT ». Le pictogramme est aussi présent sur les blisters, les sachets et les flacons. Chaque boîte contient également la carte patiente qui devait auparavant être distribuée par le médecin ou le pharmacien. (37) (38)

Toutes les filles et femmes en âge de procréer doivent être pleinement informées sur les risques engendrés par le traitement en cas de survenue d'une grossesse. Trois documents doivent leur être fournis et clairement expliqués (38) (36) :

- Une brochure d'information destinées aux patientes (Figure 47 page 126) : elle concerne les risques en cas d'exposition durant la grossesse (41)
- Une carte patiente (Figure 48 page 126) : à dater et signer
- Un formulaire annuel d'accord de soins (Figure 49 page 127 et Figure 50 page 130) : rempli et signé par la patiente et le spécialiste lors de la prescription initiale puis chaque année et en cas de prévision ou découverte d'une grossesse. (42)

Une autre mesure additionnelle vient compléter ce « Programme de Prévention des Grossesses » (PPG), depuis la fin du mois de juin 2018. Il s'agit de la création d'un « Guide à destination des professionnels de santé » (Figure 46 page 125) (43) afin de les sensibiliser davantage aux risques de l'utilisation du valproate chez les filles et les femmes en âge de procréer. Ce guide fait partie des mesures visant à réduire l'exposition au valproate pendant les grossesses. (38) (43)

### **C. Principales recommandations actuelles de prescription dans la prise en charge du trouble bipolaire chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer en France et à l'étranger**

Nous garderons à l'esprit que les recommandations citées dans ce chapitre sont antérieures à celles de l'ANSM, de la HAS et de l'EMA, qui ont récemment été remises à jour.

La Haute autorité de Santé est une autorité publique française, indépendante et à caractère scientifique. Celle-ci a pour mission d'évaluer les produits de santé en vue de leur remboursement, de recommander les bonnes pratiques aux professionnels de santé et enfin, de mesurer et d'améliorer la qualité des soins. (44)

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) est un établissement public français dépendant du Ministère de la Santé. C'est une agence d'évaluation, d'expertise et de décision. Sa principale mission est de garantir la sécurité des produits de santé. (45)

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) est situé à l'Hôpital Armand-Trousseau à Paris. Il informe entre autres sur les risques tératogènes ou foetotoxiques des médicaments et divers agents pendant la grossesse, les risques d'exposition pendant l'allaitement et les répercussions d'expositions paternelles sur une future grossesse. (46)

Le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) est un organisme public anglais non ministériel. C'est une autorité sanitaire qui veille à la disponibilité et la qualité des soins. Elle élabore des recommandations qui sont établies par des comités indépendants. (47)

Le *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT) est un réseau canadien comportant des membres d'universités, de centres de recherches et de cliniques qui se réunissent afin d'échanger sur les nouveautés dans les différents troubles psychiatriques. (48)

La *British Association for Psychopharmacology* (BAP) est une société savante anglaise et un organisme de bienfaisance enregistré. C'est la plus grande association nationale européenne. Elle rassemble des membres universitaires, de services de santé et de l'industrie et établit des recommandations dans le domaine de la psychiatrie. (49)

La *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP) est une autorité mondiale en psychiatrie biologique. C'est une organisation internationale à but non lucratif, comportant

une soixantaine de sociétés nationales de psychiatrie biologique, qui établit des recommandations internationales. (50)

L'*International Society for Bipolar Disorders* (ISBD) est une société internationale comportant un conseil élu représentant 15 pays. Elle représente une source majeure de données de recherche et de données cliniques qui sont publiés dans le journal officiel de la société, les revues interne de psychiatrie et de neurosciences. (51)

L'*American Psychiatric Association* (APA) est un organisme américain qui regroupe des psychiatres travaillant conjointement, spécialisés dans la qualité des soins, la prévention, les traitements et les maladies psychiatriques. Il est composé de plus de 37 000 membres (psychiatres, chercheurs et enseignants). C'est une base d'aide à la prise en charge des patients pour les psychiatres, médecins et étudiants en psychiatrie. (52)

L'*ENCÉPHALE* est une « revue française de psychiatrie clinique biologique et thérapeutique » possédant un important comité de rédaction spécialisé dans la prise en charge psychiatrique et regroupant des articles expertisés ainsi que des travaux et des recherches établis par des professionnels de renommée mondiale. (53)

## **1. Recommandations de la HAS**

### **a) Population générale (9)**

Comme déjà vu précédemment, la HAS recommande de privilégier une monothérapie autant que possible. Les critères à prendre en compte dans le choix du traitement prophylactique comprennent l'existence d'un traitement qui a déjà prouvé son efficacité chez le patient, les effets indésirables du traitement, les comorbidités du patient ainsi que les souhaits et l'acceptation de ce dernier.

	1 <sup>ère</sup> intention	2 <sup>ème</sup> intention	Hors AMM
<b>Traitements des épisodes aigus maniaques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lithium</li> <li>- Divalproate de sodium</li> <li>- Olanzapine, rispéridone, aripiprazole</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carbamazépine, valpromide, oxcarbazépine (hors AMM)</li> <li>- APC (hors AMM)</li> <li>- APA : amisulpride, clozapine (hors AMM)</li> </ul>	
<b>Traitement des épisodes dépressifs</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thymorégulateur (Lithium, divalproate de sodium ou carbamazépine)</li> <li>- associé à un antidépresseur : ISRS, IRSN, tianeptine, miansérine, mirtazapine, IMAO</li> </ul>	Thymorégulateur associé à un antidépresseur tricyclique (à utiliser avec prudence car ils favorisent les virages maniaques)	
<b>Traitements prophylactiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lithium</li> <li>- Divalproate de sodium, valpromide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lamotrigine</li> <li>- Olanzapine</li> <li>- Aripiprazole</li> <li>- Carbamazépine</li> </ul>	APC : rispéridone, gabapentine, topiramate, oxcarbazépine, amisulpride, clozapine

*Tableau 11 : Résumé des recommandations de la HAS dans la prise en charge thérapeutique du trouble bipolaire dans la population générale depuis 2009 (9)*

Concernant les traitements prophylactiques, la lamotrigine est plutôt indiquée dans la prévention des épisodes dépressifs alors que l'olanzapine, l'aripiprazole et la carbamazépine sont indiqués dans la prévention des épisodes maniaques (Tableau 11).

#### b) Femmes en âge de procréer (9)

Compte tenu des effets néfastes du valproate sur le fœtus en cas de grossesse, il ne doit plus être prescrit chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes. Cette mesure a poussé la HAS à élaborer des recommandations dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire dans cette population spécifique. Ces recommandations ont été élaborées en 2015 et mises à jour en septembre 2018.

En 1<sup>ère</sup> intention, les traitements des épisodes maniaques recommandés dans cette population sont l'olanzapine et la quétiapine.

En 2<sup>ème</sup> intention, les traitements utilisables sont l'aripiprazole, la rispéridone et le lithium.

Ils peuvent être prescrits pour les femmes en âge de procréer en cas d'inefficacité, d'intolérance ou de contre-indications aux traitements de 1<sup>ère</sup> intention.

La HAS rappelle toutefois le danger de l'utilisation du lithium pendant la grossesse, et particulièrement au cours des deux premiers mois (jusqu'à la 9<sup>ème</sup> semaine). Il s'agit principalement de malformations cardiaques. En effet, le lithium entraînerait un risque 3 à 4 fois plus important de malformations que dans la population générale.

Quant à l'aripiprazole, aucun effet tératogène n'a encore été relevé, mais il doit être utilisé en deuxième intention car ses effets sont mal connus.

***(i) Chez une femme actuellement traitée par valproate et n'ayant pas de désir de grossesse (9)***

Si le valproate semble être le seul traitement utilisable chez la patiente, celle-ci doit suivre une contraception efficace (35) et continue et doit être informée sur les risques encourus en cas de grossesse. Si elle décide un jour de concevoir ou en cas de découverte d'une grossesse non prévue, il faudra urgemment réévaluer le rapport bénéfice-risque du valproate. L'information de la patiente passe entre autres par la remise de la brochure d'information destinée aux patientes et la signature du formulaire d'accord de soins avec le psychiatre.

Cependant, malgré qu'une femme soit stabilisée par du valproate, la HAS recommande tout de même que tout doit être mis en œuvre pour changer de traitement. Une réévaluation du traitement par un psychiatre est nécessaire.

***(ii) Chez une femme traitée par valproate, désirant une grossesse (9)***

Dans le cas où une patiente traitée par valproate exprime un désir de grossesse, les recommandations sont sensiblement les mêmes que pour les femmes n'envisageant pas de grossesse. Dans tous les cas, tout doit être mis en œuvre pour changer de traitement dans les plus brefs délais. Sans oublier l'importance de bien informer la patiente sur les risques et de s'assurer de sa bonne compréhension.

Pour les femmes chez qui le valproate s'avère être le seul traitement utilisable ce qui diffère, par rapport aux femmes n'ayant pas de désir de grossesse, c'est qu'il faudra utiliser la dose efficace la plus faible possible, en répartissant bien les prises dans la journée et d'instaurer un suivi prénatal spécialisé.

**c) Femmes enceintes**

Une équipe multidisciplinaire est indispensable à la prise en charge de la femme enceinte souffrant d'un trouble bipolaire. Le suivi de la grossesse doit être rapidement planifié à l'écrit et doit mêler le médecin traitant, la sage-femme, le psychiatre, le gynécologue-obstétricien, le pédiatre, le pharmacologue du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et

l'assistante sociale. Il en sera de même pour le suivi de l'enfant après la naissance. Dans ce cas, on pourra ajouter un pédopsychiatre à l'équipe de soins si nécessaire. (9)

Les alternatives au valproate sont les mêmes que celles chez les femmes en âge de procréer, comme vu précédemment (9) :

- En première intention : olanzapine ou quétiapine,
- En seconde intention (si intolérance ou inefficacité des molécules de 1ère intention) : un antipsychotique comme l'aripirazole ou la rispéridone ou le lithium.

Si un changement de traitement doit avoir lieu, il faut impérativement le faire progressivement avant la grossesse. En effet, en début de grossesse le fœtus est déjà exposé au valproate, l'organogénèse ayant lieu entre la 3<sup>ème</sup> et la 10<sup>ème</sup> semaine de grossesse. (10)

Une surveillance prénatale sera mise en place à cause des risques encourus par une exposition au valproate chez une femme enceinte. Si le fœtus a été exposé durant le premier trimestre, la surveillance se fera principalement sur le tube neural, la face et certains organes comme le cœur, les reins, les organes génitaux et les os (crâne et squelette). Si l'exposition a eu lieu au delà du premier trimestre, on surveillera particulièrement le crâne. (9)

#### d) **Période post-natale**

Pendant la période post-partum, il faudra rapidement réinstaurer le traitement thymorégulateur après l'accouchement si celui ci a été interrompu pendant la grossesse, étant donné qu'il existe une majoration du risque de rechute lors de cette période. (9)

De plus, une contraception devra à nouveau être mise en place lors de la reprise du traitement thymorégulateur, en faisant attention au risque de diminution de l'efficacité contraceptive selon le thymorégulateur utilisé (interactions médicamenteuses, Figure 51 page 128). Si le traitement réinstauré après l'accouchement est le valproate, la patiente ne pourra pas allaiter. (9)

En cas d'exposition au valproate pendant la grossesse, un suivi particulier doit être mis en place et l'enfant doit être inscrit dans un registre de suivi dès sa naissance. (10)

e) **Résumé des stratégies thérapeutiques recommandées par la HAS chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte (9) (Tableau 12)**

<b>1<sup>ère</sup> intention</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antipsychotiques atypiques : olanzapine, quétiapine</li> </ul>
<b>2<sup>ème</sup> intention</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antipsychotiques : aripiprazole, rispéridone</li> <li>• Thymorégulateur : lithium (en particulier en cas de symptômes psychotiques)</li> </ul>

*Tableau 12 - Traitements recommandés par la HAS dans les épisodes maniaques d'un trouble bipolaire chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes*

## 2. **Recommandations du CRAT**

a) **Femmes en âge de procréer (54)**

Selon le CRAT, dans le cas d'une femme en âge de procréer, il est préférable d'utiliser un autre thymorégulateur que le valproate.

Cependant dans les cas où l'utilisation du valproate s'avère indispensable, avant chaque prescription, il sera nécessaire de vérifier systématiquement l'absence de grossesse et de mettre en place une contraception efficace. Cette dernière doit être poursuivie pendant toute la durée du traitement. (54)

Chez les jeunes femmes traitées par un dérivé de l'acide valproïque et ayant un désir de grossesse, il sera nécessaire de réévaluer le rapport bénéfices/risques avec le psychiatre, et si possible d'interrompre le traitement et de changer de molécule avant le début de la grossesse. Pour envisager la conception, il est primordial d'attendre au minimum 5 jours après l'arrêt de l'acide valproïque, afin que celui-ci soit totalement éliminé de l'organisme. La contraception devra donc toujours être poursuivie durant ce délai d'élimination. (54)

En effet la demi-vie du valproate étant d'environ 15 à 17h et le temps d'élimination étant estimé à 7 demi-vies, le valproate est toujours présent dans le corps pendant 5 jours après l'arrêt de la prise. (14)

b) **Femmes enceintes**

Dans le cas des femmes enceintes, il faut impérativement mettre en place un traitement par un autre thymorégulateur que l'acide valproïque, étant donné les risques encourus durant la

grossesse avec cette molécule, et cela quelque soit l'avancement de la grossesse. Le CRAT conseille d'utiliser l'acide valproïque uniquement si cela s'avère indispensable. (54)

Si une femme traitée par acide valproïque tombe enceinte pendant le traitement, les recommandations sont les mêmes que précédemment. Le changement de thymorégulateur est impératif, quelle que soit la période de la grossesse. Dans ce cas, une surveillance prénatale est mise en place pendant toute la durée de la grossesse. Comme vu précédemment dans les recommandations de la HAS, si le fœtus a été exposé à l'acide valproïque pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse on surveillera le tube neural, la face, certains organes comme le cœur, les reins, les os (en particulier le crâne) et les organes génitaux externes. Si le fœtus a été exposé durant les 2<sup>ème</sup> et/ou 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse, la surveillance se concentrera principalement sur le crâne. (54)

### c) Période post-partum

En raison d'un fort risque de décompensation du trouble bipolaire durant la période post-partum, le traitement par thymorégulateur devra être rapidement réinstauré après l'accouchement, aux posologies antérieures si celui-ci a été interrompu durant la grossesse. (54)

### d) Traitements alternatifs proposés (55)(56)

- En première intention on utilisera d'abord (par ordre décroissant de connaissance sur ces molécules) : la lamotrigine, la quétiapine, l'olanzapine, l'aripiprazole ou la rispéridone.

Cependant si ces molécules s'avèrent inefficaces ou sont mal tolérées, on envisagera un traitement par d'autres thymorégulateurs :

- En deuxième intention, on utilisera le lithium ou la carbamazépine.

L'utilisation du lithium et de la carbamazépine est plus risquée, durant la grossesse, que celle des molécules de 1<sup>ère</sup> intention. Ces deux molécules sont bien connues pour être susceptibles d'entraîner des effets indésirables graves chez le fœtus.

En effet le lithium entraîne un risque accru de cardiopathies lors d'une exposition en début de grossesse. La carbamazépine, quant à elle, entraîne un risque plus élevé de développer un spina bifida, lorsque le fœtus est exposé durant les 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse.

Le CRAT prévient que, même avec un fort dosage d'acide folique (5mg), la supplémentation s'avère inefficace contre le risque d'anomalies de fermeture du tube neural dues aux

anticonvulsivants. Mais cela n'empêche pas de supplémenter de la même manière que dans la population générale, c'est-à-dire une dose journalière de 0,4mg d'acide folique (à débiter 4 semaines avant la conception et à poursuivre jusqu'à la 8<sup>ème</sup> semaine post-conception) ou bien de 5mg en cas d'antécédents de spina bifida familiaux (à débiter 4 semaines avant la conception et jusqu'à la fin du troisième mois de grossesse). (57)(58)

### **3. Recommandations du NICE**

#### **a) Population générale**

##### **(i) Traitement des épisodes maniaques et hypomaniaques (59)**

Dans le cas où le patient n'est traité ni par un antipsychotique ni par un thymorégulateur, le NICE recommande d'utiliser l'halopéridol, l'olanzapine, la quétiapine ou la rispéridone comme traitement d'un épisode maniaque aigu.

Chez un patient traité par lithium, il est nécessaire de faire un contrôle du taux plasmatique de lithium afin de réadapter la dose de lithium. Si cela ne suffit pas, le NICE recommande d'associer au lithium un antipsychotique comme l'halopéridol, l'olanzapine, la quétiapine ou la rispéridone.

##### **(ii) Traitement des épisodes dépressifs (59)**

Comme pour les recommandations de traitement des épisodes maniaques, le NICE distingue deux cas de prise en charge.

Si le patient est déjà traité par du lithium pour son trouble bipolaire, il est nécessaire de contrôler ses taux plasmatiques (Tableau 40 page 128) et d'adapter la dose afin de rééquilibrer le patient. Si la dose maximale ne suffit toujours pas à stabiliser son humeur, le NICE propose d'y associer soit une bithérapie olanzapine/fluoxétine soit de la quétiapine seule. S'il y a un manque d'efficacité avec ces derniers ou bien que le patient le préfère, il est possible d'associer le lithium uniquement avec de l'olanzapine ou avec de la lamotrigine.

Dans le cas où le patient n'est pas encore traité pour son trouble bipolaire, la NICE recommande d'utiliser de l'olanzapine associée à de la fluoxétine ou bien de la quétiapine en monothérapie. La stratégie sera la même que vue précédemment si ces traitements ne suffisent pas en terme d'efficacité ou si la personne le souhaite. C'est à dire qu'il est recommandé dans ce cas d'utiliser soit l'olanzapine soit la lamotrigine.

**(iii) Traitement au long cours (59)**

Pour le traitement prophylactique du trouble bipolaire, le NICE recommande d'utiliser en première intention le lithium.

En seconde intention, il est recommandé d'utiliser le valproate en cas d'inefficacité du lithium. Néanmoins s'il s'agit d'une intolérance au lithium ou dans les cas où cette molécule est inadaptée chez certains patients, les molécules utilisées sont soit le valproate, l'olanzapine ou la quétiapine (si celle-ci a déjà montré son efficacité chez le patient).

Le NICE insiste également sur l'importance de la psychothérapie en complément de la thérapie médicamenteuse.

**(iv) Autres options thérapeutiques (28)**

L'électroconvulsivothérapie (ECT) est utilisée couramment au Royaume-Uni en cas d'épisodes dépressifs, maniaques ou catatoniques.

**(v) Résumé des recommandations du NICE dans la prise en charge du trouble bipolaire dans la population générale (59) (Tableau 13)**

	<b>1<sup>ère</sup> intention</b>	<b>2<sup>ème</sup> intention</b>
<b>Traitements des épisodes aigus maniaques</b>	<b>Antipsychotiques :</b> Halopéridol, Olanzapine, Quétiapine ou Risperidone	- Antipsychotiques + Lithium - Antipsychotiques + Divalproate
<b>Traitement des épisodes dépressifs</b>	- <b>Bithérapie :</b> Olanzapine + Fluoxétine - <b>Monothérapie :</b> Quétiapine, Olanzapine ou Lamotrigine	- Thymorégulateur (Lithium ou Divalproate) + Olanzapine/Fluoxétine ou Quétiapine seule - Thymorégulateur (Lithium ou Divalproate) + Olanzapine ou Lamotrigine
<b>Traitements prophylactiques</b>	<b>Lithium</b>	Divalproate, Olanzapine ou Quétiapine

*Tableau 13 - Résumé des recommandations du NICE dans la prise en charge du trouble bipolaire dans la population générale (59)*

**b) Femmes en âge de procréer (60)**

Le NICE recommande que les femmes en âge de procréer souffrant d'un trouble bipolaire doivent être informées lors de leur consultation annuelle, que leur pathologie et leur traitement ainsi que leur bébé peuvent être affectés si elles tombent enceintes.

Les femmes peuvent participer au choix du traitement et gérer leur situation si elles comprennent comment leur pathologie ou leur traitement peuvent les affecter elles ou leur bébé.

Une discussion s'impose avec toutes les femmes en âge de procréer souffrant d'un trouble bipolaire à propos de l'importance de l'utilisation d'une contraception et de prévenir rapidement le psychiatre en cas d'un projet de grossesse. Il est également important d'expliquer à ses femmes le risque de déséquilibre de leur pathologie pendant la grossesse et la période post-partum, incluant une majoration du risque de rechute d'épisodes maniaques ou dépressifs.

Quand on prescrit un médicament psychotrope à une femme en âge de procréer, il faut prendre en compte les données actualisées sur les risques pour le fœtus et le bébé.

Il est également nécessaire de discuter des options thérapeutiques, de prévention et des préoccupations que la femme peut avoir à propos de la grossesse, du fœtus ou du bébé. Toutes les informations utiles doivent lui être fournies (ainsi qu'à son partenaire) à propos :

- Des potentiels bénéfiques de la psychothérapie et des traitements psychotropes.
- Des conséquences possibles s'il n'y a pas de traitement.
- Des préjudices possibles en cas d'arrêt ou de changement brutal du traitement thymorégulateur.

Le choix de l'allaitement doit aussi faire partie de la discussion en raison des risques encourus pour la mère et le bébé. En effet, il y a des risques pour l'enfant en cas de prise de thymorégulateurs durant l'allaitement (Tableau 41 page 129). Et d'autre part, il y a des risques pour la mère si elle décide d'arrêter son traitement pour pouvoir allaiter. Il faut faire la balance entre les bénéfices et les risques. La patiente doit être informée des options thérapeutiques qui pourraient lui permettre d'allaiter si elle le souhaite.

**(i) Femmes en âge de procréer qui n'envisage pas de grossesse (60)**

Le valproate ne doit pas être utilisé chez les femmes en âge de procréer, que ce soit comme traitement chronique ou utilisé sur un court terme, sauf en cas de contre-indication, d'intolérance ou d'inefficacité du valproate.

L'arrêt du valproate est fortement recommandé si une femme en âge de procréer est déjà traitée par cette molécule. L'interruption du traitement doit se faire progressivement et être strictement encadrée par un psychiatre.

**(ii) Femmes en âge de procréer qui planifient une grossesse (60)**

Chez les femmes en âge de procréer qui envisagent une grossesse, il n'est pas recommandé d'instaurer le valproate comme traitement aigu ou de longue durée d'un trouble bipolaire. Il ne faudra pas non plus utiliser le lithium ou la carbamazépine chez ces femmes sauf en cas d'inefficacité des antipsychotiques.

Si le valproate est déjà instauré, il est préférable d'interrompre progressivement le médicament à cause des risques qu'il peut entraîner sur le fœtus (malformations fœtales et troubles neurodéveloppementaux).

Si la carbamazépine est déjà instaurée, il faut discuter avec la patiente à propos de la possibilité de stopper le médicament car cette molécule entraîne également des risques de malformations fœtales et elle est susceptible de provoquer des interactions médicamenteuses (61). En effet la carbamazépine est un inducteur puissant du CYP450.

Le lithium pourra être utilisé chez une femme en âge de procréer qui planifie une grossesse uniquement si une inefficacité des antipsychotiques chez cette patiente ou en cas d'intolérance de ces molécules. Dans ce cas, certaines mesures doivent être prises comme de s'assurer que la patiente ait conscience du risque potentiel de malformations cardiaques chez le fœtus en cas d'exposition au lithium, particulièrement au 1<sup>er</sup> trimestre. Par conséquent il faudra contrôler régulièrement les taux plasmatiques du lithium pendant toute la durée de la grossesse et même après l'accouchement.

**c) Femmes enceintes (60)**

Au Royaume-Uni comme en France, il n'y a aucun médicament psychotrope possédant une AMM spécifiquement pour les femmes enceintes ou allaitantes. Le prescripteur prend l'entière responsabilité du choix du psychotrope.

Le NICE recommande aussi que les femmes enceintes souffrant d'un trouble bipolaire doivent être informées et doivent comprendre que leur pathologie peut les affecter pendant leur grossesse. En effet elles peuvent être déséquilibrées pendant cette période et au moment de l'accouchement où le risque de rechutes est davantage important. La discussion doit également évoquer les risques de l'utilisation de certains médicaments pour traiter le TB pendant la grossesse, ainsi que des alternatives envisageables.

Quand un traitement psychotrope est instauré pendant une grossesse ou la période post-natale, il est nécessaire de prendre l'avis d'un spécialiste en périnatalité afin de choisir le médicament avec le profil de risque le plus faible pour la femme et le fœtus, en prenant en compte les médicaments qui ont déjà été efficaces chez cette femme par le passé. Dans ce cas il est conseillé d'utiliser la dose minimale efficace. Une dose infrathérapeutique exposerait tout de même le fœtus à des risques.

Selon le NICE, la monothérapie doit être privilégiée pendant la grossesse, car les risques seraient encore plus importants avec une bi ou pluri-thérapie. De plus, il peut s'avérer nécessaire de réaliser des dosages des molécules utilisées (Tableau 40 page 128), car les changements physiologiques pendant la grossesse peuvent faire varier les taux plasmatiques des molécules. Ce qui peut entraîner une toxicité ou un risque majoré de déséquilibre et de rechutes.

Le valproate, le lithium et la carbamazépine ne doivent pas être instaurés chez une femme enceinte ou qui désire allaiter. Le lithium pourra être utilisé uniquement lorsque les antipsychotiques se sont montrés inefficaces.

Si une femme est déjà traitée par un médicament psychotrope et tombe enceinte, les recommandations diffèrent selon la molécule :

- S'il s'agit du valproate : il faut arrêter le traitement ;
- S'il s'agit de la carbamazépine : il est préférable de stopper le traitement ;
- S'il s'agit de la lamotrigine : il faut contrôler régulièrement le taux plasmatique de lamotrigine pendant la grossesse et après la naissance ;
- S'il s'agit du lithium :
  - Il est nécessaire d'arrêter progressivement le traitement (sur 4 semaines)
  - Si la patiente n'est pas bien stabilisée par lithium ou est à haut risque de rechute, il est recommandé soit :
    - De switcher progressivement vers un antipsychotique,
    - De stopper le lithium en le réinstaurant dès le 2<sup>ème</sup> trimestre,

- Ou de continuer le traitement par lithium (si instabilité importante et risque de rechute important).

Concernant l'utilisation du lithium, il faut s'assurer que la patiente ait conscience des risques liés au traitement, particulièrement pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse et que les taux plasmatiques devront être contrôlés plus souvent pendant cette période et jusqu'après l'accouchement.

Au final si le traitement par lithium est instauré ou maintenu pendant la grossesse, il faudra contrôler les taux de lithium toutes les 4 semaines, puis chaque semaine à partir de la 36<sup>ème</sup> semaine et d'ajuster la dose s'il s'avère nécessaire. Le traitement devra être interrompu au moment de l'accouchement.

Un antipsychotique qui est déjà instauré et équilibré chez une femme qui tombe enceinte, peut être maintenu pendant la grossesse si la patiente présente un risque important de rechute. Cependant le NICE prévient que la sécurité d'emploi des antipsychotiques chez la femme enceinte n'est pas encore bien évaluée et que les données sont limitées à ce sujet.

En cas d'utilisation d'un antipsychotique pendant la grossesse, il faut prendre en compte certains paramètres, comme le risque plus important de développer un diabète gestationnel et une possible prise de poids plus importante que lors d'une grossesse normale.

Ces effets métaboliques doivent être mentionnés aux femmes traitées par antipsychotiques pendant leur grossesse et des conseils associés doivent leur être dispensés. Ces femmes doivent surveiller davantage leur alimentation et suivre un régime équilibré.

Si la patiente souhaite arrêter son traitement psychotrope pendant sa grossesse, il faut étudier les différentes options qui s'offrent à elle :

- Soit elle continue son traitement pour éviter tout risque de rechutes
- Soit un switch vers une thérapeutique moins risquée peut être envisagé.

Dans tous les cas, une psychothérapie est proposée pendant la grossesse et la période post-natale.

En cas d'exposition pendant le 1<sup>er</sup> trimestre à un médicament psychotrope connu pour ses effets tératogènes, il faut confirmer la grossesse le plus rapidement possible. Après confirmation, il faut impérativement proposer un dépistage des anomalies fœtales et conseiller de maintenir la grossesse.

Une surveillance renforcée doit être mise en place pendant toute la grossesse, car même si le traitement est interrompu ou qu'un changement de molécule est effectué, le risque de malformations fœtales n'est pas totalement supprimé dès lors qu'il y a eu une exposition.

Concernant les traitements non médicamenteux du trouble bipolaire, le NICE recommande et autorise l'utilisation de l'ECT chez les femmes enceintes souffrant d'épisodes dépressifs ou maniaques sévères. (60)(28)

d) **Résumé des stratégies thérapeutiques recommandées par le NICE chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte (Tableau 14)**

<b>1<sup>ère</sup> intention</b>	<p><b>Prédominance maniaque :</b> APA ou APC à faible dose</p> <p><b>Prédominance dépressive :</b> Psychothérapie</p>
<b>2<sup>ème</sup> intention</b>	<p><b>Prédominance maniaque sévère ou en cas d'absence de réponse des molécules de 1<sup>ère</sup> intention :</b> ECT, lithium</p> <p><b>Prédominance dépressive sévère :</b> Quétiapine ou ISRS (sauf paroxétine) + traitement prophylactique ECT</p>
<b>Autres</b>	Arrêt des anticonvulsivants (carbamazépine, valproate, lamotrigine) et du lithium

*Tableau 14 : Résumé des recommandations du NICE pour le traitement du trouble bipolaire chez les femmes enceintes (60)*

#### 4. **Recommandations BAP (62)**

a) **Population générale**

Pour éviter l'apparition de nouveaux troubles de l'humeur, la BAP recommande d'instaurer un traitement continu par voie orale.

Selon plusieurs méta-analyses, plusieurs molécules ont prouvé leur efficacité en monothérapie dans la prévention des rechutes. Les molécules sont différentes selon le type de phases, maniaques ou dépressives. Concernant les rechutes à prédominance maniaque, l'efficacité a été démontrée pour le lithium, l'olanzapine, la quétiapine, la rispéridone et le

valproate. Par contre, pour prévenir les phases dépressives, seules la lamotrigine, le lithium, la quétiapine et la lurasidone ont fait leurs preuves.

L'efficacité générale de ces molécules dans le trouble bipolaire a été étudiée en comparant les taux d'hospitalisation sur 4 ans chez des patients traités ou non. A la suite de cette étude il a pu être mis en évidence des différences d'efficacité entre ces médicaments. Le lithium apparaît être le plus efficace dans la prévention des rechutes, suivi, dans l'ordre décroissant, du valproate, de l'olanzapine, de la lamotrigine, de la quétiapine et enfin de la carbamazépine.

Pour la BAP, le lithium en monothérapie est donc considéré comme la molécule de 1<sup>ère</sup> intention pour les troubles bipolaires dans la population générale. Le valproate est un aussi bon stabilisateur de l'humeur que le lithium mais il possède un niveau de preuves d'efficacité légèrement plus faible et son insécurité d'emploi inquiète. C'est pourquoi le lithium est préférentiellement utilisé en 1<sup>ère</sup> intention.

Dans les cas où le lithium utilisé en monothérapie serait inefficace, il faut lui associer une autre molécule. Selon la phase prédominante des épisodes, les molécules utilisées seront différentes. Pour des épisodes à tendance dépressive, on associera le lithium avec de la lamotrigine, de la quétiapine ou de la lurasidone. Pour des phases maniaques, l'association se fera plutôt avec du valproate ou bien avec un antagoniste/agoniste partiel dopaminergique.

En cas d'échec de traitement par lithium, on pourra également envisager d'autres stratégies thérapeutiques. Dans le TB de type II, on pourra utiliser la lamotrigine ou la quétiapine en monothérapie. En revanche, la lamotrigine ne pourra pas être utilisée seule dans le TB de type I qui est à prédominance maniaque, il faudra l'associer à une molécule efficace sur les phases maniaques.

D'autre part, si le lithium est mal toléré ou inutilisable chez un patient on peut aussi utiliser le valproate ou des antagonistes/agonistes partiels en monothérapie.

Précédemment nous avons vu que dans le traitement d'entretien, la carbamazépine est la molécule la moins efficace mais elle montre néanmoins un intérêt quand elle est utilisée en monothérapie pour des patients chez qui le traitement par lithium a échoué (inefficacité, mauvaise tolérance) et qui ont tendance à faire des rechutes maniaques car la carbamazépine s'avèrerait efficace uniquement sur ce genre d'épisodes.

