Valproate & ses dérivés dans la grossesse : une implication épigénétique dans les troubles neurocognitifs de l'enfant?

Adeline Bronner

▶ **To cite this version:**

Adeline Bronner. Valproate & ses dérivés dans la grossesse : une implication épigénétique dans les troubles neurocognitifs de l'enfant?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03153393

HAL Id: dumas-03153393

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03153393

Submitted on 26 Feb 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.

UFR DE PHARMACIE
Université Clermont Auvergne

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2020 N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 06 novembre 2020
par
Adeline BRONNER

Valproate & ses dérivés dans la grossesse : une implication épigénétique dans les troubles neurocognitifs de l'enfant ?

Directeurs de thèse : **Mme Marie-Ange CIVIALE – Mr Frédéric LIBERT**

Jury

Président : **Mme Marie-Ange CIVIALE**	Maître de Conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Membres : **M. Frédéric LIBERT**	Maître de Conférences, UFR Médecine de Clermont-Ferrand
Mme Brigitte VENNAT	Professeur des Universités, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
M. Jean DEBARD	Docteur en Pharmacie, Pharmacie Bergougnan - Clermont-Ferrand
M. Jean-Luc FERRAGNE	Docteur en Pharmacie, Pharmacie Viviani - Clermont-Ferrand

UFR DE PHARMACIE
Université Clermont Auvergne

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2020 N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 06 novembre 2020
par
Adeline BRONNER

Valproate & ses dérivés dans la grossesse : une implication épigénétique dans les troubles neurocognitifs de l'enfant ?

Directeurs de thèse : **Mme Marie-Ange CIVIALE – Mr Frédéric LIBERT**

Jury

Président : **Mme Marie-Ange CIVIALE**	Maître de Conférences, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Membres : **M. Frédéric LIBERT**	Maître de Conférences, UFR Médecine de Clermont-Ferrand
Mme Brigitte VENNAT	Professeur des Universités, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
M. Jean DEBARD	Docteur en Pharmacie, Pharmacie Bergougnan - Clermont-Ferrand
M. Jean-Luc FERRAGNE	Docteur en Pharmacie, Pharmacie Viviani - Clermont-Ferrand

Remerciements

Je tiens à remercier mon maître de thèse, Mr Libert pour ses conseils, son intérêt contagieux pour l'épigénétique ainsi que son temps libéré pour nos rendez-vous et la lecture de cette thèse. Vous avez su m'aider durant l'élaboration de ce travail et je vous en suis reconnaissante. Je souhaite également remercier Mme Civiale pour avoir accepté de co-diriger cette thèse ainsi que d'être présidente de jury malgré votre emploi du temps déjà chargé.

Je remercie les autres membres du jury pour leur présence aujourd'hui : Mme Vennat, c'est une grande joie pour moi de vous savoir dans ce jury, votre passion pour l'officine transmise au cours de ces 6 années ainsi que l'attention que vous portez à vos étudiants sont très précieuses ; Mr Debard vous m'avez suivie depuis mes débuts dans le milieu officinal, je suis touchée et reconnaissante par les conseils et la confiance que vous et Mr Ferragne avez su me donner.

Je souhaite bien évidemment remercier ma famille, plus spécialement mes parents pour le bel exemple que vous me donnez : papa pour m'avoir soutenue, dorlotée mais aussi coachée durant ces études, maman pour ta présence que je ressens au quotidien et les clins d'œil que tu m'envoies depuis Là-Haut. Merci à mes frères et sœurs pour vos encouragements et le soutien que vous apportez à votre petite sœur depuis le début. Je suis ravie et touchée par ceux qui ont pu se libérer et venir de loin pour ce jour particulier !

Un grand merci à mon Simon qui a réussi à tenir bon dans mes moments de doutes et qui a toujours trouvé les mots justes et réconfortants. Etant donné le temps que tu as passé à relire cette thèse, à me donner tes conseils avisés et à m'aider pour comprendre certains articles, je pense que tu es devenu un as sur le sujet. J'espère être d'une aussi bonne aide quand le moment viendra pour toi de prêter serment !

Merci à Agathe et Marie, aux membres des « vraies girls » qui se reconnaitront, à Maxence et Grégoire dont je ne peux citer le nom de groupe ici. Vous avez su me faire profiter de ces années d'étudiante, nos nombreux fous rires et votre soutien apporté durant toutes ces années font de vous des copains en or !

Table des matières

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES 6
LISTE DES ABREVIATIONS 8
INTRODUCTION 9
LE VALPROATE 10
I. Indications 10
1) Epilepsie 10
a) Généralités 10
b) Physiopathologie 10
c) Place du valproate 12
2) Troubles bipolaires 15
a) Généralités 15
b) Physiopathologie 15
c) Place du valproate 16
3) Utilisations hors-AMM 16
II. Posologies 16
III. Mécanismes d'action 17
1) Augmentation indirecte du système GABAergique 18
2) Inhibition des canaux sodiques et calciques 18
3) Inhibition des neurones glutamatergiques 18
4) Autres mécanismes d'action 19
IV. Effets indésirables 19
1) En population générale 19
2) Cas de la grossesse 20
a) Malformations congénitales 21
b) Dysmorphie faciale caractéristique 22
c) Troubles neurodéveloppementaux 23
V. Valproate et grossesse 25
1) Epilepsie et grossesse 26
2) Troubles bipolaires et grossesse 26
3) Place du valproate par rapport aux autres antiépileptiques 27

4) Modalités de prescription 28
5) Conditions de délivrance 30
6) Le suivi prénatal 32
7) Supplémentation en acide folique 32
EPIGENETIQUE 34
I. Qu'est-ce-que l'épigénétique ? 34
1) Définition 34
2) Mécanismes d'action 35
a) Modifications des histones 35
b) Modifications de l'ADN 37
c) ARN non codants 38
3) Facteurs influençant l'épigénétique 40
a) Le stress 40
b) L'alimentation 41
c) Les perturbateurs endocriniens 43
d) Le tabac 43
e) L'alcool 44
f) Les médicaments 46
4) Notion d'héritage transgénérationnel 47
a) Définition 48
b) Exemples 49
c) Reprogrammation épigénétique 50
d) Quelle implication du père ? 51
II. Applications de l'épigénétique dans la médecine 52
1) Oncologie 52
2) Reprogrammation cellulaire 53
3) Psychiatrie 54
III. Valproate, grossesse et épigénétique 55
1) Valproate et épigénétique 55
2) Focus sur les troubles du spectre autistique 57
VALPROATE & GROSSESSE : VISION DU PHARMACIEN D'OFFICINE 61
I. Contexte du valproate en France 61
II. Matériels et méthodes 62
III. Analyse des résultats 63

1) Populations 63
2) Connaissances sur le valproate 64
a) Indications 64
b) Populations nécessitant des précautions lors de la prescription 65
c) Modalités à respecter lors d'une première délivrance 66
d) Effets d'une exposition in utero 68
e) Retour d'expérience sur la fréquence des prescriptions rencontrées 71
3) Connaissances sur l'épigénétique 74
a) Généralités 74
b) Facteurs pouvant influencer l'épigénétique 74
c) Effet du valproate sur l'épigénétique de l'enfant exposé in utero 76
IV. Synthèse des résultats 77
CONCLUSION 79
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 81
ANNEXES 95
Annexe 1 Formulaire d'accord de soins 95
Annexe 2 : Questionnaire « Valproate & ses dérivés dans la grossesse : vision du pharmacien d'officine » 97
Annexe 3 : Valproate et ses dérivés dans la grossesse 100

Liste des tableaux et figures

TABLEAUX

Tableau I Classification des principales crises épileptiques généralisées (11) 12
Tableau II Le risque de troubles neurocognitifs chez l'enfant exposé in utero est-il plus important avec le valproate qu'avec les autres antiépileptiques ? 70
Tableau III Avez-vous déjà entendu parler d'épigénétique ?.....74
Tableau IV Répartition des personnes connaissant l'épigénétique en fonction de leur situation professionnelle et classe d'âge 75
Tableau V Chez la femme enceinte, le valproate peut-il impacter l'épigénétique de l'enfant exposé in utero ? 77

FIGURES

Figure 1 Potentiel d'action et mouvements ioniques transmembranaires (10) 11
Figure 2 Arbre décisionnel dans l'épilepsie de l'adulte (13) 13
Figure 3 Arbre décisionnel dans l'épilepsie de l'enfant (14) 14
Figure 4 Mécanisme d'action du valproate (25) 17
Figure 5 Exemple de malformation congénitale (35) 22
Figure 6 Dysmorphie faciale caractéristique de l'exposition in utero au valproate (36) 23
Figure 7 Pictogrammes de sécurité des spécialités à base de valproate (48)(49).....25
Figure 8 Carte patiente (60).....31
Figure 9 Structure d'un nucléosome (70).....36
Figure 10 Modifications de l'ADN (72) 38
Figure 11 La régulation épigénétique (70) 39
Figure 12 Impact d'une consommation excessive d'alcool durant l'adolescence (87) 46
Figure 13 Notion d'héritage transgénérationnel (91).....48
Figure 14 Impact épigénétique d'une exposition prénatale au valproate (115) 57
Figure 15 Effet transgénérationnel d'un symptôme de TSA chez des souris exposées in utero au valproate (124) 59
Figure 16 Proportion de réponses en fonction de l'âge 63
Figure 17 Nombre de réponses obtenues en fonction de la situation professionnelle 64

Figure 18 Indications du valproate.....65
Figure 19 Populations nécessitant une précaution dans la prescription de valproate 66
Figure 20 Connaissances des règles de première délivrance de valproate.....67
Figure 21 Effets indésirables chez l'enfant exposé in utero.....69
Figure 22 Estimation de la fréquence d'ordonnances de valproate rencontrées chez des femmes en âge de procréer.....72
Figure 23 Estimation de la fréquence d'ordonnances de valproate rencontrées chez des femmes enceintes 73
Figure 24 Facteurs influençant l'épigénétique 76

Liste des abréviations

ADN - Acide désoxyribonucléique

AMM - Autorisation de mise sur le marché

ANSM - Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

APESAC - Association d'aide aux parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anticonvulsivant

ARC - Activity-regulated cytoskeleton-associated protein

ARN - Acide ribonucléique

ARNm - Acide ribonucléique messager

BDNF - Brain derived neurotrophic factor

DES - Diéthylstylbestrol

DNMT - ADN méthyltransférase

EEG – Eléctroencéphalogramme

EFV - Embryofoetopathie au valproate

GABA - Acide gamma-aminobutyrique

HAT - Histone acétyltransférase

HDAC - Histone désacétylase

IGF2 - Insuline growth factor

m-TOR - Mammalian target of rapamycin

NFS - Numération formule sanguine

QI - Quotient intellectuel

TDAH - Trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

TSA - Troubles du spectre autistique

Introduction

Le valproate et ses dérivés, commercialisés par le laboratoire français Sanofi depuis 1967, ont été largement prescrits à la suite de débuts très prometteurs dans le traitement de diverses pathologies, dont tout particulièrement l'épilepsie. Ce traitement sera pourtant à l'origine d'un scandale sanitaire toujours d'actualité. En effet, dès 1982, des signalements par les médecins apparaissent concernant des malformations graves observées chez les enfants de mère ayant pris ce traitement durant la grossesse. Ils se multiplieront au fur et à mesure des années (1)(2)(3). A partir de 2002 de nouveaux signalements apparaissent, ils concernent cette fois-ci des troubles constatés après la naissance de l'enfant : des troubles du développement et troubles autistiques (4)(5). Le lien entre grossesse sous valproate et atteintes graves de l'enfant met beaucoup d'années à être établi par le laboratoire et les agences sanitaires. En effet, la notion de « prescription déconseillée en cas de grossesse » n'apparaîtra sur les notices qu'à partir de 2006 alors que la molécule est reconnue comme étant tératogène. Depuis 2018 elle est interdite chez la femme enceinte et ne doit pas être prescrite, sauf circonstances exceptionnelles, dans de nombreuses populations, ne se limitant plus aux situations de grossesses. Plus de 50 années se sont écoulées durant lesquelles le valproate a été prescrit sans restriction en dépit de nombreux signalements. Face à des dizaines de milliers d'enfants touchés, des associations de patients se sont formées en Europe et dans le monde entier. En France, l'association d'aide aux parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anticonvulsivant (APESAC) recense les familles touchées par ce médicament et permet ainsi la mise en place d'une base de données complémentaire à celle établie par les centres de pharmacovigilance. Son combat est le suivant : faire connaître le plus largement possible les risques encourus en cas de grossesse sous valproate. En effet, par la lenteur dans la mise en place de règles de prescription et de dispensation, trop de femmes enceintes ont pris ce traitement sans être informées des risques pour leur enfant. Pour cette raison, le laboratoire Sanofi est poursuivi en justice pour « tromperie aggravée et blessures involontaires », et mis en examen depuis août dernier pour « homicides involontaires ». L'Etat, également jugé responsable dans ce scandale, est contraint à indemniser des victimes (6). L'épigénétique est une discipline explorée depuis 1942 qui suscite de nombreuses recherches. Et pour cause, elle révèle que l'expression de nos gènes peut être modulée par notre environnement, nos habitudes de vie.... Mais alors, concernant la prise de valproate durant la grossesse, l'épigénétique n'aurai-t-elle pas un impact dans les troubles neurocognitifs observés chez l'enfant ?

Le valproate

L'acide valproïque est une molécule à large spectre utilisée telle quelle ou sous forme de sel (valproate de sodium) dans les spécialités suivantes : DEPAKINE®, DEPAKINE CHRONO® (forme à libération prolongée), MICROPAKINE® (forme à libération prolongée). Les dérivés du valproate de sodium sont le valpromide (DEPAMIDE®) et le divalproate de sodium (DEPAKOTE®). Le valpromide est métabolisé en acide valproïque dans le corps humain et le divalproate est composé d'une molécule de valproate et d'une molécule d'acide valproïque. Ces différentes molécules seront regroupées sous le terme « valproate » dans le cadre de cette thèse.

I. Indications

1) Epilepsie

a) Généralités

L'épilepsie est une maladie neurologique se traduisant par des crises récurrentes et imprévisibles. Elle touche 500 000 personnes en moyenne en France et présente deux pics d'incidence : chez l'enfant jusqu'à 10 ans puis après 75 ans. C'est la deuxième affection neuronale la plus fréquente, après la migraine. Ses étiologies sont variables : génétique, structurelle (lésion du système nerveux central), métabolique (dérégulations métaboliques), iatrogène ou idiopathique. Cette pathologie peut être associée à une surmortalité, souvent accidentelle lors d'une crise (noyade, chute, accident), mais aussi à une mort soudaine lors de crises chroniques. Devant des manifestations cliniques et des mécanismes différents, on ne parle pas « d'une épilepsie » mais « des épilepsies ».

Le diagnostic se fait grâce à l'interrogatoire du patient ainsi qu'avec l'étude d'électroencéphalogrammes (EEG) qui mesurent l'activité électrique globale du cerveau. En effet, les décharges électriques neuronales présentes lors d'une crise sont des anomalies visibles à l'EEG. (7)(8)

b) Physiopathologie

Les crises épileptiques sont dues à une activité paroxystique de neurones produisant

des décharges électriques excessives. Cette hyperexcitabilité neuronale est liée à une rupture de l'équilibre entre les deux systèmes régulateurs présents dans le cerveau : le système excitateur et le système inhibiteur.

Le système excitateur comprend le glutamate, neurotransmetteur excitateur, qui une fois fixé sur l'un de ses récepteurs (AMPA ou NDMA), permet l'entrée d'ions sodium et calcium dans le neurone permettant la genèse et le maintien d'un potentiel d'action *(figure 1)*. Le potentiel d'action est un influx nerveux qui permet la communication inter-neuronale.

Le système inhibiteur comprend l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), neurotransmetteur inhibiteur qui permet l'entrée d'ions chlore dans le neurone entraînant une hyperpolarisation et une inhibition de celui-ci.

Cette rupture d'équilibre conduit à une augmentation de la transmission synaptique excitatrice et à une diminution de la transmission synaptique inhibitrice. Elle est de plus accompagnée d'une altération de l'ouverture/fermeture des canaux ioniques voltage-dépendants régulant l'entrée d'ions sodium, potassium et calcium dans le neurone et responsables de la production et propagation d'un potentiel d'action. On parle bien d'une hyperexcitabilité intrinsèque et extrinsèque du neurone dans l'épilepsie. (7)(9)

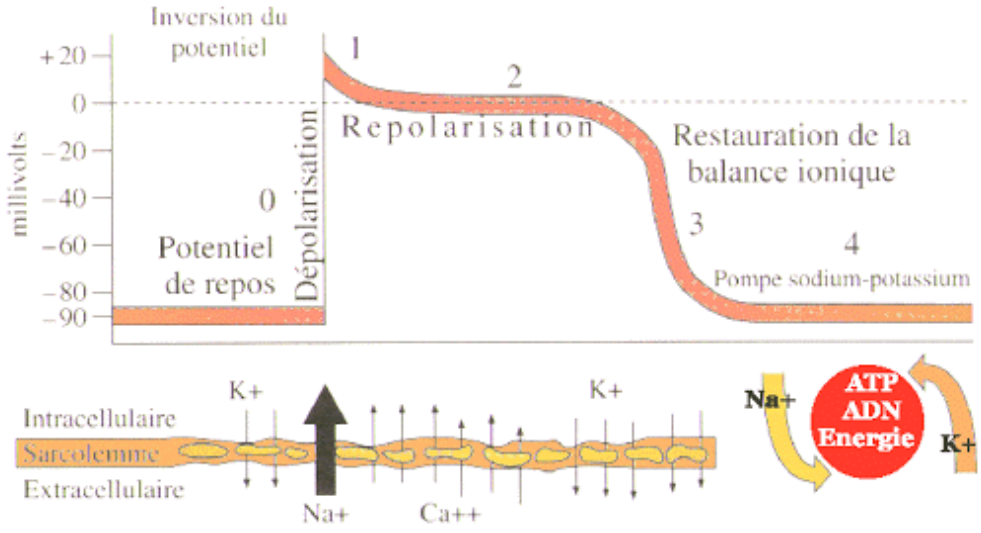


Figure 1 Potentiel d'action et mouvements ioniques transmembranaires (10)

La dépolarisation fait suite à un stimulus électrique, provoque l'entrée d'ions sodium dans la cellule. Par la suite, les canaux calciques s'ouvrent lors de la phase de plateau où les ions calciques rentrent et les ions potassiques sortent ; la repolarisation correspond à une sortie massive d'ions potassium de la cellule. Enfin, on observe un retour au potentiel de repos lors de l'hyperpolarisation.

Les décharges électriques excessives peuvent toucher les deux hémisphères cérébraux dans le cas de crises dites « généralisées » (perte de conscience sauf dans les crises myocloniques), ou uniquement un hémisphère cérébral dans le cas de crises dites « partielles » ou « focales » (absence de perte de conscience). *(tableau I)*

Types de crises	Caractéristiques cliniques
Tonico-cloniques ou « grand mal »	**Perte de conscience brutale**. **Phase tonique** avec contraction musculaire totale **suivie d'une phase clonique** avec convulsions bilatérales et désordonnées des membres et de la face. Résolution avec coma hypotonique calme, respiration stertoreuse puis reprise progressive de la conscience avec **amnésie de la crise** et confusion transitoire. **Signes neurovégétatifs** avec apnée et hypersalivation.
Absences ou « petit mal »	**Suspension brutale et brève de la conscience** avec **perte de contact** puis reprise de l'activité en cours et **amnésie de la crise**. Fréquence plus importante **chez les enfants et les adolescents** avec résolution possible à l'âge adulte.
Myocloniques	**Convulsions bilatérales, brèves, symétriques et localisées** pouvant provoquer une chute. **Conscience préservée.**

Tableau I Classification des principales crises épileptiques généralisées (11)
Ce tableau présente les principales crises épileptiques généralisées. Le « grand mal » représente la crise la plus fréquente des crises généralisées tandis que les absences touchent préférentiellement les enfants.

L'évolution la plus redoutée est « l'état de mal épileptique » qui correspond à des crises longues (plus de 5 minutes) ou très rapprochées, sans retour à un état de conscience normal entre chacune (à la suite de plus de 2 crises). Cet état peut mettre en jeu le pronostic vital du patient en provoquant notamment des lésions neurologiques. (12)

c) Place du valproate

Le valproate, seul ou en association avec un autre traitement antiépileptique possède l'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant et l'adulte dans les pathologies suivantes : épilepsies généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, syndrome de Lennox-Gastaut), mais aussi dans les épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire. C'est un

traitement de choix utilisé en première intention dans cette pathologie comme nous pouvons le voir sur les deux arbres décisionnels suivants *(figures 2 et 3)*. Il est à noter que la place du valproate chez les filles et femmes en âge de procréer sera abordée ultérieurement, ces populations ne possédant pas les mêmes recommandations de prescription.

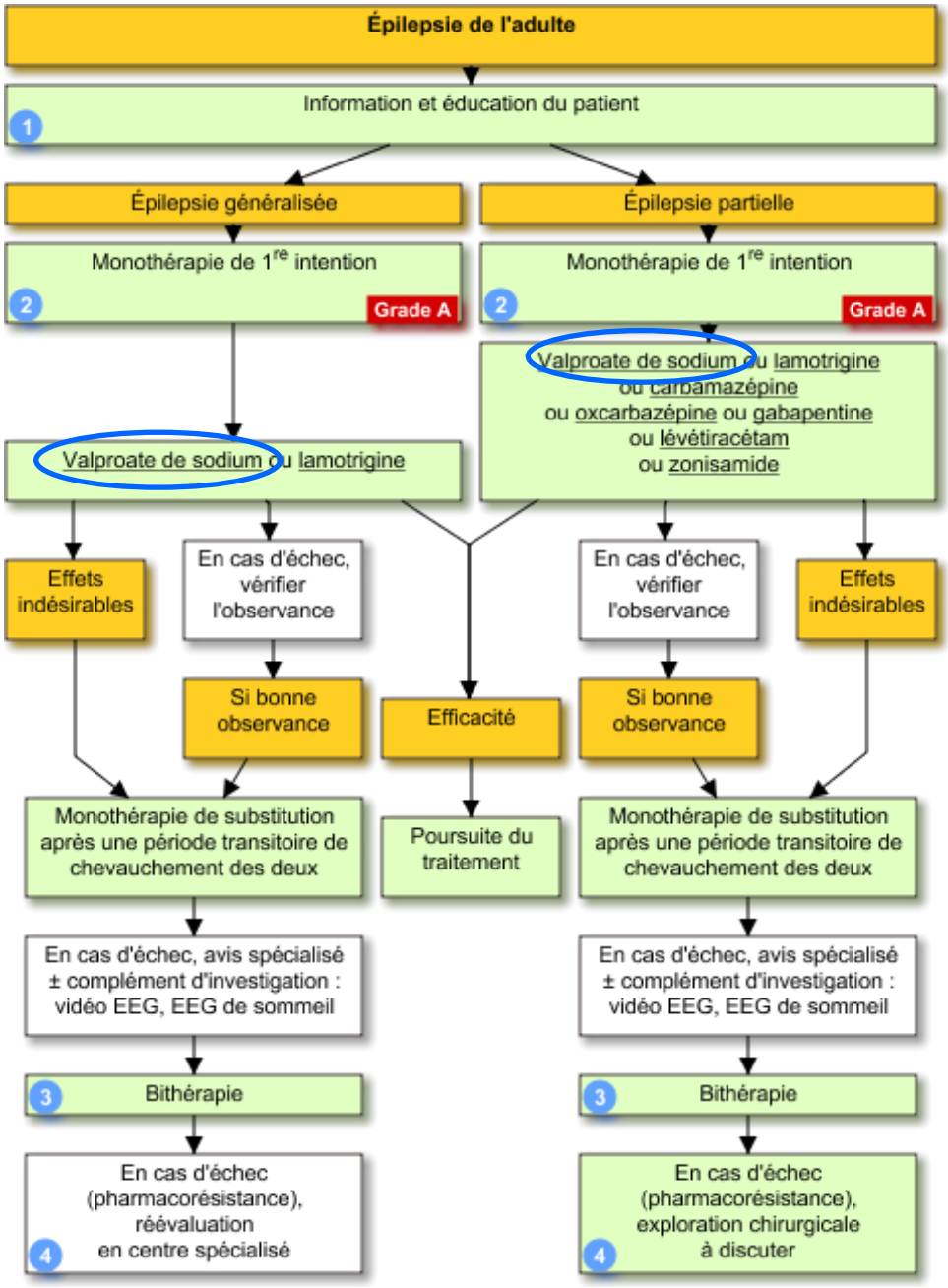


Figure 2 Arbre décisionnel dans l'épilepsie de l'adulte (13)
Cet arbre décisionnel met en évidence le traitement et la prise en charge du patient adulte épileptique suivant son type d'épilepsie et sa réponse au traitement. On remarque que le valproate est le traitement de choix à utiliser dans cette pathologie.

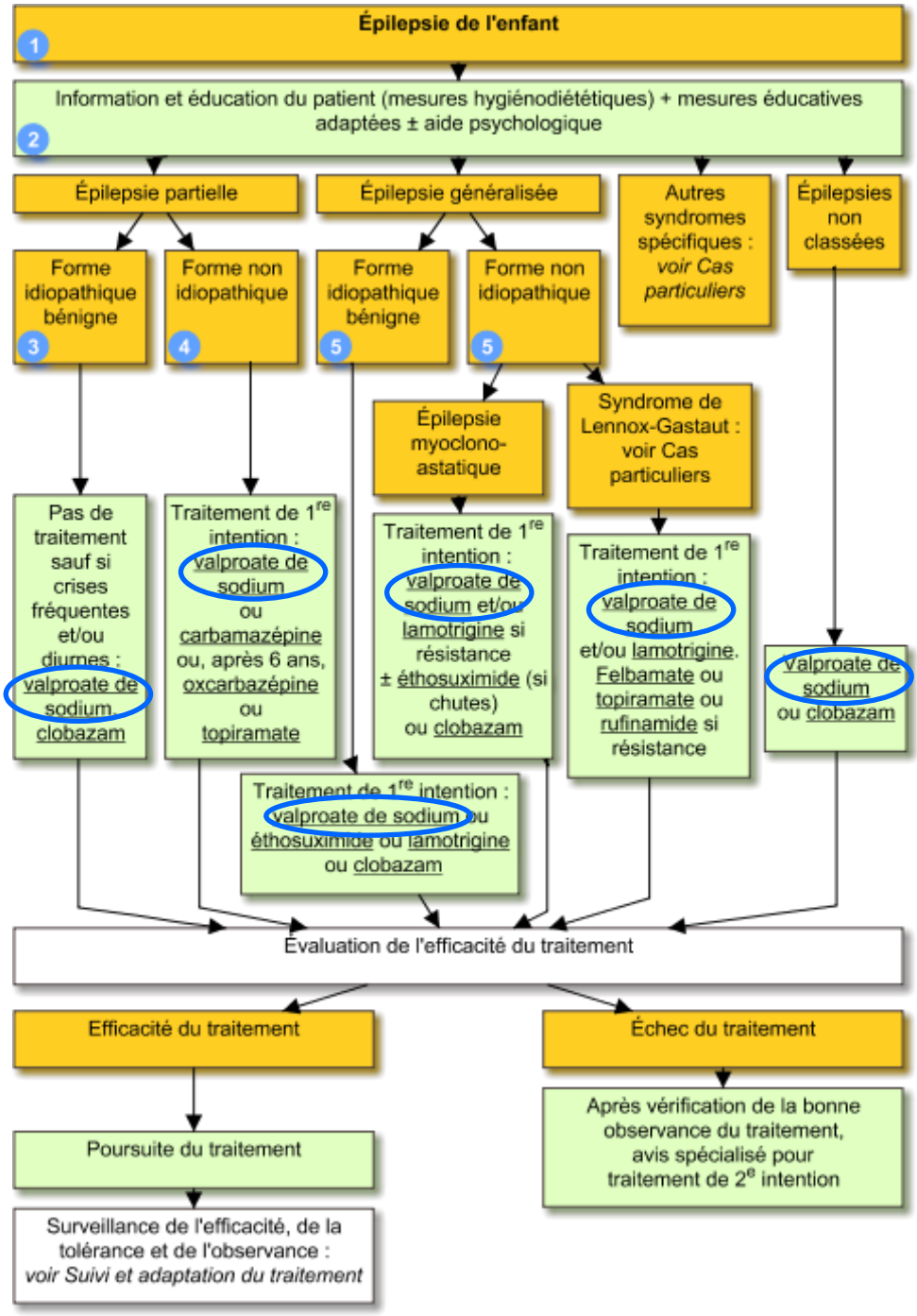


Figure 3 Arbre décisionnel dans l'épilepsie de l'enfant (14)

Cet arbre décisionnel met en évidence le traitement et la prise en charge de l'enfant épileptique suivant son type d'épilepsie et sa réponse au traitement. On remarque que le valproate fait partie des traitements de première intention dans cette pathologie.

Chez l'enfant, la DEPAKINE® est également utilisée dans la *« prévention de la récidive de crises après une ou plusieurs convulsions fébriles, présentant les critères de convulsions fébriles compliquées, en l'absence d'efficacité d'une prophylaxie intermittente par benzodiazépines. »* (15)

2) Troubles bipolaires

a) Généralités

Les troubles bipolaires sont une atteinte psychiatrique qui touche entre 1 et 2,5% de la population française, caractérisée par une alternance d'épisodes maniaques/ hypomaniaques et dépressifs, entrecoupés de périodes de stabilité (phase euthymique). Cette pathologie se déclare généralement entre 15 et 25 ans et nécessite une prise en charge à compter du diagnostic souvent tardif. En effet, en moyenne un patient sur deux fera au moins une tentative de suicide dans sa vie.

Les facteurs de risque sont majoritairement génétiques ainsi qu'environnementaux (évènements durant l'enfance, prise de produits stupéfiants…), cependant cette pathologie reste encore à l'étude car ses mécanismes ne sont pas tous connus.

Le diagnostic est avant tout clinique. Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) aide à ce diagnostic et scinde les troubles bipolaires en deux groupes : troubles bipolaires de type I avec au moins un épisode maniaque ou mixte ; troubles bipolaires de type 2 avec un ou plusieurs épisodes dépressifs et au moins un épisode d'hypomanie. (16)(17)

b) Physiopathologie

Les épisodes maniaques (avec un retentissement sur l'environnement social) sont caractérisés par une excitation pathologique avec par exemple des idées de grandeur, un comportement excessif, une agitation, une réduction des besoins en sommeil ; la phase hypomaniaque (pas de retentissement sur l'environnement social) est plus courte et moins prononcée ; les épisodes mixtes sont une association de symptômes maniaques et dépressifs intriqués entre eux.

Les épisodes dépressifs sont souvent les plus longs et peuvent dans certains cas durer plusieurs années, ils sont caractérisés notamment par une tristesse, mélancolie, une diminution de l'estime de soi, de l'appétit, avec perte du sommeil, de l'intérêt et du plaisir. (17)(18)

Une modification dans la régulation du calcium a été observée chez ces patients, provoquant une augmentation de sa concentration intra-cellulaire. Ainsi, des antiépileptiques antagonistes des canaux calciques sont utilisés comme traitement de la

phase dépressive (19). De plus, des perturbations des rythmes circadiens, une neurotoxicité progressive ainsi que des mécanismes immuno-inflammatoires sont observés chez ces patients (20).

c) Place du valproate

Les dérivés du valproate (DEPAMIDE® et DEPAKOTE®) sont utilisés chez l'adulte dans le traitement des épisodes maniaques des troubles bipolaires. Dans cette indication ils ne sont pas utilisés en première intention, mais seulement s'il existe une contre-indication ou une intolérance au lithium qui est lui le traitement de référence. (21)
Ainsi, le valproate est utilisé en neurologie tandis que ses dérivés le sont en psychiatrie.

3) Utilisations hors-AMM

Même si cette molécule est indiquée dans l'épilepsie et les troubles bipolaires depuis plus de 50 ans, elle est encore actuellement étudiée et testée dans de nouvelles indications. Ainsi, elle est utilisée hors-AMM notamment comme traitement prophylactique des migraines (22), et étudiée dans certains cancers (23), en post-infarctus (24) ou encore contre la dépendance à l'alcool (25). A l'heure actuelle, aucune de ces indications n'a encore fait l'objet d'un consensus scientifique, aussi le valproate n'a-t-il pas d'indications pour le moment dans le traitement de ces pathologies.

II. Posologies

Le valproate existe sous différentes formes pharmaceutiques : comprimé, sirop, solution buvable, granulés, préparation injectable. L'excrétion de la molécule étant essentiellement par voie urinaire, il est important d'adapter les posologies en cas de diminution de la clairance rénale, notamment chez le sujet âgé. Dans l'épilepsie, les posologies sont en moyenne à 30mg/kg/24h chez le nourrisson et l'enfant, et entre 20 et 30mg/kg/24h chez l'adolescent et l'adulte (26).
Dans la phase maniaque des troubles bipolaires, la posologie moyenne chez l'adulte est entre 1000 et 2000mg/jour de divalproate de sodium ou entre 1200 et 2400mg/jour de valpromide (27). La posologie pédiatrique n'est pas connue car ces deux molécules ne sont

pas indiquées dans cette population.

Dans tous les cas, la sensibilité individuelle étant marquée pour cette molécule, il est important d'adapter la dose en fonction de la réponse clinique, et d'augmenter les doses par paliers.

III. Mécanismes d'action

Comme nous l'avons vu précédemment, afin d'assurer un équilibre au niveau cérébral, deux systèmes co-existent :

- ❖ Système excitateur : comprenant les canaux sodiques et calciques voltages dépendants et les neurones excitateurs glutamatergiques
- Système inhibiteur : comprenant les canaux chlores et les neurones inhibiteurs GABAergiques

Le mécanisme d'action précis du valproate n'est pas connu, mais nous savons qu'il agit sur les deux systèmes régulateurs afin de diminuer l'hyperexcitabilité neuronale retrouvée dans l'épilepsie et les troubles bipolaires *(figure 4)*.

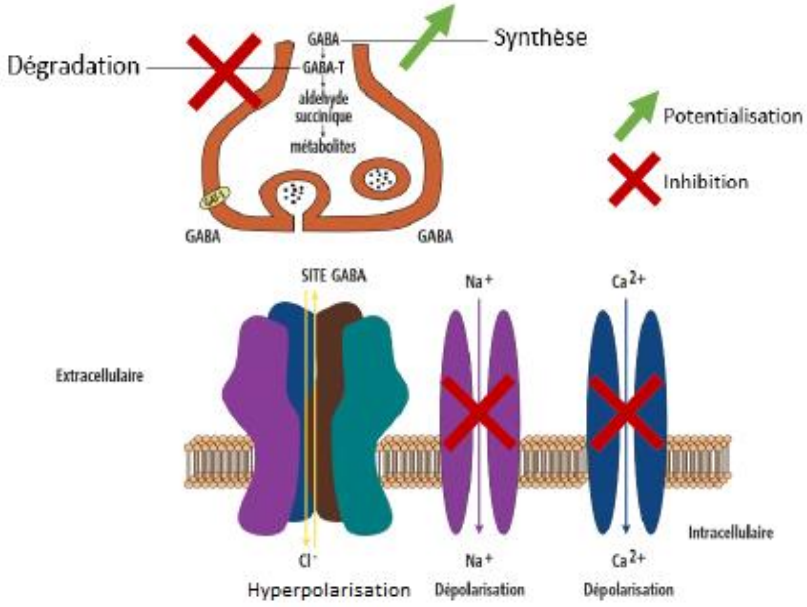


Figure 4 Mécanisme d'action du valproate (25)

Le valproate agit à différents niveaux : en augmentant la synthèse et en diminuant la dégradation de GABA, ainsi l'entrée de chlore dans la cellule est potentialisée qui provoque une hyperpolarisation ; en inhibant l'entrée d'ions sodium et calcium responsables de la dépolarisation neuronale.

1) Augmentation indirecte du système GABAergique

Après sa fixation sur son récepteur post-synaptique, le GABA induit une entrée d'ions chlores chargés négativement, permettant de diminuer l'excitabilité du neurone. En effet on obtient une hyperpolarisation du neurone le rendant alors inerte.

Le valproate potentialise le GABA en augmentant sa concentration synaptique. Pour cela, il stimule l'action de la GABA-décarboxylase, responsable de la synthèse du GABA, et inhibe l'action de la GABA-transaminase, responsable de son catabolisme. Par ces mécanismes, on observe un taux cérébral plus important de ce neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central chez les patients sous valproate.

On parle d'augmentation « indirecte » car le valproate n'a pas d'analogie structurale avec les récepteurs GABA post-synaptiques contrairement à certains médicaments comme par exemple les benzodiazépines.

2) Inhibition des canaux sodiques et calciques

Comme vu précédemment, un potentiel d'action se déroule en différentes phases : une dépolarisation de la cellule avec une entrée massive d'ions sodium ; une phase de plateau avec une entrée d'ions calcium et une sortie d'ions potassium ; une phase de repolarisation avec une sortie massive d'ions potassium ; une phase d'hyperpolarisation avec un retour au potentiel de repos.

Le valproate bloque les canaux sodiques et calciques, ce qui va stabiliser le neurone, l'empêcher de générer des potentiels d'action. Ainsi, on pallie à l'hyperexcitabilité neuronale intrinsèque en diminuant la perméabilité trop importante des canaux ioniques voltage-dépendants.

3) Inhibition des neurones glutamatergiques

Le glutamate, neurotransmetteur excitateur, provoque après s'être fixé à ses récepteurs l'ouverture des canaux sodiques et calciques. Or le valproate a pour propriété de bloquer ces canaux, l'action du glutamate est alors inhibée indirectement. De plus, le

blocage des canaux ioniques entraîne une diminution pré-synaptique de la libération du glutamate, permettant ainsi de diminuer son activité excitatrice. (25)(28)(29)

4) Autres mécanismes d'action

Le valproate possède également une action inhibitrice de l'activité des enzymes histones désacétylases (HDAC) ainsi que sur la voie de la protéine m-TOR (mammalian target of rapamycin). Ces deux actions seront développées dans la deuxième partie sur l'épigénétique.

IV. Effets indésirables

Comme tous les médicaments, le valproate possède des effets indésirables, même s'il est majoritairement bien toléré et peu sédatif par rapport aux autres antiépileptiques. Lors de l'instauration, d'un traitement par valproate, il est nécessaire d'augmenter progressivement les posologies afin de trouver la dose bénéfique pour le patient, avec le moins d'effets indésirables possible. En cas de survenue d'un ou plusieurs de ces effets, il est nécessaire d'évaluer si les risques encourus sont supérieurs ou inférieurs aux bénéfices obtenus par ce traitement.

Dans la classification des fréquences de survenue on considère qu'un effet indésirable est très fréquent s'il concerne ≥10% des patients traités, fréquent s'il concerne entre 1 et 10% des patients, peu fréquent s'il concerne entre 0,1 et 1% des patients, rare s'il concerne entre 0,01 et 1% des patients et enfin très rare s'il concerne moins de 0,01% des patients. Nous aborderons ci-dessous uniquement les effets indésirables très fréquents et fréquents.

1) En population générale

- ❖ Atteinte gastro-intestinale

On observe très fréquemment une apparition de nausées-vomissements, et fréquemment des diarrhées, des atteintes gingivales, des stomatites et troubles

épigastriques. Les diarrhées apparaissent généralement en début de traitement puis régressent en quelques jours.

❖ Atteinte hématologique

Une numération formule sanguine (NFS) est recommandée avant l'instauration du traitement, 15 jours après et en fin de traitement. En effet on observe fréquemment des cas d'anémies et/ou de thrombopénie induisant un risque hémorragique.

❖ Atteinte hépatique

Un bilan hépatique doit être réalisé avant le début du traitement, puis pendant les 6 premiers mois. En effet on peut observer une augmentation transitoire des transaminases. L'hépatotoxicité conduit dans de très rares cas à des hépatites cytolytiques.

❖ Atteinte du système nerveux

On observe très fréquemment des tremblements, et fréquemment des atteintes du système nerveux variées (troubles extrapyramidaux, stupeur, sédation, convulsion, troubles de la mémoire, céphalées, nystagmus, sensations nauséeuses ou vertigineuses).

❖ Prise de poids et alopécie

Des mesures diététiques peuvent être données à l'instauration du traitement face au risque fréquent de prise de poids. On observe également des cas de perte de cheveux importantes mais non complètes. Cette alopécie est patient-dépendante.

❖ Autres

On observe fréquemment : une perte d'audition, une incontinence urinaire, une hyponatrémie, des irrégularités menstruelles, des troubles confusionnels (hallucinations, agitation…). (30) (31) (32)

2) Cas de la grossesse

Il est établi que le valproate est un puissant tératogène, en effet sa prise pendant la grossesse expose l'enfant à des malformations congénitales et à des troubles neurodéveloppementaux du fait de son passage au fœtus via le placenta. Ces deux types

d'effets indésirables ainsi qu'une dysmorphie faciale caractéristique sont les trois éléments qui caractérisent l'embryofoetopathie au valproate (EFV). A la naissance, un syndrome de sevrage au valproate est possible chez le nouveau-né. Ainsi, une recherche d'irritabilité, de convulsions, d'hypotonies ou encore une difficulté à s'alimenter doivent être étroitement surveillées.

Il est à noter que le risque d'EFV est proportionnel à la dose de valproate prise durant la grossesse, sachant qu'il n'y a pas de dose sans risque. Suivant la période de prise, on observe des atteintes différentes : le risque de dysmorphie et de malformations est plus important lorsque la prise est dans les 12 premières semaines d'aménorrhées (période embryonnaire), alors que le risque de troubles neurodéveloppementaux est plus important lors de la phase de développement fœtal. (32)

a) Malformations congénitales

Suivant les sources, le risque malformatif varie mais il est en moyenne de 10,73% ce qui en fait un effet indésirable très fréquent. A titre de comparaison, le risque de malformations lors d'une grossesse sans prise de valproate est de 2 à 3%.

Les malformations les plus souvent rencontrées sont :

- Des anomalies de la fermeture du tube neural, essentiellement des spina bifida. Ce risque varie entre 1 et 3% selon les études et correspond à un risque d'au moins 30 fois supérieur à celui de la population générale (0,05%)
- Des cardiopathies (communication interventriculaire, communication interauriculaire…). Ce risque est 2 à 3 fois supérieur à celui dans la population générale
- Des fentes labiales et/ou fentes palatines
- Des craniosténoses
- Des malformations génitales (hypospadias) et rénales
- Des anomalies du système musculosquelettique (fusion ou duplication des vertèbres, anomalies des doigts de pied et des mains…). Ces anomalies conduisent à un retard de croissance dans 10% des cas. (32) (33) (34)

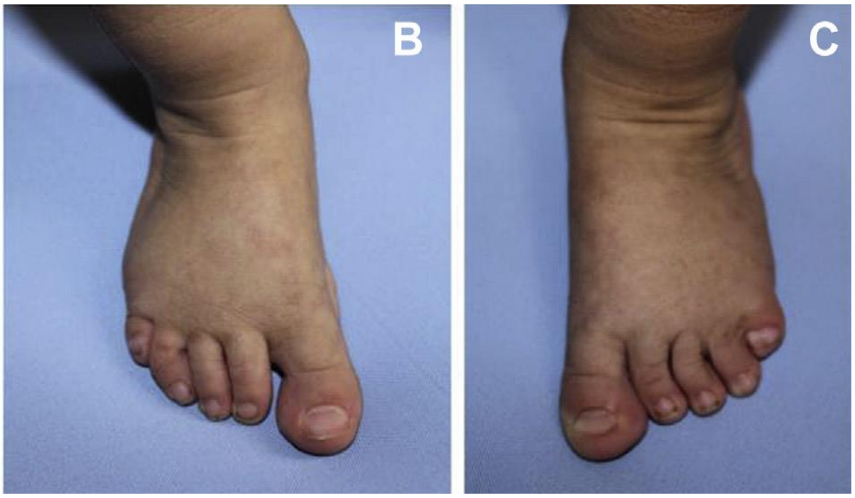


Figure 5 Exemple de malformation congénitale (35)
Cette figure représente les malformations congénitales retrouvées sur les pieds d'un garçon de 19 mois exposé durant toute la grossesse au valproate

La figure 5 est un exemple de malformation congénitale au niveau des pieds d'un enfant exposé in utero au valproate. On observe un « pes planus » ou « pied plat » sur les deux pieds, une hypoplasie bilatérale du cinquième orteil (avec une syndactylie cutanée sur le quatrième et cinquième orteil du pied gauche), une taille anormalement grande des premiers orteils, ainsi que des déformations d'angulation au niveau du deuxième-troisième-quatrième orteil du pied gauche et au niveau du quatrième orteil du pied droit.

b) Dysmorphie faciale caractéristique

Les manifestations faciales caractéristiques sont *(figure 6)* : une microcéphalie, un front haut/large, un épicanthus, une déficience médiane des sourcils, un sillon infra-orbitaire, un nez retroussé petit et large, un philtrum long et plat, une lèvre supérieure longue avec des bords vermillon fins, une lèvre inférieure épaisse et les coins de la bouche tombants.
Il existe donc un phénotype reconnaissable de l'EFV chez le nouveau-né et l'enfant. (36)

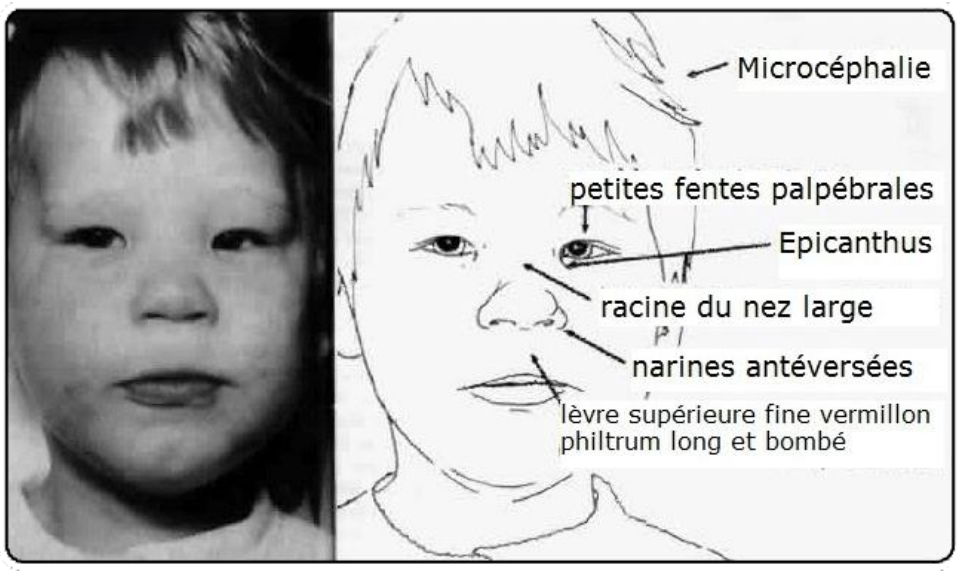


Figure 6 Dysmorphie faciale caractéristique de l'exposition in utero au valproate (36)
Cette figure représente les caractéristiques faciales retrouvées chez les enfants exposés in utero dans le cas d'embryofoetopathie au valproate.

c) Troubles neurodéveloppementaux

Les troubles neurodéveloppementaux touchent entre 30 et 40% des enfants exposés au valproate in utero. Ils comprennent les atteintes détaillées ci-dessous. (37)

- Retards de développement

Physiologiquement, on observe un lien entre le quotient intellectuel (QI) de la mère et le QI de son enfant or, chez les enfants exposés au valproate durant la grossesse, on observe une rupture de cette corrélation. Il a été prouvé que le QI observé chez ces enfants est inférieur à celui observé chez des enfants non exposés. Ainsi, des QI inférieurs de 10 points par rapport à des enfants non exposés ont été rapportés. (38) (39)
Même si la fréquence de ces atteintes varie suivant l'étude, il a été prouvé qu'une exposition in utero au valproate a une forte probabilité d'entraîner des retards dans l'acquisition de la parole, de la marche, ainsi que des diminutions des capacités verbales. (40)

❖ Troubles du spectre autistique (TSA)

Les troubles du spectre autistique comprennent l'autisme infantile, le syndrome d'Asperger et toute autre sorte d'autisme ou troubles du développement envahissants auxquels peuvent être associés : anxiété, agressivité, troubles du sommeil... Ils se caractérisent par des déficits de communication, des difficultés d'interactions sociales associés à des comportements répétitifs. Pour parler d'autisme infantile, l'un de ces trois symptômes doit être mis en évidence avant l'âge de 3 ans. La génétique, mais également l'environnement, sont des causes de l'autisme.