(i) *Résumé des recommandations de la BAP dans la population générale (Tableau 15)*

<b>1<sup>ère</sup> intention</b>	Lithium en monothérapie
<b>2<sup>ème</sup> intention (si lithium est inefficace seul)</b>	<p><b>Prédominance dépressive :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Associer le lithium avec de la lamotrigine, quétiapine ou lurasidone</li> <li>• Lamotrigine ou quétiapine en monothérapie (TB-II)</li> </ul> <p><b>Prédominance maniaque :</b> associer le lithium avec du valproate ou un antagoniste/agoniste partiel dopaminergique</p>
<b>3<sup>ème</sup> intention (si lithium mal toléré ou inutilisable) = autres options</b>	Valproate Antagonistes/agonistes partiels dopaminergiques

*Tableau 15 - Résumé des recommandations de la BAP pour le traitement du trouble bipolaire dans la population générale*

b) **Femmes en âge de procréer**

Le valproate et la carbamazépine entraînent un risque tératogène majeur pour le fœtus, ils ne pourront donc pas être initiés chez les femmes en âge de procréer.

En étudiant la balance bénéfices/risques, on a remarqué que le valproate entraîne des risques tels, qu'il est aujourd'hui contre-indiqué chez toutes les jeunes filles, adolescentes et femmes en âge de procréer (avec désir de grossesse ou non) dans des circonstances normales. La seule exception à cette règle concerne les femmes chez lesquelles toutes les autres options thérapeutiques ont échoué, à condition que ces femmes possèdent toutes leurs facultés mentales et suivent sciemment une contraception efficace. (62) (63)

Par contre, si une femme est déjà traitée par du valproate et envisage une grossesse, il faut absolument arrêter le traitement. La BAP recommande que l'arrêt doit se faire progressivement sur 4 semaines au minimum. Il faudra également expliquer à la patiente de bien continuer à prendre sa contraception pendant toute cette période.

La classe thérapeutique qu'on utilisera en 1<sup>ère</sup> intention chez les femmes en âge de procréer est celle des antipsychotiques. En effet c'est la classe de médicaments, utilisable dans le trouble bipolaire, qui a le meilleur rapport bénéfices/risques et la meilleure sécurité d'emploi. On préférera l'utilisation des antipsychotiques atypiques par rapport à celle des antipsychotiques conventionnels.

De nombreux antipsychotiques entraînent des hyperprolactinémies. Dans le cas où une femme traitée par un antipsychotique développe cet effet indésirable fréquent, un changement de traitement pourra se faire en instaurant un antipsychotique épargnant la prolactine comme la quétiapine ou l'olanzapine (63)(64) et sans danger pour le fœtus en cas de grossesse.

### c) Femmes enceintes

Tout d'abord, il faut savoir que la femme enceinte présente toujours un risque de développer des épisodes maniaques et dépressifs pendant toute sa grossesse. Cet état physiologique ne la protège pas des rechutes. Or le risque de faire une dépression après l'accouchement est encore plus important si la femme fait une poussée dépressive pendant sa grossesse.

C'est pour cette raison que la BAP recommande de suivre un traitement prophylactique efficace et de réinstaurer rapidement le traitement utilisé avant la grossesse, après la naissance. Ceci dans le but de réduire le risque de développer des épisodes pendant la période post-partum, bien que l'on ne soit pas complètement sûr de l'efficacité du traitement sur ces épisodes. En effet, durant cette période, les femmes bipolaires présentent un risque beaucoup plus élevé de rechutes, et ce risque est encore plus accru s'il n'y a pas eu de traitement avant et pendant la grossesse. De plus, cette pathologie favoriserait le risque d'accouchement prématuré.

Il faut évaluer le rapport bénéfices/risques des traitements pour choisir une stratégie thérapeutique car l'arrêt des traitements pourrait entraîner un déséquilibre de l'humeur.

Comme dans le cas des femmes en âge de procréer, chez les femmes enceintes on utilisera en 1<sup>ère</sup> intention des antipsychotiques. D'ailleurs il est possible d'utiliser ceux qui induisent une élévation du taux de prolactine pendant la grossesse.(63)

En deuxième intention on pourra utiliser plusieurs molécules. La lamotrigine ne pourra être utilisée qu'en deuxième intention car cette molécule nécessite une vigilance particulière pendant la grossesse. En effet, les modifications physiologiques pendant la grossesse font varier de nombreux paramètres, et entraînent une variation des concentrations plasmatiques de lamotrigine, plutôt en diminuant ces concentrations. Ce qui veut dire qu'il est nécessaire de faire un suivi régulier des concentrations plasmatiques de lamotrigine (Tableau 40 page 128) pendant toute la durée de la grossesse jusqu'au premier mois après la naissance.

De plus, on pourra aussi choisir le lithium comme traitement pendant la grossesse. C'est

également un traitement de 2<sup>ème</sup> intention. Cependant il faut éviter de l'utiliser pendant le premier trimestre. Si c'est le cas il faudra prévenir l'obstétricien pour mettre en place une surveillance particulière et faire un dépistage d'anomalies fœtales au niveau cardiaque.

Il est tout à fait possible d'interrompre le traitement par lithium, en diminuant progressivement les doses par paliers pendant 4 semaines au minimum, puis de le réinstaurer dès le 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre si cela est nécessaire.

Tout comme la lamotrigine, les concentrations plasmatiques de lithium (Tableau 40 page 128) peuvent aussi diminuer chez les femmes enceintes, particulièrement en fin de grossesse. Dans ce cas, il sera nécessaire d'effectuer des dosages de la lithiémie mensuellement jusqu'à la 36<sup>ème</sup> semaine puis une fois par semaine jusqu'à l'accouchement.

Dans la période périnatale le lithium devra être interrompu 24 à 48 heures avant l'accouchement ou une césarienne programmés en raison d'un risque d'une intoxication maternelle et néonatale. Ensuite il faudra reprendre le lithium dès le premier jour après la naissance et contrôler si le taux est dans la fourchette thérapeutique une semaine après.

La carbamazépine et le valproate ne doivent pas être utilisés chez la femme enceinte. Cependant si une grossesse est découverte chez une femme traitée par valproate ou carbamazépine, le traitement doit être interrompu progressivement et un relais par un antipsychotique doit être mise en place. La mise en place d'une surveillance particulière sera également indispensable.

Il a été prouvé que chez les patients traités par des antiépileptiques, la supplémentation en acide folique ne protégerait pas totalement le fœtus contre la nocivité de ces molécules mais permet d'en atténuer leurs effets. C'est pourquoi il est actuellement recommandé de supplémenter les patientes traitées par un antiépileptique en acide folique à forte dose, c'est-à-dire à raison de 5 mg/jour à commencer 3 mois avant le début de la grossesse et ce jusqu'à la fin de la grossesse. Le valproate et la carbamazépine entraînent le plus de risques, mais également la lamotrigine. Pourtant deux problématiques ont été soulevées. D'une part, l'efficacité de l'acide folique n'est pas confirmée. Et d'autre part, il semblerait que l'acide folique pourrait réduire l'efficacité de la lamotrigine.

De plus, il faut être conscient que des symptômes néonataux peuvent apparaître chez les nouveaux-nés de mères traitées pour un trouble bipolaire. En effet, les médicaments utilisés dans cette pathologie peuvent presque tous causer ces effets indésirables. Une surveillance particulière sera alors nécessaire dès la naissance et pendant plusieurs jours.

d) **Résumé des stratégies thérapeutiques recommandées par la BAP chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte (Tableau 16)**

<b>1<sup>ère</sup> intention</b>	Antipsychotiques atypiques (2 <sup>ème</sup> génération)
<b>2<sup>ème</sup> intention</b>	Lamotrigine, lithium (en dehors du 1 <sup>er</sup> trimestre) ou antipsychotiques conventionnels (1 <sup>ère</sup> génération)
<b>+ association</b>	Avec de l'acide folique à dose élevée (5mg/jour)

*Tableau 16 - Résumé des recommandations de la BAP dans la prise en charge du trouble bipolaire chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes*

## 5. Recommandations de la WSFBP

### a) Femmes en âge de procréer

La WSFBP, quant à elle, se base sur la classification de la Food and Drug Administration (FDA). Elle souligne que cette dernière a classé le valproate en catégorie « D » en terme de sécurité d'emploi pendant la grossesse. En effet la tératogénicité causée par ce thymorégulateur entraîne un taux très important de malformations congénitales ce qui exclut son utilisation chez les femmes en âge de procréer.

Les médicaments classés dans la catégorie « D » de la FDA sont des médicaments pour lesquels un risque réel pour le fœtus a été démontré par de nombreuses expériences de recherche et d'études chez l'homme, mais malgré les risques éventuels qu'ils peuvent entraîner chez le fœtus, leur utilisation pendant la grossesse peut être justifiée par les bénéfices apportés par ces traitements.

Le valproate n'est donc pas recommandé comme traitement d'entretien chez les femmes en âge de procréer. Mais dans le cas où le valproate semble être la meilleure molécule pour stabiliser l'humeur, le rapport bénéfices/risques doit être réévalué régulièrement. La patiente doit avoir conscience des risques du traitement en cas de grossesse. (65)

### b) Femmes enceintes

La WSFBP ne propose pas de recommandations dans la prise en charge thérapeutique de la femme enceinte souffrant d'un trouble bipolaire.

Elle cite simplement les molécules utilisées dans ce trouble psychiatrique en donnant leur leur classification de la FDA en terme de sécurité d'emploi pendant la grossesse.

Les molécules classées en catégories « C » de la FDA sont la lamotrigine, l'aripiprazole, l'olanzapine, la quéliapine, la rispéridone, l'halopéridol, la ziprasidone.

Pour ces molécules, on n'exclura pas le risque pour le fœtus. En effet les études réalisées chez l'homme sont absentes, et concernant les études chez l'animal, soit elles sont également manquantes soit elles démontrent un risque pour le fœtus selon les molécules.

Quant au valproate et à la carbamazépine, ils sont classés en catégories « D » de la FDA. Les études chez l'Homme ont montré un risque certain pour le fœtus. Ces molécules ne devront donc pas être prescrites chez la femme enceinte.

La catégorie à laquelle appartient le lithium n'est pas mentionnée par la WFSBP. Cependant, il est indiqué de ne pas utiliser le lithium comme traitement de longue durée chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes. Le lithium a des effets tératogènes qui sont principalement des malformations cardiaques. Ces effets sont bien définis, ont un risque d'apparition assez faible, et sont détectables très rapidement pendant la grossesse. Cela n'empêche donc généralement pas son instauration. Il pourrait être plus dangereux d'interrompre complètement le lithium plutôt que de sauvegarder le traitement et de surveiller étroitement la grossesse. Chez une femme bien stabilisée sous lithium, le rapport bénéfices/risques serait plutôt positif.

Concernant les alternatives thérapeutiques non-médicamenteuses, si une femme enceinte présente une dépression sévère voire un risque suicidaire, l'ECT pourra être mise en place.

## **6. Recommandations du CANMAT**

### **a) Population générale (66)**

Le CANMAT a établi des recommandations dans la prise en charge thérapeutique globale du trouble bipolaire. Nous nous intéressons à la partie concernant le traitement chronique.

Concernant le traitement d'entretien, en première intention, il est recommandé d'utiliser en monothérapie le lithium, la lamotrigine, le divalproate, l'olanzapine, la rispéridone ou l'aripiprazole.

En cas d'insuffisance de l'efficacité on pourra associer le lithium ou le divalproate avec la quéliapine, la rispéridone, l'aripiprazole ou la ziprasidone.

En deuxième intention, il est recommandé d'utiliser en monothérapie la carbamazépine ou la palipéridone (libération prolongée).

Une association est également possible telle que :

- Lithium associé au divalproate ou carbamazépine ou olanzapine ou rispéridone ou lamotrigine.
- Divalproate associé au lithium ou à l'olanzapine.
- Olanzapine associé à la fluoxétine.

Et enfin en troisième intention, il est recommandé d'utiliser en monothérapie l'asenapine et comme traitement d'appoint la phénytoïne, la clozapine, l'ECT, le topiramate, les acides gras omega-3, l'oxcarbazépine, la gabapentine ou l'asenapine.

Il n'est pas recommandé d'utiliser le topiramate, la gabapentine ou les antidépresseurs en monothérapie dans le traitement au long terme du trouble bipolaire, ni d'utiliser le flupenthixol en traitement d'appoint.

Il est souligné que la lamotrigine n'est pas la molécule la plus efficace dans la prévention des épisodes maniaques. Alors que la rispéridone, l'aripiprazole et la ziprasidone sont principalement utilisés pour la prévention de ces épisodes maniaques.

### **Résumé des recommandations du CANMAT dans la population générale pour le traitement d'entretien** (Tableau 17)

<b>1<sup>ère</sup> intention</b>	1) <b>Monothérapie</b> : lithium, lamotrigine, divalproate, olanzapine, rispéridone (forme retard), aripiprazole 2) <b>Bithérapie</b> : lithium ou divalproate + quétiapine, rispéridone (forme retard), aripiprazole ou ziprasidone
<b>2<sup>ème</sup> intention</b>	1) <b>Monothérapie</b> : carbamazépine ou palipéridone (forme LP) 2) <b>Bithérapie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lithium + divalproate ou carbamazépine ou olanzapine ou rispéridone ou lamotrigine</li> <li>- Divalproate + lithium ou olanzapine</li> <li>- Olanzapine + fluoxétine</li> </ul>
<b>3<sup>ème</sup> intention</b>	1) <b>Monothérapie</b> : asenapine 2) <b>Traitements d'appoints</b> : phénytoïne, clozapine, ECT, topiramate, AG omega-3, oxcarbazépine, gabapentine ou asenapine.

*Tableau 17 - Résumé des recommandations du CANMAT dans le traitement d'entretien des troubles bipolaires dans la population générale (66)*

**b) Femmes en âge de procréer**

Une étude réalisée sur un groupe de 16 385 femmes en âge de procréer souffrant d'un trouble bipolaire ou de troubles dépressifs majeurs a montré qu'un nombre important de femmes étaient traitées par des molécules ayant un potentiel tératogène élevé. En effet 12% des femmes recevaient une molécule de catégorie « D » et 1% une molécule de catégorie « X ».(67)

Pour rappel, les médicaments classés dans la catégorie « D » sont des molécules qui ont montré un risque réel pour le fœtus humain mais leur utilisation chez les femmes enceintes peut être envisagé au vu des avantages qu'ils peuvent apporter. Alors que les médicaments classés en catégorie « X » ne doivent en aucun cas être utilisés pendant la grossesse car les études ont montré un risque important de développement d'anomalies fœtales avec ces molécules, qui sont donc contre-indiquées pendant la grossesse.

Le CANMAT n'a pas établi de réelles recommandations pour les femmes en âge de procréer. Néanmoins, il est mis en avant l'importance d'éduquer les patientes sur les risques engendrés par la maladie en elle-même, en cas d'arrêt des traitements et ceux engendrés par les médicaments en cas de grossesse. Il est aussi recommandé de conseiller les patientes ayant un désir de grossesse ainsi que les femmes enceintes, et d'instaurer un suivi et une surveillance continus. (66)

**c) Femmes enceintes**

Le CANMAT préconise la nécessité d'une surveillance étroite des femmes enceintes souffrant d'un trouble bipolaire. Dans ces recommandations, il est rappelé que le divalproate de sodium et la carbamazépine ont montré un réel risque tératogène pendant la grossesse.

Le CANMAT considère que la période la plus à risque d'utilisation des psychotropes est le premier trimestre de la grossesse. Dans ce cas, il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfices/risques entre l'utilisation des psychotropes pendant cette période et les risques pour la mère et le fœtus en cas de rechute due à un arrêt thérapeutique. Il n'y pas de réelles recommandations proposées dans le traitement des femmes enceintes pendant cette période.

Pendant le second et le troisième semestre, les psychotropes peuvent être utilisés.

Les femmes enceintes peuvent aussi être traitées pendant ces deux semestres par du lithium, tout en surveillant étroitement les taux plasmatiques (Tableau 40 page 102). En effets

ces taux peuvent varier en raison de l'augmentation du volume sanguin pendant la grossesse. En cas de variations des taux plasmatiques, il sera nécessaire de réajuster les doses de lithium afin de rester dans la zone thérapeutique. (66)

## **7. Recommandations de l'ISBD**

### **a) Femmes en âge de procréer (68)**

En raison de la tératogénicité des traitements thymorégulateurs, l'ISBP préconise d'expliquer aux femmes en âge de procréer souffrant d'un trouble bipolaire de prévenir leur psychiatre en cas de projet de grossesse, qu'il soit imminent ou pas. En effet pour diminuer les risques de déstabilisation de la maladie ou d'exposition aux médicaments pour le fœtus, il est recommandé de planifier la grossesse. Il est d'ailleurs préférable que la conception se fasse pendant une période où la patiente est bien stabilisée. Cependant pour les femmes en âge de procréer n'ayant pas de désir de grossesse il est recommandé d'utiliser une contraception efficace et continue. Pour cela il est nécessaire de leur expliquer l'importance de cette contraception et des risques tératogènes liés aux médicaments en cas de grossesse.

Dans les recommandations de l'ISBP, la femme en âge de procréer n'est pas citée dans les populations spécifiques comme celles des enfants et adolescents, femmes enceintes, femmes allaitantes et les personnes âgées. L'ISBP recommande un suivi particulier de la contraception dans cette population en effectuant des tests de grossesse régulièrement.

### **b) Femmes enceintes (68)**

Pour une femme enceinte, le choix de la stratégie thérapeutique médicamenteuse doit se faire avec l'accord de la patiente et de ses proches après avoir évalué les bénéfices et les risques des traitements.

En cas d'arrêt des médicaments thymorégulateurs pendant la grossesse, il est indispensable de surveiller étroitement la patiente pour anticiper toute rechute potentielle.

Si une thérapie est maintenue pendant la grossesse, il est recommandé d'utiliser plutôt une monothérapie, car une polythérapie augmenterait davantage le risque de tératogénicité.

Pour les patientes traitées par valproate ou carbamazépine, l'ISBD recommande de compléter en acide folique avant la conception car les anomalies de fermeture du tube

neural ont lieu principalement dans le 1<sup>er</sup> mois de la grossesse.

Si le traitement par valproate est maintenu pendant la grossesse, la dose utilisée devra être la dose efficace la plus faible (inférieure à 1000 mg/jour si possible). Un suivi par une équipe d'obstétrique pour un diagnostic prénatal des anomalies et malformations doit être conseillé et mis en place pendant toute la grossesse. Ce dépistage précoce est également recommandé chez les patientes traitées par lithium et carbamazépine.

Si un traitement par lithium est maintenu pendant la grossesse, ce qui est important c'est de bien surveiller les taux plasmatiques de lithium tous les trois mois minimums. En effet durant cette période les paramètres physiologiques changent avec entre autres une augmentation du volume sanguin et de la clairance rénale qui peuvent faire varier les taux plasmatiques de lithium. Si c'est le cas, il faudra réajuster la dose pour rester dans la zone thérapeutique, tout en gardant bien la dose minimale efficace, et penser également à réajuster la dose après l'accouchement en revenant à la dose préconceptionnelle (sinon risque de toxicité). Il est également préférable de programmer l'accouchement à l'avance et d'interrompre le traitement 24 à 48h avant le début du travail pour diminuer le risque de toxicité néonatale.

## **8. Recommandations de l'APA**

### **a) Femmes en âge de procréer (69)**

L'APA recommande aux psychiatres d'expliquer, aux femmes en âge de procréer souffrant d'un trouble bipolaire et traitées par un thymorégulateur, la nécessité de suivre une contraception efficace et continue.

Cependant il faut faire attention avec certaines molécules utilisées dans le trouble bipolaire, comme la carbamazépine, l'oxcarbazépine et le topiramate, qui sont des inducteurs enzymatiques c'est-à-dire qu'elles vont augmenter le métabolisme de certains médicaments et donc réduire leur efficacité. Ces médicaments vont interagir en particulier avec les contraceptifs oraux, et vont induire un risque d'inefficacité de la contraception et donc un risque de survenue d'une grossesse. Les contraceptifs oraux sont donc à proscrire chez les femmes traitées par ces trois molécules.

L'APA recommande également aux femmes en âge de procréer une consultation du psychiatre pour planifier une grossesse. Cela permettrait de rediscuter avec la patiente des risques encourus et des bénéfices apportés par les traitements médicamenteux pour elle et le fœtus. Une consultation génétique est également possible si la patiente le souhaite car le

risque génétique de développer un trouble bipolaire est plus important chez les enfants nés de parents atteints de cette même pathologie.

#### b) Femmes enceintes (69)

Lors de la survenue d'une grossesse exposée aux médicaments psychotropes, plusieurs options sont discutables :

- Soit le traitement est maintenu pendant toute la grossesse ;
- Soit il est interrompu en tout début de grossesse (ou avant la conception) ;
- Soit il est interrompu au cours du 1<sup>er</sup> trimestre.

Pour cela, l'APA suggère que, la patiente, le père, le psychiatre et l'obstétricien se réunissent pour discuter de ces options. Le but de cette discussion est d'expliquer clairement les risques et les bénéfices d'un traitement continu ainsi que ceux apportés lors d'un arrêt du traitement.

Il va falloir évaluer et comparer les risques entre la prise de médicaments potentiellement tératogènes et ceux dus à la maladie en elle-même en cas d'arrêt du traitement. En effet l'arrêt du traitement chez une patiente stabilisée risque d'augmenter le nombre d'épisodes maniaques et dépressifs, et davantage encore si l'arrêt du traitement se fait subitement. C'est pour cela qu'il est préférable de planifier une grossesse à l'avance pour pouvoir éventuellement réduire progressivement les doses du traitement sur plusieurs semaines. Cela amoindrit le risque de déstabiliser la patiente.

Concernant les retentissements sur le développement du fœtus lors de l'apparition de troubles de l'humeur chez la mère, aucune preuve de risque n'a été démontré, bien que la dépression et le stress prénatal pourraient entraîner des anomalies chez les nouveaux-nés. Il y a aussi d'autres facteurs de risques pour le fœtus liés à ces rechutes, comme les addictions. En effet pendant les épisodes maniaques, il y a un risque accru de consommer des produits dangereux pour le fœtus comme l'alcool ou diverses drogues.

L'APA ne donne pas de recommandations à propos du choix des traitements chez les femmes enceintes. Elle rappelle juste les risques accrus de multiples malformations congénitales survenant lors de la prise de lithium, de valproate et de carbamazépine pendant la grossesse et en particulier lors du premier trimestre. En ce qui concerne la lamotrigine, la tératogénicité potentielle est encore mal connue. C'est également le cas pour la gabapentine et les autres anticonvulsivants plus récents.

Les antipsychotiques conventionnels peuvent être utilisés pendant la grossesse pour traiter les symptômes psychotiques du trouble bipolaire. Il est préférable de choisir un antipsychotique ayant peu d'effet anticholinergique et hypotenseur. Certains antipsychotiques n'ont pas montré de potentiel tératogène comme l'halopéridol, le thiotixène ou la trifluopérazine. Cependant l'exposition aux antipsychotiques sur le long terme peut entraîner le développement des symptômes extra-pyramidaux chez l'enfant à la naissance.

Concernant l'utilisation des antipsychotiques atypiques, l'APA souligne le manque de recul sur le risque tératogène potentiel de ces molécules.

Les antidépresseurs ne montrent pas de réel risque tératogène, mais l'APA recommande néanmoins d'être prudent quant à leur utilisation pendant la grossesse.

De plus, en cas d'épisode maniaque ou dépressif sévère, l'utilisation de l'ECT est recommandée chez les femmes enceintes.

Pour terminer, on soulignera le fait que les recommandations de l'APA sont assez vieilles et que de nombreuses études ont été menées depuis.

## **9. Recommandations tirées de l'ENCEPHALE (29)**

### **a) Femmes en âge de procréer**

En cas de grossesse programmée, un arrêt progressif du traitement doit être mis en place chez une femme traitée par un anticonvulsivant ou par du lithium.

Selon la situation clinique, il est recommandé soit de prescrire un APA à la place, ou alors d'effectuer une surveillance tout au long de la grossesse. La reprise du traitement doit se faire après la naissance pour l'acide valproïque ou dès le second trimestre de grossesse pour le lithium.

### **b) Femmes enceintes**

En cas de découverte fortuite d'une grossesse, le traitement par l'acide valproïque ou ses dérivés doit être interrompu. Cependant un traitement par APA peut être maintenu. Le lithium peut également être maintenu pendant la grossesse à condition de mettre en place une surveillance importante et après avoir énumérés et expliqués les bénéfices et les risques avec la patiente.

En cas d'épisode maniaque pendant la grossesse, il est recommandé d'utiliser :

- En 1<sup>ère</sup> intention : un antipsychotique atypique;
- En 2<sup>ème</sup> intention : un antipsychotique de 1<sup>ère</sup> génération;
- En 3<sup>ème</sup> intention : l'électroconvulsivothérapie.

En cas d'épisode dépressif, la prise en charge est différente selon l'intensité de la crise :

- Si l'épisode dépressif est d'intensité légère à modérée, il est recommandé de privilégier la psychothérapie plutôt que les traitements médicamenteux.
- Si l'épisode dépressif est sévère, il y a deux possibilités de prise en charge. Soit essayer de traiter l'épisode par ECT ou instaurer une thérapie médicamenteuse en associant un APA et un antidépresseur (en dehors de la paroxétine).

Dans ces recommandations, la prise en charge ne diffère pas selon la nature du trouble bipolaire (type I ou II). (Tableau 18)

Épisode maniaque	Épisode dépressif	Phase de prophylaxie
<b>1<sup>ère</sup> intention : APA</b> <b>2<sup>ème</sup> intention : APC</b> <b>3<sup>ème</sup> intention : ECT</b>	Si dépression légère : psychothérapie Si dépression sévère : ECT ou APA + AD	Si patiente sous AC : arrêt AC et APA ou surveillance (spécialement chez TBII)

*Tableau 18 : Stratégies thérapeutiques pour les femmes enceintes souffrant d'un trouble bipolaire (d'après l'ENCEPHALE)*

## 10. Autres informations tirées de la littérature (70)

Après l'analyse de plusieurs recommandations comme celles de la BAP et du PRAC, il en ressort des recommandations de prévention très importante dans la prise en charge du trouble bipolaire chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes.

En cas d'initiation d'un traitement médicamenteux dans le trouble bipolaire, il est souhaitable de prescrire un autre médicament que le valproate. Que ce soit pour un traitement chronique ou pour traiter un épisode aigu.

Si le médicament instauré est le valproate, en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres traitements, plusieurs mesures de prévention doivent être effectuées et inscrites dans l'historique de la patiente. Tout d'abord il est nécessaire d'organiser une consultation avec la patiente et son partenaire pour les informer et leur expliquer les risques de tératogénicité et de malformations liés à la molécule en s'assurant qu'ils aient compris ces risques. À la suite

de cette discussion, il faudra rédiger un consentement écrit de la patiente afin de pouvoir prescrire ce traitement. De plus, si la patiente n'est pas enceinte, il faut sensibiliser la patiente à l'importance de suivre une contraception efficace et continue pendant le traitement et il est possible de prescrire également une supplémentation en acide folique. Il faut bien lui préciser qu'en cas de désir de grossesse, elle ne doit pas arrêter elle-même sa contraception, il faut consulter son psychiatre afin de planifier une grossesse au moment le plus judicieux, c'est-à-dire à un moment où la patiente est bien stabilisée.

Si l'acide valproïque est déjà instauré et équilibré mais qu'aucune autre alternative thérapeutique n'a été testée, une consultation est nécessaire avec la patiente (et son partenaire si possible) pour informer sur les risques du traitement en s'assurant également de leur compréhension à propos de ces dangers. Il est recommandé de discuter avec eux à propos d'un éventuel changement de thérapeutique médicamenteuse qui serait moins à risque que le valproate pour le fœtus.

Ces mesures doivent être mise en place le plus rapidement possible dans un moment opportun, où l'état de santé de la patiente le permet.

#### D. Résumé des principales recommandations actuelles (Tableau 19)

	Femme enceinte	Femme en âge de procréer	Population générale
1 <sup>ère</sup> intention	Lamotrigine Olanzapine Quétiapine Autres APA APC (vieilles recos)	APA : olanzapine, quétiapine Lamotrigine	APA Lithium Valproate Lamotrigine +/- AD ISRS
2 <sup>ème</sup> intention	Aripiprazole Lithium Carbamazépine Lamotrigine APC	Aripiprazole Risperidone Lithium Carbamazépine Lamotrigine APC	Valproate APA (Olanzapine, Quétiapine) Carbamazépine Palipéridone Associations
Autres	Acide folique ECT	Acide folique	ECT

*Tableau 19 - Résumé des principales recommandations actuelles concernant la prise en charge du trouble bipolaire chez les femmes en âge de procréer, les femmes enceintes et la population générale*

Ce tableau est un résumé des principales recommandations actuelles dans la prise en charge du trouble bipolaire chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer. Il faut cependant noter le manque de recommandations concernant certaines populations (femmes en âge de procréer, femmes enceintes) pour certains comme l'APA, l'ISBP ou la WFSBP. Cette synthèse contient donc les recommandations uniquement retrouvées dans les différentes populations particulières.

En comparant ce résumé de recommandations avec celles du CRAT, il apparaît des similitudes pour le traitement des femmes enceintes. Toutes les recommandations citées précédemment éliminent le valproate chez les femmes enceintes et en âge de procréer. Le lithium et la carbamazépine apparaissent être des molécules de second choix, comme le recommande le CRAT.

En analysant ce tableau résumé, il semblerait que la lamotrigine, l'olanzapine et la quétiapine pourraient être un traitement de choix en 1<sup>ère</sup> intention chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes.

Concernant les antipsychotiques, des divergences apparaissent quant à leur utilisation en première ou deuxième intention selon les molécules. Il en est de même pour la lamotrigine, qui est retrouvée en première ou en deuxième intention selon les recommandations.

Ces divergences soulèvent donc une problématique concernant la stratégie thérapeutique dans la prise en charge du trouble bipolaire dans ces populations spécifiques.

Cependant il faut être prudent quant à certaines recommandations qui sont anciennes et qui n'ont pas été mises à jour.

Grâce à cette synthèse, nous allons maintenant proposer une élaboration de nouvelles recommandations en recueillant les avis d'experts à l'aide de la méthode DELPHI. Pour cela, nous avons réalisé des questionnaires à destination de différents spécialistes (gynéco-obstétriciens, psychiatres, pédopsychiatres, neurologues, pharmaciens hospitaliers en psychiatrie, pharmacovigilants). Ces questionnaires contiennent des affirmations tirées des recommandations citées précédemment et ceux-ci vont servir de base pour évaluer ses affirmations par des notes. L'objectif global est d'arriver à un consensus des résultats entre les experts afin d'élaborer une proposition de nouvelles recommandations.

### **III. Elaboration d'une proposition de nouvelles recommandations dans la prise en charge du trouble bipolaire chez les femmes en âge de procréer et femmes enceintes par la méthode DELPHI**

#### **A. La méthode DELPHI**

##### **1. Définition de la méthode DELPHI (71)(72)(73)(74)(75)**

La méthode DELPHI est l'une des principales méthodes de consensus utilisées en santé publique (Figure 5 page 71).

Elle a été mise au point dans les années 1950 par la RAND Corporation, un organisme américain, dans le but d'observer l'évolution au long terme du développement de la science et des technologies (observation des populations, domaine de l'aérospatial, militaire, etc.).

C'est un outil d'aide à la décision. Le but de la méthode est de mener une enquête sur un sujet précis et déterminé à l'avance afin d'extraire l'avis justifié d'un groupe d'experts, sélectionnés par leurs connaissances dans le sujet à traiter, à l'aide de questionnaires successifs. (74)

Il n'existe pas de règle précise concernant le nombre d'experts devant composer le panel, mais il comprend généralement entre 10 et 15 individus en moyenne. Le plus important est plutôt d'avoir une diversité importante entre experts, dans leurs connaissances, compétences et fonctions. (71)(74)

Les questionnaires sont à remplir individuellement par les experts et ces derniers ne sont pas mis au courant ni de l'identité ni de la profession des autres experts du panel, afin de ne pas être influencés dans leurs réponses.

En effet certaines règles doivent être respectées pour mettre en place la méthode Delphi :

- L'anonymat des participants/experts ;
- La réalisation de plusieurs tours de questionnaire ;
- La transmission des commentaires aux autres participants avant chaque nouveau tour.

Avant l'élaboration du questionnaire, deux étapes sont nécessaires et primordiales. Il s'agit de définir précisément le sujet et la problématique puis de sélectionner les experts qui vont participer à l'étude.