Plusieurs études ont permis de mettre en évidence un risque significativement élevé pour l'enfant exposé in utero de développer des TSA. Deux populations ont été comparées : une exposée in utero au valproate et une non-exposée durant la grossesse. Dans la première, le risque absolu de développer des TSA était de 4,42% contre 1,53% dans la deuxième. De plus le risque de développer un autisme infantile dans la première était de 2,50% contre 0,48% dans la deuxième. Il a été également mis en évidence que ce risque reste plus important chez des femmes qui ont pris du valproate avant leur grossesse, comparé à celui chez des femmes qui n'en ont jamais pris. Cependant plus la date d'arrêt est antérieure à la grossesse, plus le risque diminue. (41) (42)

L'incidence des TSA est estimée selon les sources entre 5 et 6 fois supérieure à celle dans la population générale. (33) (39) (42)

❖ Trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

Le TDAH est un syndrome qui se caractérise par trois symptômes plus ou moins présents chez les patients atteints : un déficit de l'attention, une hyperactivité motrice et une impulsivité. Ces symptômes altèrent le fonctionnement social ainsi que scolaire. (43)

Le lien entre exposition prénatale au valproate et augmentation du risque de TDAH est difficile à établir car des études l'ont démontré ou parlent de « possible augmentation du risque » (44). Certaines parlent d'une augmentation de 48% du risque de TDAH chez les enfants exposés in utero en comparaison avec ceux non exposés, ainsi qu'une relation entre dose de valproate et augmentation de ce risque (45), alors que d'autres n'ont pas établi de risque significativement important (46).

Devant ces résultats, les documents officiels parlent de « données limitées », et d'incidence qui « pourrait être supérieure » à l'incidence dans la population non exposée au valproate.

Une prise en charge médicale ou chirurgicale est possible pour pallier aux malformations et dysmorphies faciales, cependant il ne faut pas négliger la prise en charge para médicale par exemple par des orthophonistes, des ergothérapeutes, du soutien scolaire dans le cas de troubles de l'attention, et de retards de développement notamment.

V. Valproate et grossesse

Face à la polémique autour du valproate, des restrictions de prescription et d'indication ont été mises en place, et des pictogrammes (*figure 7*) ont été ajoutés sur les conditionnements de toutes ses spécialités pour insister sur le fait que cette molécule est interdite durant la grossesse. Ces spécialités bénéficient désormais d'une surveillance particulière appelée « plan de gestion des risques » (PGR), s'inscrivant dans le plan de prévention des grossesses. Il inclut plusieurs documents : le formulaire d'accord de soins, la carte patiente, la brochure patiente et un guide destiné aux médecins pour les accompagner dans la prescription de valproate. Le but est de s'assurer que le prescripteur ait fait son possible pour ne pas instaurer de traitement sous valproate chez la fille/adolescente/femme en âge de procréer/femme enceinte en favorisant les autres thérapeutiques existantes. Plus récemment, une page sous forme de questions-réponses a été mise en place par l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Elle a pour but d'aider les patientes à la compréhension des risques liés au valproate suivant leur projet de vie. Cette page sera accessible d'ici fin 2020 via un QR code présent sur les conditionnements de spécialités à base de valproate. (47)

Figure 7 Pictogrammes de sécurité des spécialités à base de valproate (48)(49)
Ce pictogramme rappelle les populations chez qui la prise de valproate peut présenter un réel danger.

1) Epilepsie et grossesse

Dans l'épilepsie, majoritairement aucun changement n'est observé concernant la fréquence des crises dans 54 à 80% des grossesses. Les grossesses restantes sont le plus souvent associées à une augmentation dans la fréquence des crises plutôt qu'à une diminution. En contrôlant le nombre de crises apparues avant la grossesse, il est possible de prévoir l'évolution de la maladie : en cas d'absence de crises dans les 9 mois à 1 an avant la grossesse, la femme a 90% de chance de ne pas avoir de crise pendant sa grossesse ; en cas de crise dans le mois avant la grossesse, la femme a 15 fois plus de risque d'avoir des crises durant sa grossesse.

Il est important que la femme enceinte épileptique soit traitée car, en cas de crise, le rythme cardiaque fœtal peut être déprimé, une hypoxie fœtale et maternelle peuvent être observées ce qui au final expose la femme à un risque de fausse couche, d'accouchement prématuré, ou d'accouchement d'un enfant mort-né. Enfin, en cas de crise, une femme non traitée expose son enfant au même risque de malformations congénitales que si elle était traitée par un antiépileptique, hormis par valproate où le risque est nettement majoré. (50)(51)

Dans tous les cas, il est nécessaire de tenir compte de la balance bénéfice/risque pour la mère et l'enfant.

2) Troubles bipolaires et grossesse

Durant la grossesse et jusqu'à un mois après l'accouchement, 32% des femmes bipolaires ont au moins un épisode de trouble de l'humeur, cependant c'est durant la période post-partum que le risque est le plus important. La patiente doit donc être particulièrement suivie durant cette période. Il semblerait que les fluctuations hormonales dues à la grossesse dérèglent l'humeur et puissent donc induire des épisodes de troubles de l'humeur. Chez les femmes atteintes de troubles bipolaires, on a trouvé une augmentation du risque : d'avoir recours à une césarienne, de devoir déclencher le travail, d'être atteinte d'hypertension artérielle gravidique, ainsi que d'hémorragie ante partum. Concernant l'enfant, il a un risque plus important de retard de croissance fœtale et de morbidités néonatales (détresse respiratoire, sepsis…). Peu d'études ont évalué le risque de ne pas traiter une femme enceinte, cependant il semble judicieux d'éviter d'exposer

aussi bien la femme que l'enfant à un épisode. (52)(53)

Dans tous les cas, il est nécessaire de tenir compte de la balance bénéfice/risque pour la mère et l'enfant.

3) Place du valproate par rapport aux autres antiépileptiques

Beaucoup d'études ont été réalisées pour évaluer l'impact des traitements antiépileptiques durant la grossesse. Certaines se contredisent en ce qui concerne l'intérêt d'une molécule par rapport à une autre, mais le fait intangible qui a été prouvé est que le valproate est le plus risqué des anticonvulsivants chez la femme enceinte. (41)

La majorité des études comparent quatre molécules entre elles : la carbamazépine, la lamotrigine, la phénytoïne (peu utilisée en France), et le valproate.

Concernant les troubles neurocognitifs, une diminution du QI de 6 à 9 points a été observée chez les enfants de 3 ans exposés in utero au valproate par rapport à ceux exposés aux autres antiépileptiques. Pour rappel, cette molécule est la seule à rompre la corrélation entre le QI maternel et le QI de l'enfant, et de plus elle induit une apoptose des neurones (54). Une déficience intellectuelle est observée dans les 4 groupes, cependant elle diminue avec l'âge sauf dans le cas du valproate. Une déficience dans les capacités verbales est observée dans les 4 groupes, et elle persiste jusqu'à l'âge de 4,5 ans sans amélioration(55).

Concernant le risque malformatif il a lui aussi la plus forte incidence dans le groupe exposé au valproate, même s'il a également été retrouvé dans le groupe carbamazépine et phénytoïne (54). Les deux molécules récentes, la lamotrigine et le lévétiracétam, ont été les seules à prouver une absence d'augmentation du risque malformatif en comparaison à une population non exposée (56).

Une augmentation du risque de développer des TSA ou de développer un autisme infantile a été prouvée chez les enfants exposés in utero au valproate, augmentation qui n'est pas retrouvée après exposition aux autres antiépileptiques (38). Une seule étude, plus récente, parle cependant d'augmentation de survenue de ce trouble après utilisation d'oxcarbazépine et de lamotrigine (46).

Enfin, concernant le risque de TDAH, il est controversé dans le cas du valproate, mais il ne semble pas être significatif pour les autres antiépileptiques (46).

En conclusion, le valproate est l'antiépileptique le plus tératogène et le plus nocif pour le développement de l'enfant. Le traitement qui semble le plus sûr à utiliser durant la grossesse est la lamotrigine. Les doses prescrites doivent cependant être les plus faibles possibles et les monothérapies sont à favoriser par rapport aux polythérapies.

4) Modalités de prescription

Face aux effets délétères que le valproate peut causer, des règles de prescription ont été définies suivant les populations. La prescription initiale doit ainsi être réalisée par un médecin spécialiste : neurologue/pédiatre pour DEPAKINE®, DEPAKINE CHRONO®, MICROPAKINE® ; psychiatre pour DEPAKOTE® et DEPAMIDE®. Son renouvellement n'est cependant pas restreint. Concernant les différentes populations de patientes, les précautions de prescription sont détaillées ci-dessous.

➔ **Chez les enfants de sexe féminin/adolescentes :**

- Dans l'épilepsie : la prescription ne doit pas être réalisée sauf si une inefficacité ou une intolérance aux autres traitements a été constatée. Dans tous les cas, « tous les efforts doivent être faits par le médecin spécialiste pour passer à un traitement alternatif chez les enfants de sexe féminin, et cela avant la puberté ou l'âge adulte ».
- Dans les phases maniaques des troubles bipolaires : les spécialités DEPAKOTE® et DEPAMIDE® ne sont pas indiquées car la tolérance et l'efficacité n'ont pas été évaluées. En effet, cette pathologie n'est généralement pas diagnostiquée dans cette population.

Lors des premières règles de la patiente, il est impératif de contacter le médecin spécialiste pour ré-évaluer le traitement et discuter de la mise en place d'une contraception.

➔ **Chez les femmes en âge de procréer** : la prescription est contre-indiquée, notamment car certaines grossesses ne sont pas planifiées, sauf si une inefficacité ou une intolérance aux autres traitements a été constatée. Dans ce cas, il est obligatoire de respecter les conditions du programme de prévention de la grossesse.

Les conditions suivantes sont alors toutes les deux à respecter :

- La réalisation d'un test sanguin de grossesse négatif avant l'instauration du traitement et répétée à intervalles réguliers durant le traitement
- La prise d'une contraception efficace ou deux contraceptions complémentaires pendant la durée du traitement et jusqu'à 1 mois après son arrêt.

En cas de désir de grossesse, la patiente doit impérativement en informer son médecin qui assurera que tous les efforts soient « faits pour passer à un traitement alternatif approprié avant la conception et cela, avant que la contraception ne soit arrêtée ». Il est important que la patiente continue à prendre son traitement ainsi que sa contraception jusqu'à la réévaluation du traitement avec le spécialiste. Lors du rendez-vous, si la décision est prise de changer le traitement, la posologie du valproate doit être diminuée progressivement en initiant en parallèle le nouveau traitement. Dans le cas des troubles bipolaires, les alternatives de première intention sont les antipsychotiques atypiques (l'olanzapine, la rispéridone, l'aripiprazole, et la quétiapine), le lithium et la carbamazépine présentant un risque malformatif durant la grossesse (57). Dans le cas de l'épilepsie, l'alternative de choix en cas de désir de grossesse est la lamotrigine, le lévétiracétam ou l'oxcarbazépine (58).
Il est à noter que la majorité des antiépileptiques sont des inducteurs enzymatiques, le valproate lui est un inhibiteur enzymatique. Leur prise en association avec d'autres traitements doit être étudiée notamment entre les inducteurs enzymatiques et les contraceptifs (risque de non-efficacité du contraceptif).

➔ **Chez les femmes enceintes** :

- Dans le cas de l'épilepsie : la prescription est contre-indiquée sauf si aucune alternative thérapeutique n'est appropriée. En cas de découverte de grossesse, la patiente doit voir le médecin spécialiste en urgence pour arrêter le traitement (sauf en cas de situation exceptionnelle). Si le valproate est maintenu, la dose minimale efficace devra être prescrite, les formes à libération prolongée devront être privilégiées pour éviter tout pic de concentration du médicament, et l'enfant aura un suivi spécifique pendant la grossesse ainsi qu'à long terme après la naissance. Encore une fois, l'alternative thérapeutique la plus sure est la lamotrigine.

- Dans le cas des phases maniaques des troubles bipolaires : la prescription est contre-indiquée**.** Le traitement doit être arrêté puis remplacé ou non par un autre thymorégulateur compatible avec la grossesse. Ceci exclu le lithium et la carbamazépine qui ont un risque malformatif sur l'enfant in utero. Les alternatives sont les mêmes qu'en cas de désir de grossesse : antipsychotiques atypiques (l'olanzapine, la rispéridone, l'aripiprazole, et la quétiapine).

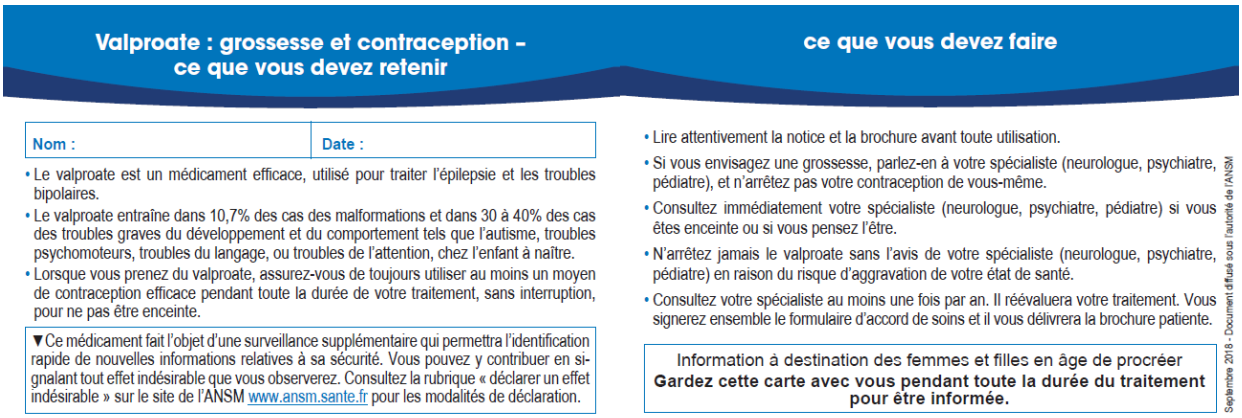
Toute décision d'arrêt ou de substitution de traitement doit être réalisée en collaboration entre les professionnels de santé et la patiente ou son représentant légal. Compte tenu de ces spécificités de prescription, la patiente doit au moins une fois par an consulter son médecin spécialiste pour ré-évaluer le traitement.
Dans les trois populations présentées ci-dessus, la patiente ou son représentant légal doivent être informés des risques encourus en cas de grossesse sous valproate. Ainsi le médecin spécialiste doit annuellement remplir avec la patiente ou son représentant légal le « Formulaire d'accord de soins » *(annexe 1)*. Enfin, il est important de rappeler que la patiente ne doit pas arrêter son traitement sans avis médical car un arrêt brutal peut causer des effets délétères. (59)

5) Conditions de délivrance

Lors d'une première délivrance de spécialité à base de valproate chez une fille ou femme en âge de procréer, le pharmacien ne peut délivrer qu'en présence de deux documents : l'ordonnance émanant d'un médecin spécialiste (neurologue, pédiatre, psychiatre) ainsi qu'un document annuel appelé « formulaire d'accord de soins ». Dans le cas d'un renouvellement (prescription non restreinte), le pharmacien doit s'assurer que la prescription initiale émane bien de l'un des spécialistes cités ci-dessus.
Le formulaire d'accord de soins *(annexe 1)* est séparé en deux parties : une remplie par le médecin spécialiste et une remplie par la patiente ou son représentant légal. La première permet d'attester que le médecin prescrit ce traitement uniquement par manque d'alternative efficace chez la patiente et qu'il l'a informée des risques engendrés en cas de grossesse. La deuxième partie garantit que la patiente a bien été informée par son médecin des risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux auxquels est exposé l'enfant en cas de grossesse. La patiente y atteste entre autres qu'elle

sait devoir prendre au moins une contraception efficace pendant son traitement et jusqu'à un mois après son arrêt, cependant elle n'a pas pour obligation de présenter une ordonnance de contraception à la délivrance. De plus, ce formulaire atteste qu'elle a compris devoir obtenir un test sanguin de grossesse négatif en début de traitement, et qu'il lui est recommandé d'en réaliser un tous les mois mais elle n'a pas pour obligation d'en présenter un à la délivrance.

Lors de la dispensation du traitement, le pharmacien doit remplir (les noms et dates de délivrance) et remettre la carte patiente qui est désormais intégrée sur le conditionnement du médicament (carte détachable située sur le conditionnement extérieur ou à l'intérieur de la boîte) *(figure 8)*. Cette carte aborde le thème de la contraception et les risques pour l'enfant si la patiente tombe enceinte en cours de traitement.



Valproate : grossesse et contraception – ce que vous devez retenir

ce que vous devez faire

Nom :	Date :

- Le valproate est un médicament efficace, utilisé pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires.
- Le valproate entraîne dans 10,7% des cas des malformations et dans 30 à 40% des cas des troubles 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.
- 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.

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

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

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.

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

Figure 8 Carte patiente (60)

Cette carte est à remplir et à donner à la patiente lors de la délivrance par le pharmacien. Elle rappelle les risques que peut engendrer une grossesse sous valproate et les règles à suivre par la patiente durant son traitement.

Enfin, le pharmacien doit donner la brochure d'information destinée à la patiente si elle ne l'a pas déjà reçue (disponible sur le site de l'ANSM) (59).

6) Le suivi prénatal

Dans les cas exceptionnels où l'épilepsie est résistante aux autres traitements, le valproate est poursuivi durant la grossesse. Une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire pour assurer le meilleur suivi possible en diminuant les risques pour la mère et l'enfant. Cette prise en charge inclue le médecin spécialiste et le médecin généraliste, le gynécologue ou la sage-femme, le médecin spécialiste en tératologie, le centre de protection maternelle et infantile (PMI) ou le planning familial. Ainsi, un suivi spécifique est assuré durant une grossesse sous valproate, on parle de suivi prénatal. Il consiste en une surveillance échographique d'anomalies notamment cardiaques ou du tube neural, une surveillance du taux sérique d'alpha-foetoprotéine (AFP) maternelle ainsi que des échocardiographies fœtales dans la recherche de signes d'une EFV.

Dans ces grossesses, les issues sont variables : naissance d'un enfant vivant ou malheureusement naissance d'un enfant mort-né, interruptions de grossesse (interruptions volontaires ou médicales de grossesse), fausse couche ou grossesse extra-utérine. (61)(62)

7) Supplémentation en acide folique

Dans la population générale, il est courant de voir une prise d'acide folique 0,4mg par jour ou 5 mg par jour (femmes à risque élevé) en période péri conceptionnelle et possiblement jusqu'au premier trimestre de grossesse pour prévenir le risque d'anomalies de fermeture du tube neural. Cette anomalie pouvant être causée par le valproate, l'intérêt d'une supplémentation durant la grossesse sous valproate s'est posé.

Les résultats selon les sources sont variables, la prise d'acide folique pourrait réduire les retards de langage induits par la prise d'antiépileptiques (63). Une étude montre que la prise d'acide folique diminue le risque d'autisme avec les antiépileptiques en général, incluant le valproate et conseille donc sa prise quotidienne chez les femmes épileptiques traitées qui ont un désir d'enfant (64).Cependant, dans d'autres cas, il est montré que le risque de développer des anomalies du tube neural est le même avec ou sans prise d'acide folique à 5 mg en péri-conceptionnel, sa prise ne présenterait donc pas d'intérêt (65). A cette dose, un risque pour le développement psychomoteur durant la grossesse en population générale, visible à l'âge d'un an chez l'enfant a été trouvé (66).

Ainsi, une prise à dose faible (0,4mg par jour) d'acide folique étant sans danger (65) , il est

conseillé à toutes les femmes avec un désir de grossesse d'en prendre, qu'elles soient épileptiques ou pas. L'effet bénéfique de l'acide folique sur le risque majoré d'anomalie du tube neural chez la femme exposée au valproate reste à prouver. La dose de 5mg est, elle, conseillée pour les femmes à risque dans le cas d'anomalie familiale de fermeture du tube neural (67).

Le valproate est donc un antiépileptique de référence qui a fait ses preuves, cependant il ne peut pas être prescrit dans toutes les populations et fait l'objet d'une surveillance particulière. Nous avons vu qu'un de ses mécanismes d'action est d'inhiber les HDAC. Ceci nous amène à la deuxième partie de cette thèse : qu'est-ce-que l'épigénétique ?

Epigénétique

Notre corps est composé de 70 000 milliards de cellules possédant un noyau, chacun d'entre eux contenant 23 paires de chromosomes issues à égalité de la mère et du père. Notre information génétique est portée par l'acide désoxyribonucléique (ADN), qui correspond à l'association de différents éléments appelés nucléotides : un sucre associé à un groupement phosphate et à une base azotée (adénine, guanine, thymine, cytosine). Cette succession de nucléotides forme un brin d'ADN qui va s'associer avec un brin complémentaire selon l'assemblage suivant : les bases adénines ne peuvent s'associer qu'avec des thymines et les bases guanines ne peuvent s'associer qu'avec les cytosines. L'ADN forme ainsi une double hélice qui s'enroule autour de protéines appelées histones responsables de sa condensation dans le noyau pour former la chromatine qui existe sous deux formes : l'hétérochromatine (forme condensée) et l'euchromatine (forme décondensée). La chromatine est condensée pour former le chromosome.

Toutes les cellules du corps ont le même patrimoine génétique, cependant, chacune va avoir un rôle différent suivant sa localisation. Les gènes exprimés ne sont donc pas les mêmes d'une cellule à une autre. De plus, dans le cas de jumeaux monozygotes, qui partagent donc le même patrimoine génétique, on observe des différences de phénotypes à l'âge adulte (physique, susceptibilité à la maladie…). Les questions suivantes se sont alors posées : quels sont les mécanismes régulateurs de l'expression génétique ? Qu'est-ce-qui détermine une cellule à exprimer une partie de son génome plutôt qu'une autre ? Les réponses à ces questions sont apportées par une discipline récente : l'épigénétique.

I. Qu'est-ce-que l'épigénétique ?

1) Définition

L'épigénétique correspond à des modifications dans l'expression des gènes, sans modification de la séquence d'ADN : mutation, addition ou délétion. Elle permet d'expliquer comment les cellules qui composent le corps humain vont devenir une cellule musculaire,

nerveuse, adipeuse…En effet, les mécanismes épigénétiques modifient l'expression de l'ADN, ce qui définit quels gènes sont exprimés en protéines et quels gènes sont silencieux. Ces modifications sont transmissibles via les divisions cellulaires et réversibles. (68)(69)

2) Mécanismes d'action

L'épigénétique agit via trois mécanismes d'action : la réalisation de modifications au niveau des histones ainsi qu'au niveau de l'ADN et la production d'acides ribonucléiques (ARN) non codants.

a) Modifications des histones

Les histones sont des protéines autour desquelles s'enroule l'ADN afin d'être contenu dans le noyau des cellules. Ces protéines sont composées d'acides aminés chargés positivement (lysines et arginines par exemples) permettant un assemblage avec l'ADN chargé négativement.

Il existe cinq types d'histones : H1, H2A, H2B, H3 et H4. Les quatre derniers, lorsqu'ils sont sous forme de paires, forment un octamère d'histones qui, entouré de 147 paires de bases d'ADN forme le nucléosome *(figure 9)*. Le nucléosome est l'unité fondamentale de la chromatine stabilisée par les histones H1. Les modifications épigénétiques ont lieu au niveau des acides aminés de la partie libre N-terminale des histones ou queue des histones. Cette extrémité libre correspond à la terminaison de l'histone par une fonction amine (NH_2) sur laquelle divers groupes chimiques peuvent être ajoutés.

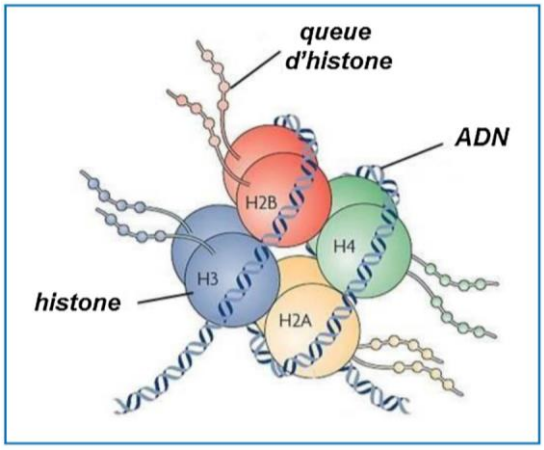


Figure 9 Structure d'un nucléosome (70)

Le nucléosome est la structure de base de la chromatine. Il est composé d'un octamère d'histones : 2 paires d'H2A, H2B, H3 et H4 autour desquelles s'enroulent 147 paires de bases de l'ADN. Les queues des histones sont les parties libres des nucléosomes sur lesquelles les modifications épigénétiques peuvent se produire.

Différentes modifications sont possibles sur les histones, nous étudions ici les principales.

L'acétylation est l'addition d'un groupe acétyle, médiée par des histones acétyltransférases (HAT) et éliminée par des histones désacétylases (HDACs). Elle se déroule au niveau des lysines et permet une décompaction de l'ADN grâce à une modification de la charge électrique du nucléosome (elle diminue la charge positive des histones), ce qui diminue l'affinité et donc la liaison entre les histones et l'ADN. A l'inverse, la désacétylation augmente la compaction de l'ADN et diminue l'expression des gènes.

La méthylation est l'addition d'un groupe méthyle, médiée par des histones méthyltransférases (HMTs) et éliminée par des histones déméthylases (HDMs). Elle touche les résidus lysines et arginines et diminue l'accès des facteurs nécessaires à l'expression des gènes lors de la phase de transcription abordée dans la partie ***b)***. A l'inverse la déméthylation entraîne une expression des gènes.

L'ubiquitylation correspond à l'addition d'une protéine d'ubiquitine par différentes enzymes ayant pour effet un remodelage de la chromatine.

La phosphorylation est l'addition d'un groupe phosphate, elle est médiée par des protéines kinases (PK) et éliminée par des protéines phosphatases (PP). Elle se déroule au niveau des sérines et thréonines et entraîne comme l'acétylation une modification de la charge du nucléosome et une décompaction de la chromatine. (68)(70)(71)

b) Modifications de l'ADN

Notre information génétique suit deux étapes afin d'être lue puis exprimée : une étape de transcription dans le noyau des cellules permettant d'obtenir grâce à une ARN polymérase et à différents facteurs un brin d'ARN dit pré-messager à partir d'un brin d'ADN. Cet ARN pré-messager est formé par des bases azotées complémentaires à celles présentes sur le brin d'ADN transcrit à une différence près : la base thymine n'existe pas dans l'ARN, elle est remplacée par l'uracile. L'ARN pré-messager doit subir une maturation dans le noyau afin de former l'ARN messager (ARNm). Durant cette maturation, seules les parties codantes (exons) sont conservées et les parties non codantes (introns) sont éliminées. L'ARNm ainsi obtenu va migrer dans le cytoplasme de la cellule pour participer à la deuxième étape qui est la traduction en acides aminés pour former une protéine.

En amont des gènes, se trouve une région dite « promotrice » qui est une courte séquence d'ADN sur laquelle vont se fixer les facteurs responsables de la transcription ainsi que l'ARN polymérase. Ce promoteur détermine si un gène sera exprimé ou non. Ainsi, des modifications au niveau de ces régions pourront faciliter ou au contraire empêcher l'accès aux facteurs de transcription, jouant directement sur l'expression des gènes.

Les mécanismes épigénétiques peuvent agir au niveau de ces promoteurs, plus spécifiquement au niveau des « îlots CpG » qui correspondent à une zone du promoteur riche en cytosines (C) et en guanines (G). Une modification très courante est l'ajout d'un groupe méthyle au niveau des cytosines, on parle de méthylation des îlots CpG. Elle est médiée par l'ADN méthyltransférase (DNMT) et réprime la transcription de l'ADN par deux moyens. Les facteurs de transcription ainsi que l'ARN polymérase ne peuvent pas se fixer au niveau du promoteur puisque le site est occupé par les groupes méthyles, de plus un recrutement de facteurs répresseurs de la transcription est possible. La méthylation ne modifie pas la structure de l'ADN mais modifie la façon dont peut être lu l'ADN pour être transcrit. A l'opposé, lorsque les îlots CpG sont déméthylés, les gènes en aval sont exprimés car la fixation des éléments nécessaires à la transcription au niveau du promoteur est possible *(figure 10).* (68)(70)(71)

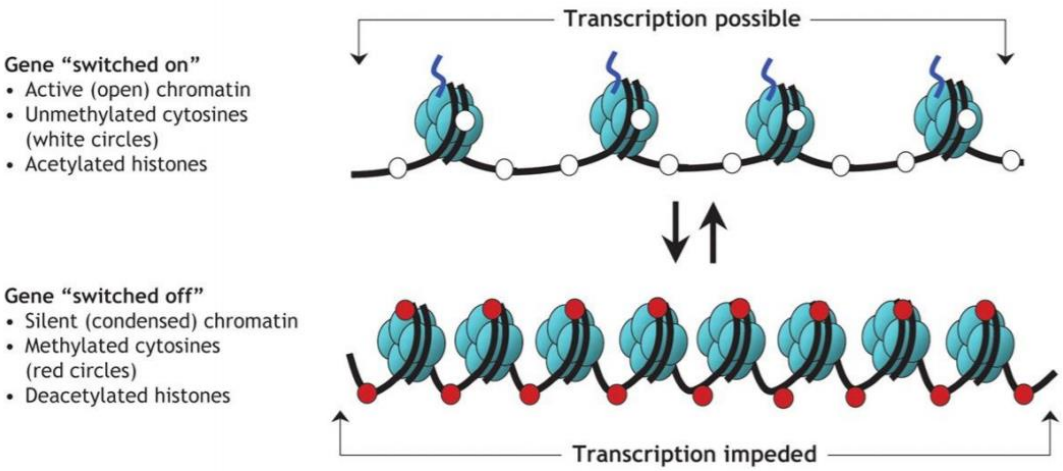


Figure 10 Modifications de l'ADN (72)

Les gènes sont exprimés dans le cas où la chromatine est décondensée, donc sous forme d'euchromatine à la suite d'une acétylation des lysines et une absence de méthylation sur les cytosines des îlots CpG. Au contraire, les gènes ne sont pas transcrits lorsque la chromatine est sous forme d'hétérochromatine à la suite de la désacétylation des lysines et à la méthylation dans les îlots CpG.

c) ARN non codants

Comme nous l'avons vu précédemment, la transcription permet d'obtenir un brin d'ARN à partir duquel une protéine sera produite lors de la traduction. L'épigénétique peut impacter la traduction des gènes en modifiant la production des ARNs dits « non codants ». Ces ARNs sont présents physiologiquement dans le corps humain et ne servent pas à produire une protéine, ils resteront au stade d'ARN pour réguler l'expression de gènes. Suivant leur nombre de nucléotides, ils sont classés en « long-ARNs non codants » (plus de 200 nucléotides) et « petits-ARNs non codants » (moins de 200 nucléotides), ce dernier groupe contient par exemple les micro-ARNs. Leur étude est toujours en cours car leurs mécanismes d'action afin de réguler l'expression des gènes ne sont pas tous connus. Il semblerait qu'ils modifient la conformation de la chromatine, interagissent avec des promoteurs de gènes, les ARNm, et s'associent avec des répresseurs pour diminuer l'expression des gènes. (73)

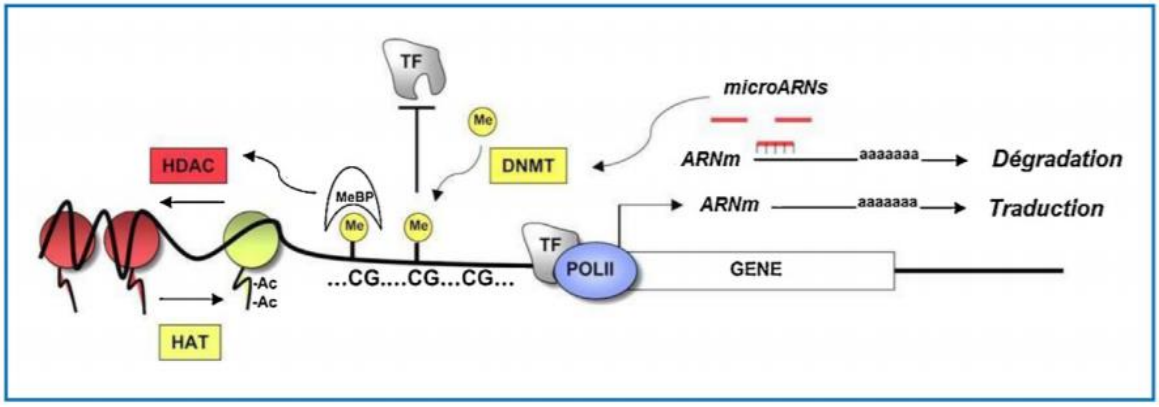


Figure 11 La régulation épigénétique (70)

L'épigénétique peut entraîner l'acétylation de la queue des histones par les HAT pour décompacter l'ADN ou la désacétylation par les HDAC pour compacter l'ADN ; la méthylation des îlots CpG par la DNMT pour recruter des facteurs répresseurs de transcription (MeBP) et empêcher l'accès aux facteurs de transcription (TF) ainsi qu'à l'ARN polymérase (POLII) ; l'altération de production d'ARN non codants qui par différents mécanismes vont réguler l'expression des gènes.

Ces trois mécanismes épigénétiques sont impliqués dans un phénomène physiologique se déroulant chez l'embryon féminin. En effet, les chromosomes sexuels de la femme sont XX et ceux de l'homme sont XY. Le chromosome X porte plus de 1000 gènes alors que l'Y n'en porte qu'environ 50. En cas d'une expression des deux chromosomes X, un déséquilibre de dose serait instauré en comparaison à l'expression chez l'homme, c'est pourquoi on observe une inactivation d'un des deux chromosome X durant le développement embryonnaire chez toutes les femmes. Cette inactivation est possible grâce à l'épigénétique. Plus précisément, on observe une désacétylation par les HDAC pour modifier la conformation de la chromatine, la production d'ARNs non codants appelés Xist pour *X inactive specific transcript* ainsi que des altérations de méthylations dans les îlots CpG et sur les histones qui vont maintenir cette inactivation. Par ces mécanismes, l'inactivation des gènes portés par l'un des deux chromosomes X est assurée. Cette inactivation, lorsqu'elle n'est plus optimale, peut intervenir dans le processus de pathologies. (74)(75)

Parmi les diverses modifications épigénétiques, les plus courantes sont l'acétylation au niveau des lysines et la méthylation des îlots CpG *(figure 11)*. Il est à rappeler que ces marques épigénétiques sont physiologiquement présentes dans notre corps afin de réguler l'expression de nos gènes et d'assurer un équilibre nécessaire au bon fonctionnement de notre organisme. Cet équilibre peut cependant être perturbé par des facteurs exogènes.

3) Facteurs influençant l'épigénétique

L'environnement joue un rôle très important sur notre épigénome et donc notre génome. L'essentiel des marques épigénétiques est mis en place durant les phases de formation de l'être humain : la gestation, la période périnatale et la jeune enfance. L'Organisme Mondial de la Santé (OMS) élargit cette période aux 1000 premiers jours de vie : de la conception jusqu'à l'âge de 2 ans. Ainsi, une exposition durant ces phases critiques à un ou plusieurs facteur(s) exogène(s) responsable(s) de modifications épigénétiques peut avoir des répercussions visibles à l'âge adulte (sensibilisation à des maladies…). On parle désormais d'origine développementale de la santé et des maladies. (76)

a) Le stress

Le stress est un facteur environnemental ayant un impact sur l'épigénétique notamment durant l'enfance, avec des effets possibles à long terme.

Les glucocorticoïdes sont des substances synthétisées par le corps humain face à une situation de stress, afin d'avoir une réponse adaptée. Dans cette situation, le corps synthétise du cortisol qui est une hormone glucocorticoïde. La réponse au stress est régulée par un rétrocontrôle négatif lorsque l'exposition au stress est terminée permettant un arrêt de la synthèse de glucocorticoïdes. La fixation du cortisol sur ses récepteurs intracellulaires va permettre entre autres la synthèse au niveau du cytoplasme d'une protéine appelée *FK506 binding protein 5* ou FKBP5. Cette protéine diminue l'activité des récepteurs aux glucocorticoïdes en diminuant l'affinité du ligand pour son récepteur, ayant pour effet de diminuer le rétrocontrôle négatif. Chez des adultes abusés sexuellement durant leur enfance, une modification dans la méthylation du gène responsable de la synthèse de FKBP5 a été trouvée, entraînant une modification de la conformation de la

chromatine. Ainsi, une déméthylation au niveau de ce gène provoque une diminution du rétrocontrôle négatif, une prolongation des réactions du corps face à un stress et impacte la réponse hormonale au stress. Cette déméthylation est durable dans le temps car visible à l'âge adulte et est responsable d'une augmentation du risque d'apparition de dépression ainsi que de syndrome post-traumatique (trouble anxieux à la suite d'un épisode traumatisant) chez l'adulte. (77)

Chez les rats, une comparaison entre deux populations de ratons a été faite durant leur première semaine de vie : une population de ratons élevés par des mères avec un comportement maternel (léchages fréquents du raton) et une population de ratons élevés par des mères avec un comportement maternel faible. Dans la deuxième population, une méthylation plus importante que dans la première a été retrouvée au niveau des îlots CpG des gènes responsables de la synthèse de glucocorticoïdes. Cette modification épigénétique entraîne une diminution de la synthèse de glucocorticoïdes et donc une diminution de la capacité du corps à répondre au stress. En effet les facteurs de transcription ne pouvant pas se fixer, aucune synthèse n'est possible. A l'âge adulte, ces rats sont plus anxieux et conservent ce handicap moléculaire. En revanche, en cas d'échange des mères à la naissance, les ratons nés de mères non maternelles n'ont pas développé ces marques épigénétiques, prouvant leur réversibilité. Ainsi, les ratons nés de mères maternelles mais exposés à une mère non maternelle durant leur première semaine de vie ont développé une méthylation importante. L'influence du stress sur l'épigénétique agit donc en pré et post-natal. (70)

Enfin, une exposition à un stress post-natal, par exemple à une séparation entre l'enfant et la mère entraînerait un risque plus important à l'âge adulte de développer des pathologies cardiovasculaires (hypertension, maladies cardiaques). Ce risque serait modifiable en prenant en charge précocement les enfants ayant subi ce stress durant leur jeune enfance prouvant encore la réversibilité des marques épigénétiques. (78)

b) L'alimentation

On observe une augmentation du nombre de pathologies métaboliques chez les adultes notamment aux Etats-Unis. Cette croissance a été mise en lien avec un nouveau facteur : l'impact du régime alimentaire auquel est soumis l'enfant durant la période fœtale.

Ainsi, lorsque l'enfant est exposé à un régime riche en graisses ou lorsque la mère est diabétique, on observe des anomalies métaboliques sur le fœtus et qui agissent jusqu'à l'âge adulte, comme par exemple des modifications dans le métabolisme hépatique ainsi qu'une diminution de la sensibilité à l'insuline, une augmentation de la concentration plasmatique en glucose et cholestérol, une augmentation du poids adulte et de la tension artérielle. Les mécanismes précis ne sont pas connus mais il semblerait qu'une modification de la méthylation dans les îlots CpG de plusieurs gènes responsables du métabolisme en soit à l'origine. Ces observations rappellent l'importance chez la femme enceinte de suivre un régime alimentaire équilibré car il a une influence non seulement sur sa propre santé mais aussi sur celle de son enfant. (79)

Des études ont été réalisées sur des enfants exposés durant la grossesse à la famine survenue en Pays-Bas entre 1944 et 1945. Les enfants ont été classés par groupes : ceux exposés au début de la grossesse, ceux exposés à partir du milieu de la grossesse jusqu'à l'accouchement. Deux facteurs ont été comparés : le poids de naissance et le taux de méthylation de l'*Insuline growth factor* (IGF2). L'IGF2 est une hormone sécrétée par le foie, son rôle principal est de réguler la glycémie, elle régule également la croissance du fœtus. Toute modification au niveau de sa concentration aura donc un impact métabolique.
Chez les enfants exposés en début de grossesse à la famine, une hypo-méthylation de l'IGF2 et un poids de naissance comparable à celui des enfants non exposés ont été trouvés. L'hypo-méthylation peut être associée à un déficit d'apport chez la mère de nourriture riche en groupes méthyles. Cette marque épigénétique est associée à l'âge adulte, à risque plus important que dans la population non exposée de développer une pathologie des coronaires.
Dans la population exposée en milieu et fin de grossesse, aucune modification de méthylation au niveau de l'IGF2 n'a été observée, cependant le poids de naissance était plus faible que ceux dans la population non exposée. Ainsi, il semblerait que le niveau de méthylation soit en partie déterminé lorsque les tissus sont en formation dans les premières semaines de développement. Cette période semble être la plus propice à l'élaboration de la méthylation de l'épigénome et est susceptible d'augmenter le risque à l'âge adulte de développer des pathologies. (80)

Une part des méthylations est modifiable grâce à notre alimentation. En effet, il est important de manger des éléments sources de groupes méthyles : vitamine B9 (dans les

légumes verts…), vitamine B12 (dans les abats…), vitamine B6 (dans les avocats…), bétaïne (dans les crevettes…), méthionine (dans le porc…). (68)

c) Les perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens sont des substances interférant avec notre système hormonal. Ils sont présents dans des produits du quotidien comme l'eau, les cosmétiques, les emballages alimentaires, les produits insecticides, fongicides, herbicides... On trouve parmi eux les phtalates, le bisphénol A, la vinclozoline par exemple.

L'impact épigénétique précis de ces molécules sur le corps humain est toujours à l'étude, cependant il est connu qu'ils : modifient l'expression de la DNMT responsable de la méthylation dans les îlots CpG, (par exemple le bisphénol A augmente l'expression d'ARN non codants responsables d'une diminution de la synthèse de DNMT) ; dérégulent l'expression des enzymes responsables de la déméthylation ; modifient les histones en jouant notamment sur les HDAC. Par ces effets, une exposition précoce aux perturbateurs endocriniens peut être responsable d'une sensibilité accrue face à certaines pathologies : anxiété en cas d'altération du système hormonal de réponse au stress, cancers, diabète et obésité. En cas d'exposition in utero on observe dans certains cas une atteinte de l'appareil génital entraînant des anomalies de la reproduction (notamment avec la vinclozoline). Les dysfonctionnements induits par les modifications épigénétiques sont visibles durant la formation des organes ou plus tard lors de leur fonctionnement. Face à ces constatations, certains perturbateurs endocriniens suivent désormais des restrictions d'emploi notamment chez les enfants. (81)(82)(83)

d) Le tabac

Le tabac est un facteur de risque de mort prématurée évitable. Chez la femme, il est le second facteur de risque responsable de mort prématurée (après l'hypertension artérielle), il est le premier chez l'homme.

Afin de se rendre compte de l'impact du tabac sur notre épigénome, des comparaisons du niveau de méthylation dans les îlots CpG de plusieurs gènes ont été réalisées. Ainsi, sur un total de plus de 500 000 fumeurs, 748 îlots CpG étaient méthylés différemment par rapport aux non-fumeurs. Plus de la moitié étaient hypo-méthylés, et associés avec un risque accru de cancer du poumon. Les autres îlots étaient hyper-méthylés au niveau de gènes régulateurs de modifications post-transcriptionnelles, de régulation de la prolifération et

différenciation cellulaire. De plus, des altérations des ARNs non codants ont été observées dans la population de fumeurs.

À la suite de l'arrêt du tabac, un retour au profil de méthylation d'un patient non-fumeur a été observé, ce qui prouve encore une fois la réversibilité de l'épigénétique. Ce retour à la normale est corrélé avec les bénéfices apportés par l'arrêt du tabac (diminution du risque de cancer). Cependant, certains îlots ont gardé ces modifications épigénétiques jusqu'à 22 ans après l'arrêt, certains gènes gardent donc des anomalies non réparées. Ces anomalies ne seront visibles au niveau des protéines synthétisées uniquement si les gènes sont codants. Elles peuvent être des marqueurs à suivre dans la prévention secondaire du cancer chez les anciens fumeurs.
Dans le cas d'une majoration de la dose de tabac consommée, les différences épigénétiques ont été de plus en plus marquées par rapport à la population de non-fumeurs : majoration des hyper- et hypo-méthylations.
Enfin, pour une même exposition au tabac, les méthylations observées n'étaient pas toujours identiques d'un individu à l'autre, laissant penser que les marques épigénétiques individuelles résultent d'une interaction entre les différents mécanismes de régulation épigénétique propres à chacun. (84)(85)

e) L'alcool

Les marques épigénétiques liées à l'alcool sont complexes car elles varient en fonction de la zone du cerveau étudiée et sont intriquées avec d'autres facteurs de comorbidité tel que le stress. L'alcool est connu pour être tératogène durant la grossesse, responsable d'un syndrome spécifique, le syndrome de l'alcoolisme fœtal (FAS) caractérisé par un faciès typique à la naissance, des retards de croissance et un faible poids de naissance. Les modifications épigénétiques induites sur l'enfant exposé in utero sont toujours à l'étude aujourd'hui. (86)

L'adolescence est une période critique durant laquelle plusieurs structures cérébrales sont encore en formation. L'amygdale est un noyau sous forme de paire, qui permet la gestion des émotions, de l'anxiété, de l'impulsivité.
Une étude du contenu de cette structure en post-mortem a été réalisée chez plusieurs sujets afin de voir l'impact d'une consommation excessive d'alcool débutée à l'adolescence,

comparée à une consommation excessive débutée à l'âge adulte. Afin de faciliter les explications, attribuons à la première population le nom « population A » et à la deuxième, « population B ». Le marqueur étudié est le « *brain-derived neurotrophic factor* » ou BDNF. Cette protéine est essentielle à la synaptogénèse, à la plasticité synaptique, au développement correct du cerveau ainsi que des capacités de mémorisation et d'apprentissage. De plus, elle active la protéine ARC ou « *activity-regulated cytoskeleton-associated protein* » responsable elle aussi de la synaptogénèse, de la plasticité synaptique et de la gestion de l'anxiété. L'impact de l'alcool a été mis en évidence par la découverte de concentrations moindres à l'âge adulte de BDNF dans l'amygdale des sujets de la population A par rapport à la concentration trouvée dans la population B.

Un ARN long non-codant appelé « *brain-derived neutrophic factor antisense* » ou BDNF-AS est responsable de l'inhibition de la synthèse de BDNF. Or, une hypo-méthylation de ce facteur a été retrouvée dans la population A, ce qui augmente sa synthèse et donc son action répressive sur la synthèse du BDNF. Cette action répressive est médiée par un afflux de complexes responsables d'une tri-méthylation au niveau d'histones du promoteur de BDNF ainsi qu'au niveau d'un site régulateur du gène ARC *(figure 12)*.

On trouve donc une diminution de la concentration de BDNF et d'ARC qui en plus des effets abordés précédemment sur les neurones, augmenterait le risque de dépendance à l'alcool à l'âge adulte ainsi que l'apparition de troubles psychiatriques. Ces diminutions n'ont pas été observées dans le cerveau adulte de la population B ce qui montre que l'élément clé est la perturbation épigénétique durant les phases critiques de développement du cerveau à l'adolescence (87).

Ainsi, une prévention primaire chez les jeunes concernant leur consommation d'alcool est fondamentale.

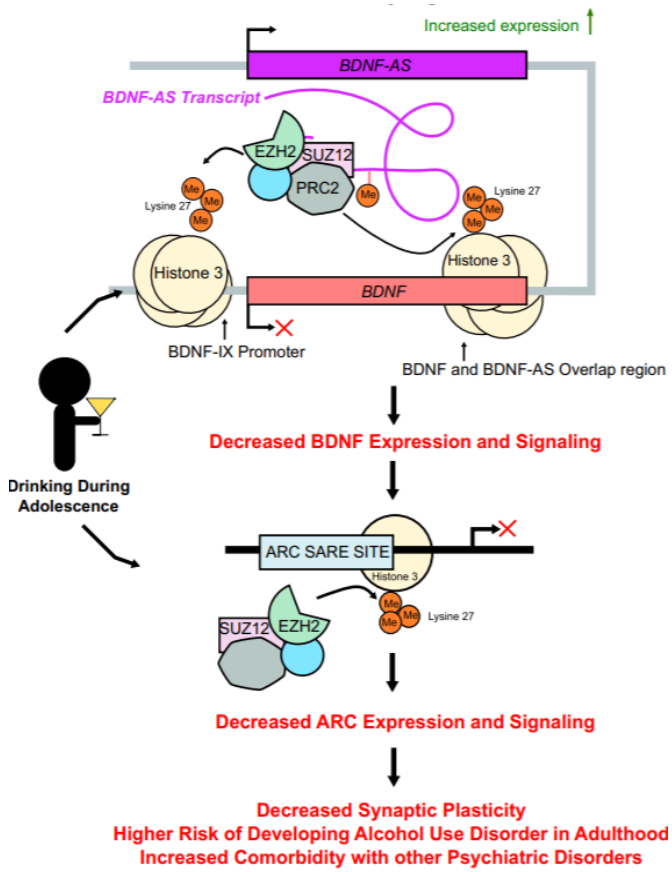


Figure 12 Impact d'une consommation excessive d'alcool durant l'adolescence (87)
Une consommation excessive d'alcool débutée durant l'adolescence entraîne une diminution du facteur BDNF ainsi que de l'activation d'ARC. En effet, on retrouve une forte concentration en BDNF-AS qui recrute deux complexes : le complexe (Polycomb repressive complex 2 ou PRC2) responsable d'une tri-méthylation au niveau du gène BDNF, et le complexe (EZH2) responsable d'une tri-méthylation sur un site régulateur d'ARC (Synaptic activity response element ou SARE) ainsi qu'au niveau de BDNF.

f) Les médicaments

Plusieurs médicaments, dont des effets indésirables graves ont été découverts après leur commercialisation, ont été considérés comme des modificateurs d'épigénétique. Parmi eux on trouve le diéthylstilbestrol DISTILBENE® (DES), considéré comme un perturbateur endocrinien. Ce médicament est un œstrogène synthétique, qui a été prescrit aux femmes enceintes jusque dans les années 1970 contre les fausses couches. Sa prescription a par la suite été interdite dans cette population. En effet, des cas d'accouchements prématurés, de fausses couches, d'augmentation du risque de développer un cancer du sein chez les

femmes traitées et des cancers du vagin chez les filles exposées ainsi que des malformations de l'appareil génital chez les garçons exposés in utero ont été observés. L'une des causes semble être la modification de l'action des DNMT qui a été retrouvée chez les patients, entraînant des altérations de méthylations dans les îlots CpG de différents types de cellules dont celles de l'épididyme des souris mâles. Ces altérations sont semblables à celles retrouvées dans les cellules de tumeurs épithéliales de l'utérus dans des modèles murins. Ainsi, une prise médicamenteuse peut être à l'origine de modifications épigénétiques. (83)(88)

Deux nouveaux facteurs sont étudiés pour leur possible impact sur l'épigénétique : l'utilisation de drogues ainsi que la pratique d'activité physique (89)(90). Leur étude est récente et nécessite plus de recherches, ils ne sont donc pas abordés dans cette thèse. Toutefois, dans certains cas la modification de l'épigénétique est un effet escompté, comme par exemple dans le domaine des traitements anti-cancéreux (abordé dans la *partie II*).