Le questionnaire est élaboré et validé avant d'être envoyé individuellement et anonymement aux experts. À chaque tour, les experts répondent à chacune des affirmations grâce à une échelle de notation. Les résultats du premier tour sont analysés et la médiane des notes est effectuée pour chaque proposition. Pour les réponses qui se révèlent divergentes, les experts doivent justifier leur réponse par un commentaire. Au second tour, le questionnaire est renvoyé aux participants avec les commentaires recueillis et les réponses du premier tour. Ainsi les experts sont à nouveau amenés à noter les propositions en ayant les avis des autres participants. Ils peuvent donc modifier leurs réponses s'ils le souhaitent ou valider leurs notes. Ces étapes peuvent se répéter sur plusieurs tours de questionnaires. Il n'y a pas d'obligation sur le nombre de tours à effectuer, mais pour avoir un résultat assez représentatif, il est conseillé de faire au moins deux ou trois tours de questionnaire.

Ainsi, après plusieurs séries de questionnaire où les experts ont pu indirectement échanger leurs opinions sur le sujet, cette méthode permet d'arriver à un consensus ou de faire ressortir des convergences après avoir effectué l'analyse des résultats.

Étapes des principales méthodes de consensus.

Étapes	Méthode Delphi	Groupe nominal	Conférence de consensus	Méthode RAND/UCLA
1	Définition du thème	Définition du thème	Définition du thème	Définition du thème
2	Sélection des experts	Sélection des experts	Organisation logistique de la méthode	Sélection des experts
3	Élaboration du questionnaire	Organisation de la réunion	Sélection des experts et du jury	Répartition des sujets à traiter entre les groupes d'experts
4	Validation du questionnaire	Génération silencieuse des idées	Revue de littérature	Première réunion des groupes, revue de littérature et définition des items
5	Premier tour	Énoncé des idées	Conférence publique : question/ réponse expert, jury, public	Deuxième réunion des groupes, rédaction du questionnaire global
6	Analyse des réponses du groupe	Discussion et tour de table	Délibération à huit clos du jury	Cotation individuelle des items
7	Deuxième tour	Hierarchisation des idées	Rédaction des recommandations	Troisième réunion, discussion des cotations
8	Analyse des réponses du groupe	Compilation des idées et validation	Communication des recommandations	Établissement d'un rapport consensuel sur les items
9	Troisième tour	Communication des données obtenues		Communication des résultats
10	Analyse des réponses du groupe			
11	Répétition autant de fois que nécessaire pour stabiliser les réponses du groupe (étapes 9-10)			
12	Conclusion de l'analyse, obtention d'un consensus			
13	Communication des informations obtenues			

Figure 5 : Étapes des principales méthodes de consensus comprenant la méthode DELPHI (74)

## **B. Mise en place de la méthode DELPHI**

### **1. Formulation du sujet précis**

Dans la méthode DELPHI, le sujet doit être clairement établi et précis afin qu'il ne puisse pas évoluer au fil de l'étude. (74)

Il a été formulé par rapport au thème de cette thèse et a donc pour sujet exact : « Trouble bipolaire : valproate ou ses dérivés chez la femme enceinte / la femme en âge de procréer / la femme en désir de grossesse ».

### **2. Création du questionnaire**

Afin de créer le questionnaire, il a d'abord fallu récolter toutes les données et les recommandations édifiées par les agences françaises et étrangères (HAS, ANSM, NICE, CANMAT, WSFBP, etc.) ainsi que dans la littérature. Tout cela a été développé dans la première partie de cette thèse.

Le questionnaire a été élaboré par une étudiante en pharmacie de filière officine et par un pharmacien hospitalier d'un centre hospitalier spécialisé en santé mentale. Les propositions ont été créées à partir de la synthèse de ces recommandations tirées de la littérature (Tableau 19 page 68). Elles doivent être ciblées et formulées de façon précise. (74)

Chaque proposition est assortie de ses références bibliographiques et la liste de ces références est fournie aux experts avec le questionnaire afin qu'ils puissent les consulter et adapter leurs réponses.

Pour faciliter la lecture et l'analyse du questionnaire, les propositions ont été triées et répertoriées en différentes catégories.

Le questionnaire comporte quatre grandes parties (Figure 52 page 132). Il débute par une première partie qui porte sur les médicaments utilisés dans les troubles bipolaires et la tératogénicité potentielle de ces molécules. Il se poursuit ensuite par les deuxième, troisième et quatrième parties qui concernent respectivement la prise en charge des troubles bipolaires chez la femme enceinte, chez la femme en âge de procréer et chez la femme en désir de grossesse. Il se termine par un petit supplément concernant la conception et le valproate chez l'homme.

Chaque participant doit remplir la rubrique d'identification du questionnaire avec son nom et sa spécialité médicale.

### 3. Sélection des experts et composition du panel

La sélection des experts est une étape primordiale dans la méthode DELPHI. La qualité des résultats finaux obtenus dépend entièrement de cette sélection de départ. (71)

Dans le cadre de cette thèse qui concerne le problème de l'utilisation du valproate chez les femmes en âge de procréer et le risque encouru en cas de grossesse et d'exposition du fœtus à cette molécule, les experts ont été sélectionnés par leurs connaissances dans les domaines de la psychiatrie, la gynécologie-obstétrique, et particulièrement dans les grossesses à risques, la neurologie, la pédiatrie, la génétique et la pharmacologie.

Ainsi, le panel ayant participé à cette étude compte 15 experts de domaines différents, il est composé de trois psychiatres, un pédopsychiatre, trois gynécologues-obstétriciens, quatre pharmaciens hospitaliers, un neuropédiatre, un généticien, et deux pharmaciens pharmacovigilants. Les experts appartiennent tous au secteur hospitalier (Tableau 20).

Spécialité	Nombre	Répartition géographique
<b>Psychiatres</b>	3	- CH Guillaume Rénier à Rennes - CH Charles Perrens à Bordeaux - CH Guillaume Rénier à Rennes
<b>Pédopsychiatre</b>	1	- CH Guillaume Rénier à Rennes
<b>Gynéco-obstétriciens</b>	3	- Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal de l'Est Parisien – Hôpital Trousseau à Paris - CHU de Rennes - CHU de Rennes
<b>Neuropédiatre</b>	1	- CHU de Rennes
<b>Spécialiste en génétique médicale</b>	1	- CHU de Rennes
<b>Pharmaciens hospitaliers</b>	4	- EPSM de Caen - EPSAN de Strasbourg - CHU de Rennes - CH de Saint-Malo
<b>Pharmaciens pharmacovigilants</b>	2	CHRU de Lille CHU de Lyon

*Tableau 20 : Présentation des différents experts en fonction de leur spécialités et de leur répartition géographique*

## C. Déroulé de l'étude

### 1. Premier tour

Une fois le questionnaire élaboré à partir de la synthèse des recommandations actuelles, celui-ci a été vérifié et validé par un psychiatre, n'appartenant pas au panel, avant d'être envoyé à tous les experts. Il a été établi sous forme de formulaire informatisé grâce au générateur de formulaires en ligne Google Form® (Figure 52 page 132). Cela s'est avéré plus facile et rapide pour la réponse des experts qui n'avaient qu'à cocher directement la note qu'ils souhaitaient attribuer à chaque proposition et de valider leurs réponses à la fin du questionnaire. Chaque proposition est accompagnée de ses sources bibliographiques et la liste complète de ces sources a été envoyée aux experts avec le questionnaire (Figure 53 page 135).

Le premier tour de questionnaire a débuté au mois de juillet 2018. Etant donné l'absence de réponses de certains experts, il a fallu les relancer courant septembre. Une deuxième relance a été effectuée au mois de novembre afin d'avoir le maximum de réponses, d'avoir un nombre suffisant d'experts et une certaine hétérogénéité dans le panel (fonctions et qualités différentes).

À l'issue de ce premier tour, nous avons obtenu les réponses de 15 experts. Les experts devaient noter chaque proposition suivant l'échelle de notation imposée, allant de 1 « Pas du tout d'accord » à 5 « Tout à fait d'accord ». L'extraction des réponses a été effectuée à partir du formulaire posté en ligne.

Ainsi il a été possible de faire l'analyse des résultats en calculant la moyenne et la médiane des notes pour chaque proposition. Les divergences ont ensuite été mises en évidence en repérant les notes qui étaient en dehors de l'intervalle [Médiane -1 ; Médiane +1].

Pour visualiser les convergences et divergences à chaque tour de questionnaire, il a été nécessaire de schématiser les réponses des experts. C'est sous la forme de « boîtes à moustaches » ou « Box-plot » que les résultats ont été représentés. Pour cela, il a fallu également calculer les quartiles, le minimum et le maximum pour chaque proposition.

Une fois que les réponses divergentes ont été mises en évidence, un mail a été envoyé individuellement aux experts. Ce mail comportait, pour chacun d'eux, toutes les propositions pour lesquelles ses propres notes différaient de celles des autres participants ainsi que de la note personnelle attribuée à chacune de ces propositions. Les experts étaient donc amenés à justifier chacune de leurs réponses divergentes.

## 2. Deuxième tour

Au moment de l'obtention des commentaires, les experts ont modifié certaines de leurs notes. Ces modifications ont donc été considérées comme un second tour de questionnaire.

Ainsi le deuxième tour est le résultat des réponses du premier tour avec les modifications de certaines notes des experts avant la relance du questionnaire contenant les commentaires des experts.

L'analyse des résultats du deuxième tour s'est déroulée de la même manière qu'au premier tour, mais seule l'analyse selon la médiane et le taux de convergence a été réalisée. La schématisation n'a pas été effectuée, car les graphiques n'auraient pas vu de changements significatifs.

Une fois l'obtention de tous les commentaires, mi-février, la préparation du troisième tour a commencé.

## 3. Troisième tour

Après l'analyse des résultats du second tour de notes, les parties du questionnaire ayant déjà obtenu un consensus entre les experts ont été retirées du questionnaire dans cette relance (Figure 54 page 138).

Cette fois-ci, le questionnaire se tient sous forme d'un tableur et comporte, pour chaque proposition, les sources bibliographiques (Figure 53 page 135), la médiane des notes (obtenues après les dernières modifications des notes divergentes), les commentaires recueillis lors du deuxième tour ainsi que leur notes individuelles à la fin du second tour. Deux colonnes viennent s'ajouter à cela, une colonne où les experts doivent inscrire leurs notes définitives et une colonne où ils ont la possibilité d'inscrire un commentaire si besoin.

Une fois la modification du questionnaire terminée, nous l'avons envoyé, toujours individuellement et anonymement, à chaque expert du panel. Ceux-ci étaient amenés à noter à nouveau les propositions présentes dans le questionnaire en prenant en compte les notes des autres participants et leurs commentaires. Ainsi, ils ont la possibilité de modifier leurs réponses s'ils le souhaitent ou bien ils peuvent rester sur leur position de départ et valider leurs notes.

L'analyse des résultats du troisième tour s'est déroulée de la même façon que celle du premier tour, c'est à dire avec l'analyse selon les différentes parties du questionnaire ainsi que l'analyse selon la médiane et le taux de convergence, sachant ce questionnaire contenait moins de propositions qu'aux premier et deuxième tours.

À la fin des tours de questionnaires, les experts sont informés des résultats obtenus, de la composition des membres du panel (identité, fonction et localisation géographique) ainsi que de la liste définitive des propositions retenues par cette étude.

## **D. Analyse des résultats**

L'analyse des résultats s'est faite par le calcul du taux de convergence global. Pour cela il a fallu calculer le taux de convergence pour chaque proposition. Pour analyser ce taux de convergence, on calcule le pourcentage de notes comprises dans l'intervalle [Médiane -1 ; Médiane +1] noté %IM1. Les notes qui n'appartiennent pas à cet intervalle sont considérées comme divergentes et celles qui sont comprises dans cet intervalle sont considérées comme convergentes. Les résultats ont également été représentés graphiquement sous forme de « Box-Plot » pour visualiser les convergences et divergences.

Nous avons convenu que les propositions retenues à la fin de l'analyse seront celles qui obtiendront un taux de convergence supérieur à 85%.

On rappelle que l'échelle de notation s'étend de : 1 « Pas du tout d'accord » à 5 « Tout à fait d'accord ».

### **1. Résultats du premier tour**

Le questionnaire comporte quatre parties (Figure 52 page 132). La première partie comporte 20 propositions au total. Elle est divisée en deux sous-parties comportant respectivement 7 et 13 propositions. La deuxième partie comporte 48 propositions au total. Elle est divisées en trois sous-parties comportant respectivement 7, 10 et 31 propositions. La troisième partie comporte 29 propositions. La quatrième partie comporte 9 propositions. Et enfin la cinquième partie comporte 2 propositions.

On notera que certaines propositions appartiennent à un groupe de propositions liées et portant sur un thème commun.

## a) Analyse selon les différentes parties du questionnaire

## (1) 1ère partie : Médicaments utilisés dans les troubles bipolaires et tératogénicité

## (a) 1.1 Valproate et ses dérivés (valpromide et divalproate de sodium)

Cette première sous-partie comporte 7 propositions. Parmi elles, 6 des propositions ont été noté avec un accord médian de 5 par les experts. La 7<sup>ème</sup> proposition a, quand à elle, une médiane de 4 (Figure 6).

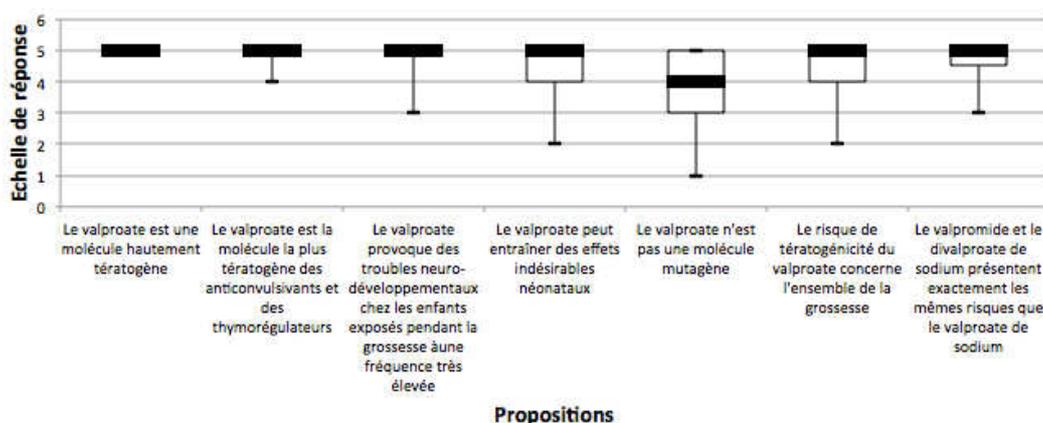


Figure 6 : Schéma représentant les résultats du 1<sup>er</sup> tour concernant la tératogénicité du valproate et ses dérivés

## (b) 1.2 Autres médicaments psychotropes

Cette deuxième sous-partie comporte 13 propositions, séparés en 3 groupes.

Le premier groupe comporte 4 propositions, dont 3 avec un accord médian de 5. L'autre proposition possède une médiane à 4 (Figure 7).

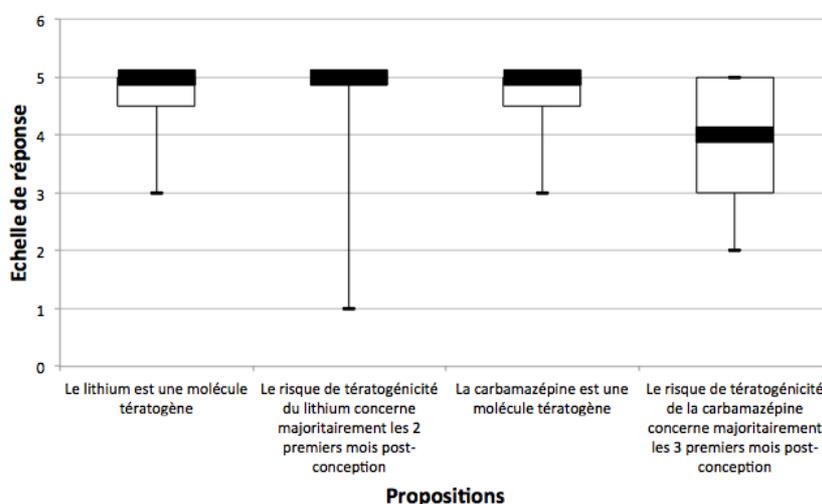


Figure 7 : Schéma représentant les résultats du 1<sup>er</sup> tour concernant la tératogénicité des médicaments psychotropes en dehors du valproate et de ses dérivés – N°1

Le deuxième groupe comporte 7 propositions. Elles ont toutes été notées avec un accord médian de 4 par les experts (Figure 8).

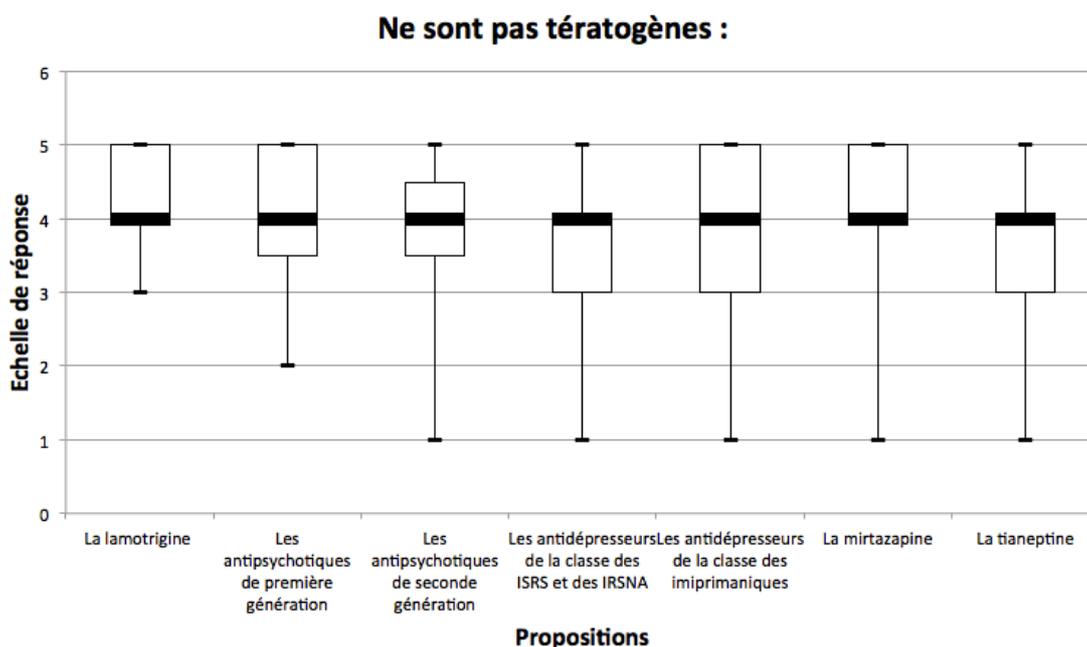


Figure 8 : Schéma représentant les résultats du 1<sup>er</sup> tour concernant la tératogénicité des médicaments psychotropes en dehors du valproate et de ses dérivés – N°2

Le troisième groupe comporte les 2 dernières propositions de cette première partie du questionnaire. L'une montre un score médian de 5 et l'autre montre un score médian de 4 (Figure 9).

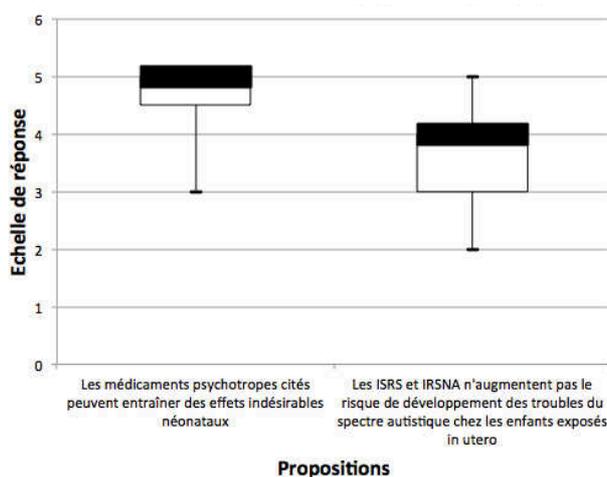


Figure 9 : Schéma représentant les résultats du 1<sup>er</sup> tour concernant la tératogénicité des médicaments psychotropes en dehors du valproate et de ses dérivés - N°3

## (2) 2<sup>ème</sup> partie : Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme enceinte

### (a) 2.1 Troubles bipolaires et grossesse

Dans cette première sous-partie concernant la prise en charge de la femme enceinte dans les troubles bipolaires et comprenant 7 propositions, on observe un score médian de 5/5 par les experts (Figure 10).

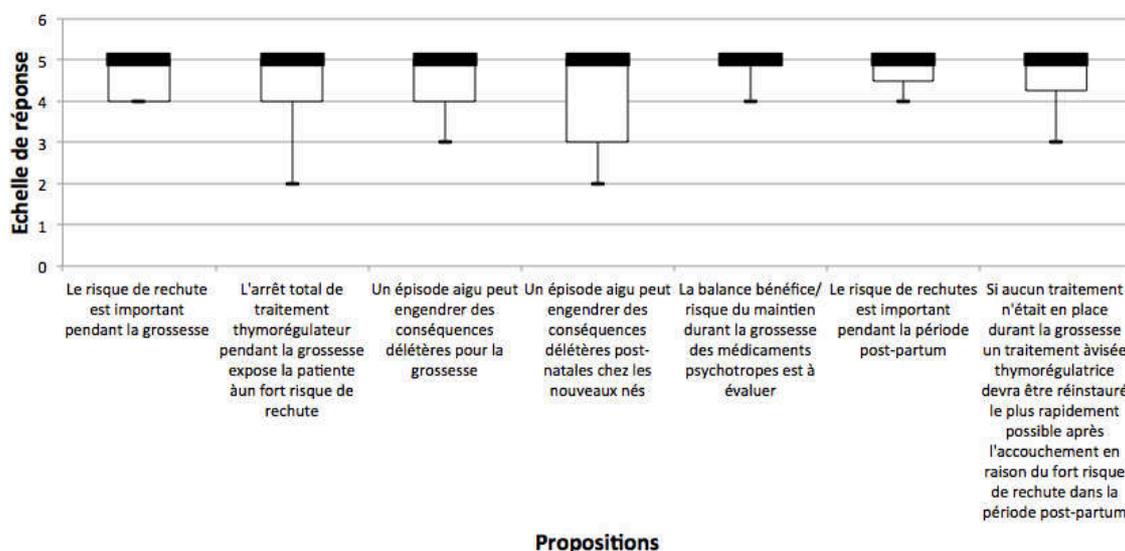


Figure 10 : Schéma représentant les résultats du 1<sup>er</sup> tour concernant les troubles bipolaires et grossesse

## (b) 2.2 Valproate et ses dérivés dans les troubles bipolaires

Cette deuxième sous-partie comporte 10 propositions, séparés en 2 groupes.

Le premier groupe comporte 4 propositions, dont 2 avec un accord médian de 5. L'une des deux autres propositions possède une médiane à 4 et la dernière une médiane à 2 (Figure 11).

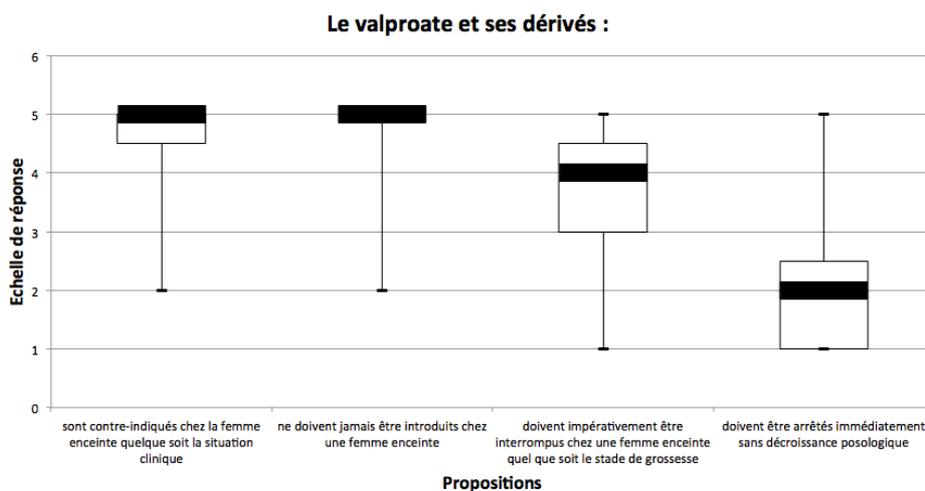


Figure 11 : Schéma représentant les résultats du 1<sup>er</sup> tour concernant le valproate et ses dérivés dans les troubles bipolaires - N°1

Le deuxième groupe est composé de 6 propositions, et elles possèdent toutes un score médian de 5 (Figure 12).

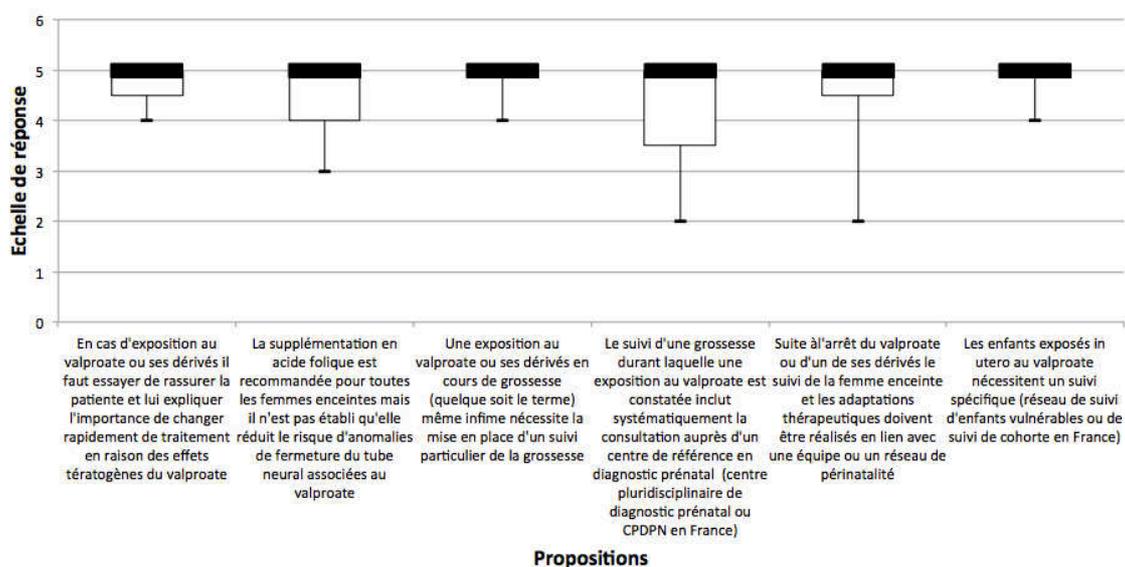


Figure 12 : Schéma représentant les résultats du 1<sup>er</sup> tour concernant le valproate et ses dérivés dans les troubles bipolaires - N°2

### (c) 2.3 Alternatives pharmacologiques au valproate ou ses dérivés chez la femme enceinte dans les troubles bipolaires

Cette troisième sous-partie comporte 31 propositions, séparés en 5 groupes. Le premier groupe comporte 7 propositions, dont 4 avec un score médian de 5. Deux autres propositions ont un score médian de 4 et la dernière proposition a un score médian de 3 (Figure 13).

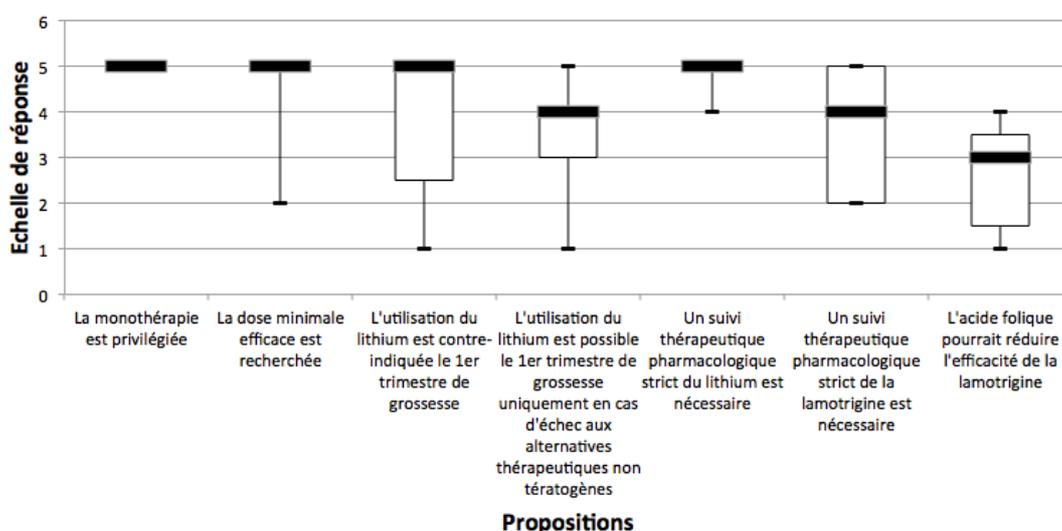


Figure 13 : Schéma représentant les résultats du 1<sup>er</sup> tour concernant les alternatives pharmacologiques au valproate ou ses dérivés chez la femme enceinte dans les troubles bipolaires - N°1

Le deuxième groupe comporte 5 propositions, dont 1 seule avec un score médian de 5, trois propositions ont un score médian de 3 et une autre a un score médian de 2 (Figure 14).

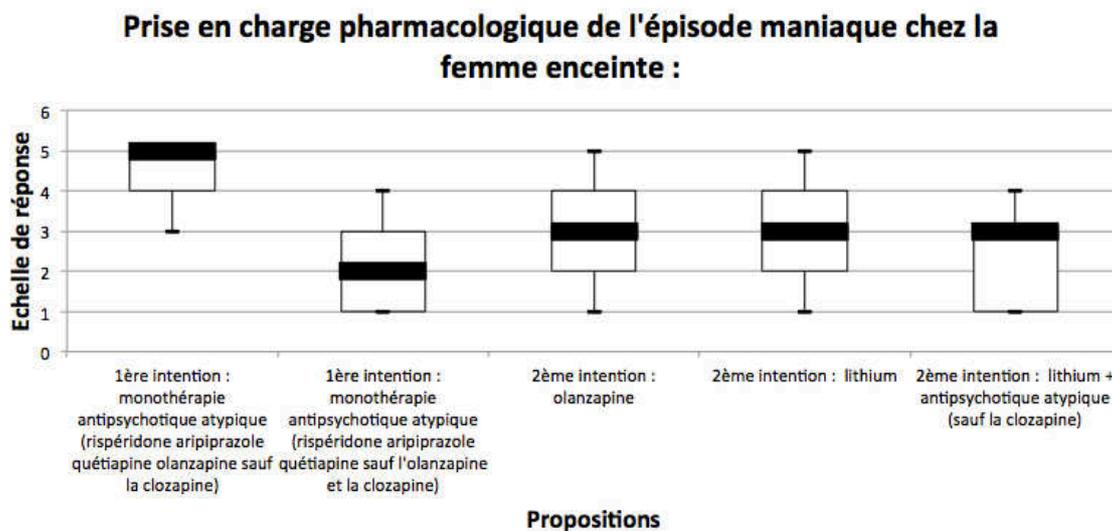


Figure 14 : Schéma représentant les résultats du 1<sup>er</sup> tour concernant les alternatives pharmacologiques au valproate ou ses dérivés chez la femme enceinte dans les troubles bipolaires - Prise en charge pharmacologique de l'épisode maniaque chez la femme enceinte

Le troisième groupe comporte 6 propositions, dont 2 avec un score médian de 3,5. Trois autres propositions ont un score médian 3 et une proposition a un score médian de 2,5 (Figure 15).