L'exposition d'un être humain à ces différents facteurs au cours de son développement in utero et durant toute sa vie, peut ainsi jouer à long terme sur sa santé. L'épigénétique permet au corps de s'adapter face à des contraintes imposées par l'environnement notamment durant les phases du développement. Cependant ces adaptations peuvent se révéler négatives lorsque l'environnement auquel est exposé l'individu plus tard est différent de celui rencontré durant son développement. L'épigénétique est une véritable interface permettant le lien entre l'environnement et la génétique.

4) Notion d'héritage transgénérationnel

Comme nous l'avons vu précédemment, un enfant est directement exposé in utero à l'environnement de sa mère via le placenta. La grossesse faisant partie des périodes charnières de son développement, l'épigénome de l'enfant est donc modifié et peut l'être jusqu'à l'âge adulte. Des chercheurs se sont alors demandé si l'enfant devenu adulte pouvait transmettre à sa descendance (non exposée au même environnement) sur plusieurs générations les marques épigénétiques développées à la suite de son exposition in utero.

a) Définition

Prenons l'exemple d'un individu exposé à un facteur nocif provoquant une modification au niveau de son épigénome. Cette modification est dite transgénérationnelle si elle est retrouvée dans les descendants de l'individu, via la lignée de cellules germinales, alors que ces descendants ne sont plus exposés au facteur nocif. Les cellules germinales sont à l'origine de la formation de gamètes (spermatozoïdes ou ovules), ce sont elles qui transmettent leur information génétique à la génération suivante. Il faut distinguer deux périodes durant lesquelles l'exposition peut se dérouler : la période pré-conceptionnelle et la grossesse.

Ainsi, lorsque l'un des parents (génération F0) est exposé à un facteur en période pré-conceptionnelle, on ne parlera d'héritage transgénérationnel qu'à partir du moment où les effets de l'exposition à ce facteur sont visibles sur la génération F2 qui est la première à ne pas être exposée.

Lorsque l'exposition au facteur se déroule durant une grossesse, les générations F0, F1 et F2 sont directement exposées à ce facteur. En effet, la mère s'expose au facteur, son enfant aussi ainsi que son petit enfant car les cellules germinales dans le fœtus sont déjà formées. On ne parlera dans ce cas d'héritage transgénérationnel qu'à partir du moment où les effets de l'exposition au facteur sont visibles sur la génération F3 qui n'est pas exposée *(figure 13)*. (91) (92)

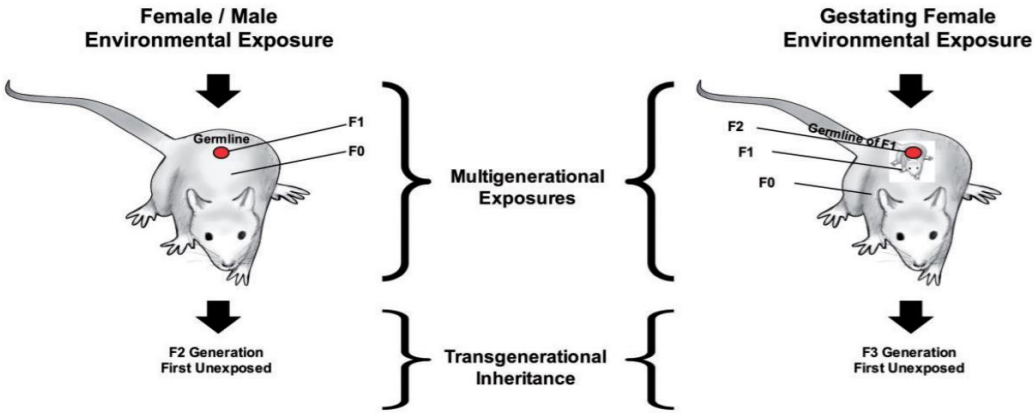


Figure 13 Notion d'héritage transgénérationnel (91)

On parle d'exposition multigénérationnelle lorsque les individus sont directement exposés. Une transmission transgénérationnelle implique que les effets induits à la suite de l'exposition sont visibles dans les cellules germinales de générations qui ne sont plus exposées.

b) Exemples

❖ La vinclozoline

Le perturbateur endocrinien vinclozoline que nous avons abordé précédemment entraîne des marques épigénétiques transgénérationnelles. Il a été administré en laboratoire chez des femelles rats gestantes (F0). Par cette prise, l'embryon (F1) ainsi que ses cellules germinales (F2) étaient directement exposés. A la génération F3, des altérations dans la méthylation de l'ADN, ainsi que dans des ARNs non-codants spécifiques et des histones ont été observées. En parallèle, des atteintes dans les appareils reproducteurs modifiant les fonctions des spermatozoïdes étaient visibles. Ces altérations de méthylation n'étaient pas forcément les mêmes entre la génération F1 et F3 mais elles impactaient des gènes impliqués dans l'infertilité masculine. On peut ici parler d'héritage transgénérationnel. (91)

❖ Le stress

Une exposition au stress précoce a été réalisée chez des souris (F1), via des séparations imprévisibles avec la mère et à l'exposition du raton à un stress maternel. En comparant les altérations épigénétiques (méthylations de l'ADN) dans la génération F3 par rapport à celles retrouvées dans les générations F1 et F2, des similarités ont été retrouvées avec cependant une diminution du nombre de modifications épigénétiques dans la troisième génération. Ces modifications ont entraîné une susceptibilité à l'anxiété à l'âge adulte, mais cependant une meilleure résilience au stress, dû à une réponse adaptative du corps à son environnement. On peut encore ici parler d'héritage transgénérationnel. (93)

❖ L'alcool

L'alcool est responsable d'un FAS comme nous l'avons vu précédemment chez les enfants exposés in utero. Une étude a été réalisée chez des souris femelles (F0) qui ont exposé leur portée (F1) à de l'alcool durant la gestation. Les souris mâles (F1) ont été accouplées avec des souris femelles témoins (non exposées) pour donner la génération F2, puis les mâles de la génération F2 ont été accouplés avec des souris femelles témoins pour donner la génération F3. Des modifications dans la méthylation aussi bien sur les promoteurs que sur les gènes, notamment des hypo-méthylations, au niveau du cortex ont été observées en F1 et persistaient jusqu'en F3. Ces hypo-méthylations peuvent être impliquées dans les dysfonctionnement neuronaux retrouvés à la suite d'une exposition

prénatale. Les marques épigénétiques n'étaient cependant pas forcément toutes transmises sur les trois générations. On peut de nouveau parler d'héritage transgénérationnel. (94)

- ❖ Le régime alimentaire

Dans le cas de famines durant la grossesse, le caractère transgénérationnel n'est pas prouvé chez l'Homme. En effet, il est prouvé que des altérations épigénétiques sont trouvées chez les enfants exposés directement à la famine (hypo-méthylation du gène codant l'IGF2), cependant ces altérations ne sont pas retrouvées chez des descendants non exposés directement. (95)

- ❖ Le diéthylstilbestrol

À la suite d'une prise de DES durant la grossesse (F0), des syndromes menstruels irréguliers ont été observés dans la génération F2, ainsi que des aménorrhées, un potentiel risque de grossesse ectopique et d'accouchement prématuré. Dans ce cas on ne peut pas parler d'héritage transgénérationnel car comme nous l'avons vu précédemment, lors d'une prise durant la grossesse, trois générations sont touchées : la femme qui prend le médicament, son enfant dans le ventre et son petit-enfant représenté dans les cellules germinales du fœtus. On parle donc d'exposition multigénérationnelle (96). Ce médicament ayant été prescrit jusque dans les années 70, les troisièmes générations de femmes ayant pris le DES sont donc encore jeunes à l'heure actuelle. L'impact sur cette génération est à l'étude notamment concernant le risque de cancer et d'infertilité. Il faudra attendre la quatrième génération pour voir un éventuel héritage transgénérationnel.

Ainsi, le caractère transgénérationnel de l'épigénétique reste à explorer car les études à ce sujet sont plus nombreuses sur des animaux que sur des humains. Dans le cas d'une exposition multigénérationnelle directe à un facteur responsable de modifications épigénétiques, le risque d'altération des différents épigénomes présents reste cependant présent et prouvé.

c) Reprogrammation épigénétique

Lors de la fécondation, le patrimoine génétique mais aussi épigénétique du père et de la mère se rencontrent pour former in fine un individu. Le noyau du spermatozoïde

rencontre le noyau de l'ovule, ils vont tous les deux fusionner pour former la cellule-œuf à l'origine de l'embryon. Le patrimoine épigénétique subit deux étapes dites de reprogrammation.

La première se déroule durant le développement pré-implantatoire (avant l'implantation de l'embryon à la paroi de l'utérus) lors de la formation des cellules souches dites totipotentes. On observe un effacement partiel des marques épigénétiques notamment avec une déméthylation importante. Ces cellules totipotentes ont pour caractéristique de pouvoir engendrer un organisme entier. Elles vont ensuite subir des divisions et donner des cellules souches pluripotentes qui deviendront par la suite des cellules différenciées.

La deuxième reprogrammation se déroule durant la gamétogénèse chez l'embryon. Cette étape permet la formation des cellules de la lignée germinale chez l'embryon qui donneront ensuite les ovocytes ou spermatozoïdes de l'enfant. Encore une fois les marques épigénétique sont « effacées » notamment les méthylations.

Cependant, certaines marques épigénétiques vont être maintenues à la suite de ces différentes reprogrammations puis durant les nombreuses divisions cellulaires qui s'en suivent. Elles sont responsables du caractère transmissible de l'épigénétique. (97)(98)

d) Quelle implication du père ?

Beaucoup d'études évaluent l'impact de l'environnement de la femme sur sa descendance : son alimentation, sa prise d'alcool ou de tabac, son stress... Cependant, qu'en est-il de l'environnement de l'homme et de son influence sur ses spermatozoïdes ?

Une implication de la période pré-conceptionnelle chez l'homme sur l'épigénétique des spermatozoïdes commence à être prouvée. Par exemple, des hypo-méthylations au niveau du gène de l'IGF2 ont été retrouvées chez des enfants de pères obèses. Ces hypo-méthylations sont associées à une possibilité accrue chez l'enfant de développer un diabète. (99)

Dans le cas d'une prise chronique d'alcool par le père en période pré-conceptionnelle, une diminution de l'activité de l'ADN méthyltransférase au niveau de gènes spécifiques est observée au niveau des spermatozoïdes. Cette modification conduit à une hypo-méthylation des gènes, conduisant à une sur-activation de gènes normalement méthylés et donc mis sous silence. Nous avons vu que les modifications épigénétiques sont transmissibles, une hypothèse a donc été émise que la diminution d'activité de l'ADN méthyltransférase soit transmise à la descendance et impliquée dans le FAS. Cette

hypothèse reste à démontrer cependant elle remettrait en cause le fait que la mère soit l'unique responsable dans ce syndrome. (100)(101)

Une exposition au tabac impacte elle aussi l'épigénétique des spermatozoïdes et donc la descendance des hommes. Ces modifications épigénétiques se traduisent par une modification de l'expression d'ARN non codants spécifiques (notamment les micro-ARN) responsable d'une moindre qualité du sperme et de la fertilité, ainsi que des modifications dans le phénotype des descendants. (102)

De même, une exposition aux perturbateurs endocriniens est également responsable de modifications épigénétiques dans le sperme. (97)

Enfin, une exposition de l'homme au stress entraîne une augmentation de l'expression de micro-ARN spécifiques dans les cellules germinales susceptible d'altérer le fonctionnement du système hormonal de réponse au stress dans sa descendance. (103)

Ces résultats sont récents et peu d'études les abordent, cependant l'impact de l'environnement du père sur ses spermatozoïdes est un sujet qui mérite d'être étudié.

II. Applications de l'épigénétique dans la médecine

1) Oncologie

Dans le cas d'une modification, d'une erreur dans la synthèse de l'ADN, ou d'une prolifération anormale de cellules, des systèmes de régulation (gènes suppresseurs de tumeur, signaux pro-apoptotiques…) interviennent pour supprimer ces anomalies et assurer le bon fonctionnement de l'organisme. Les cellules cancéreuses font suite à des modifications génétiques qui échappent à ces systèmes de régulation et engendrent une prolifération cellulaire anarchique. Cependant la génétique n'est pas la seule responsable car des modifications épigénétiques sont observées dans les cellules oncotiques, et jouent un rôle dans l'oncogenèse. En effet on retrouve quatre altérations de l'épigénome dans ce type de cellules : une hypo-méthylation générale par rapport aux cellules saines ; des variations au niveau des histones, notamment une diminution de leur acétylation ; une perturbation des ARN non-codants, provoquant une instabilité du génome et donc une

vulnérabilité face aux mutations ; une hyper-méthylation dans des îlots CpG spécifiques. Cette dernière altération est notamment retrouvée au niveau des gènes répresseurs de tumeur, rendant leur expression impossible. Ces modifications épigénétiques, si elles sont détectées précocement pourraient être des marqueurs utiles au diagnostic, à la classification et au traitement des cancers. (104)(105)

Deux classes de médicaments ciblant l'épigénétique, ou épidrogues, sont actuellement utilisées en hémato-oncologie : les inhibiteurs de DNMT (par exemple l'azacitidine) et les inhibiteurs d'HDAC (par exemple le vorinostat). Les premiers ont pour but de diminuer l'hyper-méthylation des îlots CpG, les seconds diminuent l'hypo-acétylation des histones. Leur utilisation peut se faire en association avec les traitements d'immunothérapie et de chimiothérapie actuels (106)(107). De nouvelles molécules sont à l'étude et font l'objet d'essais cliniques pour enrichir les deux classes d'épidrogues existantes et en trouver de nouvelles, par exemple avec pour cible les ARN non-codants (106)(108).

La recherche en cours sur l'épigénétique ouvre une nouvelle ère en oncologie où le cancer serait diagnostiqué précocement en fonction des modifications épigénétiques retrouvées dans les cellules du patient, traité en fonction des voies épigénétiques touchées, et où l'on pourrait adapter les doses et molécules en fonction de la progression de la maladie. Ainsi on parle de thérapie personnalisée à chaque patient.

2) Reprogrammation cellulaire

Les modifications épigénétiques varient en fonction de notre environnement mais aussi en fonction de notre âge. En effet, un vieillissement physiologique de l'épigénome est observé au cours des années, et pourrait être la cause de maladies. On observe entre autres une diminution de la proportion d'hétérochromatine, une hypo-méthylation générale de l'ADN avec une hyper-méthylation au niveau des îlots CpG, ainsi que des modifications dans les histones.

Ce vieillissement pourrait être retardé par notre alimentation (notamment par une restriction en calories) voir empêché grâce à des facteurs permettant de « réinitialiser » notre épigénome. Les facteurs de Yamanaka en font partie : ce sont des gènes pouvant

entraîner un remodelage épigénétique et rendre la cellule adulte dans laquelle ils sont activés, à nouveau pluripotente. (71)

Ainsi, intervenir sur le vieillissement épigénétique pourrait être utile pour réaliser la greffe de tissus spécifiques à partir de cellules du patient, ou encore pour prévenir certaines pathologies dont l'âge est un facteur de risque (le cancer par exemple). Cependant, il reste à prouver si un vieillissement épigénétique accéléré est directement lié à un risque plus élevé de pathologie. Le lien précis entre le vieillissement épigénétique et les mutations génétiques responsables de pathologies reste à définir mais pourrait révolutionner la médecine car comme nous le savons, les altérations épigénétiques sont réversibles alors que les mutations génétiques ne le sont pas. (109)(110)

Ces reprogrammations cellulaires sont cependant à prendre avec du recul car elles sont toujours à l'étude et leurs potentiels effets nocifs ne sont pas connus. De plus, elles entraînent un questionnement au niveau éthique.

3) Psychiatrie

Notre cerveau est doté d'une plasticité synaptique tout au long de notre vie permettant d'intégrer de nouveaux signaux et de les mémoriser. L'épigénétique module cette plasticité et les mécanismes de la mémoire de la formation d'un souvenir à son oubli. Dans le cas de syndromes post-traumatiques, les patients gardent en mémoire l'événement responsable de leur pathologie (abus sexuel, violences…) possiblement durant toute leur vie. Comme nous l'avons vu précédemment, une exposition à un stress ou un traumatisme entraîne des modifications épigénétiques dans le cerveau, notamment des modifications de méthylation, qui pourraient être à l'origine de la résistance souvent observée chez ces patients malgré de longues thérapies. Sans connaître le mécanisme précis à l'origine de ces phénomènes, plusieurs études chez les rongeurs commencent à montrer l'intérêt d'utiliser des inhibiteurs des HDAC dans le traitement de ces syndromes et leur capacité à faire développer une forme de résilience chez les sujets (111)(112). De plus l'idée d'intervenir sur l'épigénétique pour moduler les souvenirs que nous avons d'une situation de peur commence à apparaître. Cette technique reste encore seulement à l'étape d'étude car elle nécessiterait de connaître tous les mécanismes épigénétiques qui permettent la mémorisation afin de cibler les thérapies. (113)

D’autres pathologies psychiatriques sont étudiées pour comprendre l’impact des modifications épigénétiques retrouvées et trouver un moyen d’y remédier : la dépression, l’addiction, la schizophrénie. (114)

Encore une fois l’épigénétique permet d’entrevoir de nouvelles méthodes d’approches pour des pathologies psychiatriques jusqu’ici sans réel traitement, cependant plus de recherches sont nécessaires. Il est de plus indispensable de garder en tête les aspects éthiques car si des techniques modifiant nos souvenirs s’avèrent efficaces dans les syndromes post-traumatiques, elles doivent être utilisées à bon escient.

III. Valproate, grossesse et épigénétique

Après avoir étudié les mécanismes du valproate et de l’épigénétique, voyons désormais si un lien existe entre ce traitement, l’épigénétique et les troubles neurocognitifs retrouvés chez l’enfant exposé in utero.

1) Valproate et épigénétique

Le valproate, par son action sur les systèmes GABAergiques, glutamatergiques ainsi que sur les récepteurs sodiques et calciques, est indiqué dans l’épilepsie et dans les troubles bipolaires. Cependant, cette molécule possède un autre mécanisme d’action découvert après sa mise sur le marché et désormais avéré chez l’Homme : une action inhibitrice sur l’épigénétique. Plus précisément, il est inhibiteur des HDAC ce qui maintient les histones dans un état acétylé, favorisant donc l’expression des gènes en aval du fait de l’état décondensé de l’ADN.

Dans le cadre d’une étude chez les souris, une exposition au valproate durant leur phase embryonnaire a été réalisée. Pour cela, du valproate a été administré par voie orale à des souris gestantes durant la phase embryonnaire de leur petit. C’est durant cette phase que se déroule la neurogénèse permettant la fabrication de neurones à partir de cellules souches neurales. Plusieurs observations ont été faites chez les petits exposés : une suppression de la neurogénèse après croissance du petit ainsi qu’une suppression de la prolifération des cellules souches neurales. Ces modifications se traduisent à l’âge adulte

par une diminution de la mémoire et des capacités d'apprentissage, des neurones en quantité moindre et possédant des anomalies morphologiques et fonctionnelles. En effet, le valproate induit la différenciation des cellules souches en neurones très tôt chez l'embryon, rendant le stock de cellules souches à l'âge adulte fortement diminué. Cependant, de manière positive, après une stimulation par l'exercice (courir sur une roue dans la cage) des mêmes souris à l'âge adulte, une augmentation de la prolifération des cellules souches neurales ainsi qu'une augmentation de la neurogénèse, se traduisant par une augmentation des capacités d'apprentissage et de mémoire, ont été observées. Ainsi, cette toxicité épigénétique pourrait être en partie réversible grâce à une stimulation du cerveau de l'animal. (115)(116)

Ces symptômes retrouvés chez l'animal peuvent être mis en parallèle avec ceux retrouvés chez les enfants exposés in utero que nous avons abordé : difficultés scolaires avec retard de développement, difficultés de langage et d'interaction sociale. *(figure 14)* La prise en charge paramédicale des enfants dès le plus jeune âge pour les stimuler est indispensable et en adéquation avec la réversibilité des modifications épigénétiques induites par le valproate.

Les cibles précises touchées par l'inhibition des HDAC ne sont pas connues, mais la voie m-TOR semble en faire partie. Cette protéine régule la croissance et la prolifération cellulaire ainsi que la synthèse protéique notamment lors de la neurogénèse. Sa voie de signalisation est sur-activée par le valproate, et il est bon de retenir que toute modification (sur-activation ou inhibition) de cette voie est délétère (117)(118). La voie m-TOR serait donc l'un des substrats des modifications épigénétiques induites par le valproate.

Cette action sur la voie m-TOR est à l'origine d'un effet antiprolifératif cellulaire. Couplée à l'action inhibitrice des HDAC, elle explique l'utilisation du valproate dans certaines tumeurs ou encore en association avec l'azacitidine pour palier à l'hypo-méthylation et l'hypo-acétylation retrouvées dans les pathologies oncologiques. (119)

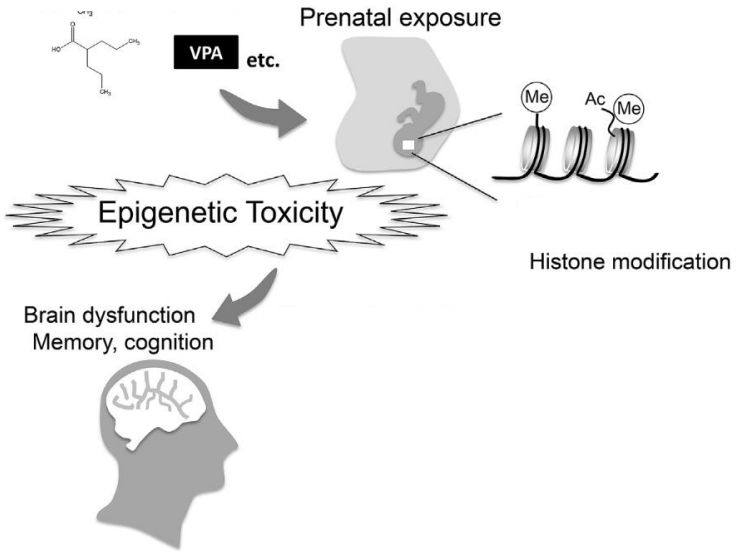


Figure 14 Impact épigénétique d'une exposition prénatale au valproate (115)
Le valproate administré chez des femmes enceintes modifie le cerveau en formation de l'embryon exposé. Ainsi, il expose à une majoration de l'état acétylé des histones qui se traduit par une toxicité sur la neurogénèse en cours. Cette action peut avoir des effets à long terme sur le cerveau de l'enfant et ses capacités cognitives, cependant elle est réversible.

2) Focus sur les troubles du spectre autistique

Aux Etats-Unis, il est estimé que le nombre de cas de TSA est 40 fois supérieur à celui dans les années 1960, hors ces troubles peuvent avoir pour cause la génétique mais aussi l'environnement (120). L'épigénétique étant le lien entre ces deux facteurs, de nouveaux substrats des modifications épigénétiques induites par le valproate sont recherchés pour expliquer une partie de cette augmentation de TSA.

En effet, comme nous l'avons vu déjà vu, une exposition in utero au valproate expose à un risque majoré chez l'enfant de développer ces troubles (incidence 5 à 6 fois plus élevée qu'en population normale). Les TSA sont caractérisés par une rupture de l'équilibre entre neurones glutamatergiques et neurones GABAergiques dans le cerveau. La protéine Pax6 est un facteur de transcription responsable de la différenciation des neurones en neurones excitateurs (neurones glutamatergiques). L'expression de ce facteur a donc été étudiée dans des cerveaux de rats exposés au valproate durant la phase embryonnaire. Ainsi en

période post-natale, Pax6 est apparu plus exprimé que la normale chez ces rats, possiblement à cause de l'hyper-acétylation des histones (due à l'inhibition des HDAC) dans les régions promotrices de cette protéine. Ainsi, Pax6 semble être un nouveau substrat de l'action inhibitrice des HDAC et pourrait être un facteur explicatif de l'augmentation d'incidence de TSA due au valproate. (121)
La voie de signalisation m-TOR précédemment abordée a été analysée dans des cerveaux post-mortem de patients atteints de TSA. Ainsi, une sur-activation de cette voie a été observée chez ces patients et elle peut être mise en perspective avec l'action du valproate sur m-TOR après administration durant la phase embryonnaire. De nouvelles thérapeutiques sont donc envisagées pour traiter les TSA comme par exemple la rapamycine qui est un inhibiteur de cette voie m-TOR. En contrecarrant la sur-activation de m-TOR, elle semble améliorer les comportements stéréotypés ainsi que les altérations d'interaction sociale retrouvées chez ces patients. (117)

Le valpromide, dérivé du valproate, a été administré à des souris en gestation dans le cadre d'une étude afin d'évaluer son impact sur l'épigénétique comparativement à celui du valproate. En effet, le valpromide ne possède pas d'action inhibitrice des HDAC chez la souris. Pour rappel, lorsqu'elle est administrée chez l'Homme, cette molécule a pour métabolite actif l'acide valproïque. Elle possède donc les mêmes règles de prescription et de dispensation que le valproate. Aucune modification du développement cérébral ni d'altération du comportement n'ont été retrouvées chez les souris exposées in utero au valpromide, contrairement à celles exposées au valproate (122). Ainsi, ces résultats suggèrent que les modifications épigénétiques induites par le valproate ont un rôle dans la survenue de TSA.

En France, environ 700 000 personnes sont touchées par des TSA avec une prédominance masculine correspondant à 3 garçons atteints pour 1 fille (123). Avec l'augmentation du nombre de patients, le caractère transgénérationnel de ces troubles a été évalué.
Ainsi, dans le cadre d'une étude, des femelles souris gestantes (F0) ont été exposées au valproate, leur progéniture mâle (F1) présentant des TSA a ensuite été accouplé avec des femelles souris naïves (sans exposition au valproate) donnant lieu à la génération F2. Les mâles F2 présentant des TSA ont enfin été accouplé avec de nouvelles femelles souris naïves pour donner la génération F3. Rappelons que pour parler de caractère

transgénérationnel dans ce cas de figure (exposition au valproate durant la grossesse), les effets visibles dans la génération F1 doivent persister dans la génération F3 qui est la première à ne pas être exposée.

Deux symptômes présents dans les TSA ont été évalués entre les générations F1 et F3 de mâles exposés au valproate et comparés à des générations non exposées : les difficultés d'interaction sociale et les comportements répétitifs. Les difficultés d'interaction sociale ont été évaluées en laissant les souris entre deux cages et en analysant leur temps passé dans chaque : une cage contenant une souris étrangère et une cage vide. Le temps passé dans la seconde cage était nettement supérieur dans les générations exposées par rapport à celles non exposées, et cette différence était visible de la génération F1 à F3. Les comportements répétitifs ont été évalués en recouvrant le sol des cages avec du maïs et en plaçant des billes dans la cage. Le nombre de billes enfouies par les sujets révélait un comportement répétitif. Les souris exposées au valproate, jusqu'à F3, enfouissaient plus de billes que le groupe contrôle *(figure 15)*.

Ces deux symptômes de TSA ont donc suivi une transmission paternelle sur les 3 générations et attestent d'un caractère transgénérationnel, via l'épigénétique. (124)

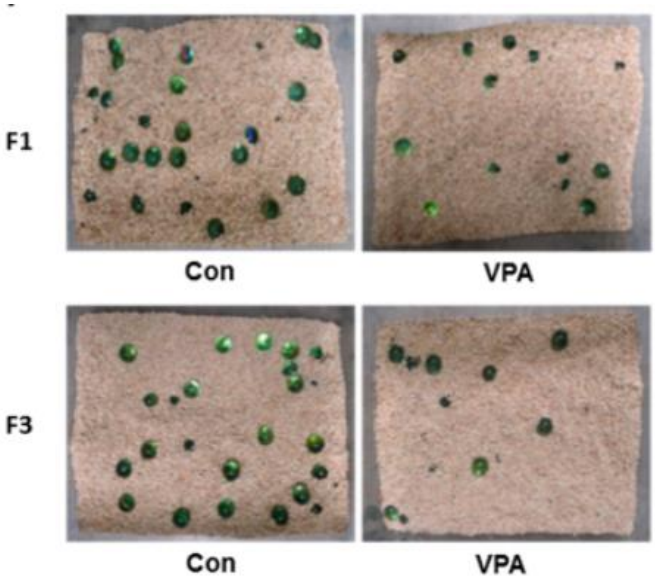


Figure 15 Effet transgénérationnel d'un symptôme de TSA chez des souris exposées in utero au valproate (124)

L'exposition au valproate augmente les comportements répétitifs (VPA), ici d'enfouissement des billes dans le sol en comparaison avec les résultats obtenus chez les populations non-exposées (Con). Ce comportement a été observé jusqu'à la génération F3 et atteste de son caractère transgénérationnel.

Enfin, le facteur Pax6 a été étudié et il s'est avéré qu'il a été sur-exprimé chez les souris présentant un TSA jusqu'à F3. Rappelons que cette surexpression est caractéristique des TSA car elle cause une rupture de l'équilibre dans le cerveau entre neurones excitateurs et inhibiteurs. (124)
Ainsi, il semble que les TSA suivent une transmission transgénérationnelle via l'épigénétique, pouvant expliquer en partie l'augmentation du nombre de patients atteints. Cependant, plus d'études sont nécessaires notamment afin d'évaluer la transmission possible via la mère mais également afin d'évaluer si les résultats trouvés chez la souris le sont aussi chez l'Homme.

Même si plusieurs facteurs rentrent en compte dans les troubles neurocognitifs observés chez l'enfant exposés in utero au valproate, il n'est pas possible d'écarter les facteurs épigénétiques. En effet, l'épigénétique étant l'interface entre l'environnement et la génétique, elle peut expliquer certains effets délétères induits par ce médicament. Plus spécifiquement, les TSA ont une composante épigénétique qui mérite d'être étudiée. En effet, le caractère transgénérationnel de ces troubles via l'épigénétique permet de se rendre compte de l'impact potentiel de la prise de valproate durant les phases critiques de formation du cerveau. Le cerveau se formant durant la phase de vie in utero, mais également durant la phase d'enfance et d'adolescence, même si le valproate est une molécule de choix, il semble nécessaire de la prescrire avec précaution dans les populations d'enfants et d'adolescents de sexe féminin mais aussi de sexe masculin. Enfin, la transmission paternelle des marques épigénétiques, si elle s'avère vraie chez l'Homme, poserait alors des questions sur la prescription de valproate chez les hommes en âge de procréer.

L'épigénétique offre de nouveaux outils de compréhension de certaines pathologies, de leurs causes, mais permet aussi d'appréhender de nouveaux traitements. Elle aide à réaliser l'impact qu'a l'environnement sur notre organisme mais aussi sur l'organisme de nos descendants. Enfin, par sa réversibilité, elle nous laisse l'opportunité de changer nos habitudes de vie pour prétendre à une meilleure santé. Cependant, ce domaine reste nouveau et d'avantage de recherches sont nécessaires pour évaluer son étendue, car tout ne peut pas être expliqué par l'épigénétique.

Valproate & grossesse : vision du pharmacien d'officine

Les médicaments contre-indiqués durant la grossesse sont nombreux, cependant les règles de prescription et de dispensation qui leur sont associées ne sont pas toujours respectées. L'un de ces cas courant de mésusage concerne les anti-inflammatoires non stéroïdiens. En effet, ces molécules sont pour la plupart listées et nécessitent donc une prescription médicale, cependant, un bon nombre d'entre elles font partie de spécialités disponibles à l'officine en automédication : ADVIL®, FLECTOR®, NUROFEN®, SPEDIFEN®, ASPIRINE®… Les anti-inflammatoires (doses > 100mg) sont formellement contre-indiqués à partir du 6ème mois de grossesse, cependant, selon l'ANSM, entre 5 et 6000 prescriptions sont réalisées chez les femmes enceintes chaque année (125). Le non-respect des contre-indications met en jeu la responsabilité du prescripteur mais également celle du dispensateur dont le rôle est tout aussi important. Ainsi, pour prévenir ce type de mésusage, une intervention au niveau du médecin et du pharmacien est nécessaire.

Le valproate suit des règles de prescription et de dispensation particulières mises en place à la suite du scandale sanitaire, cependant, on trouve encore beaucoup de femmes en âge de procréer prenant ce traitement et de manière encore plus préoccupante, des femmes enceintes sous ce traitement. La question suivante s'est alors posée : quelles sont les connaissances du pharmacien d'officine sur le valproate ?

I. Contexte du valproate en France

Une étude menée entre 2007 et 2014 par l'ANSM et l'Assurance Maladie a fait un état des lieux de l'utilisation du valproate en France chez les femmes enceintes. Au cours de ces années, 14 322 grossesses ont été recensées sous valproate, seulement 56% (8701 enfants) d'entre elles ont été menées à terme, le reste des grossesses a dans plus de 75% des cas subi une interruption volontaire ou médicale de grossesse. Plus de la moitié des patientes étaient épileptiques et l'exposition concernait les 3 trimestres de grossesse dans 2/3 des cas alors qu'elle était moindre chez les patientes suivies en

psychiatrie. Positivement, le nombre annuel de grossesses sous valproate a diminué de 42,4% sur cette période, fortement chez les épileptiques et en moindre proportion chez les patientes atteintes de troubles bipolaires. La prescription chez les femmes en âge de procréer diminue d'année en année afin de n'être prescrit que dans les cas où aucune alternative thérapeutique n'est efficace, cependant on estime que plus de 51 000 femmes prennent encore ce traitement aujourd'hui (contre plus de 122 000 femmes en 2007). (126) Cette étude a été menée sur une période de 7 ans et parle déjà de plus de 8000 enfants exposés, cependant le valproate étant aujourd'hui commercialisé depuis 53 ans, la question du nombre total d'enfants exposés se pose.

II. Matériels et méthodes

Le nombre de patientes chez qui le valproate est contre-indiqué mais qui suivent néanmoins ce traitement reste encore important, les réflexions suivantes ont donc été à l'origine du questionnaire : quel est l'état des connaissances des pharmaciens délivrant le valproate chez ces patientes ? Le valproate leur est-il délivré en tenant compte du rapport bénéfice/risque ou l'est-il par manque de connaissance du dispensateur ?

Le questionnaire *(Annexe 2)* a pour but de faire un point sur les connaissances des pharmaciens d'officine concernant le valproate et ses effets durant la grossesse, ainsi que ses règles de délivrance, mais aussi un retour de terrain concernant la fréquence à laquelle ces prescriptions sont rencontrées. L'épigénétique y a brièvement été abordée, en adéquation avec le thème de cette thèse.

L'accès au questionnaire s'est fait grâce à un lien internet, créé sur Google : https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSf7KrH_jre5UdIhsnlCYtSpGKo0a4ZoE4IWVz2itda1Kn7YMg/viewform?usp=sf_link. Il est composé de 12 questions avec la possibilité à la fin du questionnaire de laisser son adresse mail afin de recevoir une « correction » de celui-ci avec des rappels sur le valproate et des informations sur l'épigénétique. Ce document est intitulé « Valproate et ses dérivés dans la grossesse » *(Annexe 3)*.

Le lien a été envoyé à différents groupes : la promotion de 6ième année officine de la faculté de Clermont-Ferrand, le groupe Facebook « Pharma Cool », le groupe « Union de Syndicats de Pharmaciens d'Officine » ou USPO qui couvre le Puy-de-Dôme, l'Allier et la Haute-Loire. Les populations ciblées ont ainsi été les suivantes : étudiants de sixième année officine, pharmaciens titulaires, pharmaciens adjoints.

Le recueil des réponses s'est étendu du 14 avril 2020 au 10 septembre 2020. L'envoi du fichier « Valproate et ses dérivés dans la grossesse » a été réalisé à la suite de la clôture du questionnaire. Cet envoi a été réalisé pour 46 personnes.

Au total, 155 réponses ont été obtenues, cependant 5 questionnaires ont été remplis par des préparateurs en pharmacie. L'étude ne visant que les pharmaciens d'officine ou étudiants de pharmacie, ces 5 réponses n'ont pas été inclues dans l'interprétation des résultats.

Aucune analyse statistique n'a été réalisée, le but de ce questionnaire étant simplement de faire un état des lieux de la connaissance des pharmaciens sur le valproate.

III. Analyse des résultats

1) Populations

Sur les 150 réponses interprétées, un peu plus de la moitié a moins de 30 ans (76), la seconde population la plus représentée est celle des 30-40 ans (33). Le reste des tranches d'âges est globalement représenté de manière homogène (18 pour les 40-50 ans ; 16 pour les 50-60 ans) exceptés les plus de 60 ans (7) *(figure 16).*

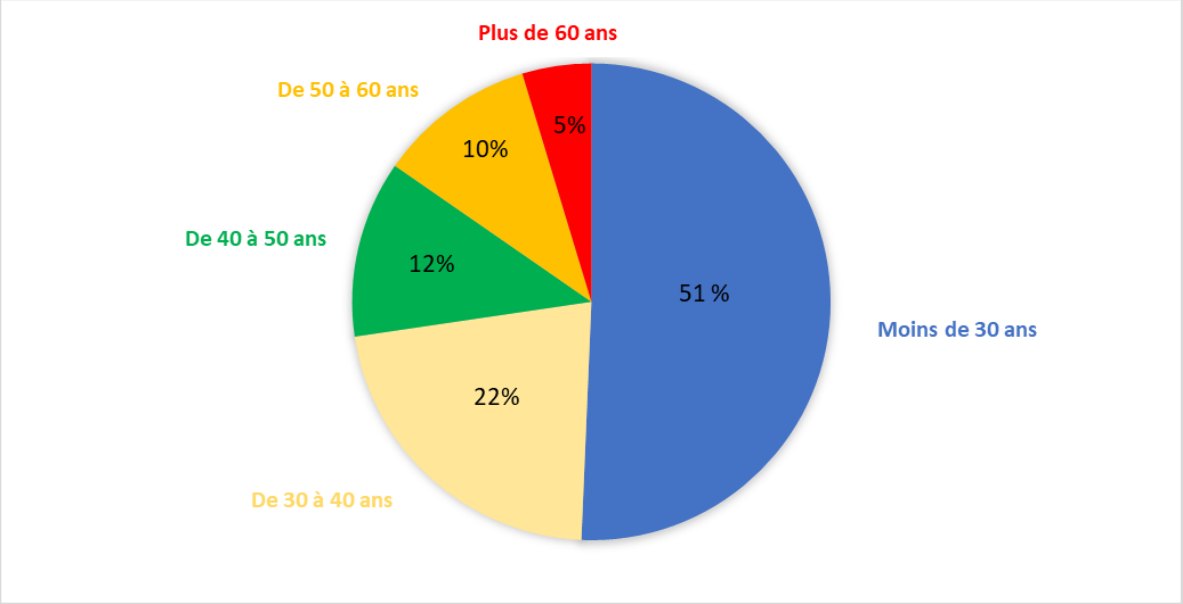


Figure 16 Proportion de réponses en fonction de l'âge

Les moins de 30 ans sont la population la plus représentée dans les réponses de ce questionnaire, les plus de 60 ans sont quant à eux les moins représentés.

Les personnes interrogées ont dû renseigner leur situation professionnelle comme vu précédemment. L'intérêt de demander la profession permet d'interpréter si les personnes étant encore à la faculté sont mieux informées que les autres, et si la connaissance des autres populations est bien mise à jour en fonction des nouvelles recommandations *(figure 17)*.

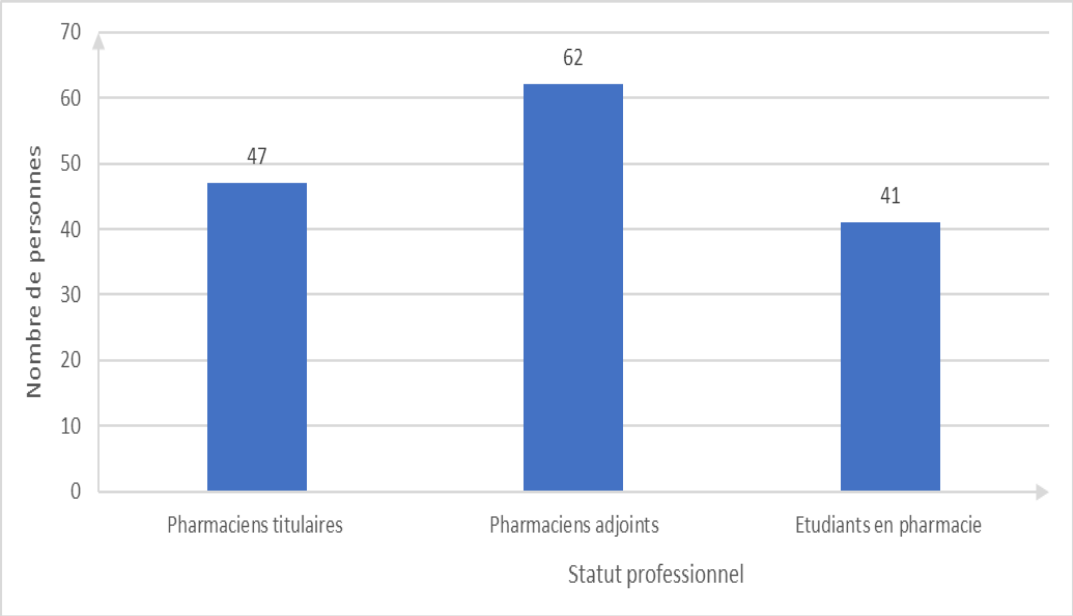


Figure 17 Nombre de réponses obtenues en fonction de la situation professionnelle

Sur les 150 réponses obtenues, les pharmaciens adjoints sont les plus représentés face aux deux autres groupes qui sont les pharmaciens titulaires et les étudiants en pharmacie.

Les étudiants en pharmacie sont dans presque 100% des cas âgés de moins de 30 ans, les pharmaciens adjoints sont également représentés en majorité par cette tranche d'âge. Les pharmaciens titulaires sont quant à eux globalement âgés entre 40 et 60 ans.

2) Connaissances sur le valproate

a) Indications

L'indication la plus souvent retrouvée, toutes réponses confondues, est celle de l'épilepsie (98%), celle dans les troubles bipolaires étant retrouvée dans une proportion moindre (73%) *(figure 18)*.

Dans 71% des cas ces deux indications sont citées simultanément et de manière surprenante, les étudiants en pharmacie sont ceux qui ont le moins bien répondu à ce sujet. En effet, en ramenant les réponses obtenues en fonction du nombre total de réponses par situation professionnelle, on obtient les résultats suivants : 84% des pharmaciens adjoints ont répondu correctement, suivis par les pharmaciens titulaires avec 64% de bonnes réponses et enfin on retrouve les étudiants en pharmacie chez qui seulement 56% ont répondu correctement.

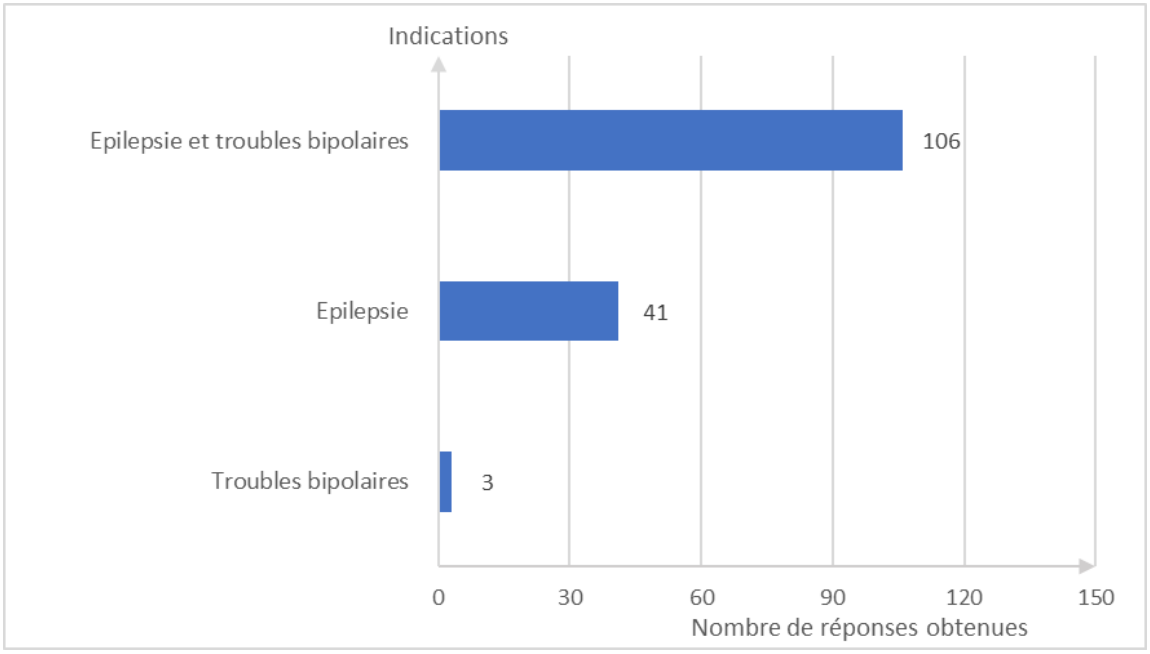


Figure 18 Indications du valproate

La majorité des personnes interrogées associent l'épilepsie et les troubles bipolaires comme indications du valproate. Les autres réponses citent l'épilepsie seule (27%) ou les troubles bipolaires seuls (2%).

L'anxiété, les troubles de la personnalité, l'alcoolisme et la prévention des migraines sont ressortis comme d'autres indications (utilisations hors-AMM).

b) Populations nécessitant des précautions lors de la prescription

Dans presque 80% des réponses, la population des femmes enceintes est considérée comme population où la prescription de valproate doit être réalisée avec

précaution *(figure 19)*. Il est possible de s'interroger si les 20% restant n'ont pas coché cette population intentionnellement ou à cause d'une mauvaise tournure de la question posée. En effet, les pictogrammes de sécurité présents sur les boîtes de valproate et donc visibles à chaque délivrance laissent penser que la question est mal tournée : la grossesse n'est pas une précaution d'emploi mais une contre-indication à ce traitement, cependant, il en est de même pour la population des femmes en âge de procréer qui est cochée dans plus de 99% des réponses. Dans moins d'1/4 des réponses, toutes les populations proposées sont cochées. Ce quart ne comprend aucune personne de plus de 50 ans, mais près de 92% de personnes âgées de moins de 40 ans. Cette constatation suggère que les plus jeunes générations sont plus sensibilisées aux précautions de prescription.

De manière générale le valproate est considéré comme un traitement à prescrire avec précaution, mais pas dans toutes les populations.