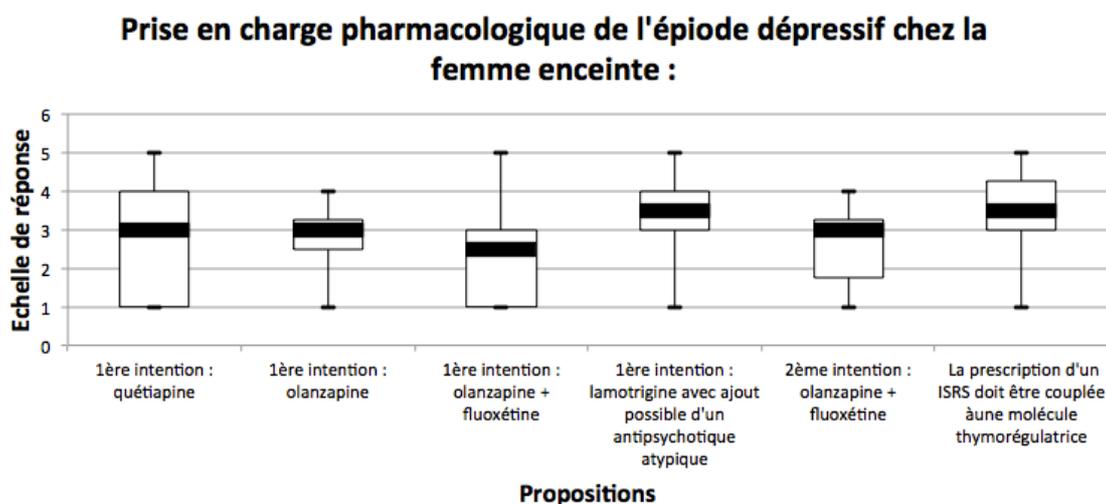
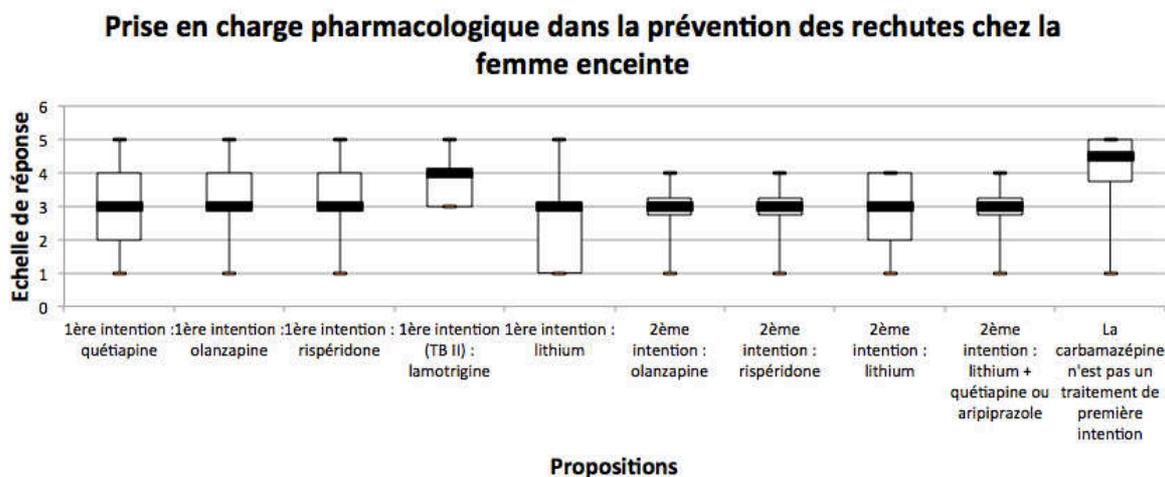


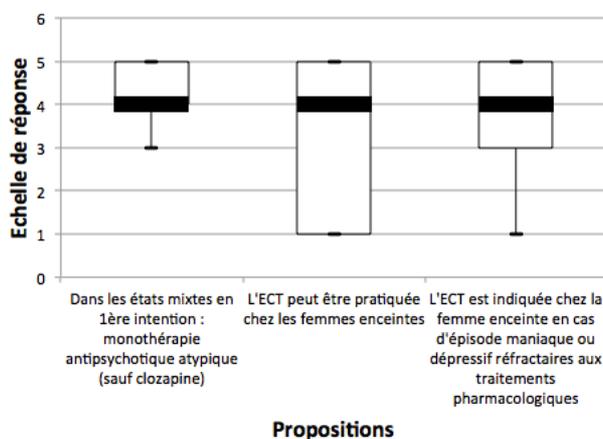
Figure 15 : Schéma représentant les résultats du 1<sup>er</sup> tour concernant les alternatives pharmacologiques au valproate ou ses dérivés chez la femme enceinte dans les troubles bipolaires - Prise en charge pharmacologique de l'épisode dépressif chez la femme enceinte

Le quatrième groupe comporte 10 propositions. Une proposition a un score médian de 4,5. Une proposition a un score médian de 4. Et 8 propositions ont un score médian de 3 (Figure 16).



*Figure 16 : Schéma représentant les résultats du 1<sup>er</sup> tour concernant les alternatives pharmacologiques au valproate ou ses dérivés chez la femme enceinte dans les troubles bipolaires - Prise en charge pharmacologique dans la prévention des rechutes chez la femme enceinte*

Le cinquième, et dernier groupe de cette deuxième partie, comporte 3 propositions et elles ont toutes un score médian de 4 (Figure 17).



*Figure 17 : Schéma représentant les résultats du 1<sup>er</sup> tour concernant les alternatives pharmacologiques au valproate ou ses dérivés chez la femme enceinte dans les troubles bipolaires – N°2*

### **(3) 3<sup>ème</sup> partie : Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en âge de procréer**

Cette troisième partie du questionnaire, qui porte sur la prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en âge de procréer, comporte 29 propositions réparties en 4 groupes (Figure 18 page 83).

Le premier groupe de propositions en contient 6 qui ont toutes un accord médian de 5.

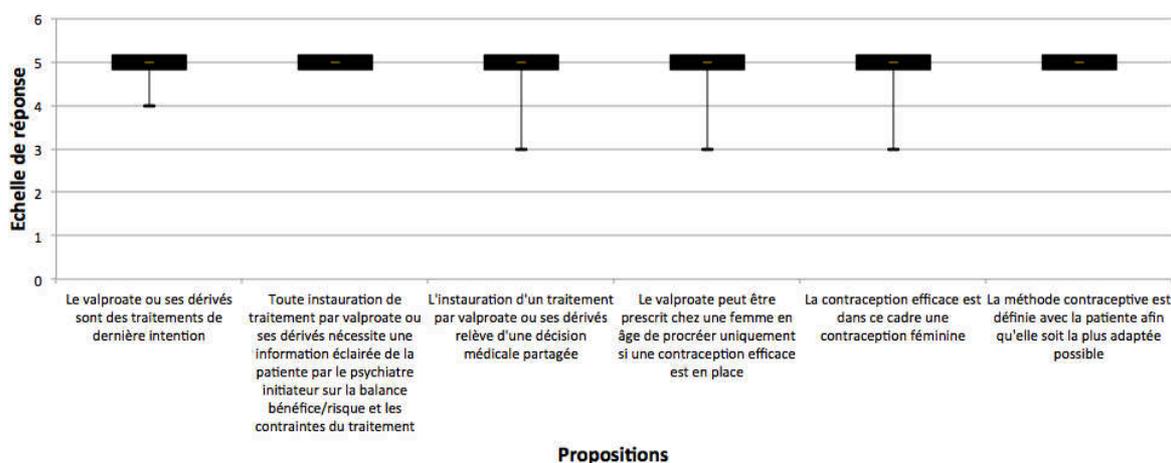


Figure 18 : Schéma représentant les résultats du 1<sup>er</sup> tour concernant la prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en âge de procréer – N°1

Le deuxième groupe de propositions porte sur les méthodes de contraceptions utilisables chez les femmes en âge de procréer souffrant de trouble bipolaire. Il en contient 8 qui ont toutes un accord médian de 5 (Figure 19).

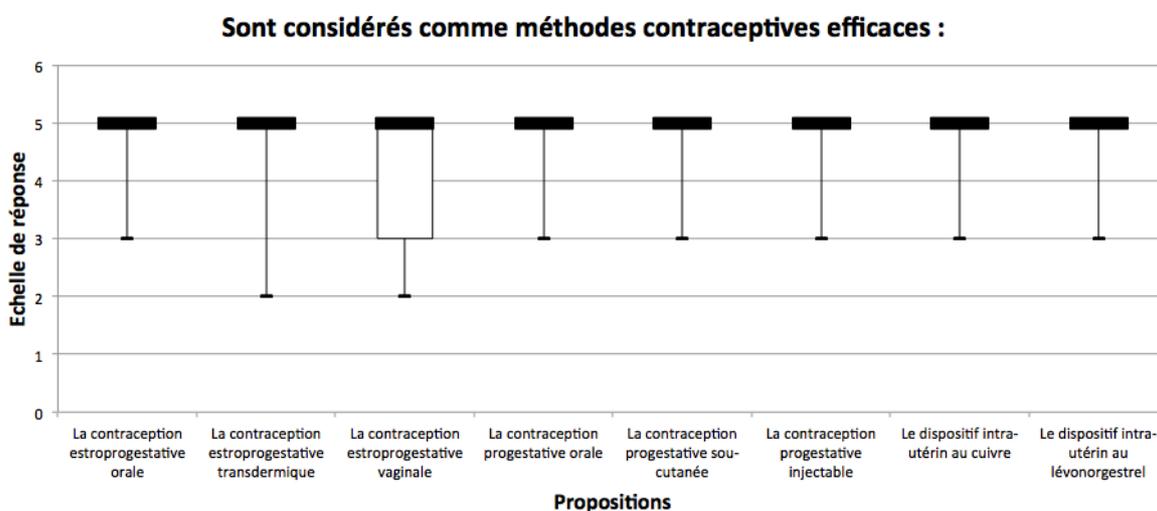


Figure 19 : Schéma représentant les résultats du 1<sup>er</sup> tour concernant la contraception dans la prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en âge de procréer

Le troisième groupe de propositions en contient 8 dont 5 propositions avec un accord médian de 5, 2 propositions avec un accord médian de 4 et une proposition avec une médiane à 2 (Figure 20 page 84).

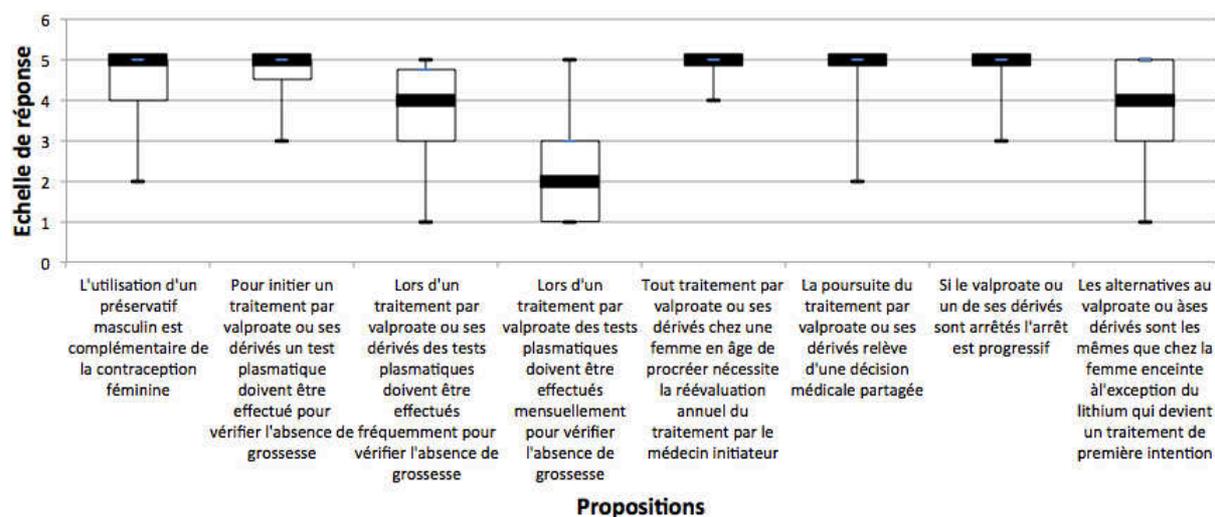


Figure 20 : Schéma représentant les résultats du 1<sup>er</sup> tour concernant la prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en âge de procréer - N°2

Le quatrième groupe de propositions en contient 7 dont 4 propositions avec un accord médian de 5, une proposition avec un accord médian de 4, une proposition avec une médiane à 3,5 et une proposition avec une médiane à 3 (Figure 21).

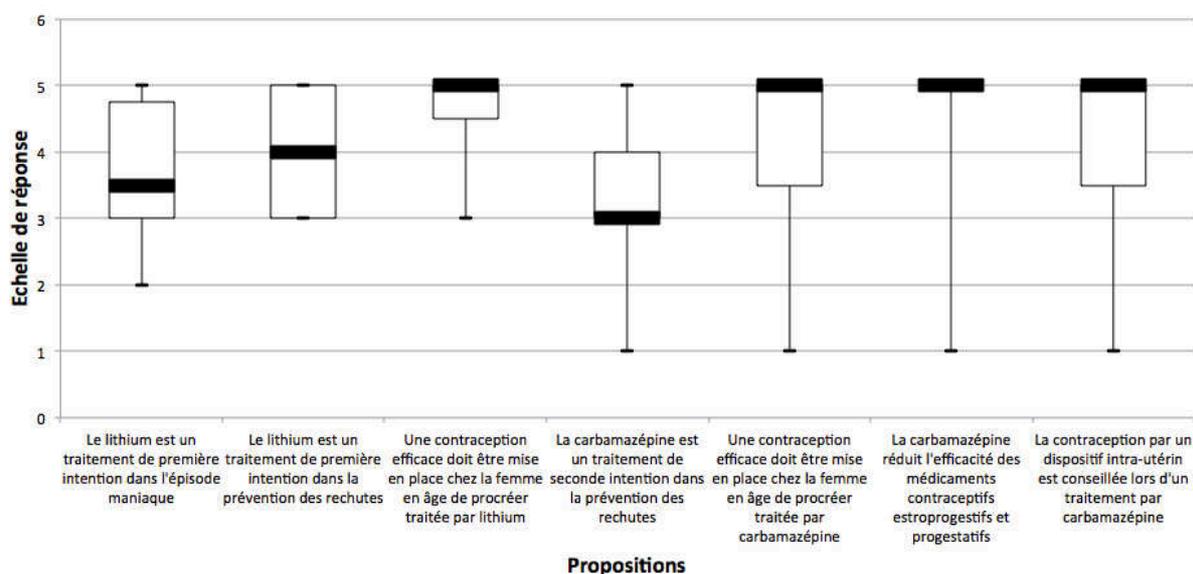


Figure 21 : Schéma représentant les résultats du 1<sup>er</sup> tour concernant la prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en âge de procréer - N°3

#### (4) 4<sup>ème</sup> partie : Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en désir de grossesse

Cette quatrième partie du questionnaire, qui porte sur la prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en désir de grossesse, comporte 9 propositions. 3 propositions ont un score médian de 5, trois propositions ont un score médian de 4, deux propositions ont un score médian de 3 et une proposition a un score médian de 2 (Figure 22).

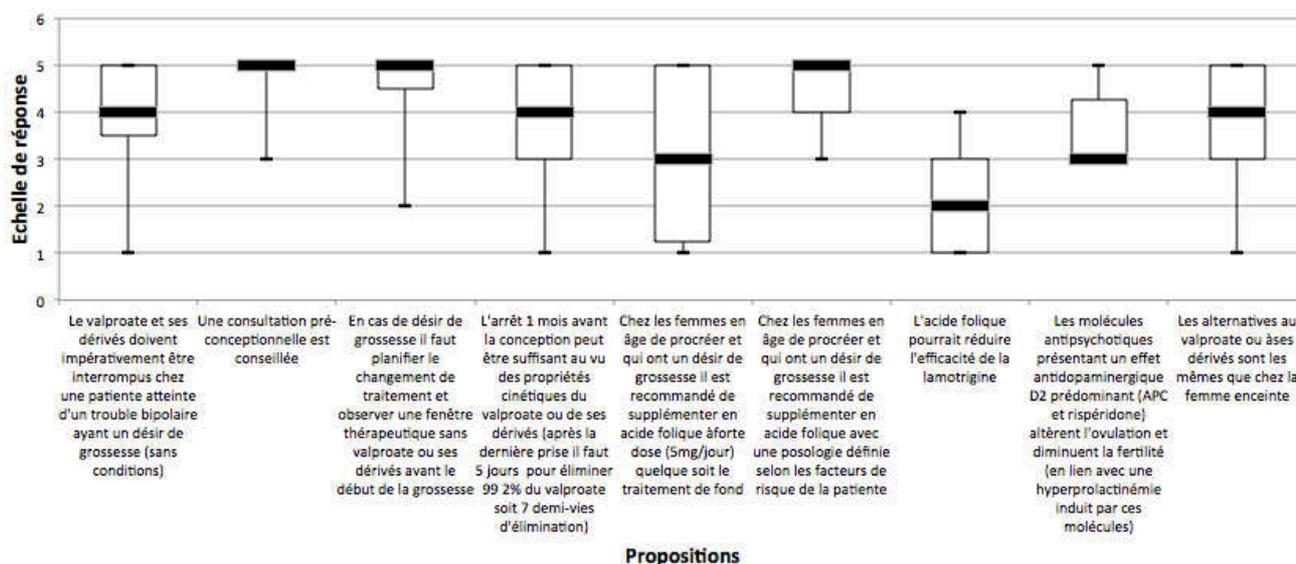


Figure 22 : Schéma représentant les résultats du 1<sup>er</sup> tour concernant la prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en désir de grossesse

#### (5) 5<sup>ème</sup> partie : Conception et valproate chez l'homme

Cette cinquième partie du questionnaire, qui porte sur la question de la conception et du valproate chez l'homme, comporte 2 propositions. Elles ont toutes les deux obtenu un score médian de 5 (Figure 23).

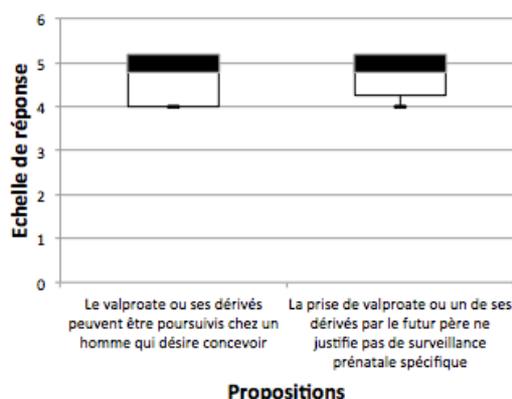


Figure 23 : Schéma représentant les résultats du 1<sup>er</sup> tour concernant la conception et le valproate chez l'homme

b) **Analyse selon la médiane et le taux de convergence**

Pour analyser le taux de convergence de chaque proposition, on calcule le pourcentage de réponses comprises dans l'intervalle [Médiane -1 ; Médiane +1] noté %IM1.

A partir de là, on calcule ce pourcentage pour chacune des propositions, ainsi que la moyenne de ces pourcentages obtenus pour chaque partie et sous-partie du questionnaire.

Les résultats sont présentés sous forme de tableau pour permettre une meilleure visibilité globale.

De plus, pour analyser les résultats de façon plus réaliste, le pourcentage d'abstention est indiqué à côté du taux de convergence de chaque partie, sous-partie et groupes de propositions.

*(1) Nombre de propositions classées en fonction de leur degré de convergence au premier tour*

Les taux de convergences obtenus pour chaque proposition, classés en fonction de leur degré de convergence ont été résumés dans le Tableau 21.

Degré de convergence des propositions	Nombre de propositions concernées	% par rapport au nombre total de propositions du questionnaire (n = 108)
%IM1 = 100%	20 propositions	18,52%
90% ≤ %IM1 < 100%	24 propositions	22,22%
80% ≤ %IM1 < 90%	44 propositions	40,74%
70% ≤ %IM1 < 80%	10 propositions	9,26%
60% ≤ %IM1 < 70%	8 propositions	7,40%
50% ≤ %IM1 < 60%	1 proposition	0,93%
40% ≤ %IM1 < 50%	1 proposition	0,93%

*Tableau 21 : Résultats du 1er tour de questionnaire selon le pourcentage de convergences pour chacune des propositions, classées selon le degré de convergence obtenu*

(2) *Taux de convergences obtenus et abstention dans les différentes parties du questionnaire au premier tour*

Les taux de convergences ont été calculés pour chaque partie et sous-partie du questionnaire, pour avoir une bonne visibilité de la convergence des experts selon le sujet précis concerné (Tableau 22, Tableau 23, Tableau 24 page 88 et Tableau 25 page 88).

PARTIES DU QUESTIONNAIRE			% IM1		% d'abstention	
<b>PARTIE 1</b> - <b>Médicaments utilisés dans les troubles bipolaires et tératogénicité</b>	<b>Sous-partie 1.1</b>		93,33 %		0%	0,67%
	<b>Sous- partie 1.2</b>	1 <sup>er</sup> groupe de propositions	90%	91,28%		
		2 <sup>ème</sup> groupe de propositions	91,43%			
		3 <sup>ème</sup> groupe de propositions	93,33%			
				1,03%		

*Tableau 22 : Résultats du 1er tour de questionnaire selon le pourcentage de convergences - Partie 1 du questionnaire : Médicaments utilisés dans les troubles bipolaires et tératogénicité*

Les propositions de la 1<sup>ère</sup> partie du questionnaire concernant les médicaments utilisés dans les troubles bipolaires et leur tératogénicité sont présentées dans les Figure 6 page 77, Figure 7 page 77, Figure 8 page 78 et Figure 9 page 78.

PARTIES DU QUESTIONNAIRE			% IM1		% d'abstention	
<b>PARTIE 2</b> - <b>Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme enceinte</b>	<b>Sous-partie 2.1</b>		90,48%		0,95%	8,89%
	<b>Sous- partie 2.2</b>	1 <sup>er</sup> groupe de propositions	88,33%	90,67%	0 %	
		2 <sup>ème</sup> groupe de propositions	92,22%			
	<b>Sous- partie 2.3</b>	1 <sup>er</sup> groupe	80,95%	80,22%	13,55%	
		2 <sup>ème</sup> groupe	78,67%			
		3 <sup>ème</sup> groupe	72,22%			
		4 <sup>ème</sup> groupe	84,67%			
	5 <sup>ème</sup> groupe	82,22%				

*Tableau 23 : Résultats du 1er tour de questionnaire selon le pourcentage de convergences - Partie 2 du questionnaire : Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme enceinte*

Les propositions de la 2<sup>ème</sup> partie du questionnaire concernant la prise en charge des troubles bipolaires chez la femme enceinte sont présentées dans les Figure 10 page 79, Figure 11 page 79,

Figure 12 page 80, Figure 13 page 80, Figure 14 page 81, Figure 15 page 81, Figure 16 page 82 et Figure 17 page 82.

PARTIES DU QUESTIONNAIRE		% IM1		% d'abstention
<b>PARTIE 3</b>  <b>Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en âge de procréer</b>	1 <sup>er</sup> groupe de propositions	95,56%	86,90%	4,14%
	2 <sup>ème</sup> groupe de propositions	86,67%		
	3 <sup>ème</sup> groupe de propositions	86,67%		
	4 <sup>ème</sup> groupe de propositions	80,00%		

*Tableau 24 : Résultats du 1er tour de questionnaire selon le pourcentage de convergences - Partie 3 du questionnaire : Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en âge de procréer*

Les propositions de la 3<sup>ème</sup> partie du questionnaire concernant la prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en âge de procréer sont présentées dans les Figure 18 page 83, Figure 19 page 83, Figure 20 page 84 et Figure 21 page 84.

PARTIES DU QUESTIONNAIRE	% IM1	% d'abstention
<b>PARTIE 4 – Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en désir de grossesse</b>	81,48%	2,96%
<b>Supplément sur contraception et valproate chez l'homme</b>	100%	6,67%

*Tableau 25 : Résultats du 1er tour de questionnaire selon le pourcentage de convergences - Partie 4 du questionnaire : Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en désir de grossesse ainsi que le supplément sur la contraception et le valproate chez l'homme*

Les propositions de la 4<sup>ème</sup> partie du questionnaire concernant la prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en désir de grossesse sont présentées dans la Figure 22 page 85. Et enfin, concernant la contraception et l'utilisation du valproate chez l'homme, la Figure 23 page 85 expose les différentes propositions.

### c) **Résumé des résultats du 1<sup>er</sup> tour**

Au premier tour, 222 notes divergent par rapport aux médianes des notes des experts. Les résultats du 1<sup>er</sup> montrent un taux de convergence global de 86,30% et un taux d'abstention global de 5,55%.

Nous pouvons observer que le taux de convergence au 1<sup>er</sup> tour est déjà très important (plus de 86%). Plus de 81% des propositions du questionnaire ont obtenu un taux de convergence supérieur ou égal à 80%. Cela montre que la sélection des experts ainsi que l'élaboration du questionnaire ont été correctement effectuées au départ.

Cependant on observe des variations du taux de convergence entre les différentes parties du questionnaire. Dans certains groupes de propositions le taux de convergence est moins important que celui d'autres groupes. On peut aussi remarquer un taux d'abstention assez élevé dans certaines parties du questionnaire.

Le deuxième tour de questionnaire devrait permettre, grâce au dévoilement des commentaires obtenus, d'augmenter les taux de convergence dans les différentes parties et principalement celles où il apparaît encore des divergences entre les experts. Le taux d'abstention devrait également diminuer de façon générale.

## **2. Résultats du deuxième tour de note**

Ce deuxième tour correspond au retour de commentaires et de modifications de certaines notes du premier tour sans qu'il n'y ait encore eu l'échange des commentaires. À la fin de ce second tour, seule l'analyse des résultats selon la médiane et le taux de convergence a été effectuée.

14 experts sur les 15 composant le panel ont envoyé leurs commentaires avec un nombre total de 140 commentaires recueillis.

### a) **Analyse selon la médiane et le taux de convergence**

**(1) *Nombre de propositions classées en fonction de leur degré de convergence au deuxième tour de notes***

Le Tableau 26 résume les taux de convergences obtenus pour chaque proposition, classés en fonction de leur degré de convergence.

Degré de convergence des propositions	Nombre de propositions concernées	% par rapport au nombre total de propositions du questionnaire (n = 108)
%IM1 = 100%	27 propositions	25%
90% ≤ %IM1 < 100%	28 propositions	25,93%
80% ≤ %IM1 < 90%	38 propositions	35,18%
70% ≤ %IM1 < 80%	9 propositions	8,33%
60% ≤ %IM1 < 70%	5 propositions	4,63%
50% ≤ %IM1 < 60%	1 proposition	0,93%
40% ≤ %IM1 < 50%	Aucune proposition	0%

*Tableau 26 : Résultats du 2<sup>ème</sup> tour de questionnaire selon le pourcentage de convergences pour chacune des propositions, classées selon le degré de convergence obtenu*

(2) *Taux de convergences obtenus et abstention dans les différentes parties du questionnaire au deuxième tour de notes (Tableau 27, Tableau 28 page 91, Tableau 29 page 91 et Tableau 30 page 92)*

L'ensemble des propositions du questionnaire est présenté dans la Figure 52 page 132.

PARTIES DU QUESTIONNAIRE		% IM1		% d'abstention		
<b>PARTIE 1</b> - <b>Médicaments utilisés dans les troubles bipolaires et tératogénicité</b>	<b>Sous-partie 1.1</b>		94,29%		0%	0,67%
	<b>Sous-partie 1.2</b>	1 <sup>er</sup> groupe de propositions	91,67%	92,31%		
		2 <sup>ème</sup> groupe de propositions	92,38%			
		3 <sup>ème</sup> groupe de propositions	93,33%		1,03%	

*Tableau 27 : Résultats du 2<sup>ème</sup> tour de questionnaire selon le pourcentage de convergences - Partie 1 du questionnaire : Médicaments utilisés dans les troubles bipolaires et tératogénicité*

Les propositions de la 1<sup>ère</sup> partie du questionnaire sont présentées dans les Figure 6 page 77, Figure 7 page 77, Figure 8 page 78 et Figure 9 page 78.

PARTIES DU QUESTIONNAIRE		% IM1		% d'abstention		
<b>PARTIE 2</b> - <b>Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme enceinte</b>	<b>Sous-partie 2.1</b>		95,24%		0,95%	8,89%
	<b>Sous-partie 2.2</b>	1 <sup>er</sup> groupe de propositions	91,67%	92,67%	0%	
		2 <sup>ème</sup> groupe de propositions	93,33%			
	<b>Sous-partie 2.3</b>	1 <sup>er</sup> groupe	81,90%	81,72%	13,55%	
		2 <sup>ème</sup> groupe	80,00%			
		3 <sup>ème</sup> groupe	74,44%			
		4 <sup>ème</sup> groupe	86%			
	5 <sup>ème</sup> groupe	84,44%				

*Tableau 28 : Résultats du 2<sup>ème</sup> tour de questionnaire selon le pourcentage de convergences - Partie 2 du questionnaire : Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme enceinte*

Les propositions de la 2<sup>ème</sup> partie du questionnaire sont présentées dans les Figure 10 page 79, Figure 11 page 79,

Figure 12 page 80, Figure 13 page 80, Figure 14 page 81, Figure 15 page 81, Figure 16 page 82 et Figure 17 page 82.

PARTIE DU QUESTIONNAIRE		% IM1		% d'abstention	
<b>PARTIE 3</b> - <b>Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en âge de procréer</b>	1 <sup>er</sup> groupe de propositions	96,67%	89,66%	4,14%	
	2 <sup>ème</sup> groupe de propositions	90,00%			
	3 <sup>ème</sup> groupe de propositions	90,00%			
	4 <sup>ème</sup> groupe de propositions	82,86%			

*Tableau 29 : Résultats du 2<sup>ème</sup> tour de questionnaire selon le pourcentage de convergences - Partie 3 du questionnaire : Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en âge de procréer*

Les propositions de la 3<sup>ème</sup> partie du questionnaire sont présentées dans les Figure 18 page 83, Figure 19 page 83, Figure 20 page 84 et Figure 21 page 84.

<b>PARTIES DU QUESTIONNAIRE</b>	<b>% IM1</b>	<b>% d'abstention</b>
<b>PARTIE 4 – Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en désir de grossesse</b>	85,19%	2,96%
<b>Contraception et valproate chez l'homme</b>	100%	6,67%

*Tableau 30 : Résultats du 2<sup>ème</sup> tour de questionnaire selon le pourcentage de convergences - Partie 4 du questionnaire : Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en désir de grossesse ainsi que le supplément sur la contraception et le valproate chez l'homme*

Les propositions de la 4<sup>ème</sup> partie du questionnaire sont présentées dans les Figure 22 page 85 et Figure 23 page 85.

#### b) **Résumé des résultats du 2<sup>ème</sup> tour de notes**

Au second tour, 187 notes divergent par rapport aux médianes obtenues. Ce qui représente un taux de convergence global de 88,46%, contrairement à celui du premier tour qui était de 86,30% avec 222 notes divergentes au total. Ce qui correspond à une augmentation d'environ 2,5% par rapport au premier tour.

Plus de 86% des propositions du questionnaire ont obtenu un taux de convergence supérieur ou égal à 80% (contre 81% au premier tour).

14 experts sur les 15 composant le panel ont envoyé leurs commentaires. Le nombre total de commentaires obtenus est de 140, soit une obtention de 63% des commentaires attendus sur les 222 notes divergentes à la fin du premier tour.

Le taux d'abstention global reste le même par rapport au premier tour c'est-à-dire de 5,55%, étant donné qu'il n'y a pas eu de relance mais uniquement des modifications de notes par certains experts.

On remarque donc une augmentation du taux de convergence global de 2,5% entre les deux tours, suite à la divulgation des notes personnelles divergentes.

Certaines propositions ont pu être retenues dès la fin du deuxième tour, il s'agit des propositions ayant déjà obtenu un taux de convergence supérieur ou égal à 90%.

### 3. Résultats du troisième tour

Les résultats obtenus à l'issu de ce troisième tour correspondent aux notes attribuées par les experts après une relance du questionnaire, comprenant pour chaque proposition, la médiane des notes obtenues à la fin du second tour, les commentaires des experts ainsi que leurs notes personnelles à la fin du deuxième tour.

Les parties du questionnaire ayant obtenu un taux de convergence supérieur ou égal à 90% ont été retirées du questionnaire dans cette relance, car on estime qu'elles ont déjà obtenu un consensus entre les experts. Il n'était pas nécessaire de réévaluer leurs notations.

#### a) Analyse selon les différentes parties

##### (1) 1ère partie : Médicaments utilisés dans les troubles bipolaires et tératogénicité

Dans cette partie, 5 propositions n'avaient pas obtenu de consensus entre les experts à la fin du deuxième tour.

#### (a) 1.1 Valproate et ses dérivés (valpromide et divalproate de sodium)

Cette première sous-partie comporte 7 propositions au total, dont 2 propositions qui n'avaient pas obtenu de consensus entre les experts à la fin du deuxième tour. Au 3<sup>ème</sup> tour de questionnaire, 6 propositions ont obtenu un accord médian de 5 et une proposition un accord médian de 4. On peut voir une convergence importante entre les notes des experts dans cette catégorie de propositions concernant le valproate et ses dérivés (Figure 24).

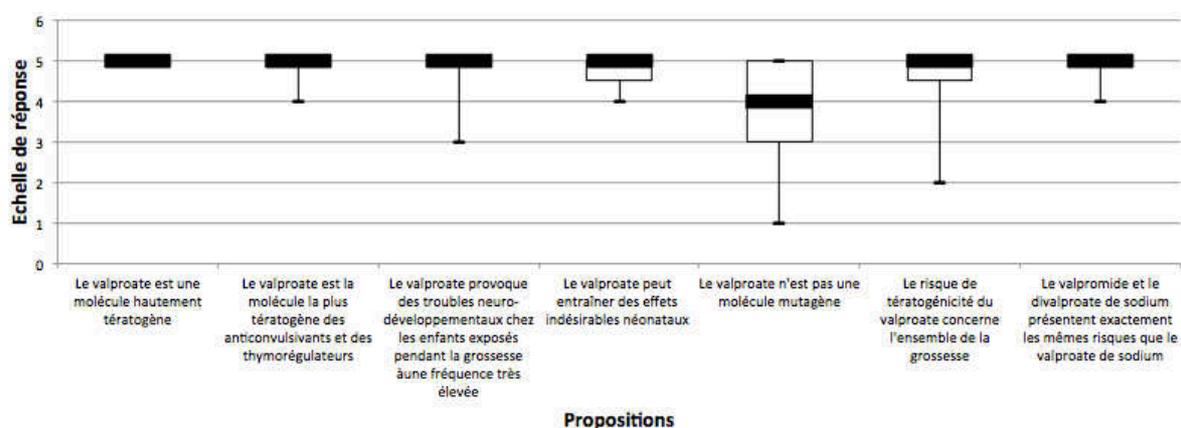


Figure 24 : Schéma représentant les résultats du 3<sup>ème</sup> tour concernant la tératogénicité du valproate et ses dérivés

## (b) 1.2 Autres médicaments psychotropes

Cette deuxième sous-partie comporte 13 propositions, dont 4 propositions n'ayant pas obtenu de consensus entre les experts à la fin du deuxième tour. Les 13 propositions ont été séparées en 3 groupes.

Le premier groupe comporte 4 propositions, dont 3 propositions ayant obtenu un accord médian de 5 et une proposition un accord médian de 4 (Figure 25).

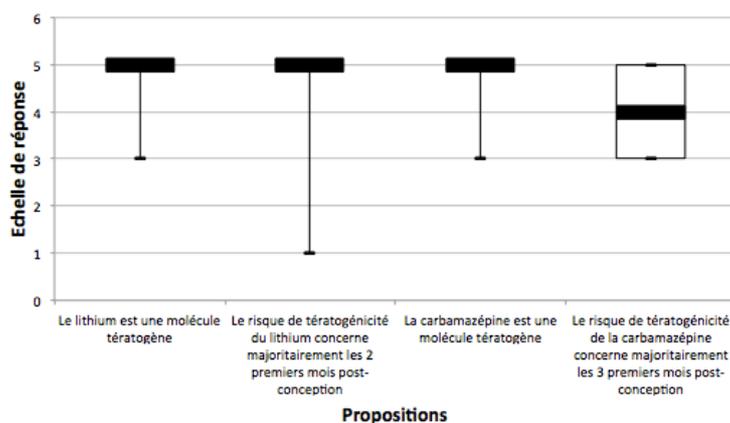


Figure 25 : Schéma représentant les résultats du 3<sup>ème</sup> tour concernant la tératogénicité des médicaments psychotropes en dehors du valproate et des ses dérivés – N°1

Le deuxième groupe comporte 7 propositions qui ont toutes obtenu un score médian de 4 (Figure 26).

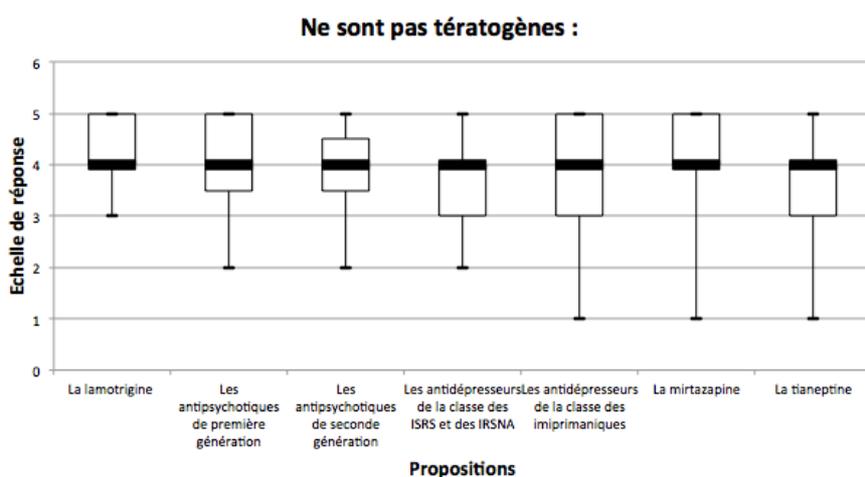


Figure 26 : Schéma représentant les résultats du 3<sup>ème</sup> tour concernant la tératogénicité des médicaments psychotropes en dehors du valproate et des ses dérivés – N°2

Le troisième groupe comporte les 2 dernières propositions de cette première partie du questionnaire. L'une des deux a un score médian de 5 et la deuxième un score médian de 4 (Figure 27).

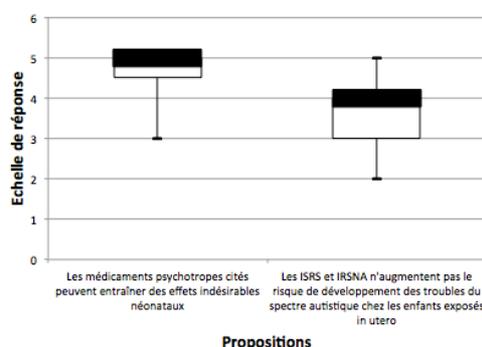


Figure 27 : Schéma représentant les résultats du 3<sup>ème</sup> tour concernant la tératogénéicité des médicaments psychotropes en dehors du valproate et de ses dérivés – N°3

(2) 2<sup>ème</sup> partie : Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme enceinte

(a) 2.1 Troubles bipolaires et grossesse

Cette première partie contient 7 propositions, dont 1 proposition n'ayant pas obtenu de consensus entre les experts à la fin du deuxième tour. Elles ont toutes obtenu un score médian de 5. On remarque une convergence importante dans cette catégorie de propositions (Figure 28).

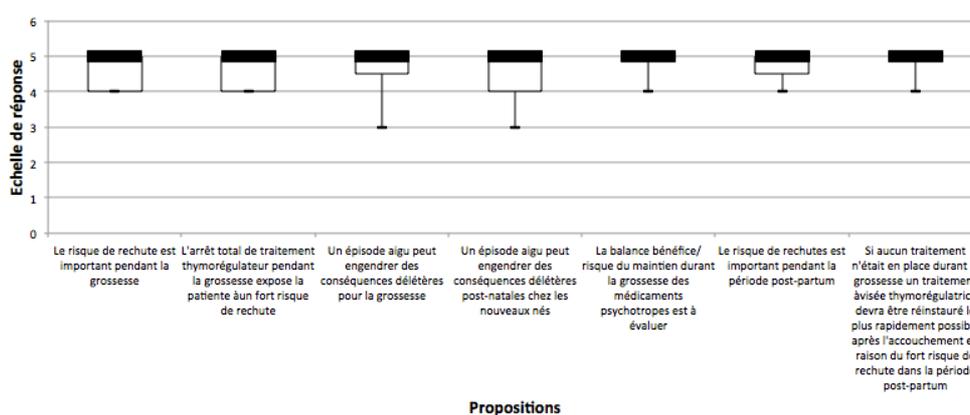


Figure 28 : Schéma représentant les résultats du 3<sup>ème</sup> tour concernant les troubles bipolaires et grossesse

## (b) 2.2 Valproate et ses dérivés dans les troubles bipolaires

Cette deuxième sous-partie comporte 10 propositions, dont 4 qui n'avaient pas obtenu de consensus entre les experts à la fin du deuxième tour. Les 10 propositions ont été séparées en 2 groupes. Le premier groupe comporte 4 propositions, dont 2 propositions avec un score médian de 5, une proposition avec un score médian de 4 et une proposition avec une médiane à 2 (Figure 29).

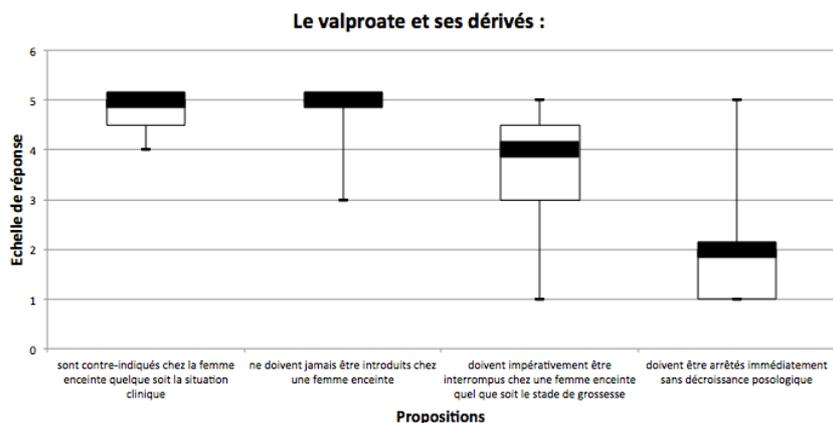


Figure 29 : Schéma représentant les résultats du 3<sup>ème</sup> tour concernant le valproate et ses dérivés dans les troubles bipolaires - N°1

Le deuxième contient 6 propositions qui ont toutes obtenu un score médian de 5. On remarque une convergence importante dans cette catégorie de propositions (Figure 30).

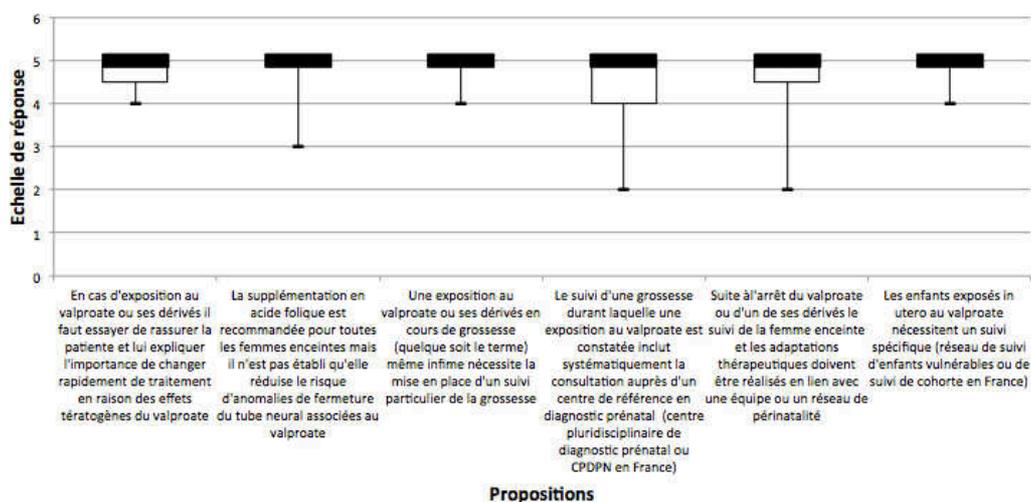


Figure 30 : Schéma représentant les résultats du 3<sup>ème</sup> tour concernant le valproate et ses dérivés dans les troubles bipolaires - N°2

### (c) 2.3 Alternatives pharmacologiques au valproate ou ses dérivés chez la femme enceinte dans les troubles bipolaires

Dans cette troisième sous-partie comportant au total 30 propositions, 24 propositions n'avaient pas obtenu de consensus entre les experts à la fin du deuxième tour. Pour une meilleure visibilité, elles ont été séparées en 5 groupes.

Le premier groupe comporte 6 propositions, dont 3 d'entre elles ayant obtenu un score médian de 5 au 3<sup>ème</sup> tour de questionnaire. 2 propositions ont obtenu un score médian de 4 et la dernière un score médian de 3 (Figure 31).

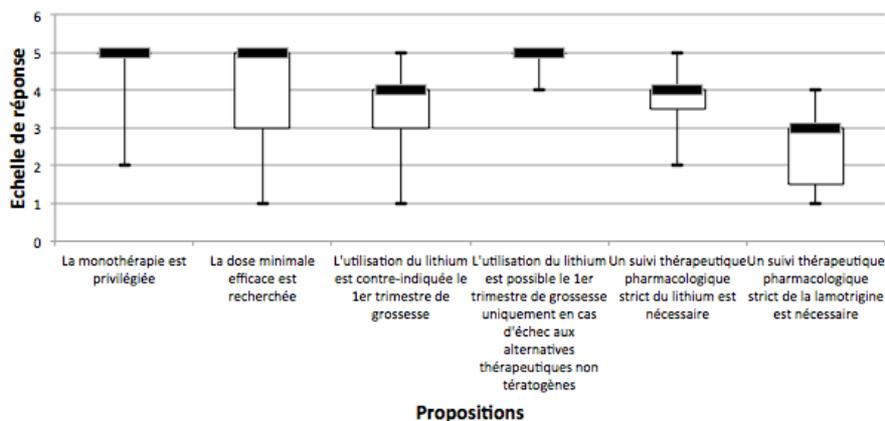


Figure 31 : Schéma représentant les résultats du 3<sup>ème</sup> tour concernant les alternatives pharmacologiques au valproate ou ses dérivés chez la femme enceinte dans les troubles bipolaires – N°1

Le deuxième groupe comporte 5 propositions. 3 d'entre elles ont obtenu un score médian de 3, l'une d'entre elles a obtenu un score médian de 5 et une autre proposition a un score médian de 2 (Figure 32).

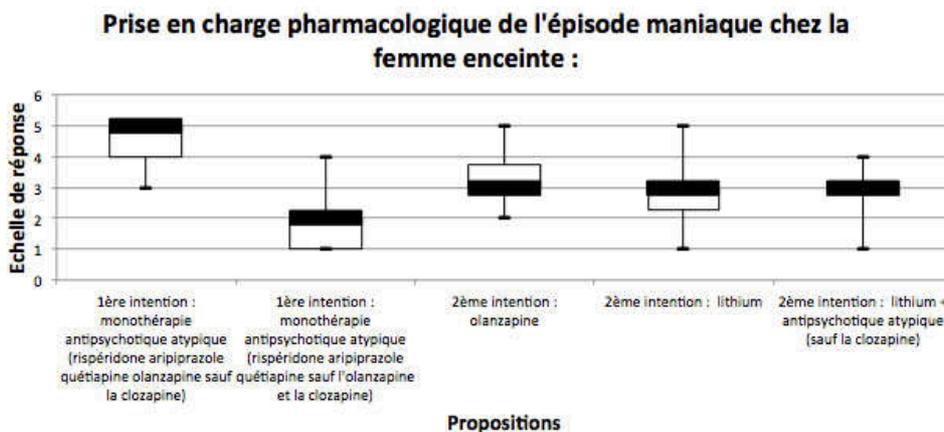
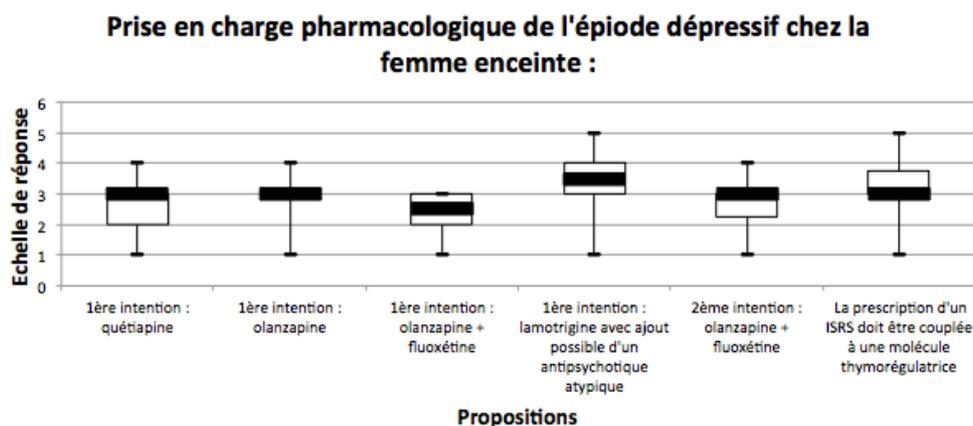


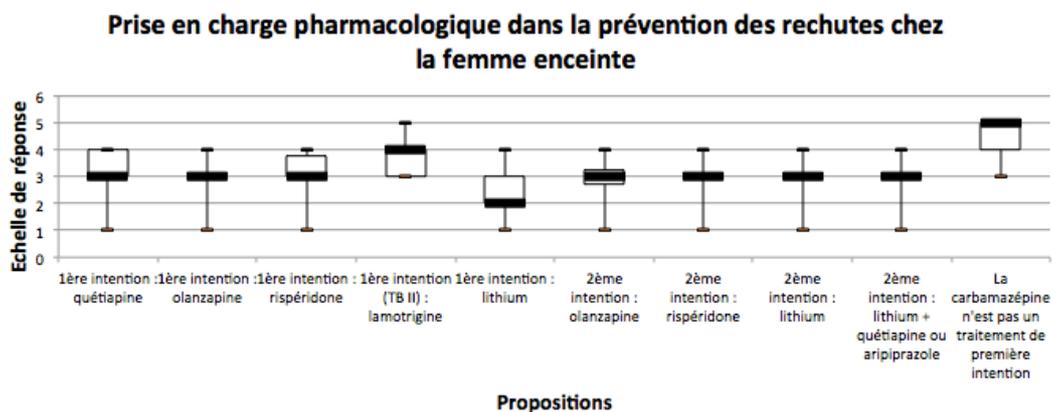
Figure 32 : Schéma représentant les résultats du 3<sup>ème</sup> tour concernant les alternatives pharmacologiques au valproate ou ses dérivés chez la femme enceinte dans les troubles bipolaires - Prise en charge pharmacologique de l'épisode maniaque chez la femme enceinte

Le troisième groupe comporte 6 propositions, dont 4 d'entre elles ayant obtenu un score médian de 3, une autre ayant obtenu un score médian de 3,5 et une proposition a obtenu un score médian de 2,5 (Figure 33).



*Figure 33 : Schéma représentant les résultats du 3<sup>ème</sup> tour concernant les alternatives pharmacologiques au valproate ou ses dérivés chez la femme enceinte dans les troubles bipolaires - Prise en charge pharmacologique de l'épisode dépressif chez la femme enceinte*

Le quatrième groupe comporte 10 propositions, dont 7 d'entre elles avec un score médian de 4 à la fin 3<sup>ème</sup> tour de questionnaire, 1 proposition avec un score médian de 4, 1 proposition avec un score médian de 2 et la dernière proposition avec un score de 5. On remarque une convergence assez importante dans cette catégorie de propositions (Figure 34).



*Figure 34 : Schéma représentant les résultats du 3<sup>ème</sup> tour concernant les alternatives pharmacologiques au valproate ou ses dérivés chez la femme enceinte dans les troubles bipolaires - Prise en charge pharmacologique dans la prévention des rechutes chez la femme enceinte*

Le cinquième, et dernier groupe de cette deuxième partie, comporte 3 propositions ayant toutes obtenu un score médian de 4 (Figure 35 page 99).

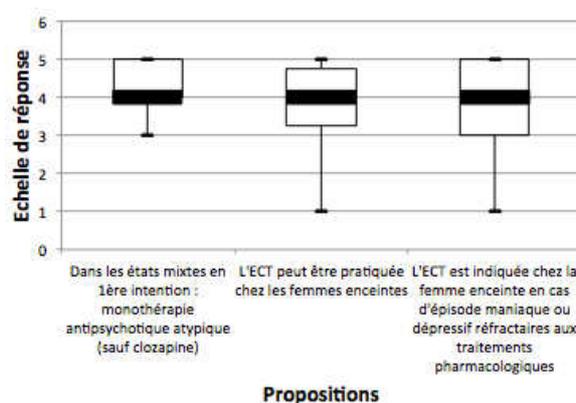


Figure 35 : Schéma représentant les résultats du 3<sup>ème</sup> tour concernant les alternatives pharmacologiques au valproate ou ses dérivés chez la femme enceinte dans les troubles bipolaires – N°2

### (3) 3<sup>ème</sup> partie : Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en âge de procréer

Dans cette troisième partie du questionnaire, portant sur la prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en âge de procréer, 13 propositions n'avaient pas obtenu de consensus entre les experts à la fin du deuxième tour de notes.

Au total, cette partie contient 29 propositions. Pour une meilleure visibilité, elle a été partagée en 4 groupes.

Le premier groupe de propositions en contient 6 ayant toutes obtenu un score médian de 5. Une convergence importante apparaît dans cette catégorie de propositions (Figure 36).

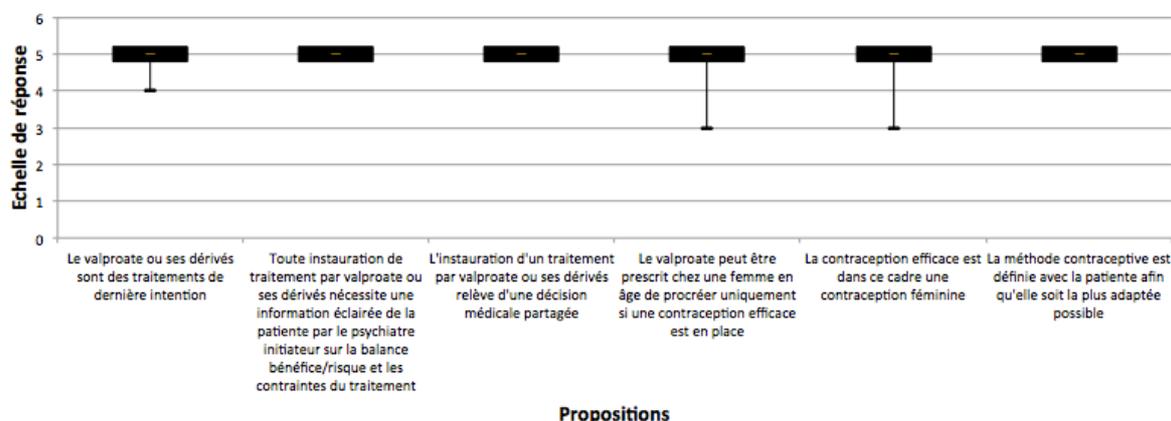


Figure 36 : Schéma représentant les résultats du 3<sup>ème</sup> tour concernant la prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en âge de procréer – N°1

Le deuxième groupe de propositions contient 8 propositions et porte sur les méthodes de contraceptions utilisables chez les femmes en âge de procréer souffrant d'un trouble bipolaire. Elles ont toutes obtenu un score médian de 5. Une convergence importante apparaît dans cette catégorie de propositions, hormis pour la troisième proposition qui montre une divergence entre les experts (Figure 37).

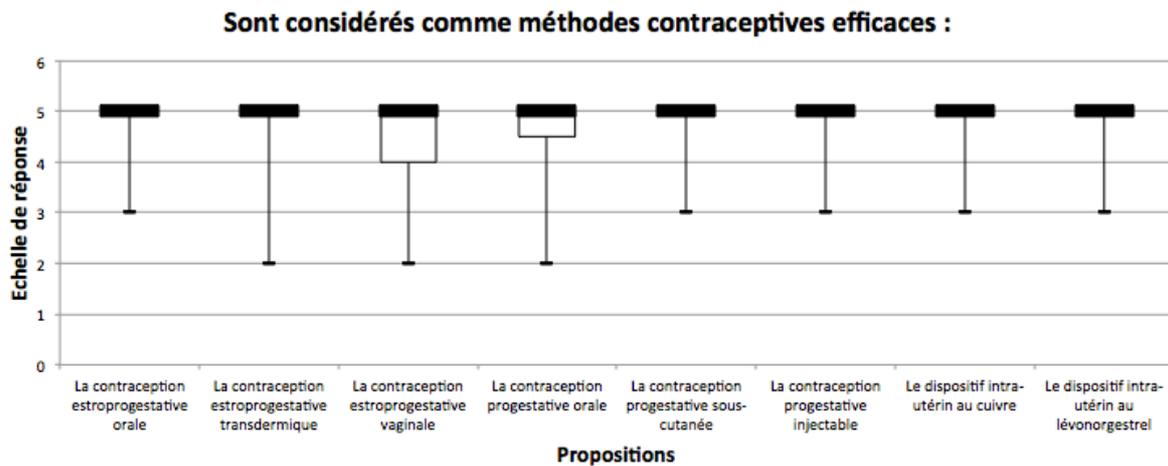


Figure 37 : Schéma représentant les résultats du 3<sup>ème</sup> tour concernant la contraception dans la prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en âge de procréer

Le troisième groupe de propositions en contient 8, dont 5 d'entre elles ayant obtenu un score médian de 5, 2 propositions ont obtenu un score médian de 4 et une proposition une médiane à 2 (Figure 38).

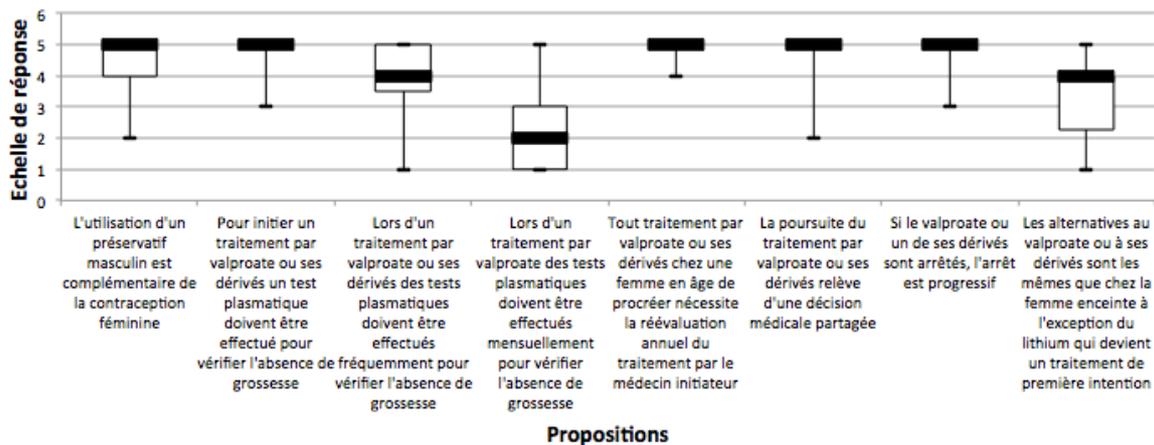


Figure 38 : Schéma représentant les résultats du 3<sup>ème</sup> tour concernant la prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en âge de procréer – N°2

Le quatrième groupe de propositions contient quant à lui 7 propositions dont 4 d'entre elles ayant obtenu un score médian de 5, 2 propositions avec un score médian de 4 et une proposition avec un score médian de 3 (Figure 39 page 101).

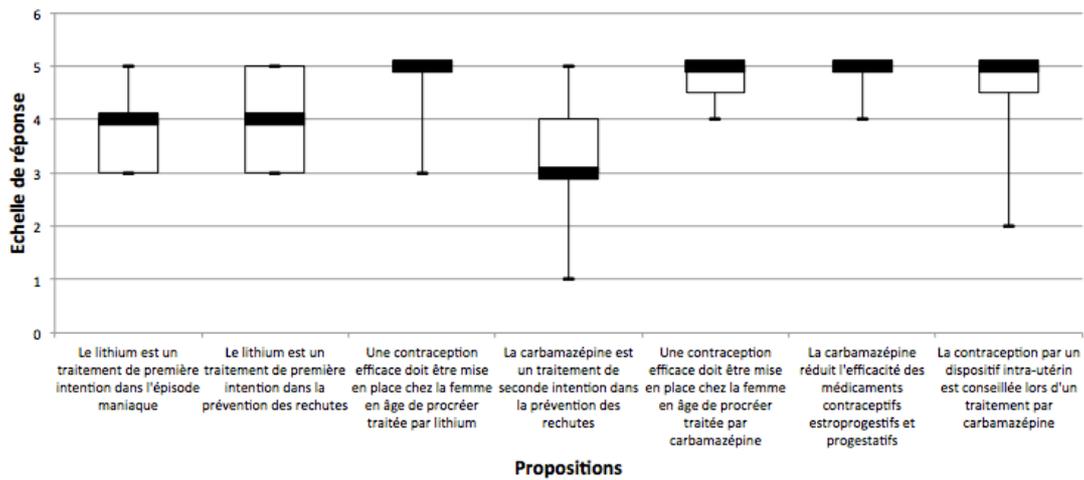


Figure 39 : Schéma représentant les résultats du 3<sup>ème</sup> tour concernant la prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en âge de procréer – N°3

#### (4) 4<sup>ème</sup> partie : Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en désir de grossesse

Dans cette quatrième partie du questionnaire portant sur la prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en désir de grossesse, 5 propositions n'avaient pas obtenu de consensus entre les experts à la fin du deuxième tour de notes.

Cette partie compte au total 9 propositions dont 3 d'entre elles ayant obtenu un score médian de 5, 3 propositions avec un score médian de 4, 2 propositions avec un score médian de 2 et une proposition avec un score médian de 3 (Figure 40).

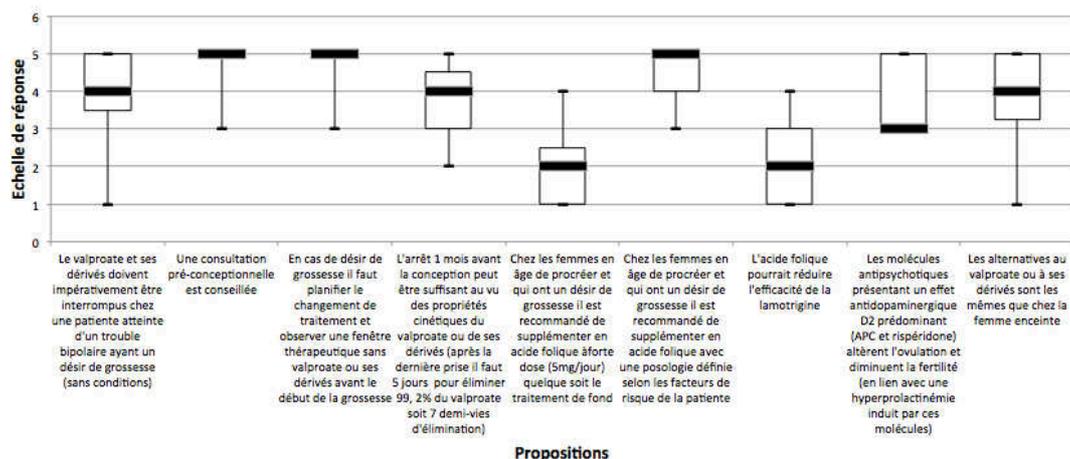


Figure 40 : Schéma représentant les résultats du 3<sup>ème</sup> tour concernant la prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en désir de grossesse

(5) *5<sup>ème</sup> partie : Conception et valproate chez l'homme*

Cette cinquième partie du questionnaire, qui porte sur la question de la conception et du valproate chez l'homme, comporte 2 propositions. Elles ont toutes les deux obtenus un consensus entre les experts dès le premier tour de questionnaire avec un score médian de 5. Les notes n'ont donc pas changé et le graphique est resté le même qu'au premier tour de questionnaire (Figure 41).

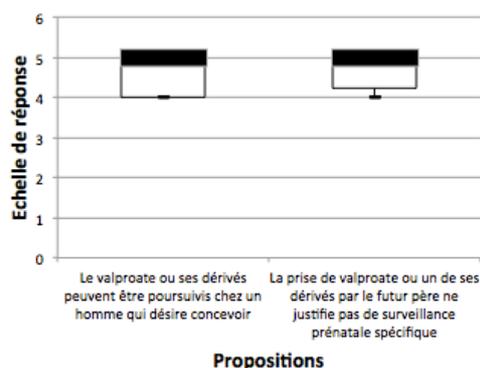


Figure 41 : Schéma représentant les résultats du 3<sup>ème</sup> tour concernant la conception et le valproate chez l'homme

b) **Analyse selon la médiane et le taux de convergence**

Pour pouvoir comparer les résultats de ce troisième tour avec ceux des deux premiers tours, cette analyse a été réalisée à partir des résultats globaux obtenus, c'est-à-dire que toutes les propositions du premier questionnaire ont été prises en compte (y compris celles déjà validées par les experts). Ces résultats sont donc basés sur les réponses aux 108 propositions de départ.