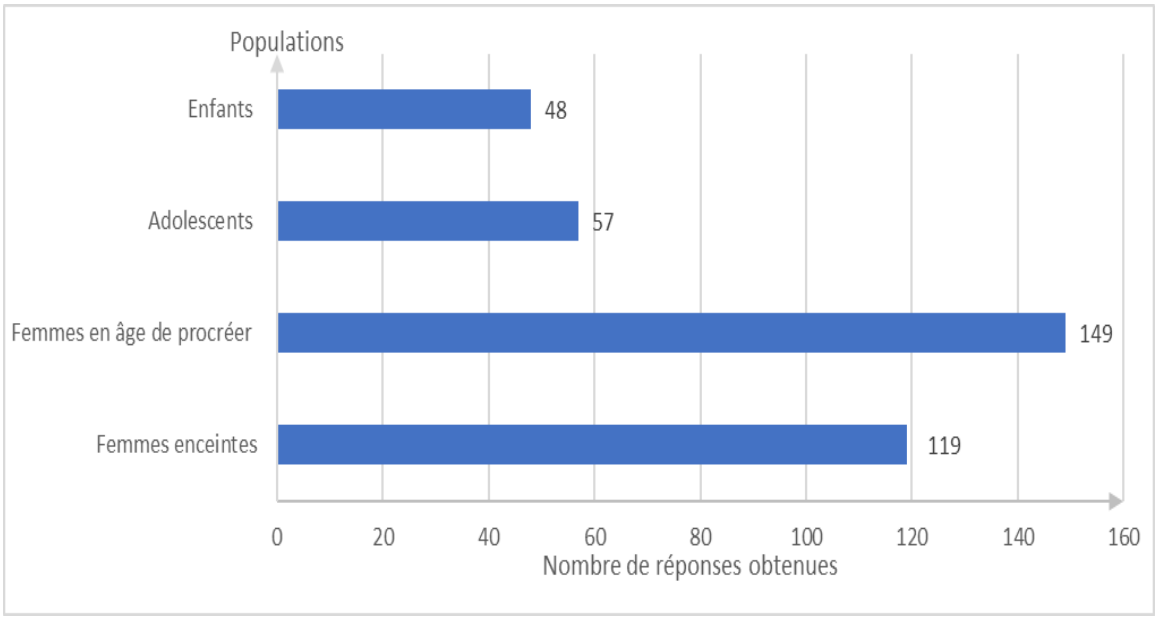


Figure 19 Populations nécessitant une précaution dans la prescription de valproate

La population cochée dans plus de 99% des réponses comme étant sujette à des précautions de prescription est celle des femmes en âge de procréer.

c) Modalités à respecter lors d'une première délivrance

Concernant les documents à présenter lors d'une première délivrance de valproate *(figure 20)*, seulement 19% des personnes interrogées les connaissent : dans ce pourcentage, aucun pharmacien de plus de 60 ans n'est inclus, et plus d'une réponse sur

deux est donnée par une personne de moins de 40 ans. Cependant, ramené au nombre de personnes interrogées par classe d'âge, on trouve que les 40-50 ans sont les plus nombreux à avoir répondu correctement, alors que les moins de 30 ans ne sont que 11% à être dans ce cas. Enfin, en comparant les résultats obtenus pour chaque situation professionnelle représentée, il en ressort que les plus nombreux par ordre décroissant à avoir répondu correctement sont : les pharmaciens titulaires (28%), les pharmaciens adjoints (19%) puis les étudiants en pharmacie (11%).

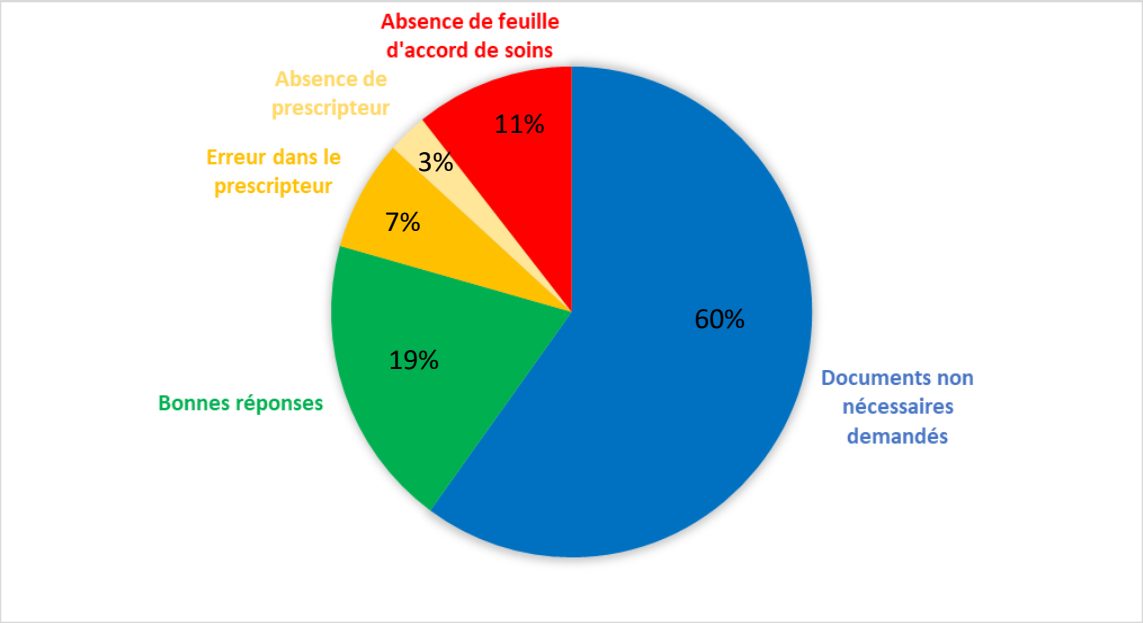


Figure 20 Connaissances des règles de première délivrance de valproate

Les erreurs dans les documents à fournir lors d'une première délivrance de valproate sont 3 fois supérieures à celles dans l'identification du prescripteur. Cependant, dans plus de la moitié des cas, ces erreurs sont dues à une demande de documents non nécessaires mais pouvant être bénéfiques pour la sécurisation de la délivrance de valproate (en plus du formulaire d'accord de soins).

Dans 60% des réponses (chez les étudiants en majorité), même si le prescripteur est le bon, des documents sont considérés comme nécessaires, à tort, en plus du formulaire d'accord de soins : la prescription d'un contraceptif (43%), le dosage sanguin de bêta-HCG (9%) ou les deux (48%). Deux cas de figure sont possibles : ces personnes ont une volonté de sécuriser la délivrance du valproate, ou bien elles ne connaissent pas les règles de délivrance et/ou ont confondu avec celles de l'isotrétinoïne.

Dans le premier cas de figure, les résultats obtenus seraient plutôt rassurants, même si la proportion de bonnes réponses est très faible. En effet, il est positif de vouloir demander des documents supplémentaires afin d'éviter toute prise de risque pour la patiente ou son enfant en cas d'éventuelle grossesse. Cependant, il serait bon de vérifier si en cas d'absence de présentation de ces documents (prescription d'un contraceptif et/ou d'un dosage sanguin de bêta-HCG), ces personnes acceptent ou refusent la délivrance.
Dans le second cas de figure, la connaissance des personnes interrogées sur le sujet serait faible et ne permettrait pas d'assurer une délivrance optimale. En effet, il est étonnant de confondre les règles de délivrance entre deux médicaments : certaines personnes ont rajouté la nécessité de présentation d'un carnet patiente, alors que celui-ci n'est pas nécessaire dans le cas du valproate mais dans celui de l'isotrétinoïne.
Il est probable que ces deux cas de figure soient représentés dans les réponses obtenues, cependant il n'est pas possible de savoir en quelles proportions.

Les 11% ne considérant pas le formulaire d'accord de soins comme nécessaire (mais cependant ont coché le bon prescripteur) sont représentés par les étudiants en pharmacie et les pharmaciens adjoints en majorité par rapport aux pharmaciens titulaires. Ramené au nombre de personnes interrogées par profession, il en ressort que 20% des étudiants ne demandent pas le formulaire d'accord de soins, ce qui est bien plus important que le pourcentage obtenu chez les pharmaciens adjoints et pharmaciens titulaires, respectivement 8% et 6%. Le pourcentage total de personnes interrogées ayant omis le formulaire d'accord de soins (indépendamment de la réponse donnée pour le prescripteur) s'élève à 13%.

Enfin, on retrouve dans 90% des réponses le bon prescripteur, les 10% restant incluent le médecin généraliste et le médecin spécialiste, ou seulement le médecin généraliste. Cette mauvaise connaissance du prescripteur est la plus observée par ordre décroissant chez les pharmaciens titulaires, les étudiants, les pharmaciens adjoints.

La connaissance du bon prescripteur est donc majoritairement retrouvée, les documents à fournir sont cependant les points noirs révélés par ce questionnaire car au total 81% des personnes interrogées se sont trompées à ce sujet (indépendamment de la réponse donnée pour le prescripteur).

d) Effets d'une exposition in utero

À la suite d'une exposition in utero, l'effet indésirable le plus fréquemment retrouvé

est celui des « malformations congénitales », dans près de 87% des réponses. Le second le plus souvent retrouvé est celui des « troubles du développement et du comportement (troubles de l'attention…) » dans 61% des réponses. Enfin, moins d'une personne sur deux a connaissance des risques de « troubles du spectre autistique ou autisme » (43% des réponses) *(figure 21)*. Cette constatation est étonnante étant donné que ces trois effets indésirables sont inscrits sur la carte patiente présente sur le conditionnement des spécialités à base de valproate. Or, cette carte est à détacher et à remplir par le pharmacien lors de chaque délivrance chez une personne de sexe féminin. Les autres effets proposés par les personnes interrogées sont : spina bifida, interruption médicale de grossesse, morts in utero et retard mental. Cependant ces propositions font partie des malformations congénitales et leur conséquence possible, ou dans le dernier cas, un symptôme appartenant aux troubles du développement.

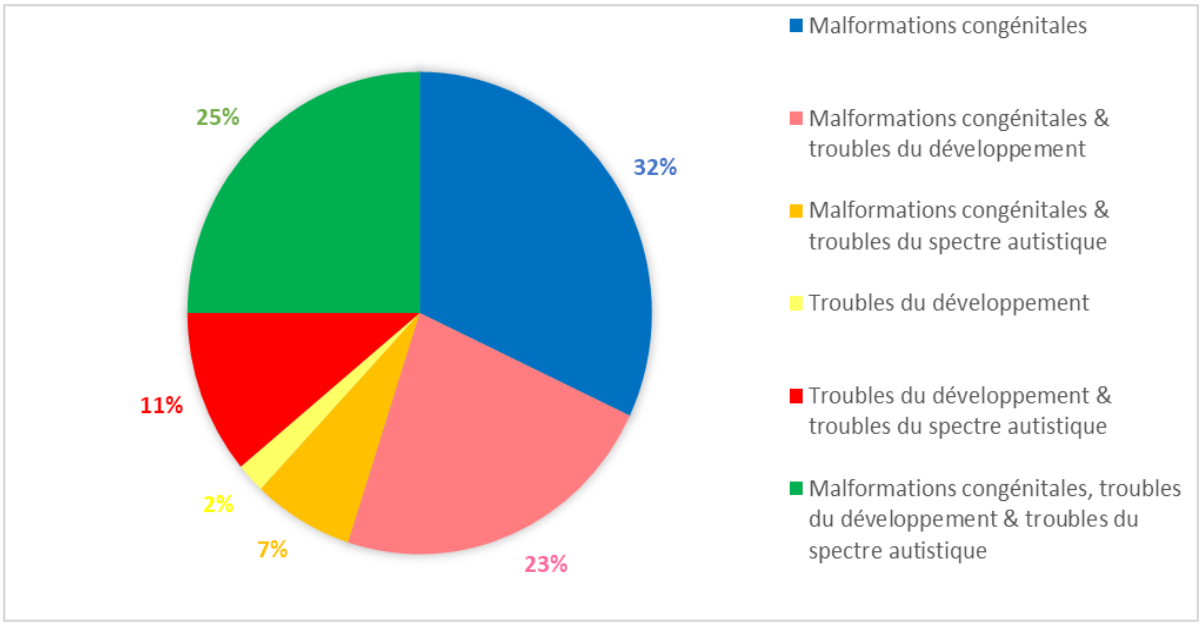


Figure 21 Effets indésirables chez l'enfant exposé in utero

Une personne sur quatre interrogée considère que le valproate peut entraîner des malformations congénitales, des troubles du développement et autistiques. Dans 13% des réponses, les malformations congénitales ne sont pas citées.

Sur les personnes interrogées ayant répondu correctement aux règles de délivrance, seul 14% d'entre elles ont également coché toutes les propositions à cette question. L'oubli

des malformations congénitales est dans la majorité des cas retrouvé chez les pharmaciens titulaires, cependant cette même population est celle qui a coché le plus grand nombre de fois les troubles autistiques. En comparant les réponses correctes obtenues en fonction des trois types de populations interrogées, on obtient le classement suivant : étudiants en pharmacie (29%), pharmaciens adjoints (19%), pharmaciens titulaires (13%).

Plus de 2 personnes sur 3 interrogées considèrent que le valproate présente plus de risques pour l'enfant exposé in utero de développer des troubles neurocognitifs qu'avec tout autre antiépileptique *(tableau II)*. Cette proportion est cependant à prendre avec précaution, en effet, sur ces 104 réponses, plus de 30% des personnes interrogées n'avaient pas coché les propositions « troubles du développement » ni « troubles du spectre autistique » comme risques possibles chez l'enfant après une exposition au valproate durant la grossesse.
Les moins de 30 ans sont les plus nombreux à ne pas savoir répondre à la question, alors que les 50-60 ans sont la tranche d'âge où le plus de réponses positives ont été obtenues. Enfin, les 3 réponses négatives ont été données par des pharmaciens titulaires, cependant, le pourcentage de représentativité sur la population totale de pharmaciens titulaires est très faible (environ 6%).
De manière positive, sur les 25% ayant répondu correctement aux risques liés au valproate durant la grossesse, 84% ont à nouveau répondu correctement ici.

Propositions	**Oui**	**Non**	**Ne sait pas**
Nombre de réponses obtenues	104 (69%)	3 (2%)	43 (29%)

Tableau II Le risque de troubles neurocognitifs chez l'enfant exposé in utero est-il plus important avec le valproate qu'avec les autres antiépileptiques ?

La majorité des personnes ayant répondu au questionnaire estiment que le valproate entraîne plus de troubles neurocognitifs chez l'enfant exposé in utero que les autres antiépileptiques.

e) Retour d'expérience sur la fréquence des prescriptions rencontrées

❖ **Femmes en âge de procréer**

Chez les femmes en âge de procréer, la prescription de valproate est estimée comme rare dans 64% des réponses *(figure 22)*. Cette donnée est rassurante, d'autant plus que, plus d'une personne sur 4 estiment ne jamais avoir rencontré d'ordonnance de valproate chez cette population de patientes. Ceci est positif et appuie l'idée de continuer à sensibiliser les professionnels de santé mais aussi les patientes aux risques de ce traitement, pour augmenter le plus rapidement possible la proportion de pharmaciens n'ayant jamais délivré de valproate dans cette population. En effet, il est bon de rappeler que le valproate est contre-indiqué dans cette population, hormis en cas d'absence d'alternative thérapeutique efficace pour la patiente, ainsi il ne faut pas négliger les presque 10% considérant rencontrer fréquemment ce type d'ordonnance. Enfin, une seule personne a coché la réponse « très fréquemment », après analyse de sa réponse à la question suivante, il semble peu probable qu'elle n'ait pas compris l'échelle numérique proposée comme réponse. Cependant, sa réponse représente moins d'1% des réponses totales.

La moyenne (μ) des réponses obtenues (entre 1 et 4) a été comparée suivant les différents groupes d'âge. Pour rappel, dans cette question les propositions étaient les suivantes : 1 = jamais, 2 = rarement, 3 = fréquemment, 4 = très fréquemment. Cette analyse a permis de mettre en évidence que la gamme d'âge des plus de 60 ans est celle estimant le plus souvent rencontrer des ordonnances de valproate chez les femmes en âge de procréer (μ=2,14). Etonnamment, c'est la tranche d'âge du dessous, de 50 à 60 ans qui rencontre le moins ce type d'ordonnance (μ=1,63). En partant du principe que plus les gens sont âgés, plus leur expérience au comptoir est grande, leur estimation semble la plus représentative de la réalité.

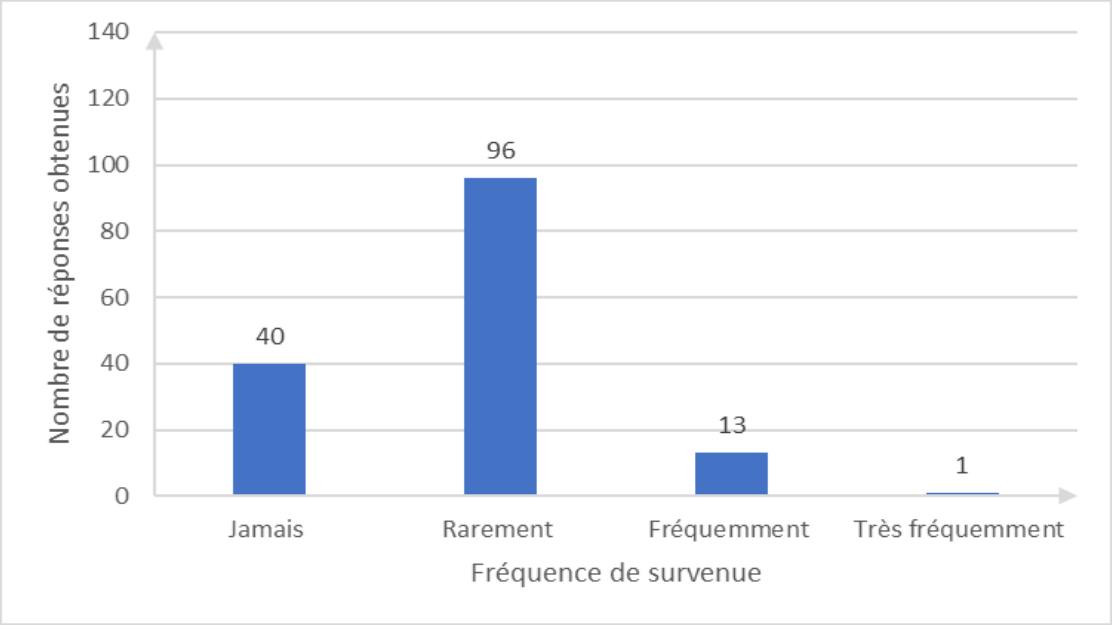


Figure 22 Estimation de la fréquence d'ordonnances de valproate rencontrées chez des femmes en âge de procréer

Plus de 90% des personnes interrogées estiment rencontrer rarement voir ne jamais rencontrer d'ordonnances de valproate dans cette population de patientes, ce qui est positif.

❖ **Femmes enceintes**

Selon les réponses obtenues, plus de 89% des personnes interrogées ne rencontrent jamais d'ordonnance de valproate chez des femmes enceintes, et 10% en rencontrent rarement *(figure 23)*. Ces pourcentages sont rassurants quant à la prise en compte des recommandations de prescription par les médecins. Evaluer si ces 10% existent uniquement en cas d'absence d'alternative thérapeutique efficace, et en tenant compte de la balance bénéfice/risque pour la mère et l'enfant serait nécessaire. De plus, l'échelle numérique proposée reste subjective car la notion « rarement » n'est pas quantifiable. Une personne estime rencontrer très fréquemment ce type d'ordonnance, cependant, elle représente encore une fois moins d'1% des réponses obtenues. De plus, il est probable qu'elle ait inversé la signification de la proposition « 1 » avec celle de la proposition « 4 » sur l'échelle numérique car elle estime plus fréquemment rencontrer des ordonnances de valproate chez des femmes enceintes que chez des femmes en âge de procréer, ce qui est très surprenant. Cette réponse représente moins d'1% des réponses totales.

Encore une fois la moyenne des réponses obtenues a été comparée en fonction des tranches d'âges. Ainsi, les plus de 60 ans rencontrent plus d'ordonnances de valproate chez des femmes enceintes (µ=1,43) que les autres, les 40-50 ans sont ceux qui en rencontrent le moins (µ=1,11).

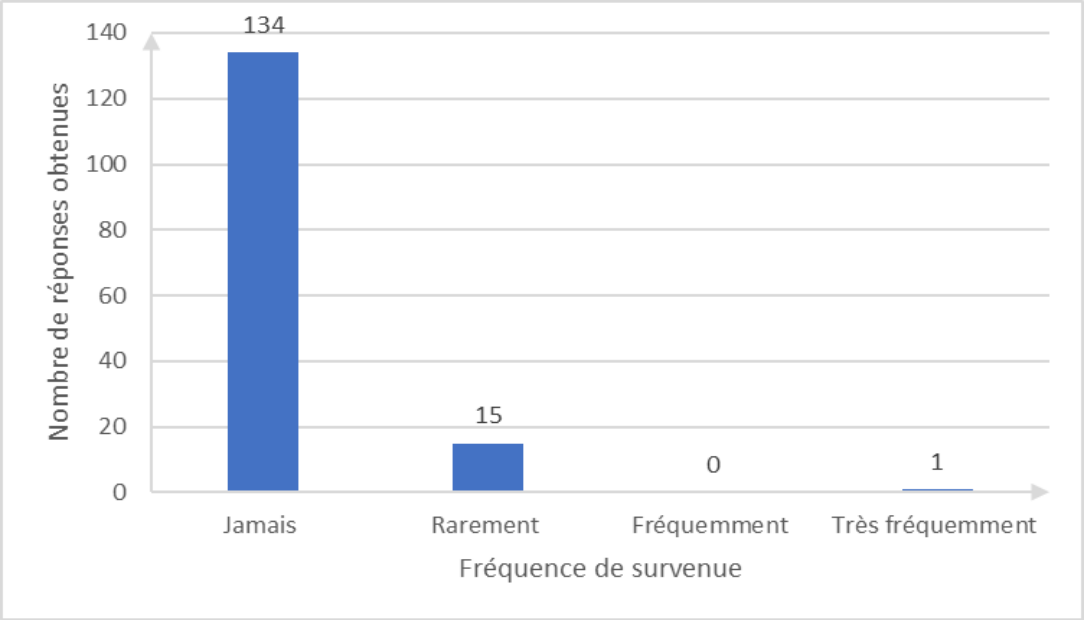


Figure 23 Estimation de la fréquence d'ordonnances de valproate rencontrées chez des femmes enceintes

Presque 9 personnes interrogées sur 10 estiment ne jamais rencontrer de prescription de valproate chez les femmes enceintes. Encore une fois ce résultat est positif.

En comparant les moyennes globales données dans ces deux types de population, on estime une plus forte proportion de prescriptions chez les femmes en âge de procréer (µ=1,91) que chez les femmes enceintes (µ=1,17) et ces deux moyennes sont faibles. La proportion de personnes n'ayant jamais rencontré de prescription de valproate chez des femmes enceintes est nettement plus importante dans cette population que dans celle des femmes en âge de procréer, il est bon d'espérer qu'elles s'égalisent dans les années à venir.

3) Connaissances sur l’épigénétique

a) Généralités

Plus de 2/3 des personnes interrogées ont déjà entendu parler de l’épigénétique *(tableau III)*. Cette majorité est dans 63% des cas représentée par des personnes de moins de 30 ans et dans 10% des cas par des plus de 50 ans. Cependant, ramené au nombre de personnes ayant répondu dans chaque classe d’âge, on peut faire les constats suivants : les deux classes d’âge comprenant le plus de personnes ayant entendu parler d’épigénétique sont les moins de 30 ans (84%) et les plus de 60 ans (57%). Chez les 50-60 ans, 44% ont déjà entendu parler d’épigénétique. Globalement, dans les 5 tranches d’âge représentées, exceptée celle des 50-60 ans, plus d’une personne sur deux connait l’épigénétique.

Propositions	Oui	Non
Nombre de réponses obtenues	102 (68%)	48 (32%)

Tableau III Avez-vous déjà entendu parler d’épigénétique ?

La majorité des personnes interrogées a déjà entendu parler d’épigénétique, parmi elles, les étudiants en pharmacie sont les plus représentés.

Proportionnellement parlant, les pharmaciens titulaires sont ceux qui ont le moins répondu positivement, suivis par les pharmaciens adjoints et enfin les étudiants.

b) Facteurs pouvant influencer l’épigénétique

Pour cette question et la suivante, les réponses données par les personnes ne connaissant pas l’épigénétique n’ont pas été prises en compte. Ainsi, 102 réponses ont été analysées en tenant compte des modifications dans le nombre de personnes interrogées dans chaque situation professionnelle et chaque classe d’âge *(tableau IV)*.

Etudiants	Pharmaciens adjoints	Pharmaciens titulaires	<30ans	30-40ans	40-50ans	50-60 ans	>60 ans
36	41	25	64	17	10	7	4

Tableau IV Répartition des personnes connaissant l'épigénétique en fonction de leur situation professionnelle et classe d'âge

Les pourcentages mentionnés dans les deux questions suivantes ont été calculés à partir de cette nouvelle répartition.

Parmi les réponses obtenues, on observe 3 groupes différents : les perturbateurs endocriniens qui sont les plus souvent cités, les médicaments et le tabac-alcool cités dans des proportions semblables (plus de ¾ des réponses), et enfin le dernier groupe avec les facteurs les moins connus à proportions semblables qui sont l'alimentation et le stress *(figure 25).*Les 5 propositions ont toutes été cochées chez 41% des personnes interrogées, ce qui prouve que l'épigénétique est encore mal connue puisqu'elle est récente et son étude avance de jour en jour. La population étant le plus au fait de cette nouvelle discipline est celle des moins de 30 ans chez qui 45% ont coché les 5 propositions. Plus on avance dans les classes d'âges, plus ce pourcentage diminue jusqu'à arriver à 0% chez les plus de 60 ans. Il en est de même concernant les situations professionnelles : les étudiants (53%) sont les plus nombreux chez qui les 5 propositions ont été cochées, suivis par les pharmaciens adjoints (39%) et les pharmaciens titulaires (28%).