(1) *Nombre de propositions classées en fonction de leur degré de convergence à la fin du 3<sup>ème</sup> tour de notes*

Les taux de convergences obtenus pour chaque proposition, classés en fonction de leur degré de convergence sont résumés dans le Tableau 31 page 103 :

Degré de convergence des propositions	Nombre de propositions concernées	% par rapport au nombre total de propositions du questionnaire de départ (n = 108)
%IM1 = 100%	31 propositions	28,70%
90% ≤ %IM1 < 100%	44 propositions	40,74%
80% ≤ %IM1 < 90%	28 propositions	25,93%
70% ≤ %IM1 < 80%	3 propositions	2,78%
60% ≤ %IM1 < 70%	1 proposition	0,93%
50% ≤ %IM1 < 60%	1 proposition	0,93%
40% ≤ %IM1 < 50%	Aucune proposition	0%

*Tableau 31 : Résultats finaux obtenus à la fin du 3<sup>ème</sup> tour de questionnaire selon le pourcentage de convergences pour chacune des propositions, classées selon le degré de convergence obtenu*

(2) *Taux de convergences obtenus et abstention dans les différentes parties du questionnaire à la fin du 3<sup>ème</sup> tour de notes (Tableau 32 page 103, Tableau 33 page 104, Tableau 34 page 104 et Tableau 35 page 105)*

PARTIES DU QUESTIONNAIRE		% IM1		% d'abstention		
<b>PARTIE 1</b> - <b>Médicaments utilisés dans les troubles bipolaires et tératogénicité</b>	<b>Sous-partie 1.1</b>		97,14%		0%	0,67%
	<b>Sous-partie 1.2</b>	1 <sup>er</sup> groupe de propositions	93,33%	93,33%		
		2 <sup>ème</sup> groupe de propositions	93,33%			
		3 <sup>ème</sup> groupe de propositions	93,33%			
				1,03%		

*Tableau 32 : Résultats finaux obtenus à la fin du 3<sup>ème</sup> tour de questionnaire selon le pourcentage de convergences - Partie 1 du questionnaire : Médicaments utilisés dans les troubles bipolaires et tératogénicité*

Les propositions de la première partie du questionnaire sont présentées dans les Figure 24 page 93, Figure 25 page 94, Figure 26 page 94 et Figure 27 page 95.

PARTIES DU QUESTIONNAIRE		% IM1		% d'abstention	
<b>PARTIE 2</b> - <b>Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme enceinte</b>	<b>Sous-partie 2.1</b>		97,14%		0,95%
	<b>Sous-partie 2.2</b>	1 <sup>er</sup> groupe de propositions	93,33%	94%	0%
		2 <sup>ème</sup> groupe de propositions	94,44%		
	<b>Sous-partie 2.3</b>	1 <sup>er</sup> groupe	83,81%	88,17%	7,74%
		2 <sup>ème</sup> groupe	89,33%		
		3 <sup>ème</sup> groupe	84,44%		
		4 <sup>ème</sup> groupe	92,00%		
5 <sup>ème</sup> groupe		91,11%			
				5,14%	

*Tableau 33 : Résultats finaux obtenus à la fin du 3<sup>ème</sup> tour de questionnaire selon le pourcentage de convergences - Partie 2 du questionnaire : Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme enceinte*

Les propositions de la deuxième partie du questionnaire sont présentées dans les Figure 28 page 95, Figure 29 page 96, Figure 30 page 96, Figure 31 page 97, Figure 32 page 97, Figure 33 page 98, Figure 34 page 98 et Figure 35 page 99.

PARTIE DU QUESTIONNAIRE		% IM1		% d'abstention	
<b>PARTIE 3</b> - <b>Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en âge de procréer</b>	1 <sup>er</sup> groupe de propositions		97,78%	92,87%	2,53%
	2 <sup>ème</sup> groupe de propositions		90,00%		
	3 <sup>ème</sup> groupe de propositions		90,00%		
	4 <sup>ème</sup> groupe de propositions		95,24%		

*Tableau 34 : Résultats finaux obtenus à la fin du 3<sup>ème</sup> tour de questionnaire selon le pourcentage de convergences - Partie 3 du questionnaire : Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en âge de procréer*

Les propositions de la troisième partie du questionnaire sont présentées dans les Figure 36 page 99, Figure 37 page 100, Figure 38 page 100 et Figure 39 page 101.

<b>PARTIES DU QUESTIONNAIRE</b>	<b>% IM1</b>	<b>% d'abstention</b>
<b>PARTIE 4 – Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en désir de grossesse</b>	88,15%	0,74%
<b>Conception et valproate chez l'homme</b>	100%	6,67%

*Tableau 35 : Résultats finaux obtenus à la fin du 3<sup>ème</sup> tour de questionnaire selon le pourcentage de convergences - Partie 4 du questionnaire : Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en désir de grossesse ainsi que le supplément sur la contraception et le valproate chez l'homme*

Les propositions de la quatrième partie du questionnaire concernant la prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en désir de grossesse sont présentées dans la Figure 40 page 101. Et enfin, concernant la conception et le valproate chez l'homme, la Figure 41 page 102 expose les différentes propositions.

### c) **Résumé des résultats du 3<sup>ème</sup> tour**

A la fin du 3<sup>ème</sup> tour, le nombre de notes divergentes est de 130 alors qu'il était de 187 au second tour et de 222 au premier tour de questionnaire.

A noter qu'un seul des quinze experts du panel n'a pas renvoyé le questionnaire à la fin de ce troisième tour après plusieurs relances.

Les résultats du 3<sup>ème</sup> tour montrent un taux de convergence global de 91,98%. Celui du deuxième tour était de 88,46% et celui du premier tour était de 86,30%. Soit une augmentation de 6,51% du taux de convergence entre le premier et le troisième tour, grâce à la méthode DELPHI.

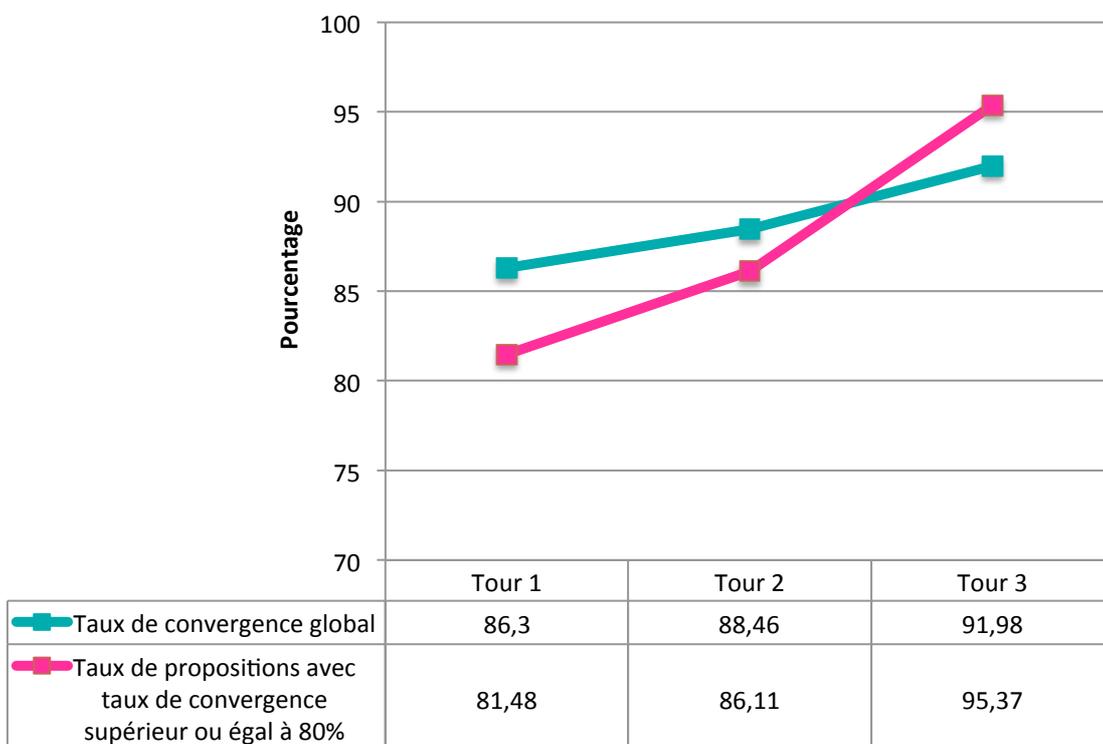
Plus de 95% des propositions du questionnaire ont obtenu un taux de convergence supérieur ou égal à 80%, alors qu'il était d'environ 86% au deuxième tour et de 81,5% au premier tour.

Le taux d'abstention global à la fin de l'étude est d'environ 3,27% alors qu'il était de 5,55% aux premier et deuxième tours de questionnaires (sur 1620 réponses attendues dans le questionnaire). Soit une diminution de 41,08% du taux d'abstention entre le début et la fin de l'étude.

De plus, 11 experts sur les 14 ayant répondu au 3<sup>ème</sup> tour ont inscrit des commentaires sur leur questionnaire individuel avec un nombre de 120 commentaires au total.

d) Synthèse et évolution des résultats entre les trois tours de questionnaires

**Evolution du taux de convergence global et du taux de propositions ayant un taux de convergence supérieur ou égal à 80% entre les trois tours de questionnaire**



*Figure 42 : Evolution du taux de convergence global et du taux de propositions ayant un taux de convergence supérieur ou égal à 80% entre les trois tours de questionnaire*

On voit ici l'augmentation du taux de convergence global au fur et à mesure des tours de questionnaires, tout comme le taux de propositions ayant des taux de convergence supérieur ou égal à 80%. Ces taux augmentent au fil des tours de questionnaires. Cela montre donc que plus on réalise de tours de questionnaire et plus on tend vers une convergence importante entre les experts (Figure 42).

### Evolution du taux d'abstention global entre les trois tours de questionnaire

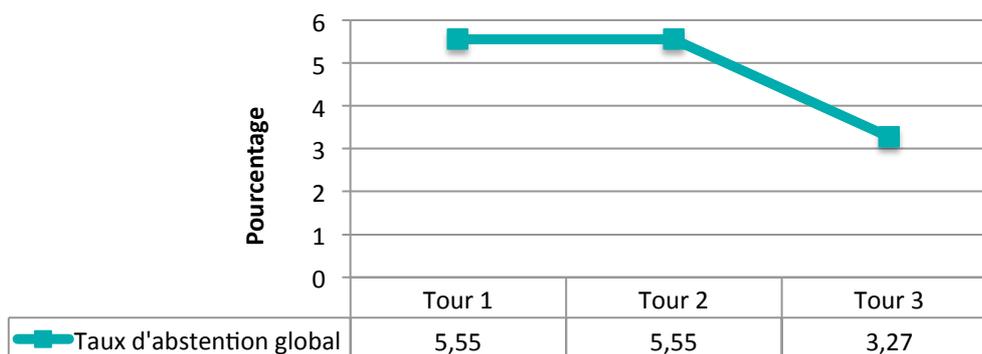


Figure 43 : Evolution du taux d'abstention global entre les trois tours de questionnaire

On remarque que le taux d'abstention reste le même entre le premier et le deuxième tour. Ce qui est normal car le second tour de notes était une réévaluation des notes divergentes avec ajouts de commentaires. Les propositions sans réponses n'ont donc pas été modifiées au deuxième tour et le taux d'abstention est donc resté le même. C'est au troisième tour, où cette fois il s'agissait vraiment d'une relance de questionnaire, que les experts ont pu ajouter des notes là où ils s'étaient abstenus au premier tour. On voit que ce taux a d'ailleurs diminué entre le premier et le troisième tour, en passant de 5,55% à 3,27% d'abstention globale sur l'ensemble du questionnaire (Figure 43).

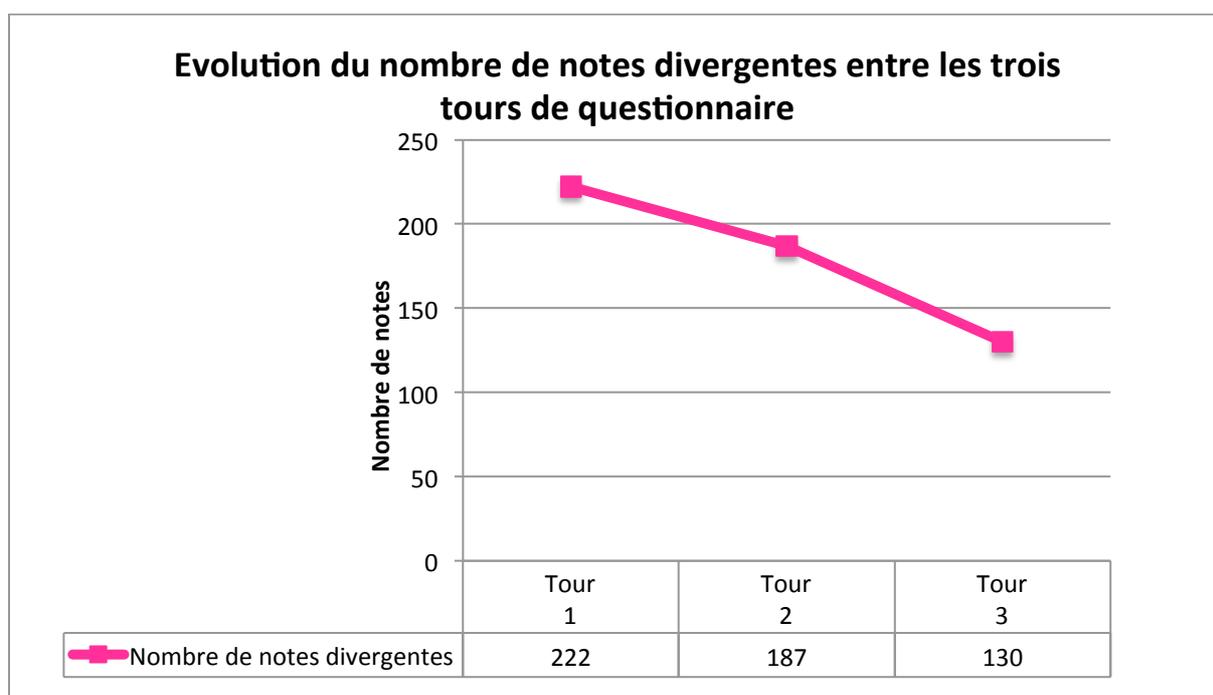


Figure 44 : Evolution du nombre de notes divergentes entre les trois tours de questionnaire

On peut voir que le nombre de notes divergentes, c'est-à-dire celles ayant une médiane en dehors de l'intervalle [Médiane -1 ; Médiane +1], a diminué au fil des tours de questionnaires. A la vue des commentaires des autres experts, ceux-ci ont réévalué leur notes, ce qui a entraîné une diminution du nombre total de divergences (Figure 44 page 107).

A la suite de l'analyse des résultats, l'élaboration de la liste définitive des propositions retenues par le panel d'experts, c'est-à-dire celles qui ont obtenu un consensus général, a pu être établi.

### **E. Listes des propositions retenues et non retenues par les experts**

Nous avons convenu de retenir les propositions ayant obtenu un taux de convergence supérieur ou égal à 85% ( $\%IM1 \geq 85\%$ ) à la fin du troisième tour.

Les propositions retenues ont obtenu des notes plus ou moins bonnes :

- Mauvaises notes (médiane allant de 1 à 2,5) : les experts ne sont pas d'accord avec la proposition ;
- Notes moyennes (médiane de 3) : les experts ne sont ni pour ni contre la proposition ;
- Bonnes notes (médiane de 4 ou 5) : les experts sont d'accord avec la proposition.

La liste des propositions retenues a donc été divisée en 3 parties, un tableau contenant les propositions ayant obtenu une bonne note par le panel d'experts (Tableau 36 pages 109 à 113), un deuxième tableau contenant celles ayant une note moyenne (Tableau 37 page 114) et un troisième tableau contenant celles ayant de mauvaises notes (Tableau 38 page 115). Toutes ces propositions ont obtenu un consensus global entre les experts du panel.

Au total, 97 propositions sur les 108 composant le questionnaire ont été retenues par les experts soit 89,8% des propositions du questionnaire.

Parmi ces 97 propositions, 78 d'entre elles ont obtenu une bonne note par le panel d'experts (médiane entre 4 et 5), c'est-à-dire que les experts sont d'accord avec ces propositions. 12 propositions ont obtenu une note moyenne (médiane de 3), c'est-à-dire que le panel d'experts n'est ni pour ni contre ces propositions. Et enfin 7 propositions ont obtenu une mauvaise note (médiane entre 1 et 2,5), c'est-à-dire que le panel d'expert n'est pas d'accord avec ces propositions.

Sur la totalité des propositions retenues il y en a donc 80,4% avec de bonnes notes, 12,4% avec des notes moyennes et 7,2% avec de mauvaises notes.

La liste des propositions qui n'ont pas obtenu de consensus entre les experts a également été élaborée et présentée dans le Tableau 39 page 116.

Pour rappel, l'échelle de notation s'étendait de : 1 « Pas du tout d'accord » à 5 « Tout à fait d'accord ».

## 1. Liste des propositions retenues par le consensus entre les experts (Tableau 36 pages 109 à 113, Tableau 37 page 114 et Tableau 38 page 115)

### a) Liste des propositions retenues avec bonnes notes (Tableau 36 pages 109 à 113)

PROPOSITIONS RETENUES AVEC BONNES NOTES	MÉDIANES DES NOTES OBTENUES
<b>1<sup>ÈRE</sup> PARTIE : MÉDICAMENTS UTILISÉS DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES ET TÉRATOGENICITÉ</b>	
Le valproate est une molécule hautement tératogène.	5
Le valproate est la molécule la plus tératogène des anticonvulsivants et des thymorégulateurs.	5
Le valproate provoque des troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés pendant la grossesse à une fréquence très élevée.	5
Le valproate peut entraîner des effets indésirables néonataux.	5
Le valproate n'est pas une molécule mutagène.	4
Le risque de tératogénicité du valproate concerne l'ensemble de la grossesse.	5
Le valpromide et le divalproate de sodium présentent exactement les mêmes risques que le valproate de sodium.	5
Le lithium est une molécule tératogène.	5
Le risque de tératogénicité du lithium concerne majoritairement les 2 premiers mois post-conception.	5

La carbamazépine est une molécule tératogène.	5
Le risque de tératogénicité de la carbamazépine concerne majoritairement les 3 premiers mois post-conception.	4
La lamotrigine n'est pas tératogène.	4
Les antipsychotiques de première génération ne sont pas tératogènes.	4
Les antipsychotiques de seconde génération ne sont pas tératogènes.	4
Les antidépresseurs de la classe des ISRS et des IRSNA ne sont pas tératogènes.	4
Les antidépresseurs de la classe des imiprimaniques ne sont pas tératogènes.	4
La mirtazapine n'est pas tératogène.	4
La tianeptine n'est pas tératogène.	4
Les médicaments psychotropes cités peuvent entraîner des effets indésirables néonataux.	5
Les ISRS et IRSNA n'augmentent pas le risque de développement des troubles du spectre autistique chez les enfants exposés <i>in utero</i> .	4
<b>2<sup>ÈME</sup> PARTIE : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME ENCEINTE</b>	
Le risque de rechute est important pendant la grossesse.	5
L'arrêt total de traitement thymorégulateur pendant la grossesse expose la patiente à un fort risque de rechute.	5
Un épisode aigu peut engendrer des conséquences délétères pour la grossesse.	5
Un épisode aigu peut engendrer des conséquences délétères post-natales chez les nouveaux nés.	5
La balance bénéfice/risque du maintien durant la grossesse des médicaments psychotropes est à évaluer.	5
Le risque de rechutes est important pendant la période post-partum.	5
Si aucun traitement n'était en place durant la grossesse un traitement à visée thymorégulatrice devra être réinstauré le plus rapidement possible après l'accouchement en raison du fort risque de rechute dans la période post-partum	5
Le valproate et ses dérivés sont contre-indiqués chez la femme enceinte	5

quelque soit la situation clinique.	
Le valproate et ses dérivés ne doivent jamais être introduits chez une femme enceinte.	5
Le valproate et ses dérivés doivent impérativement être interrompus chez une femme enceinte quel que soit le stade de grossesse.	4
En cas d'exposition au valproate ou ses dérivés il faut essayer de rassurer la patiente et lui expliquer l'importance de changer rapidement de traitement en raison des effets tératogènes du valproate.	5
La supplémentation en acide folique est recommandée pour toutes les femmes enceintes mais il n'est pas établi qu'elle réduise le risque d'anomalies de fermeture du tube neural associées au valproate.	5
Une exposition au valproate ou ses dérivés en cours de grossesse (quelque soit le terme) même infime nécessite la mise en place d'un suivi particulier de la grossesse.	5
Suite à l'arrêt du valproate ou d'un de ses dérivés le suivi de la femme enceinte et les adaptations thérapeutiques doivent être réalisés en lien avec une équipe ou un réseau de périnatalité.	5
Les enfants exposés <i>in utero</i> au valproate nécessitent un suivi spécifique (réseau de suivi d'enfants vulnérables ou de suivi de cohorte en France) .	5
La monothérapie est privilégiée.	5
La dose minimale efficace est recherchée.	5
Un suivi thérapeutique pharmacologique strict du lithium est nécessaire.	5
Un suivi thérapeutique pharmacologique strict de la lamotrigine est nécessaire.	4
Dans la prise en charge pharmacologique de l'épisode maniaque chez la femme enceinte, utilisation en 1 <sup>ère</sup> intention d'une monothérapie avec un antipsychotique atypique (rispéridone, aripiprazole, quéliapine, olanzapine sauf la clozapine).	5
Dans la prise en charge pharmacologique dans la prévention des rechutes chez la femme enceinte, utilisation en 1 <sup>ère</sup> intention dans le TB de type II de la lamotrigine.	4
Dans la prise en charge pharmacologique dans la prévention des rechutes chez la femme enceinte, la carbamazépine n'est pas un traitement de première intention.	5
Dans les états mixtes en 1 <sup>ère</sup> intention, utilisation en monothérapie d'un antipsychotique atypique (sauf clozapine).	4

L'ECT peut être pratiquée chez les femmes enceintes.	4	
L'ECT est indiquée chez la femme enceinte en cas d'épisode maniaque ou dépressif réfractaires aux traitements pharmacologiques.	4	
<b>3<sup>ÈME</sup> PARTIE : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER</b>		
Le valproate ou ses dérivés sont des traitements de dernière intention.	5	
Toute instauration de traitement par valproate ou ses dérivés nécessite une information éclairée de la patiente par le psychiatre initiateur sur la balance bénéfique/risque et les contraintes du traitement.	5	
L'instauration d'un traitement par valproate ou ses dérivés relève d'une décision médicale partagée.	5	
Le valproate peut être prescrit chez une femme en âge de procréer uniquement si une contraception efficace est en place.	5	
La contraception efficace est dans ce cadre une contraception féminine.	5	
La méthode contraceptive est définie avec la patiente afin qu'elle soit la plus adaptée possible.	5	
Sont considérés comme méthodes contraceptives efficaces :	La contraception estroprogestative orale	5
	La contraception estroprogestative transdermique	5
	La contraception progestative orale	5
	La contraception progestative sous-cutanée	5
	La contraception progestative injectable	5
	Le dispositif intra-utérin au cuivre	5
	Le dispositif intra-utérin au lévonorgestrel	5
L'utilisation d'un préservatif masculin est complémentaire de la contraception féminine.	5	
Pour initier un traitement par valproate ou ses dérivés un test plasmatique doit être effectué pour vérifier l'absence de grossesse.	5	
Lors d'un traitement par valproate ou ses dérivés des tests plasmatiques doivent être effectués fréquemment pour vérifier l'absence de grossesse.	4	
Tout traitement par valproate ou ses dérivés chez une femme en âge de procréer nécessite la réévaluation annuelle du traitement par le médecin initiateur.	5	
La poursuite du traitement par valproate ou ses dérivés relève d'une décision médicale partagée.	5	
Si le valproate ou un de ses dérivés sont arrêtés, l'arrêt est progressif.	5	
Le lithium est un traitement de première intention dans l'épisode maniaque.	4	

Le lithium est un traitement de première intention dans la prévention des rechutes.	4
Une contraception efficace doit être mise en place chez la femme en âge de procréer traitée par lithium.	5
Une contraception efficace doit être mise en place chez la femme en âge de procréer traitée par carbamazépine.	5
La carbamazépine réduit l'efficacité des médicaments contraceptifs estroprogestifs et progestatifs.	5
La contraception par un dispositif intra-utérin est conseillée lors d'un traitement par carbamazépine.	5
<b>4<sup>ÈME</sup> PARTIE : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME EN DÉSIR DE GROSSESSE</b>	
Le valproate et ses dérivés doivent impérativement être interrompus chez une patiente atteinte d'un trouble bipolaire ayant un désir de grossesse (sans conditions).	4
Une consultation pré-conceptionnelle est conseillée.	5
En cas de désir de grossesse il faut planifier le changement de traitement et observer une fenêtre thérapeutique sans valproate ou ses dérivés avant le début de la grossesse.	5
L'arrêt 1 mois avant la conception peut être suffisant au vu des propriétés cinétiques du valproate ou de ses dérivés (après la dernière prise il faut 5 jours pour éliminer 99,2% du valproate soit 7 demi-vies d'élimination).	4
Chez les femmes en âge de procréer et qui ont un désir de grossesse il est recommandé de compléter en acide folique avec une posologie définie selon les facteurs de risque de la patiente.	5
Les alternatives au valproate ou à ses dérivés sont les mêmes que chez la femme enceinte.	4
<b>CONCEPTION ET VALPROATE CHEZ L'HOMME</b>	
Le valproate ou ses dérivés peuvent être poursuivis chez un homme qui désire concevoir.	5
La prise de valproate ou un de ses dérivés par le futur père ne justifie pas de surveillance prénatale spécifique.	5

*Tableau 36 : Liste définitive des propositions ayant obtenu un consensus entre les experts avec de bonnes notes*

b) Liste des propositions retenues avec des notes moyennes (Tableau 37)

PROPOSITIONS RETENUES AVEC NOTES MOYENNES		MÉDIANES DES NOTES OBTENUES
<b>2<sup>ÈME</sup> PARTIE : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME ENCEINTE</b>		
Dans la prise en charge pharmacologique de l'épisode maniaque chez la femme enceinte, utilisation en 2 <sup>ème</sup> intention :	De l'olanzapine	3
	Du lithium + un antipsychotique atypique (sauf la clozapine)	3
Dans la prise en charge pharmacologique de l'épisode dépressif chez la femme enceinte, utilisation de l'olanzapine en 1 <sup>ème</sup> intention.		3
Dans la prise en charge pharmacologique de l'épisode dépressif chez la femme enceinte, utilisation en 2 <sup>ème</sup> intention de l'olanzapine associée à de la fluoxétine.		3
Dans la prise en charge pharmacologique dans la prévention des rechutes chez la femme enceinte, utilisation en 1 <sup>ère</sup> intention de :	Quétiapine	3
	Olanzapine	3
	Risperidone	3
Dans la prise en charge pharmacologique dans la prévention des rechutes chez la femme enceinte, utilisation en 2 <sup>ème</sup> intention de :	Olanzapine	3
	Risperidone	3
	Lithium	3
	Lithium + quétiapine ou aripiprazole	3
La carbamazépine est un traitement de seconde intention dans la prévention des rechutes.		3

*Tableau 37 : Liste définitive des propositions ayant obtenu un consensus entre les experts avec des notes moyennes*

c) **Liste des propositions retenues avec de mauvaises notes**  
(Tableau 38)

<b>PROPOSITIONS RETENUES AVEC MAUVAISES NOTES</b>	<b>MÉDIANES DES NOTES OBTENUES</b>
<b>2<sup>ÈME</sup> PARTIE : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME ENCEINTE</b>	
Le valproate et ses dérivés doivent être arrêtés immédiatement sans décroissance posologique.	2
Dans la prise en charge pharmacologique de l'épisode maniaque chez la femme enceinte, utilisation en 1 <sup>ère</sup> intention d'une monothérapie avec un antipsychotique atypique (rispéridone aripiprazole quétiapine sauf l'olanzapine et la clozapine).	2
Dans la prise en charge pharmacologique de l'épisode dépressif chez la femme enceinte, utilisation en 1 <sup>ème</sup> intention de l'olanzapine associée à de la fluoxétine.	2,5
Dans la prise en charge pharmacologique dans la prévention des rechutes chez la femme enceinte, utilisation du lithium en 1 <sup>ère</sup> intention.	2
<b>3<sup>ÈME</sup> PARTIE : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER</b>	
Lors d'un traitement par valproate des tests plasmatiques doivent être effectués mensuellement pour vérifier l'absence de grossesse.	2
<b>4<sup>ÈME</sup> PARTIE : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME EN DÉSIR DE GROSSESSE</b>	
Chez les femmes en âge de procréer et qui ont un désir de grossesse il est recommandé de supplémenter en acide folique à forte dose (5mg/jour) quelque soit le traitement de fond.	2
L'acide folique pourrait réduire l'efficacité de la lamotrigine.	2

*Tableau 38 : Liste définitive des propositions ayant obtenu un consensus entre les experts avec de mauvaises notes*

## 2. Liste des propositions non retenues par les experts

<b>PROPOSITIONS NON RETENUES PAR LES EXPERTS</b>
<b>2<sup>ÈME</sup> PARTIE : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME ENCEINTE</b>
Le suivi d'une grossesse durant laquelle une exposition au valproate est constatée inclut systématiquement la consultation auprès d'un centre de référence en diagnostic prénatal (centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal ou CPDPN en France).
L'utilisation du lithium est contre-indiquée le 1er trimestre de grossesse.
L'utilisation du lithium est possible le 1er trimestre de grossesse uniquement en cas d'échec aux alternatives thérapeutiques non tératogènes.
L'acide folique pourrait réduire l'efficacité de la lamotrigine.
Utilisation du lithium en 2 <sup>ème</sup> intention dans la prise en charge pharmacologique de l'épisode maniaque chez la femme enceinte.
Utilisation de la quétiapine en 1 <sup>ère</sup> intention dans la prise en charge pharmacologique de l'épisode dépressif chez la femme enceinte.
Utilisation en 1 <sup>ère</sup> intention de la lamotrigine avec ajout possible d'un antipsychotique atypique dans la prise en charge pharmacologique de l'épisode dépressif chez la femme enceinte.
La prescription d'un ISRS doit être couplée à une molécule thymorégulatrice dans la prise en charge pharmacologique de l'épisode dépressif chez la femme enceinte.
<b>3<sup>ÈME</sup> PARTIE : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER</b>
La contraception estroprogestative vaginale est considérée comme une méthode contraceptive efficace.
Les alternatives au valproate ou à ses dérivés sont les mêmes que chez la femme enceinte à l'exception du lithium qui devient un traitement de première intention.
<b>4<sup>ÈME</sup> PARTIE : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME EN DÉSIR DE GROSSESSE</b>
Les molécules antipsychotiques présentant un effet antidopaminergique D2 prédominant (APC et rispéridone) altèrent l'ovulation et diminuent la fertilité (en lien avec une hyperprolactinémie induit par ces molécules).

Tableau 39 : Liste définitive des propositions n'ayant pas obtenu de consensus entre les experts

## CONCLUSION

Grâce à la méthode DELPHI, les propositions du questionnaire avaient, dès le premier tour, des taux de convergence importants et ces taux n'ont fait qu'augmenter au fur et à mesure des séries de questionnaire, lorsque les experts ont pu comparer leurs avis avec ceux du panel. En effet 97 propositions sur les 108 propositions du questionnaire ont obtenu un consensus entre les experts après trois tours de notes. La méthode DELPHI permet donc d'arriver à consensus entre experts de manière anonyme pour éviter les potentielles influences, causées par les différentes fonctions de chacun des participants, qui pourraient apparaître lors d'un débat et ainsi créer des biais. Ce nombre important de propositions ayant obtenu le consensus du panel montre également que la sélection des experts et l'élaboration des propositions du questionnaire ont été faites correctement au moment de la préparation de la méthode DELPHI. Ces paramètres étant primordiaux pour que l'étude se passe correctement. Des propositions de recommandations de prescriptions dans la prise en charge des femmes en âge de procréer souffrant de troubles bipolaires ont donc pu être élaborées.

Concernant les médicaments utilisés dans les troubles bipolaires et leur tératogénicité, les experts se sont mis d'accord sur l'intégralité des propositions de ce domaine. La majorité des divergences sont apparues dans la partie portant sur les alternatives aux dérivés du valproate dans la prise en charge des troubles bipolaires chez la femme enceinte et plus particulièrement dans la prise en charge de l'épisode dépressif chez la femme enceinte. Concernant la prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en âge de procréer et chez la femme en désir de grossesse, très peu de divergences sont apparues entre les réponses des experts. Et enfin, la partie portant sur la conception et l'utilisation du valproate chez l'homme a obtenu un consensus absolu du panel.

Par la suite, il serait intéressant de faire entrer cette étude au sein d'une étude clinique randomisée afin de valider les résultats obtenus pour qu'elle puisse représenter une base d'aide à la prescription dans la prise en charge des femmes en âge de procréer souffrant de troubles bipolaires. Ce projet fait suite à une étude similaire portant sur la prescription des antidépresseurs chez la personne âgée dans le cadre de la thèse d'une interne en pharmacie, Amandine Allainmat-Lemercier, dont le sujet exact est : « Proposition de recommandations de prescription des antidépresseurs chez la personne âgée établies à l'aide de la méthode DELPHI ». Nous avons ainsi pu bénéficier de l'expérience acquise lors de cette étude et adapter ce qui s'était avéré inutile ou ce qui n'avait pas fonctionné correctement lors de la réalisation de la méthode DELPHI. D'autres études seront réalisées dans l'avenir à l'aide de cette méthode DELPHI dans le domaine de la psychiatrie.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Serment de Galien - Le pharmacien - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 4 oct 2017]. Disponible à: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Comment-devenir-pharmacien/Serment-de-Galien>
2. CHASTEL X, ESSID A, LESTEVEN X. Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium - Rapport de l'Inspection générale des affaires sociales. févr 2016 [cité 2 oct 2017];(2015-094R). Disponible à: <http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2015-094R.pdf>
3. ANSM. Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France entre 2007 et 2014 : une étude observationnelle basée sur les données du SNIIRAM - Rapport d'étude. 24 août 2016;
4. HAS. Troubles bipolaires : diagnostiquer plus tôt pour réduire le risque suicidaire [Internet]. 2015 [cité 27 nov 2018]. Disponible à: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2560925/en/troubles-bipolaires-diagnostiquer-plus-tot-pour-reduire-le-risque-suicidaire](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2560925/en/troubles-bipolaires-diagnostiquer-plus-tot-pour-reduire-le-risque-suicidaire)
5. Chassaniol J-L, Guelfi J-D, Caria A. Troubles bipolaires - Psycom. sept 2013 [cité 5 oct 2017]; Disponible à: [http://www.eps-etampes.fr/fileadmin/user\\_upload/fichiers/PSYCOM\\_TroublePsy\\_TroubleBipolaire\\_WEB.pdf](http://www.eps-etampes.fr/fileadmin/user_upload/fichiers/PSYCOM_TroublePsy_TroubleBipolaire_WEB.pdf)
6. VIDAL Recos. Trouble bipolaire. 6ème édition:2368-80.
7. Henry C, Gay C. Maladie maniaco-dépressive ou troubles bipolaires. Leboyer M, Morselli P-L, éditeurs. janv 2004;6.
8. PLAUSSU C. Le trouble bipolaire en médecine générale. L'Encéphale. 2006;(32):553-6.
9. HAS. Alternatives à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie [Internet]. 2015 [cité 2 juin 2017]. Disponible à: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-12/rapport\\_d\\_elaboration\\_alternatives\\_acide\\_valproique\\_2015-12-08\\_15-24-53\\_180.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-12/rapport_d_elaboration_alternatives_acide_valproique_2015-12-08_15-24-53_180.pdf)
10. ODOT S, JOURNEL H. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) : Embryo-Foetopathie au Valproate - Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Ouest - HAS. mai 2017 [cité 2 oct 2017]; Disponible à: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds\\_-\\_embryo-](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_embryo-)

foetopathie\_au\_valproate.pdf

11. ANSM. Téralithe - Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. 2008 [cité 6 oct 2017]. Disponible à: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0121511.htm>
12. VITAL DURAND D, LE JEUNNE C. Lithium - Normothymiques ou Thymorégulateurs. Dans: DOROSZ. 33<sup>e</sup> éd. 2014. p. 1496-7.
13. BIANCHI V, EL ANBASSI S. Normothymiques (Thymorégulateurs). Dans: PREPA PHARMA - Médicaments. De boeck; 2012. p. 41-2.
14. ANSM. Dépakote - Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) [Internet]. 2013 [cité 18 sept 2017]. Disponible à: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224680.htm>
15. ANSM. Dépamide - Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) [Internet]. 2013 [cité 18 sept 2017]. Disponible à: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224688.htm>
16. ANSM. TégrétoL LP400mg- Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) [Internet]. 2013 [cité 6 oct 2017]. Disponible à: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0226888.htm>
17. ANSM. TégrétoL 200mg - Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) [Internet]. 2013 [cité 6 oct 2017]. Disponible à: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223693.htm>
18. ANSM. TégrétoL 20mg/ml - Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) [Internet]. 2016 [cité 6 oct 2017]. Disponible à: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0278757.htm>
19. ANSM. Lamictal - Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. 2012 [cité 6 oct 2017]. Disponible à: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0213268.htm>
20. VITAL DURAND D, LE JEUNNE C. Neuroleptiques ou Antipsychotiques (IX) : Dibenzodiazépines. Dans: DOROSZ. 33<sup>e</sup> éd. 2014. p. 1512-3.
21. BIANCHI V, EL ANBASSI S. Antipsychotiques (Neuroleptiques). Dans: PREPA PHARMA - Médicaments. De boeck; 2012. p. 31-4.
22. ANSM. XEROQUEL LP 300mg - Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. 2013 [cité 6 oct 2017]. Disponible à: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0232851.htm>

23. VITAL DURAND D, LE JEUNNE C. Neuroleptiques ou Antipsychotiques : Dérivés de la quinolinone - Aripirazole. Dans: DOROSZ. 33<sup>e</sup> éd. 2014. p. 1510.
24. VITAL DURAND D, LE JEUNNE C. Neuroleptiques ou Antipsychotiques : Benzisoxazoles - Risperidone. Dans: DOROSZ. 33<sup>e</sup> éd. 2014. p. 1508-9.
25. ANSM. Risperdal - Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. 2013 [cité 8 oct 2017]. Disponible à: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0232307.htm>
26. HAS. Actes et prestations affections de longue durée - ALD n°23 - Troubles bipolaires. déc 2017 [cité 27 nov 2018]; Disponible à: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/ald\\_23\\_\\_lap\\_troubles\\_bipolaires\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/ald_23__lap_troubles_bipolaires_web.pdf)
27. VITAL DURAND D, LE JEUNNE C. Psychiatrie : Schémas thérapeutiques - Troubles de l'humeur : épisodes dépressifs et maniaques. Dans: DOROSZ. 33<sup>e</sup> éd. 2014. p. 1461.
28. NICE guidance. Guidance on the use of electroconvulsive therapy. 26 avr 2003 [cité 8 oct 2017];(ta59). Disponible à: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta59/resources/guidance-on-the-use-of-electroconvulsive-therapy-pdf-2294645984197>
29. Llorca P-M, Courtet P, Martin P, Abbar M, Gay C, Meynard J-A. L'ENCEPHALE - Recommandations Formalisées d'Experts (RFE) - Dépistage et prise en charge du trouble bipolaire : Résultats. L'Encéphale. 2010;4:86-102.
30. ANSM. Questions – Réponses sur le valproate et ses dérivés (Dépakine® et génériques, Micropakine®, Dépakote®, Dépamide®). Malformations congénitales et troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse. mai 2015;
31. CRAT. Etat des connaissances sur le lithium [Internet]. 2017 [cité 22 avr 2018]. Disponible à: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=361](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=361)
32. CRAT. Carbamazépine [Internet]. 2017 [cité 22 avr 2018]. Disponible à: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=53](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=53)
33. CRAT. Lamotrigine [Internet]. 2017 [cité 22 avr 2018]. Disponible à: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=618](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=618)
34. ANSM. Alerte juillet 2017 - Depakote et Depamide dans les troubles bipolaires : désormais contre-indiqués chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas une contraception efficace - Lettre aux professionnels de santé [Internet]. 2017 [cité 18 sept 2017]. Disponible à: <http://ansm.sante.fr/S->

informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Depakote-et-Depamide-dans-les-troubles-bipolaires-desormais-contre-indiques-chez-les-femmes-enceintes-et-chez-les-femmes-en-age-de-procreer-n-utilisant-pas-une-contraception-efficace-Lettre-aux-professionnels-de-sante

35. HAS. Méthodes contraceptives - focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles. 2017.
36. ANSM. Prise en charge des femmes en âge de procréer susceptibles d'être traitées par Dépakot (divalproate de sodium) ou Dépamide (valpromide) - Guide à destinations des médecins prescripteurs - version 2. 2017.
37. Communiqué juin 2018 - ANSM [Internet]. 2018 [cité 23 sept 2018]. Disponible à: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiquees-Communiquees-Points-presse/Le-valproate-est-interdit-pendant-la-grossesse-et-ne-doit-plus-etre-prescrit-aux-filles-adolescentes-et-femmes-en-age-de-procreer-sauf-circonstances-exceptionnelles-Communique>
38. ANSM. Valproate et dérivés - Mesures additionnelles juin 2018 - ANSM [Internet]. 2018 [cité 23 sept 2018]. Disponible à: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Valproate-et-derives>
39. ANSM. Valproate - Lettre aux professionnels de santé - ANSM [Internet]. 2018 [cité 23 sept 2018]. Disponible à: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Valproate-et-derives-contre-indication-pendant-la-grossesse-sauf-situations-exceptionnelles-et-programme-de-prevention-des-grossesses-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
40. Renforcement des conditions de prescription Valproate - ANSM - juin 2018 [Internet]. 2018 [cité 23 sept 2018]. Disponible à: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/(offset)/0)
41. ANSM. Brochure patiente - Valproate - version 3 - septembre 2018. 2018.
42. ANSM. Formulaire annuel d'accord de soins patientes - valproate - sept 2018. 2018.
43. ANSM. Guide à destination des professionnels de santé - Valproate - version 3 - septembre 2018. 2018.
44. HAS. Missions de la HAS - Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 26 juill 2018]. Disponible à: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1002212/fr/missions-de-la-has](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1002212/fr/missions-de-la-has)

45. L'ANSM, agence d'évaluation, d'expertise et de décision - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 16 sept 2018]. Disponible à: [https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/\(offset\)/0](https://www.ansm.sante.fr/L-ANSM/Une-agence-d-expertise/L-ANSM-agence-d-evaluation-d-expertise-et-de-decision/(offset)/0)
46. Site et présentation du CRAT [Internet]. 2018 [cité 16 sept 2018]. Disponible à: [https://lecrat.fr/crat.php?id\\_article=34](https://lecrat.fr/crat.php?id_article=34)
47. NICE - Who we are [Internet]. NICE. [cité 16 sept 2018]. Disponible à: <https://www.nice.org.uk/about/who-we-are>
48. CANMAT - site web [Internet]. 2018 [cité 16 sept 2018]. <http://canmat.org/leadership.html>
49. BAP - Who we are [Internet]. 2018 [cité 16 sept 2018]. <https://www.bap.org.uk/>
50. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) - site web [Internet]. 2018 [cité 16 sept 2018]. Disponible à: <https://www.wfsbp.org/home/>
51. ISBD - Who We Are [Internet]. ISBD. 2018 [cité 16 sept 2018]. Disponible à: <http://www.isbd.org/whoweare>
52. APA's Vision, Mission, Values, and Goals [Internet]. [cité 11 févr 2019]. Disponible à: <https://www.psychiatry.org/about-apa/vision-mission-values-goals>
53. L'Encéphale - Présentation - EM consulte [Internet]. [cité 11 févr 2019]. Disponible à: <https://www.em-consulte.com/revue/ENCEP/presentation/l-encephale>
54. CRAT. L'acide valproïque dans les troubles bipolaires [Internet]. 2016 [cité 13 oct 2017]. Disponible à: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=651](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=651)
55. CRAT. Thymorégulateurs et grossesse [Internet]. CRAT. 2016 [cité 29 mai 2017]. Disponible à: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=886](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=886)
56. CRAT. Pas d'intérêt de l'acide folique chez les femmes enceintes traitées par anticonvulsivants (épileptiques ou non) [Internet]. 2016 [cité 13 oct 2017]. Disponible à: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=884](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=884)
57. ANSM. Acide folique 0,4 mg - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2017 [cité 4 mars 2019]. Disponible à: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68502917&typedoc=R>
58. ANSM. SPECIAFOLDINE 5 mg - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2018 [cité 4 mars 2019]. Disponible à: <http://base-donnees->

publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69630186&typedoc=R

59. NICE Clinical guideline. Bipolar disorder: assessment and management (CG185) [Internet]. 2014 [cité 2 juin 2017]. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185/resources/bipolar-disorder-assessment-and-management-35109814379461>
60. NICE guideline. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance (CG192) [Internet]. 2014 [cité 2 juin 2017]. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/resources/antenatal-and-postnatal-mental-health-clinical-management-and-service-guidance-pdf-35109869806789>
61. ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses [Internet]. 2018 [cité 23 févr 2019]. [https://www.an-sm.site/storage/original/application/a90a7e83a649086c46aa73ea1f9e1b56.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/an-sm_site/storage/original/application/a90a7e83a649086c46aa73ea1f9e1b56.pdf)
62. Goodwin G, Haddad P, Ferrier I, Aronson J. BAP guidelines - Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder : revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology [Internet]. 2016 [cité 24 mai 2017]. Disponible à : [https://www.bap.org.uk/pdfs/BAP\\_Guidelines-Bipolar.pdf](https://www.bap.org.uk/pdfs/BAP_Guidelines-Bipolar.pdf)
63. Hamish McAllister-Williams, Baldwin, Cantwell5. British Association for Psychopharmacology (BAP) consensus guidance on the use of psychotropic medications preconception, in pregnancy and postpartum 2017. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2017;1-34.
64. Haddad PM, Wieck A. Antipsychotic-Induced Hyperprolactinaemia. *Drugs*. 1 oct 2004;64(20):2291-314.
65. Grunze H, Vieta E, Goodwin G. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14:154-219.
66. Yatham L, Kennedy S, Parikh S, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord Int J Psychiatry Neurosci*. 2013;15:1-44.
67. Xing L. Utilization of Pregnancy Category D or X Drugs Among Child-Bearing-Age Women with Depression or Bipolar Disorder in Medicaid. University of Cincinnati; 2009 [cité 29 nov 2017].
68. Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, et al. The

International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord.* 1 sept 2009;11(6):559-95.

69. M.A. Hirschfeld R, L. Bowden C, J. Gitlin M. Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder - Second edition - APA guidelines. 2010 [cité 25 sept 2017]; [https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/bipolar.pdf](https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/bipolar.pdf)

70. Paz García-Portilla M, Bobes J. Preventive recommendations on the use of valproic acid in pregnant or gestational women to be very present. *sept 2017*;10(3):129-33.

71. Hsu C-C, Sandford BA. The Delphi Technique : Making Sense of Consensus. *Pract Assess Res Eval.* août 2007 [cité 11 déc 2018];12(10).

72. Dalkey N, Helmer O. An experimental application of the Delphi Method to the use of experts. *RAND Memo.* juill 1962 [cité 11 déc 2018];(RM-727/1-ABRIDGED).

73. Dalkey N. An experimental study of group opinion - The Delphi Method. *Futures.* 1969 [cité 11 déc 2018];

74. Bourrée F, Michel P, Salmi L. Méthodes de consensus : revue des méthodes originales et de leurs grandes variantes utilisées en santé publique. *Rev Dépidémiologie Santé Publique.* 2008;(56):415-23.

75. Rowe G, Wright G. The Delphi technique as a forecasting tool : issues and analysis. *Int J Forecast.* 1999;(15):353-75.

76. ANSM. Interactions médicamenteuses et cytochromes [Internet]. 2017 [cité 23 févr 2019]. Disponible à: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)

77. Millet B, Vanelle J-M. Surveillance des traitements thymorégulateurs dans le trouble bipolaires. Dans: *L'Encéphale.* 2006. p. 536-41. (Cahier 2; vol. 32).

78. Biomnis. Lamotrigine [Internet]. 2012 [cité 24 févr 2019]. Disponible à: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/LAMOTRIGINE.pdf>

79. CRAT. Acide valproïque et allaitement [Internet]. Centre de référence sur les agents tératogènes. 2016 [cité 24 févr 2019]. Disponible à: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=933](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=933)

80. CRAT. Lithium - Grossesse et allaitement [Internet]. Centre de référence sur les agents tératogènes. 2017 [cité 24 févr 2019]. Disponible à: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=360](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=360)

## ANNEXES



Figure 45 : Pictogramme d'interdiction 2018 – Traitement par valproate

**GUIDE À DESTINATION  
DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ**

**Nouvelles informations**

**Valproate<sup>1</sup>**

(Dépakine®, Dépakine Chrono®, Micropakine®, Dépakote®  
ou Dépamide® et génériques à base de valproate de sodium)

**CHEZ LES PATIENTES DE SEXE FÉMININ<sup>1</sup> ET LES FEMMES ENCEINTES :**

- Risques liés à la prise de valproate pendant la grossesse
- Programme de prévention des grossesses

**Veillez lire ce guide attentivement avant de prescrire du valproate à des patientes de sexe féminin.**

**Ce guide est une mesure additionnelle de réduction du risque dans le cadre du programme de prévention des grossesses visant à réduire l'exposition au valproate au cours de la grossesse.**

Ce document a été élaboré sous l'autorité de l'ANSM en collaboration avec l'APESAC, en prenant en compte les recommandations du PRAC\*\*\* et les commentaires des laboratoires commercialisant des médicaments à base de valproate qui en assurent la diffusion.

Il est recommandé que les femmes enceintes sous valproate soient inscrites dans un registre recensant les femmes traitées par antiépileptiques au cours de leur grossesse ; et cela, le plus tôt possible, avant même de connaître l'issue de grossesse.

<sup>1</sup> Toutes les patientes de sexe féminin qui sont ou seront susceptibles d'être enceintes (filles, adolescentes, femmes en âge de procréer).  
\*\*\*PRAC : Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence Européenne des médicaments (EMA)

Version 3 - Septembre 2018 - Document d'Usb sous l'autorité de l'ANSM

Figure 46 : Guide à destination des professionnels de santé 2018 - Traitement par valproate

**Brochure d'information destinée aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants traitées par les spécialités à base de valproate (ou à leur représentant\*\*\*) : Dépakine®, Dépakine Chrono®, Micropakine®, Dépakote® ou Dépamide® et génériques à base de valproate de sodium\***

 **Valproate<sup>▼</sup>**  
**Contraception et grossesse : ce que vous devez savoir**

Cette brochure vous concerne si vous êtes une fille ou une femme en âge d'avoir des enfants et que vous prenez un médicament à base de valproate\* : Dépakine®, Dépakine Chrono®, Micropakine®, Dépakote® ou Dépamide® et génériques à base de valproate de sodium\*.

Il s'agit d'une mesure de réduction des risques faisant partie du programme de prévention des grossesses visant à réduire le risque d'exposer une femme enceinte au valproate\*.

Des informations complémentaires sont disponibles sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/(offset)/1)

La notice contenue dans la boîte de votre médicament est également consultable sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

\*Le valproate est également appelé Dépakine®, Depakine Chrono®, Micropakine®, Depakote® ou Depamide® et génériques à base de valproate de sodium  
\*\*Pour les patientes mineures, les parents ou les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal

Version 3 - Septembre 2018 - Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM

Figure 47 : Brochure d'informations à destination de la patiente 2018 - Traitement par valproate

Valproate : grossesse et contraception - ce que vous devez retenir	ce que vous devez faire		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; padding: 2px;">Nom :</td> <td style="width: 50%; padding: 2px;">Date :</td> </tr> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le valproate est un médicament efficace, utilisé pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires.</li> <li>• Le valproate entraîne dans 10,7% des cas des malformations et dans 30 à 40% des cas des troubles graves du développement et du comportement tels que l'autisme, troubles psychomoteurs, troubles du langage, ou troubles de l'attention, chez l'enfant à naître.</li> <li>• Lorsque vous prenez du valproate, assurez-vous de toujours utiliser au moins un moyen de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement, sans interruption, pour ne pas être enceinte.</li> </ul> <p>▼ 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 <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a> pour les modalités de déclaration.</p>	Nom :	Date :	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lire attentivement la notice et la brochure avant toute utilisation.</li> <li>• Si vous envisagez une grossesse, parlez-en à votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre), et n'arrêtez pas votre contraception de vous-même.</li> <li>• Consultez immédiatement votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre) si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être.</li> <li>• 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.</li> <li>• Consultez votre spécialiste au moins une fois par an. Il réévaluera votre traitement. Vous signerez ensemble le formulaire d'accord de soins et il vous délivrera la brochure patiente.</li> </ul> <p style="text-align: center; border: 1px solid black; padding: 5px;"><b>Information à destination des femmes et filles en âge de procréer Gardez cette carte avec vous pendant toute la durée du traitement pour être informée.</b></p>
Nom :	Date :		

Septembre 2018 - Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM

Figure 48 : Carte patiente 2018 - Traitement par valproate

**A À remplir et signer par le médecin spécialiste**

Nom et prénom de la patiente : .....

Nom et prénom de son représentant légal\* (si applicable) : .....

**Je confirme que la patiente susmentionnée a besoin de valproate car :** OUI

- cette patiente ne répond pas de manière adéquate aux autres traitements .....
- cette patiente ne tolère pas les autres traitements .....

Je confirme que j'ai expliqué les points suivants à la patiente susmentionnée (ou représentant légal\*) :

- Les enfants exposés au valproate pendant la grossesse présentent les risques suivants ..... 
  - 10,7 % de malformations congénitales ; et
  - jusqu'à 30 à 40 % de troubles du développement et du comportement tels que troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention, qui peuvent conduire à des troubles importants de l'apprentissage, et un risque augmenté de troubles du spectre autistique et d'autisme
- Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse (sauf dans des situations exceptionnelles de patientes épileptiques résistantes ou intolérantes aux autres traitements).....
- Le valproate est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies :..... 
  - La nécessité qu'un médecin spécialiste réévalue régulièrement le traitement par valproate (au moins une fois par an) et la nécessité ou non de le poursuivre.....
  - La nécessité d'obtenir un test de grossesse plasmatique négatif (sensibilité minimale de 25mU/mL) à l'initiation du traitement puis à intervalles réguliers pendant le traitement (test de grossesse recommandé tous les mois [plasmatique ou urinaire d'une sensibilité de 25mU/mL]) (si la patiente est en âge de procréer).....
  - La nécessité d'utiliser au moins une méthode de contraception efficace sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement (si la patiente est en âge de procréer).....
  - La nécessité de fixer un rendez-vous avec un médecin spécialiste dès qu'elle envisage une grossesse afin de s'assurer de discuter en temps utile du passage à d'autres traitements, c'est-à-dire : avant la conception et avant l'arrêt de la contraception. ....
  - La nécessité de contacter son médecin spécialiste immédiatement pour réévaluer en urgence le traitement en cas de grossesse suspectée ou accidentelle. ....

J'ai remis à la patiente ou au représentant légal\* un exemplaire de la brochure patiente et je lui ai expliqué la nécessité de conserver la carte patiente .....

Dans l'épilepsie, en cas de grossesse, je confirme que la patiente :

- est résistante ou intolérante à tous les autres traitements .....
- reçoit la dose efficace de valproate la plus faible possible .....
- est informée de la possibilité d'avoir des conseils et un soutien pendant la grossesse .....
- est informée de la nécessité d'une surveillance spécifique de son enfant à naître pendant la grossesse et de son bébé / enfant après la naissance .....

Nom du spécialiste : .....

Signature et tampon : ..... Date : .....

Figure 49 : Formulaire annuel d'accord de soins 2018 – Partie A  
Traitement par valproate

**B À remplir et signer par la patiente ou son représentant\***

J'ai discuté des éléments suivants avec mon médecin spécialiste et j'ai compris les points suivants : OUI

- Pourquoi j'ai besoin du valproate plutôt que d'un autre médicament .....
- Je dois consulter régulièrement un médecin spécialiste (au moins une fois par an) pour vérifier si le traitement par valproate reste la meilleure option pour moi .....
- Les enfants dont la mère a pris du valproate pendant la grossesse, présentent les risques suivants : ..... 
  - 10,7 % de malformations congénitales et
  - jusqu'à 30 à 40 % de troubles du développement et du comportement tels que troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention, qui peuvent conduire à des troubles importants de l'apprentissage, et un risque augmenté de troubles du spectre autistique et d'autisme.
- La raison pour laquelle je dois obtenir un test de grossesse plasmatique négatif (sensibilité minimale du test : 25 mU/mL), au début du traitement et si nécessaire par la suite (si je suis en âge d'avoir des enfants). Il est recommandé de réaliser un test de grossesse tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité de 25 mU/mL) .....
- Je dois utiliser au moins une méthode de contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée du traitement par valproate et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement (si je suis en âge d'avoir des enfants). L'utilisation d'au moins une méthode de contraception efficace est primordiale pendant un traitement par valproate .....
- Les différentes possibilités de contraception efficace (de préférence une méthode dont l'efficacité ne dépend pas de l'utilisateur, telle qu'un dispositif intra-utérin ou un implant contraceptif), ou deux méthodes de contraception complémentaires incluant une méthode barrière, doivent être utilisées. Et/ou nous avons prévu une consultation avec un professionnel spécialisé pour le conseil en matière de contraception efficace.....
- La nécessité de consulter mon médecin spécialiste dès que j'envisagerai une grossesse afin de m'assurer de discuter et de passer à d'autres traitements avant la conception et avant l'arrêt de la contraception .....
- Je dois demander un rendez-vous en urgence avec mon médecin spécialiste si je pense être enceinte .....
- J'ai reçu un exemplaire de la brochure patiente et de la carte patiente .....
- Dans l'épilepsie, en cas de grossesse, je confirme que j'ai discuté avec mon médecin spécialiste et compris les points suivants :
  - j'ai la possibilité d'avoir des conseils et un soutien pendant la grossesse .....
  - il est nécessaire d'assurer une surveillance spécifique de l'enfant à naître pendant la grossesse et du développement de mon bébé / enfant après la naissance.....
- Dans le trouble bipolaire, je confirme que j'ai discuté avec mon médecin spécialiste et que j'ai compris que le valproate était contre-indiqué en cas de grossesse .....
- Je dois présenter cet accord de soins signé accompagné de l'ordonnance à la pharmacie pour chaque délivrance du traitement .....

L'ensemble des conseils relatifs à une contraception efficace doivent être suivis, même en l'absence de règles avec un test de grossesse négatif. Ces conditions concernent également les femmes qui ne sont pas sexuellement actives, sauf si le prescripteur considère qu'il existe des raisons incontestables indiquant qu'il n'y a aucun risque de grossesse.

Nom et prénom de la patiente : .....

Nom et prénom de son représentant légal\* (si applicable) : .....

Signature : ..... Date : .....

\*Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale ; pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal

Figure 50 : Formulaire annuel d'accord de soins 2018 - Partie B  
Traitement par valproate

CYP	Principes actifs (substrats)	Inhibiteurs	Inducteurs
1A2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• clozapine*</li> <li>• ropiridole</li> <li>• méthadone*</li> <li>• théophylline*</li> <li>• caféine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fluvoxamine</li> <li>• énoxacine, ciprofloxacine</li> </ul>	Induction du CYP1A2 : <ul style="list-style-type: none"> <li>• tabac</li> </ul>
2C8	<ul style="list-style-type: none"> <li>• paclitaxel</li> <li>• répaglinide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gemfibrozil</li> <li>• clopidogrel</li> <li>• triméthoprime</li> </ul>	
2C9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• antivitamines K* (warfarine, acénocoumarol, fluindione)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• miconazole</li> </ul>	
2C19	<ul style="list-style-type: none"> <li>• phénytoïne*</li> <li>• diazépam</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• voriconazole</li> <li>• ticlopidine</li> </ul>	Induction des CYP 2C/3A (CYP2D6 non inductible) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• millepertuis</li> <li>• anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine...)</li> <li>• anti-infectieux (rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine)</li> </ul>
2D6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• tamoxifène</li> <li>• <i>métoprolol dans l'insuffisance cardiaque</i></li> <li>• <i>flécainide, propafénone</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• fluoxétine, paroxétine</li> <li>• divers (bupropion, quinidine, terbinafine, cinacalcet)</li> </ul>	
3A4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rivaroxaban, apixaban</li> <li>• inhibiteurs de la tyrosine kinasase</li> <li>• pimozide</li> <li>• immunosuppresseurs* (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, temsirolimus)</li> <li>• IPDE5 (sildénafil, tadalafil, vardénafil)</li> <li>• ergotamine, <i>dihydroergotamine</i></li> <li>• amiodarone, disopyramide</li> <li>• midazolam, alprazolam, zolpidem, zopiclone</li> <li>• simvastatine, atorvastatine</li> <li>• vinca-alkaloïdes cytotoxiques, ifosfamide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir</li> <li>• cobicistat</li> <li>• antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole, fluconazole, posaconazole)</li> <li>• macrolides (érythromycine, clarithromycine, télichromycine, josamycine)</li> <li>• amiodarone</li> <li>• diltiazem, vérapamil</li> <li>• pamplemousse (jus ou fruit)</li> </ul>	

Figure 51 : Inducteurs et inhibiteurs enzymatiques, substrats des principaux cytochromes (CYP) – ANSM (76)

MOLECULES	ZONES THÉRAPEUTIQUES
<b>Valproate, valpromide et divalproate de sodium</b>	Valproatémie comprise entre 40 et 100mg/L (77)
<b>Lithium</b>	Lithiémie comprise entre 0,5 et 0,8 mEq/L (77)(11)
<b>Lamotrigine</b>	Lamotriginémie comprise entre 2,50 et 15,0mg/L soit 10 à 60 µmol/L (78)
<b>Carbamazépine</b>	Concentrations plasmatiques comprises entre 4 et 12 g/mL soit 17 à 50 µmol/L. (77)

Tableau 40 : Intervalles thérapeutiques de thymorégulateurs et anticonvulsivants utilisés dans la prise en charge des troubles bipolaires

MOLÉCULES	PASSAGE DANS LE LAIT MATERNEL
<b>Valproate</b>	Passage de 1 à 2% de la dose maternelle (en mg/kg) via le lait maternel. Concentration plasmatique de l'enfant est d'environ 3% des concentrations plasmatiques de celle de la mère. (79)
<b>Lamotrigine</b>	Passage dans le lait à des concentrations très variables, Concentration plasmatique de l'enfant pouvant aller jusqu'à 50% de ceux de la mère. (33)
<b>Lithium</b>	Lithiémie de l'enfant pouvant aller jusqu'à plus de 50% de celle de la mère. (80)
<b>Carbamazépine</b>	Concentration plasmatique de l'enfant pouvant aller de 25% à 45% (voire plus) de celle de la mère. (32)

*Tableau 41 : Passage dans le lait maternel de thymorégulateurs et anticonvulsivants utilisés dans la prise en charge des troubles bipolaires*





**2ème partie : Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme enceinte**

**2.3 Alternatives pharmacologiques au valproate ou ses dérivés chez la femme enceinte dans ses troubles bipolaires**

La monothérapie est privilégiée (16) (18)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

La dose minimale efficace est recherchée (16) (18)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

L'utilisation du lithium est contre indiquée le 1er trimestre de grossesse (16)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

L'utilisation du lithium est possible le 1er trimestre de grossesse uniquement en cas d'échec aux alternatives thérapeutiques non stéroïdiennes (4) (5)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

Un suivi thérapeutique pharmacologique strict du lithium est nécessaire (5) (19)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

Un suivi thérapeutique pharmacologique strict de la lamotrigine est nécessaire (16) (19) (22)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

L'acide folique pourrait réduire l'efficacité de la lamotrigine (18) (19)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

Prise en charge pharmacologique de l'épisode maniaque chez la femme enceinte :

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

1ère intention : monothérapie antipsychotique atypique (rispéridone, aripiprazole, quétiapine, olanzapine sauf la clozapine) (14) (15) (19)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

1ère intention : monothérapie antipsychotique atypique (rispéridone, aripiprazole, quétiapine sauf la clozapine et la clozapine) (18)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

2ème intention : olanzapine (18)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

2ème intention : lithium (18)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

2ème intention : lithium + antipsychotique atypique (sauf la clozapine) (18) (19)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

Prise en charge pharmacologique de l'épisode dépressif chez la femme enceinte :

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

1ère intention : quétiapine (18) (19) (20)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

1ère intention : olanzapine (19)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

1ère intention : olanzapine + fluoxétine (19)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

1ère intention : lamotrigine avec suivi possible d'un antipsychotique atypique (18) (19)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

2ème intention : olanzapine + fluoxétine (18)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

la prescription d'un ISRS doit être couplée à une molécule thyroïdienne (18) (19)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

Prise en charge pharmacologique dans la prévention des rechutes chez la femme enceinte :

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

1ère intention : quétiapine (18) (19) (21)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

1ère intention : olanzapine (19)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

1ère intention : olanzapine (18)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

2ème intention : olanzapine (18)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

2ème intention : lithium (18)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

2ème intention : lithium + quétiapine ou aripiprazole (18)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

la carbamazépine n'est pas un traitement de première intention (18) (19)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

Dans les états mixtes en 1ère intention : monothérapie antipsychotique atypique (sauf clozapine) (18) (19) (22)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

**Divers : électroconvulsiothérapie (ECT)**

ECT peut être pratiquée chez les femmes enceintes (16) (18) (19) (20)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

ECT est indiquée chez la femme enceinte en cas d'épisode maniaque ou dépressif réfractaire aux traitements pharmacologiques (16) (18) (19) (20)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

**3ème partie : Prise en charge des troubles bipolaires chez la femme en âge de procréer**

Le valproate ou ses dérivés sont des traitements de dernière intention (12) (13) (15) (16) (17) (18) (23)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

Toute instauration de traitement par valproate ou ses dérivés nécessite une information éclairée de la patiente par le psychiatre initiateur sur la balance bénéfice/risque et les contraintes de traitement (12) (13) (15) (16) (17)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

Instauration d'un traitement par valproate ou ses dérivés relève d'une décision médicale partagée

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

Le valproate peut être prescrit chez une femme en âge de procréer uniquement si une contraception efficace est en place (12) (13) (15) (16) (17) (18)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

La contraception efficace est dans ce cadre une contraception féminine

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

La méthode contraceptive est définie avec la patiente afin qu'elle soit la plus adaptée possible

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

Sont considérées comme des méthodes contraceptives efficaces (26)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

La contraception estrogenoprostagésique orale

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

La contraception estrogenoprostagésique transdermique

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

La contraception estrogenoprostagésique vaginale

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

La contraception progestative orale

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

La contraception progestative sous-cutanée

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

La contraception progestative injectable

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

Le dispositif intra-utérin au cuivre

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

Le dispositif intra-utérin au Mnécuogestrel

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

Utilisation d'un préservatif masculin est complémentaire de la contraception féminine (26)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

Pour initier un traitement par valproate ou ses dérivés un test plasmatique doit être effectué pour vérifier l'absence de grossesse (12) (17)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

Lors d'un traitement par valproate ou ses dérivés des tests plasmatiques doivent être effectués fréquemment pour vérifier l'absence de grossesse (12) (17)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

Lors d'un traitement par valproate des tests plasmatiques doivent être effectués mensuellement pour vérifier l'absence de grossesse (12) (17)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

Tout traitement par valproate ou ses dérivés chez une femme en âge de procréer nécessite la réévaluation annuel du traitement par le médecin initiateur (12) (15) (16) (17)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

La poursuite du traitement par valproate ou ses dérivés relève d'une décision médicale partagée

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

Si le valproate ou un de ses dérivés sont arrêtés l'amét est progressif (13) (15) (16)

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

Les alternatives au valproate ou à ses dérivés sont les mêmes que chez la femme enceinte à l'exception du lithium qui devient un traitement de première intention

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

Le lithium est un traitement de première intention dans l'épisode maniaque

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

Le lithium est un traitement de première intention dans la prévention des rechutes

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

Une contraception efficace doit être mise en place chez la femme en âge de procréer traitée par lithium

	1	2	3	4	5
Pas du tout d'accord	<input type="radio"/>				
Tout à fait d'accord					

Figure 52 : Questionnaire envoyé aux experts au 1<sup>er</sup> tour (et concerné par le 2<sup>ème</sup> tour)

**Troubles bipolaires : valproate ou ses dérivés chez la femme enceinte / la femme en âge de procréer / la femme en désir de grossesse**

**Bibliographie**

1. CRAT. Acide valproïque [Internet]. [cited 2018 Jul 11]. Available from: <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=valproate>
2. CRAT. Etat des connaissances sur l'acide valproïque [Internet]. [cited 2018 Jul 11]. Available from: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=52](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=52)
3. CRAT. Acide valproïque - exposition paternelle [Internet]. [cited 2018 Jul 11]. Available from: [https://lecrat.fr/articleSearch.php?id\\_groupe=19](https://lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=19)
4. CRAT. Lithium [Internet]. [cited 2018 Jul 11]. Available from: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=360](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=360)
5. CRAT. Etat des connaissances sur le lithium [Internet]. [cited 2018 Jul 11]. Available from: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=361](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=361)
6. CRAT. Carbamazépine [Internet]. [cited 2018 Jul 11]. Available from: <http://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=carbamazépine>
7. CRAT. Carbamazépine dans les troubles bipolaires [Internet]. [cited 2018 Jul 11]. Available from: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=646](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=646)
8. CRAT. Lamotrigine [Internet]. [cited 2018 Jul 11]. Available from: <http://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=lamictal>
9. CRAT. Antipsychotiques et grossesse [Internet]. [cited 2018 Jul 11]. Available from: [http://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id\\_groupe=15](http://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=15)
10. CRAT. Antidépresseurs [Internet]. [cited 2018 Jul 11]. Available from: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=20](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=20)
11. CRAT. Antidépresseurs et troubles du spectre de l'autisme chez les enfants exposés in utero [Internet]. [cited 2018 Jul 11]. Available from: [http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=977](http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=977)
12. ANSM. Valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) : risque d'issues anormales de grossesse - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2018 Jul 11]. Available from: <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>
13. HAS. Alternatives à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie. [cited 2018 Jul 11]; Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-12/fiche\\_memo\\_alternatives\\_acide\\_valproique\\_2015-12-08\\_15-24-53\\_177.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-12/fiche_memo_alternatives_acide_valproique_2015-12-08_15-24-53_177.pdf)
14. Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Ouest. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Embryo-Foetopathie au Valproate. 2017 [cited 2018 Jul 11]; Available from: <https://www.has->

sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds\_-\_embryo-foetopathie\_au\_valproate.pdf

15. NICE. Bipolar disorder: assessment and management. 2014 [cited 2018 Jul 11]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185/resources/bipolar-disorder-assessment-and-management-pdf-35109814379461>
16. NICE. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service clinical management and service guidance. 2014 [cited 2018 Jul 11]; Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/resources/antenatal-and-postnatal-mental-health-clinical-management-and-service-guidance-pdf-35109869806789>
17. MHRA. Information on the risks of valproate (Epilim, Depakote, Convulex, Episenta, Epival, Kentlim, Orlept, Sodium Valproate, Syonell & Valpal) use in girls (of any age) and women of childbearing potential. GUIDE FOR HEALTHCARE PROFESSIONALS CONTAINS NEW IN. [cited 2018 Jul 11]; Available from: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/708850/123683\\_Valproate\\_HCP\\_Booklet\\_DR15.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/708850/123683_Valproate_HCP_Booklet_DR15.pdf)
18. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh S V, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord [Internet]. 2018 [cited 2018 Jul 11];20:97–170. Available from: <http://canmat.org/CANMAT and ISBD Bipolar GUIDELINES- YATHAM et al 2018.pdf>
19. Goodwin G, Haddad P, Ferrier I, Aronson J, Barnes T, Goodwin G. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol [Internet]. 2016 [cited 2018 Jul 11];30(306):495–553. Available from: [https://www.bap.org.uk/pdfs/BAP\\_Guidelines-Bipolar.pdf](https://www.bap.org.uk/pdfs/BAP_Guidelines-Bipolar.pdf)
20. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller H-J, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression & WFSBP Task Force On Treatment Guidelines For Bipolar Disorders. World J Biol Psychiatry [Internet]. 2010 [cited 2018 Jul 11];11:81–109. Available from: [https://www.wfsbp.org/fileadmin/user\\_upload/Treatment\\_Guidelines/Guidelines\\_Acute\\_Bipolar\\_Depression\\_2010.pdf](https://www.wfsbp.org/fileadmin/user_upload/Treatment_Guidelines/Guidelines_Acute_Bipolar_Depression_2010.pdf)

21. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Rgen H-JÜ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder on behalf of the WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders \*. Philip B Mitchell (Australia), Sergey Mosolov World J Biol Psychiatry World J Biol Psychiatry [Internet]. 2013 [cited 2018 Jul 11];14:154–219. Available from: [https://www.wfsbp.org/fileadmin/user\\_upload/Treatment\\_Guidelines/Grunze\\_et\\_al\\_2013.pdf](https://www.wfsbp.org/fileadmin/user_upload/Treatment_Guidelines/Grunze_et_al_2013.pdf)
22. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Azorin J-M, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long- term treatment of mixed states in bipolar disorder The World Federation of Societies of Biological Psychiatry . World J Biol Psychiatry Biol Psychiatry [Internet]. 2017 [cited 2018 Jul 11];ISSN:1562–2975. Available from: <http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iwbp20>
23. Jones SC, Jones I. Pharmacological Management of Bipolar Disorder in Pregnancy. CNS Drugs [Internet]. 2017 Sep 7 [cited 2018 Jul 18];31(9):737–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28786084>
24. ANSM. Risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero à certains antidépresseurs - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2018 Jul 18]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Risque-de-troubles-neuro-developpementaux-chez-les-enfants-exposes-in-utero-a-certains-antidepresseurs-Point-d-information>
25. CRAT. Acide folique [Internet]. [cited 2018 Jul 18]. Available from: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=884](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=884)
26. HAS. Méthodes contraceptives: Focus sur les méthodes las plus efficaces disponibles. Med Ther [Internet]. 2013 [cited 2018 Jul 20]; Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/synthese\\_methodes\\_contraceptives\\_format2clics.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/synthese_methodes_contraceptives_format2clics.pdf)

*Figure 53 : Liste des sources bibliographiques mise à disposition des experts à chaque tour de questionnaire*

## QUESTIONNAIRE TOUR N°3 - TROUBLES BIPOLAIRES : VALPROATE OU SES DÉRIVÉS CHEZ LA FEMME ENCEINTE/FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER

NOM :

PRÉNOM :

FONCTION :

RAPPEL ECHELLE DE NOTATION : 1 "PAS DU TOUT D'ACCORD" À 5 "TOUT A FAIT D'ACCORD"

	Sources bibliographiques	Médiane des réponses des experts obtenues au 2ème tour	Commentaires des experts obtenus au 1er tour	Votre réponse au 2ème tour	Votre réponse au 3ème tour de questionnaire	Commentaires éventuels à rajouter
<b>1ERE PARTIE : MEDICAMENTS UTILISES DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES ET TERATOGENICITE</b>						
<b>1.1 Valproate et ses dérivés (valpromide et divalproate)</b>						
Ne sont pas tératogènes :	Le valproate peut entraîner des effets indésirables néonataux	2	5	L'acide valproïque passe le placenta. Des thrombopénies ont été décrites ainsi que des hypoglycémies néonatales.		
	Le risque de tératogénéité du valproate concerne l'ensemble de la grossesse	1, 2, 14	5	J'avais comme notion que la tératogénéité était plutôt au premier et second trimestres de la grossesse, lors de l'organogénèse (fermeture tube neural) Non, surtout le 1 <sup>er</sup> trimestre, mais risque d'encéphalopathie pour toute la grossesse		
<b>1.2 Autres médicaments psychotropes</b>						
Ne sont pas tératogènes :	Le lithium est une molécule tératogène	4, 5, 15, 18, 23	5	La certitude en ce qui concerne notamment les malformations cardiaques GRAVES après exposition anténatale au sel de lithium n'est pas totalement acquise (Munk-Olsen et al., 2018, Diaz-Chitri et al., 2014)		
	La carbamazépine est une molécule tératogène	6, 7, 16, 18, 19, 23	5	Oui, effet classe anticonvulsant, seule la lamotrigine présente un risque acceptable. Seul anticonvulsant que je m'autorise à prescrire pendant la grossesse		
	Les antipsychotiques de seconde génération	9, 16, 23	4	Le recul est insuffisant pour affirmer l'absence de tératogénéité. Actuellement, mis à part la fluoxétine et la paroxétine où il y a suspicion de tératogénité cardiaque, les ATD IRSS ou IRSNA ne sont pas considérés comme tératogènes. Ils sont par contre foetotoxiques. Je maintiens le 2/5 si la question est bien de dire si ces traitements sont tératogènes.		
	Les antidépresseurs de la classe des ISRS et des IRSNA	10	4	Risque de trouble cardiaques évoqués avec la paroxétine. On ne peut pas à ce stade affirmer l'absence de tératogénéité.		
<b>2EME PARTIE : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME ENCEINTE</b>						
<b>2.1 Troubles bipolaires et grossesse</b>						
Ne sont pas tératogènes :	Un épisode aigu peut engendrer des conséquences délétères post-natales chez les nouveaux nés	18	5	J'ai été gênée par la question un peu trop générale "conséquences délétères"; j'aurai pu répondre "je ne sais pas" N'étant pas psychiatre, je ne suis pas experte dans cette question, mais même si on connaît l'impact de l'environnement sur le développement neurodéveloppemental de l'enfant, soumis in utero et après la naissance, je ne suis pas sûre qu'on puisse affirmer des csq post natales délétères chez le nouveau-né en cas d'épisode aigu, on le suppose. 3 pour moi signifie ni pour ni contre donc pas vraiment d'avis Je suis plutôt d'accord avec cette proposition. Les variations d'humeur impactent le fœtus et ont des conséquences post-natales (aussi bien en cas de traitement aigu que non). Je mettrais désormais 4/5. Je n'ai pas de données sur ce sujet. Conséquences psychologiques possibles sur les interactions mère-enfant (accordage relationnel réciproque)		
<b>2.2 Valproate et ses dérivés (valpromide et divalproate de sodium) dans les troubles bipolaires</b>						
Le valproate et ses dérivés :	ne doivent jamais être introduits chez une femme enceinte	12, 13, 15, 16, 17, 18, 19	5	Même argumentaire que précédemment, je passe la note à 3/5 Il doit y avoir des situations où cela peut s'avérer nécessaire		
	doivent impérativement être interrompus chez une femme enceinte quel que soit le stade de grossesse	12, 13, 15, 16	4	Je comprends dans cette assertion l'arrêt immédiat et brutal ; après la 9ème semaine d'aménorrhée, il n'y a plus d'urgence à interrompre mais en revanche un risque de récurrence à l'arrêt brutal. Le switch vers un autre traitement doit être organisé. C'est le mot impérativement qui gêne entre destabiliser un trouble bipolaire et prendre un risque foetal parfois le choix n'est pas « impératif »		
	La supplémentation en acide folique est recommandée pour toutes les femmes enceintes mais il n'est pas établi qu'elle réduit le risque d'anomalies de fermeture du tube neural associées au valproate	18, 19, 25	5	Si en fait c'est une erreur de ma part Pas de recommandation éditée chez toutes les femmes enceintes		
	Le suivi d'une grossesse durant laquelle une exposition au valproate est constatée inclut systématiquement la consultation auprès d'un centre de référence en diagnostic prénatal (centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal ou CPDPN en France)		5	À mon sens, pas d'obligation systématique de consultation (si la durée d'exposition a été très courte) C'est effectivement la recommandation, mon 3/5 traduit le fait que ces centres n'existent pas partout, ce ne reflète peut-être pas la réalité. Note passée à 4/5 Non mais echo 2ème. T par référent préconisée Je ne sais pas trop.		
<b>2.3 Alternatives pharmacologiques au valproate ou ses dérivés chez la femme enceinte dans les troubles bipolaires</b>						
Ne sont pas tératogènes :	L'utilisation du lithium est contre-indiquée le 1er trimestre de grossesse	16	5	Le lithium n'est pas CI, il faut une discussion bénéfice-risque mettant en perspective l'évolution du trouble, le risque de rechute et l'impact potentiel d'une rechute sur le développement du fœtus et du nouveau-né (NICE, 2018 ; Poels et al., 2018) Ce n'est pas clairement un niveau de contre-indication réglementaire: extrait monographie "Si après avis du prescripteur, l'interruption du lithium risque de compromettre l'équilibre maternel, la poursuite du lithium est possible sous réserve d'une surveillance comprenant..." Selon le CRAT reste possible en dernière intention pendant la grossesse en évitant les 2 premiers mois et si impossible surveillance... Il vaut mieux éviter bien sûr mais parfois pas d'autre choix et la grossesse peut être surveillée de façon orientée avec des échocs cardiaques fœtales Pas de contre indication absolue, balance bénéfice/risque. Il ne m'apparaît pas qu'il soit opportun d'édicter une CI formelle et absolue en fonction de certains formes cliniques et dans certains contextes car risque de générer des situations de demandes d'IMG a priori pour exposition Sauf si absence d'alternative		
	L'utilisation du lithium est possible le 1er trimestre de grossesse uniquement en cas d'échec aux alternatives thérapeutiques non tératogènes	4, 5	4	C'est le terme uniquement qui gêne car si c'est le seul traitement efficace pour sa bipolarité Non pas à mon sens. On introduit pas cette molécule pendant la grossesse. La question est surtout lorsqu'il y a grossesse sous lithium. La balance bénéfice risque est à discuter. Le lithium est un très bon thymorégulateur. Des fois il vaut mieux que l'humeur soit stable pour le pronostic maternel et foetal Tératogénéité du lithium sur l'ensemble des 3 trimestres de la grossesse.		

	Un suivi thérapeutique pharmacologique strict de la lamotrigine est nécessaire	16, 19, 22	4	L'utilisation de la Lamotrigine nécessite en effet une surveillance clinique afin d'adapter les posologies puisque les concentrations plasmatiques peuvent diminuer durant la grossesse mais la surveillance plasmatique n'est pas systématique et est à réaliser au cas par cas et/ou si doute clinique. Je me rangerai à l'avis des autres experts car non prescripteur de lamotrigine Non			
	L'acide folique pourrait réduire l'efficacité de la lamotrigine	18, 19	3	Mettre de l'acide folique ne sert à rien mais je n'avais pas la notion d'interaction médicamenteuse au sens propre du terme Je n'avais pas cette notion. Interactions ? Pas de données probantes sur cette éventuelle réduction d'efficacité			
Prise en charge pharmacologique de l'épisode maniaque chez la femme enceinte :	1ère intention : monothérapie antipsychotique atypique (rispéridone, aripiprazole, quétiapine sauf l'olanzapine et la clozapine)	18	2	Je me rangerai à l'avis des experts car non prescripteur			
	2ème intention : olanzapine	18	3	Risque métabolique très élevé, prise de poids majeure, efficacité en période périnatale parfois faible Je suis plutôt d'accord avec le traitement par Zyprexa en 2ème intention. Molécule indiquée car non tératogène Il faut une discussion bénéfice-risque mettant en perspective l'évolution du trouble, le risque de rechute et l'impact potentiel d'une rechute sur le développement du fœtus et du nouveau-né (NICE, 2018 ; Poels et al., 2018)			
	2ème intention : lithium	18	3	Traitement curatif des états d'excitation maniaque ou hypomaniaque+ tératogène donc privilégier ne premier lieu une alternative Contre-indication du lithium pendant la grossesse du fait de la tératogénicité			
	2ème intention : lithium + antipsychotique atypique (sauf la clozapine)	18, 19	3	Je suis plutôt d'accord avec le traitement par Lithium + APA en 2ème intention. Pourquoi sauf clozapine ? Idem car lithium contre-indiqué			
Prise en charge pharmacologique de l'épisode dépressif chez la femme enceinte	1ère intention : quétiapine	18, 19, 20	3	Depression unipolaire ou bipolaire ? La question n'est pas bien formulée. Si bipolaire, pourquoi pas, mais peu de données de tératogénicité. Donc 2 ou 3/5 D'après l'AMM, traitement adjuvant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un Trouble Dépressif Majeur (TDM), et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie + peu de grossesses exposées à ce jour Seulement utilisable si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels			
	1ère intention : olanzapine	19	3	Ce n'est pas un antidépresseur. Pas d'indication Pas d'indication dans l'épisode dépressif Non surtout pas vues les interactions. Pas d'intérêt. Ca se discute plus si dépression mixte			
	1ère intention : olanzapine + fluoxétine	19	3	La fluoxétine n'est pas la première ligne de traitement (plutôt sertraline qui permet un allaitement) et pourquoi d'embellie une association avec un AP Seulement utilisable si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels			
	1ère intention : lamotrigine avec ajout possible d'un antipsychotique atypique	18, 19	3,5	Efficacité et tolérance de la lamotrigine, risque tératogène et métabolique extrêmement faible C'est une possibilité avec maintenant un bon recul sur leur "innocuité" pendant la grossesse. C'est d'ailleurs l'avis du CRAT et de HAS. Pas d'indication dans l'épisode dépressif			
	2ème intention : olanzapine + fluoxétine	18	3	Monothérapie préférable (avant une bithérapie) Non surtout pas vues les interactions. Pas d'intérêt. Ca se discute plus si dépression mixte Olanzapine pas d'indication dans l'épisode dépressif Seulement utilisable si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels			
	La prescription d'un ISRS doit être couplée à une molécule thymorégulatrice	18, 19	3,5	Les troubles bipolaires 2 sont souvent confondus avec des épisodes dépressifs et les épisodes mixtes mimant en première exploration un EDM sont très fréquents en période périnatale Les thymorégulateurs (lithium, acide valproïque, valproate, carbamazépine) sont contre-indiqués chez la femme enceinte			
Prise en charge pharmacologique dans la prévention des rechutes chez la femme enceinte	1ère intention : quétiapine	18, 19, 21	3	Pas assez de données pour considérer son utilisation en première intention Seulement utilisable si les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels			
	1ère intention : olanzapine	19, 21	3	Balance bénéfice risque à mon sens pas favorable Car recul suffisant chez la femme enceinte			
	1ère intention : rispéridone	19	3	Balance bénéfice risque à mon sens encore moins favorable Car recul suffisant chez la femme enceinte			
	1ère intention : lithium	19, 21	3	Il faut une discussion bénéfice-risque mettant en perspective l'évolution du trouble, le risque de rechute et l'impact potentiel d'une rechute sur le développement du fœtus et du nouveau-né (NICE, 2018 ; Poels et al., 2018) Première intention ? pourtant tératogène Contre-indication du lithium pendant la grossesse du fait de la tératogénicité			
	2ème intention : rispéridone	18	3	Balance bénéfice risque à mon sens pas favorable			
	2ème intention : lithium	18	3	Contre-indication du lithium pendant la grossesse du fait de la tératogénicité			
	2ème intention : lithium + quétiapine ou aripiprazole	18	3	Contre-indication du lithium pendant la grossesse du fait de la tératogénicité			
	La carbamazépine n'est pas un traitement de première intention	18, 19	5	Sur ce point, dans le contexte de grossesse, sachant qu'on ne peut prescrire valproate ni lithium (au moins au premier t pour ce dernier), de fait la CBZ peut devenir une première intention, ce qui elle n'est pas en situation autre on est bien d'accord. Préciser pourquoi ? tératogénicité ?			
	L'ECT peut être pratiquée chez les femmes enceintes	16, 18, 19, 20	4	Stratégie thérapeutique mal évaluée. Jamais confronté à une question dans ce domaine mais de principe provoquer une crise comitiale pendant la grossesse est à risque pour la mère et l'enfant. Nécessiterait que je me documente plus dans le domaine Je me rangerai à l'avis des experts car non prescripteur Il me semble que des alternatives existent			
	L'ECT est indiquée chez la femme enceinte en cas d'épisode maniaque ou dépressif réfractaire aux traitements pharmacologiques	16, 18, 19, 20	4	Même raisons que ci-dessus mais effectivement avec la réserve annoncée. Note passée à 2/5 En rescué uniquement			

3EME PARTIE : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER						
Sont considérées comme méthodes contraceptives efficaces :	La contraception efficace est dans ce cadre une contraception féminine		5	Pas obligatoire. Si le conjoint a une contraception efficace (vasectomie) pourquoi pas La vraie réponse est celle qui convient au couple pour assurer l'efficacité. Pas d'avis donc 3. Si dogmatique, 5 puisque c'est ce qui protège directement la concernée :		
	La contraception estroprogestative transdermique	26	5	Pas d'argument particulier. Je doute moi-même de ma réponse (!) Efficacité théorique ok mais en pratique moins fiable		
	La contraception estroprogestative vaginale	26	5	La seule contraception ayant un indice de pearl satisfaisant reste la contraception par voie générale à ma connaissance, de plus les patientes présentant des troubles psychiatriques ont souvent des problèmes de compliance J'aurais du répondre 4/5		
	La contraception progestative orale	26	5	Nécessité de respecter les prises orales		
	La contraception progestative injectable	26	5	Nécessité de respecter les intervalles entre les injections		
	Lors d'un traitement par valproate ou ses dérivés, des tests plasmatiques doivent être effectués fréquemment pour vérifier l'absence de grossesse	12, 17	4	Non, car il faut s'assurer avant la prescription que la femme dispose d'un (ou plusieurs) moyen(s) efficace(s) de contraception		
	Lors d'un traitement par valproate, des tests plasmatiques doivent être effectués mensuellement pour vérifier l'absence de grossesse	12, 17	2	Dans la mesure du possible Depuis juillet 2017 test de grossesse plasmatique négatif à l'instauration du traitement et à intervalles réguliers pendant le traitement		
	Les alternatives au valproate ou à ses dérivés sont les mêmes que chez la femme enceinte, à l'exception du lithium qui devient un traitement de première intention		4	Lithium traitement de première intention chez la femme enceinte ? idem précédemment tétraptène Le lithium est tératogène très tôt, dès les premières semaines donc à mon avis, pas en première intention, même chez une femme en âge de procréer. Je maintiens 1 pour cette raison.		
	Le lithium est un traitement de première intention dans l'épisode maniaque		3,5	Le Lithium reste le traitement de référence pour le traitement de l'épisode maniaque, même chez la femme en âge de procréer. Il faudra s'assurer avant d'initier le traitement l'absence de grossesse en cours et ou le désir de grossesse à venir. Il peut être arrêté en cas de grossesse débutante, si l'état de la patiente le permet, entre la 4ème et la 9ème SA afin de limiter les risques cardio-fœtaux. Ce sont les recommandations Oui, c'est le traitement recommandé en 1 <sup>ère</sup> intention ; il faut s'assurer que la femme dispose d'un (ou plusieurs) moyen(s) efficace(s) de contraception C'est le terme « doit être mise en place », c'est plutôt doit être procréée car la contraception reste un choix de la femme		
	Une contraception efficace doit être mise en place chez la femme en âge de procréer traitée par lithium		5	Ce sont les recommandations		
	La carbamazépine est un traitement de seconde intention dans la prévention des rechutes		3	Non, pas dans les recommandations internationales		
	Une contraception efficace doit être mise en place chez la femme en âge de procréer traitée par carbamazépine		5	Non, interactions médicamenteuses potentielles non ? Y a pas un effet inducteur avec les oestro-progestatifs ?		
	La contraception par un dispositif intra-utérin est conseillée lors d'un traitement par carbamazépine		5	Plutôt oui. D'après RCP il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser d'autres contraceptifs lorsqu'elles prennent de la carbamazépine mais pas spécialement un DIU		
	4EME PARTIE : PRISE EN CHARGE DES TROUBLES BIPOLAIRES CHEZ LA FEMME EN DÉSIR DE GROSSESSE					
	Le valproate et ses dérivés doivent impérativement être interrompus chez une patiente atteinte d'un trouble bipolaire ayant un désir de grossesse (sans conditions)	12, 13, 16, 18, 19	4	Si c'est le seul traitement efficace, une discussion avec les futurs parents doit avoir lieu pour envisager les risques Comme à la question 2,3, c'est sur l'aspect interruption immédiate et sans condition qu'il y a désaccord. Interruption nécessaire au plus tôt mais organisée avec switch. Note inchangée		
L'arrêt 1 mois avant la conception peut être suffisant au vu des propriétés cinétiques du valproate ou de ses dérivés (après la dernière prise il faut 5 jours pour éliminer 99,2% du valproate soit 7 demi-vies d'élimination)		4	Pourquoi un mois alors si élimination en 7 jours ? Les ovules sont issus des follicules primaires (restés quiescent = réserve ovarienne) qui débutent leur maturation pour aboutir environ trois mois plus tard à l'ovulation. Il faut dès lors prendre en compte cette phase de maturation, pendant laquelle le follicule en maturation est exposé au médicament. Donc je maintiens 1 car c'est trois mois qu'il faut si on veut être prudent.			
Chez les femmes en âge de procréer et qui ont un désir de grossesse, il est recommandé de supplémenter en acide folique à forte dose (5mg/jour) quelque soit le traitement de fond	18	2	Pas efficace à 100% mais jamais inutile chez une femme à risque d'avoir un fœtus malformé, non dangereux Certains le recommande du fait d'hypothèses de malformations liées au trouble Le 0.4 ou 5mg sont inefficaces dans ce cas (cf texte du CRAT) Très faible NPS, position intuitive pharmacop pour moi non étayée, pour moi seul un ATCD de dysraphisme ouvert (MIMC) indique cette posologie. Compte tenu de la très faible observance des recommandations concernant acide folique il ne me semble pas opportun de multiplier des recommandés La forte dose est conseillée chez les patientes traitées par des médicaments susceptibles d'induire des carences en folate. Dans d'autres situation, la faible dose me paraît suffisante La supplémentation en acide folique (quelle que soit sa posologie : 0.4 ou 5 mg/j) est inefficace pour prévenir l'apparition de malformations. Chez les femmes traitées par des anticonvulsivants tératogènes (qui elles soient épileptiques ou non). Cette conclusion ne remet pas en question l'intérêt de la supplémentation péri-conceptionnelle en acide folique proposée dans la population générale (0.4 mg/j), ou dans la prévention d'une récurrence familiale d'anomalie de fermeture du tube neural (5 mg/j). C'est une bonne idée, pour toutes les femmes. Sur la dose par contre, on peut mettre 3 car on pourrait choisir une dose à 0.4), mais en réalité, personne ne connaît l'efficacité de cette supplémentation, sauf chez les femmes qui ont des ATCD d'enfants avec anomalie de fermeture du tube neural (et dans cette situation, c'est la forte dose qui est choisie). Donc 5 pour la supplémentation (mais pas particulière aux femmes sous AE) et 3 pour la dose. Erreur de ma part : j'ai cru lire « chez les femmes qui ont une grossesse en cours » à scorer à 1/5			
L'acide folique pourrait réduire l'efficacité de la lamotrigine	18, 19	2				
Les molécules antipsychotiques présentant un effet antidopaminergique D2 prédominant (APC et rispéridone), altèrent l'ovulation et diminuent la fertilité (en lien avec une hyperprolactinémie induit par ces molécules)	16, 18, 19	3	L'action antidopaminergique D2 entraîne une hyperprolactinémie responsable de troubles de la fertilité, c'est un fait			

Figure 54 : Questionnaire envoyé aux experts au 3ème tour

---

**LESCOLIERE Marine**

## **Propositions de recommandations de prescription dans les indications psychiatriques de l'acide valproïque et de ses dérivés chez la femme en âge de procréer à l'aide de la méthode DELPHI**

Thèse d'exercice de Pharmacie

Thèse soutenue le 1<sup>er</sup> avril 2019 à la faculté de Pharmacie de Rennes 1

1 tome, 138 pages, 80 références, 54 figures, 41 tableaux, 34 030 mots.

---

**Résumé français :** Les dérivés de l'acide valproïque sont des molécules tératogènes qui ont été très utilisées chez les femmes en âge de procréer dans la prise en charge des troubles bipolaires. En France, depuis le mois de juillet 2017, leur utilisation est contre-indiquée chez les filles, adolescentes, les femmes en âges de procréer et les femmes enceintes. Cependant, il existe peu de données concernant les alternatives à ces traitements pour cette catégorie de population. La méthode DELPHI, qui est une méthode de consensus, a été utilisée pour élaborer des propositions de recommandations grâce à un panel d'experts choisis par leurs compétences dans ce domaine.

**Résumé anglais :** Derivates of valproic acid are molecules with teratogenic effects wich were being used with women of childbearing age in the treatment of bipolar disorders. Since July 2017 in France, their use is contraindicated for girls, teenage girls, women of childbearing age and pregnant women. However, little data is available on alternatives to these treatments for this population group. The DEPLHI method, wich is a consensus method, has been used to develop proposals for recommendations through a panel of experts chosen by their skills in this area.

---

Rubrique de classement : PSYCHIATRIE

---

Mots-clés : Troubles bipolaires, acide valproïque, dérivés, thymorégulateur, tératogénicité, femme en âge de procréer, femme enceinte, recommandations, prise en charge, consensus, experts, méthode DELPHI

---

Mots-clés anglais : Bipolar disorder, valproic acid, derivates, mood stabiliser, teratogenicity, woman of childbearing age, pregnant woman, guidelines, care, consensus, experts, DELPHI method

---

Président : Pr. Pascal LE CORRE

JURY : Assesseurs : Dr Nicolas MARIE, Directeur de thèse  
Dr Annaëlle CHARRIER-KIM

---