Seulement 8 personnes n'ont pas su répondre à la question, ce qui est une proportion faible (moins de 8% sur les 102 personnes ayant répondu à la question).

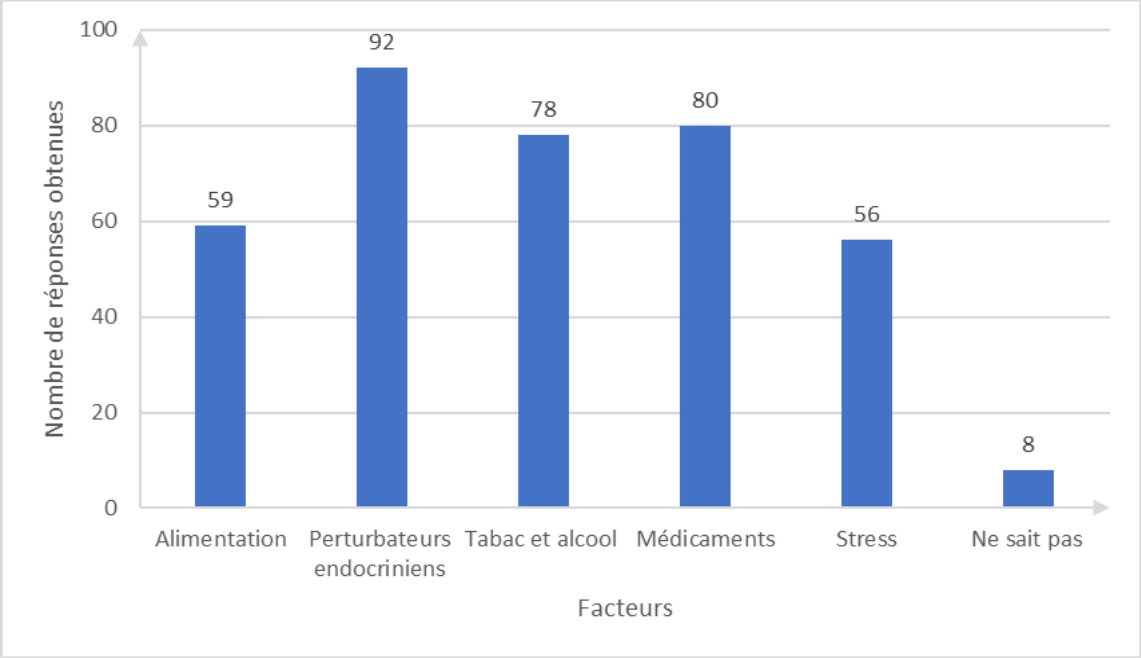


Figure 24 Facteurs influençant l'épigénétique

Les perturbateurs endocriniens sont cités dans 90% des réponses obtenues et sont ainsi les facteurs les plus connus comme modifiant l'épigénétique. Le stress est quant à lui le facteur le moins connu et cité dans 55% des réponses.

c) Effet du valproate sur l'épigénétique de l'enfant exposé in utero

Plus de 2 personnes sur 3 interrogées estiment que le valproate pris durant la grossesse peut influencer l'épigénétique de l'enfant in utero *(tableau V).* En observant les réponses en fonction des classes d'âge et de la situation professionnelle, on obtient les mêmes résultats que dans la question précédente : les étudiants (75%) et les moins de 30 ans (70%) sont les populations dans lesquelles le plus de bonnes réponses ont été obtenues. Plus on avance dans les classes d'âges, plus le pourcentage de bonnes réponses diminue, mais cette fois-ci les plus de 60 ans sont représentés dans les réponses contrairement à la question précédente.

Concernant les personnes ne sachant pas répondre à la question, on observe les mêmes résultats, en sens inverse : les moins de 30 ans sont les moins nombreux à ne pas savoir répondre, plus on augmente dans les tranches d'âge, plus le nombre augmente. Il en est de même pour les situations professionnelles, les étudiants sont les moins nombreux à

ne pas savoir répondre, suivis par les pharmaciens adjoints et les pharmaciens titulaires.

Enfin, une seule personne a répondu négativement à cette question, cependant elle ne représente pas 1% des réponses obtenues.

Propositions	Oui	Non	Ne sait pas
Nombre de réponses obtenues	70 (69%)	1 (0,9%)	31 (30,1%)

Tableau V Chez la femme enceinte, le valproate peut-il impacter l'épigénétique de l'enfant exposé in utero ?

La majorité des personnes interrogées estime que le valproate, lorsqu'il est pris durant la grossesse, peut impacter l'épigénétique de l'enfant exposé.

IV. Synthèse des résultats

Ce questionnaire a permis de mettre en évidence que dans la population interrogée, les connaissances sur le valproate sont globalement bonnes (indications, précautions d'emploi, prescripteur, place par rapport aux autres antiépileptiques). De plus, l'expérience sur le terrain ressort comme essentielle, en effet les pharmaciens adjoints ou titulaires sont globalement ceux qui ont donné le plus de bonnes réponses par rapport aux étudiants.

Cependant, concernant la connaissance des règles de dispensation du valproate, les résultats sont moins positifs. Pour rappel, seulement 19% des personnes interrogées ont répondu correctement à ce sujet. Concernant la majorité ayant demandé des documents en plus de ceux obligatoires, il est difficile de blâmer ces personnes. Cependant, il est impossible de savoir si elles ont une volonté de sécuriser au maximum la dispensation de valproate en demandant une prescription de contraceptif et/ou un dosage sanguin de bêta-HCG en plus du formulaire d'accord de soins, ou si elles ne connaissent pas les règles de délivrance du valproate et/ou ont confondues avec celles de l'isotrétinoïne. Il est bon d'espérer que le premier cas soit le plus représenté dans les réponses.

Concernant les risques encourus chez l'enfant exposé in utero, les plus anciens sont connus majoritairement, cependant les plus récents (troubles du développement et du spectre autistique) le sont en bien moindre proportion. Il est certes impensable de connaître tous les effets indésirables des médicaments, cependant ceux cités dans ce questionnaire

sont inscrits sur la carte patiente qui est à remplir par le pharmacien et à donner lors de chaque délivrance chez une personne de sexe féminin.

L'épigénétique est majoritairement connue, plus ou moins bien suivant les populations (plus par les jeunes populations). On observe une réelle prise de conscience que l'environnement qui nous entoure et nos habitudes de vie peuvent influencer notre organisme via l'épigénétique.

L'enseignement théorique mais aussi pratique auprès des étudiants, suivi par la formation continue des pharmaciens sont essentiels pour devenir et rester des professionnels du médicament.

Conclusion

Le valproate a fait ses preuves dans le traitement de l'épilepsie et des troubles bipolaires, c'est un traitement de choix dans ces pathologies difficiles à équilibrer. En dépit de son efficacité, il est malheureusement fortement tératogène, et donc dangereux pour plusieurs populations de patientes. Suite aux nombreuses mesures mises en place dans un contexte de scandale sanitaire, la prescription de ce traitement nécessite désormais une évaluation en amont de la balance bénéfice/risque. Est-il plus important de traiter la mère afin d'éviter une crise durant la grossesse et les risques qu'elle peut engendrer ? La patiente est-elle suffisamment équilibrée dans sa maladie pour suspendre son traitement durant sa grossesse ? Les risques d'anomalies chez l'enfant sont-ils bien compris par la mère ? Faut-il changer de molécule au risque de déséquilibrer la maladie ? Tant de questions qui doivent réduire le plus possible le nombre de nouvelles patientes sous valproate. En dépit de la diminution visible du nombre de prescriptions, on estime que ce médicament aura touché jusqu'ici des dizaines de milliers d'enfants depuis l'obtention de son AMM.

L'information des patientes au cabinet, doit être poursuivie au comptoir de l'officine. En effet, le pharmacien se place comme un interlocuteur facilement accessible aux patientes et par ce biais il doit avoir un vrai rôle d'accompagnement et de conseils. Ses connaissances doivent être régulièrement actualisées afin d'être informé des dernières règles mises en place ainsi que des nouvelles données sur les traitements. En effet, toute délivrance nécessite rigueur et professionnalisme, d'autant plus avec ce type de molécule. Son rôle de professionnel de santé est plus que jamais nécessaire, notamment pour refuser toute délivrance en dehors des cadres réglementaires, pour signaler toute prescription de valproate qu'il n'estime pas légitime et tout effet indésirable observé ou rapporté suite ou durant la prise de ce traitement.

La cause des troubles neurocognitifs observés chez l'enfant exposé in utero commence à être élucidée, il en ressort qu'il n'est pas possible d'écarter l'action que possède le valproate sur l'épigénétique des patients. En effet, même si beaucoup d'études sur les modifications épigénétiques induites par le valproate sont réalisées pour l'instant chez des modèles animaux, elles entraînent des altérations protéiques semblables à celles retrouvées chez les patients humains souffrant de troubles neurocognitifs tel que l'autisme.

De plus, toute modification épigénétique durant les phases de formation d'un être humain notamment durant la formation de son cerveau au cours de la période in utero sont propices à des effets à long terme. Le cerveau continuant de se développer jusqu'à l'adolescence, il est nécessaire de préserver les enfants/adolescents dans ces phases critiques. L'épigénétique nécessite encore des études afin d'en élucider tous les mécanismes, cependant elle permet de comprendre comment l'environnement impacte notre santé, de manière réversible mais cependant potentiellement transmissible via les divisions cellulaires. L'expression « un esprit sain dans un corps sain » pourrait désormais être complétée ainsi : « un esprit sain et un environnement sain pour un corps sain » !

Le lien direct mère-enfant via le placenta durant la grossesse est établi. Les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer doivent suivre des précautions particulières dans la prise de certains traitements dont le valproate. L'impact de l'environnement du père, en période pré-conceptionnelle, sur ses spermatozoïdes commence à être démontré mais il est encore mal connu. Aujourd'hui, quelques traitements au risque mutagène avéré nécessitent des précautions d'emploi chez les hommes ayant un désir d'enfant. Demain, avec les connaissances croissantes sur l'épigénétique, la population « hommes en âge de procréer » apparaitra-t-elle sur les notices de certains médicaments ?

Le Doyen de l'UFR de pharmacie,
Brigitte VENNAT

Le Président du Jury,
Marie-Ange CIVIALE

Références bibliographiques

1. Winter RM, Donnai D, Burn J, Tucker SM. Fetal valproate syndrome: is there a recognisable phenotype? J Med Genet. nov 1987;24(11):692-5.

2. Clayton-Smith J, Donnai D. Fetal valproate syndrome. J Med Genet. sept 1995;32(9):724-7.

3. Brown EG. Prescribing in pregnancy. Br Med J Clin Res Ed. 17 janv 1987;294(6565):180.

4. Adab N, Kini U, Vinten J, Ayres J, Baker G, Clayton-Smith J, et al. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. nov 2004;75(11):1575-83.

5. Williams G, King J, Cunningham M, Stephan M, Kerr B, Hersh JH. Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association. Dev Med Child Neurol. 2001;43(3):202-6.

6. Scandale de la Dépakine : Sanofi mis en examen pour « homicides involontaires » [Internet]. LExpress.fr. 2020 [cité 2 oct 2020]. Disponible sur: https://www.lexpress.fr/actualite/societe/justice/scandale-de-la-depakine-sanofi-mis-en-examen-pour-homicides-involontaires_2132242.html

7. Epilepsies, physiopathologie, bases thérapeutiques des épilepsies [Internet]. [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: http://www.aem2.org/wp-content/uploads/2011/05/SNP-8-9h-22-d%C3%A9cembre.pdf

8. Chiffres clés et prévalence de l'épilépsie - Carenity [Internet]. [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: https://www.carenity.com/infos-maladie/epilepsie/chiffres-cles-et-prevalence-381

9. Staley K. Molecular mechanisms of epilepsy. Nat Neurosci. mars 2015;18(3):367-72.

10. Potentiel d'action et fibre de centre automatique [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: http://foulon.chez-alice.fr/Alie%202.000/DATAS/MODULE1/PotActio.htm

11. Millan M. RISQUES PRÉNATAUX DE L'ACIDE VALPROÏQUE ET STRATÉGIES DE TRAITEMENT DE LA FEMME ÉPILEPTIQUE OU BIPOLAIRE EN ÂGE DE PROCRÉER EN FRANCE. 2017.

12. Gueye - L'Etat de mal épileptique de l'adulte en Urgence.pdf [Internet]. [cité 6 oct 2020]. Disponible sur: http://smurbmpm.fr/wp-content/uploads/2015/15-01-2015/eme.pdf

13. VIDAL - Épilepsie de l'adulte - Prise en charge [Internet]. [cité 4 juin 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1679/epilepsie_de_l_adulte/prise_en_charge/

14. VIDAL - Épilepsie de l'enfant - Prise en charge [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1838/epilepsie_de_l_enfant/prise_en_charge/

15. CT-14583_DEPAKINE-MICROPAKINE_PIS_RI_Avis2_CT14583.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14583_DEPAKINE-MICROPAKINE_PIS_RI_Avis2_CT14583.pdf

16. troubles_bipolaires_reperage_et_diagnostic_en_premier_recours_-_note_de_cadrage_2014-06-13_10-53-16_714.pdf [Internet]. [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-06/troubles_bipolaires_reperage_et_diagnostic_en_premier_recours_-_note_de_cadrage_2014-06-13_10-53-16_714.pdf

17. Troubles bipolaires : diagnostiquer plus tôt pour réduire le risque suicidaire [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2560925/fr/troubles-bipolaires-diagnostiquer-plus-tot-pour-reduire-le-risque-suicidaire

18. Tondo L, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Depression and Mania in Bipolar Disorder. Curr Neuropharmacol. avr 2017;15(3):353-8.

19. Harrison PJ, Geddes JR, Tunbridge EM. The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder. Trends Neurosci. janv 2018;41(1):18-30.

20. Bellivier - Physiopathologie du trouble bipolaire.pdf [Internet]. [cité 6 juill 2020]. Disponible sur: https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/21979.pdf

21. VIDAL - Trouble bipolaire - La maladie [Internet]. [cité 5 avr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1568/trouble_bipolaire/la_maladie/

22. Vatzaki et al. Latest clinical recommendations on valproate use for migraine prophylaxis in women of childbearing age: overview from European Medicines Agency and European Headache Federation.The Journal of Headache and Pain (2018) 19:68.

23. Zhuo C, Xun Z, Hou W, Ji F, Lin X, Tian H, et al. Surprising Anticancer Activities of Psychiatric Medications: Old Drugs Offer New Hope for Patients With Brain Cancer. Front Pharmacol. 2019 Oct 22;10:1262.

24. Tian S, Lei I, Gao W, Liu L, Guo Y, Creech J, et al. HDAC inhibitor valproic acid protects heart function through Foxm1 pathway after acute myocardial infarction. EBioMedicine. 2018;39:83-94.

25. Martin P. Les nouvelles approches pharmacologiques du traitement de l anxiété - Designing novel anxiolytic drugs: from receptors to ligands? Mise Au Point. 2006;10.

26. VIDAL - DEPAKINE 200 mg cp gastrorésis - Posologie et mode d’administration [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/depakine-4882-posologie_et_mode_d_administration.htm

27. VIDAL - DEPAMIDE 300 mg cp pellic gastrorésis - Posologie et mode d’administration [Internet]. [cité 8 juin 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/depamide-4889-posologie_et_mode_d_administration.htm

28. Chateauvieux S, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid. J Biomed Biotechnol. 2010;2010:479364.

29. Romoli M, Mazzocchetti P, D’Alonzo R, Siliquini S, Rinaldi VE, Verrotti A, et al. Valproic Acid and Epilepsy: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidences. Curr Neuropharmacol. oct 2019;17(10):926-46.

30. VIDAL - DEPAKINE 200 mg cp gastrorésis - Effets indésirables [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/depakine_200_mg_cp_gastroresis-4882-effets_indesirables.htm

31. Résumé des caractéristiques du produit - DEPAKINE 500 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60184188&typedoc=R

32. pnds_-_embryo-foetopathie_au_valproate.pdf [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_embryo-foetopathie_au_valproate.pdf

33. Orphanet: Embryofoetopathie au valproate [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=1868&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Embryofoetopathie-a-l-acide-valproique&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Embryofoetopathie-au-valproate&title=Embryofoetopathie%20au%20valproate&search=Disease_Search_Simple

34. VIDAL - DEPAKINE 200 mg cp gastrorésis - Fertilité / grossesse / allaitement [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/depakine-4882-fertilite_grossesse_allaitement.htm

35. Mutlu-Albayrak H, Bulut C, Çaksen H. Fetal Valproate Syndrome. Pediatr Neonatol. avr 2017;58(2):158-64.

36. Atteintes malformatives - Association d'Aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant [Internet]. [cité 26 avr 2020]. Disponible sur: https://www.apesac.org/documentation/symptomes/5-atteintes-malformatives-0.html

37. Thomas RH. Valproate: life-saving, life-changing. Clin Med. 1 avr 2018;18(Suppl 2):s1.

38. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol. mars 2013;12(3):244-52.

39. Etat des connaissances sur l'acide valproïque [Internet]. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=52

40. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: A prospective report. Epilepsia. 2010;51(10):2058-65.

41. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. JAMA. 24 avr 2013;309(16):1696-703.

42. Bossu J-L, Roux S. Les modèles animaux d'étude de l'autisme: Le modèle « valproate ». médecine/sciences. mars 2019;35(3):236-43.

43. Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) : repérer la souffrance, accompagner l'enfant et la famille - questions / réponses [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2025618/fr/trouble-deficit-de-l-attention-avec-ou-sans-hyperactivite-tdah-reperer-la-souffrance-accompagner-l-enfant-et-la-famille-questions-/-reponses

44. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioral Functioning at Age 3 Years. Epilepsy Behav EB. oct 2011;22(2):240-6.

45. Christensen J, Pedersen L, Sun Y, Dreier JW, Brikell I, Dalsgaard S. Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs With Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring [published correction appears in JAMA Netw Open. 2019 Feb 1;2(2):e191243].

46. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. BMJ Open. 2017;7(7):e017248.

47. Valproate et grossesse : un QR code sur les boîtes de médicaments pour simplifier l'accès à l'information [Internet]. VIDAL. [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/25667/valproate_et_grossesse_un_qr_code_sur_les_boites_de_medicaments_pour_simplifier_l_acces_a_l_information/

48. VIDAL - DEPAKINE 500 mg cp gastrorésis - Synthèse [Internet]. [cité 10 juill 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/depakine-4883.htm

49. VIDAL - DEPAKOTE 500 mg cp gastrorésis - Synthèse [Internet]. [cité 11 juill 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/depakote-4888.htm

50. Voinescu PE, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy. Expert Rev Neurother. oct 2015;15(10):1171-87.

51. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham J, Lander CM, Eadie MJ. The outcomes of pregnancy in women with untreated epilepsy. Seizure. janv 2015;24:77-81.

52. Rusner M, Berg M, Begley C. Bipolar disorder in pregnancy and childbirth: a systematic review of outcomes. BMC Pregnancy Childbirth. 2016;16(1):331.

53. PRISE-EN-CHARGE-DU-TROUBLE-BIPOLAIRE-PENDANT-LA-GROSSESSE.pdf [Internet]. [cité 9 juill 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/profile/Arlette_Seghers/publication/264838677_PRISE_EN_CHARGE_DU_TROUBLE_BIPOLAIRE_PENDANT_LA_GROSSESSE/links/5689528c08ae1975839a9a09/PRISE-EN-CHARGE-DU-TROUBLE-BIPOLAIRE-PENDANT-LA-GROSSESSE.pdf

54. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. N Engl J Med. 16 avr 2009;360(16):1597-605.

55. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Effects of fetal antiepileptic drug exposure. Neurology. 17 avr 2012;78(16):1207-14.

56. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. BMC Med. 2017;15(1):95.

57. Femmes en âge de procréer ayant un trouble bipolaire : spécialités à base de valproate et alternatives médicamenteuses [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2579748/fr/femmes-en-age-de-procreer-ayant-un-trouble-bipolaire-specialites-a-base-de-valproate-et-alternatives-medicamenteuses

58. Valproate de sodium et risque tératogène : quelles sont les alternatives thérapeutiques ? [Internet]. VIDAL. [cité 14 sept 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/18760/valproate_de_sodium_et_risque_teratogene_quelles_sont_les_alternatives_therapeutiques/

59. Guide à destination des professionnels de santé [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: https://vidalbox.vidal.fr/files/uploads/resources/guide.PDF

60. patients_carte.pdf [Internet]. [cité 10 juill 2020]. Disponible sur: https://vidalbox.vidal.fr/files/uploads/resources/patients_carte.pdf

61. Valproate de sodium et grossesse : résultats d'une vaste étude observationnelle, plan d'action et d'indemnisation [Internet]. VIDAL. [cité 8 juill 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/19909/valproate_de_sodium_et_grossesse_resultats_d_une_vaste_etude_observationnelle_plan_d_action_et_d_indemnisation/

62. Kikuchi N, Ohira S, Asaka R, Tanaka K, Takatsu A, Shiozawa T. Prenatal sonographic diagnosis of fetal valproate syndrome: a case report. J Med Case Rep. 2016;10(1):312.

63. Husebye ESN, Gilhus NE, Riedel B, Spigset O, Daltveit AK, Bjørk MH. Verbal abilities in children of mothers with epilepsy. Neurology. 28 août 2018;91(9):e811-21.

64. Bjørk M, Riedel B, Spigset O, Veiby G, Kolstad E, Daltveit AK, et al. Association of Folic Acid Supplementation During Pregnancy With the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero. JAMA Neurol. févr 2018;75(2):160-8.

65. Ban L, Fleming KM, Doyle P, Smeeth L, Hubbard RB, Fiaschi L, et al. Congenital Anomalies in Children of Mothers Taking Antiepileptic Drugs with and without Periconceptional High Dose Folic Acid Use: A Population-Based Cohort Study. Räisänen SH, éditeur. PLOS ONE. 6 juill 2015;10(7):e0131130.

66. Valera-Gran D, Hera MG de la, Navarrete-Muñoz EM, Fernandez-Somoano A, Tardón A, Julvez J, et al. Folic Acid Supplements During Pregnancy and Child Psychomotor Development After the First Year of Life. JAMA Pediatr. 1 nov 2014;168(11):e142611-e142611.

67. Acide folique et anticonvulsivants [Internet]. CRAT. 2019 [cité 10 juill 2020]. Disponible sur: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=884

68. Charrier - L EPIGENETIQUE.pdf [Internet]. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: https://mail.uca.fr/service/home/~/?auth=co&loc=fr&id=10823&part=3

69. Deans C, Maggert KA. What Do You Mean, “Epigenetic”? Genetics. avr 2015;199(4):887-96.

70. Portha B, Fournier A, Kioon MD, Mezger V, Movassat J. Environnement périnatal : marques épigénétiques et déterminisme des maladies métaboliques de l’adulte. Preuves de concept. Cah Nutr Diététique. déc 2013;48(6):282-97.

71. Kane AE, Sinclair DA. Epigenetic changes during aging and their reprogramming potential. Crit Rev Biochem Mol Biol. févr 2019;54(1):61-83.

72. Mosser J. Altérations épigénétiques dans les gliomes [Internet]. Altérations épigénétiques dans les gliomes. 2013 [cité 20 juill 2020]. Disponible sur: https://www.medicongres.net/download/anocef/diu2013/diu_s14_6_mosser.pdf

73. Dykes IM, Emanueli C. Transcriptional and Post-transcriptional Gene Regulation by Long Non-coding RNA. Genomics Proteomics Bioinformatics. juin 2017;15(3):177-86.

74. Żylicz JJ, Bousard A, Žumer K, Dossin F, Mohammad E, Rocha ST da, et al. The Implication of Early Chromatin Changes in X Chromosome Inactivation. Cell. 10 janv 2019;176(1):182-197.e23.

75. DISTECHE CM, BERLETCH JB. X-chromosome inactivation and escape. J Genet. déc 2015;94(4):591-9.

76. SF-DOHAD - L'initiative des 1000 jours de l'OMS et l'origine développementale de la santé et des maladies (DOHaD) [Internet]. [cité 5 oct 2020]. Disponible sur: http://www.sf-dohad.fr/index.php/publications-en-francais/136-l-initiative-des-1000-jours-de-l-oms

77. Klengel T, Mehta D, Anacker C, Rex-Haffner M, Pruessner JC, Pariante CM, et al. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene–childhood trauma interactions. Nat Neurosci. janv 2013;16(1):33-41.

78. Murphy M, Cohn D, Loria A. Developmental origins of cardiovascular disease: impact of early life stress in humans and rodents. Neurosci Biobehav Rev. mars 2017;74(Pt B):453-65.

79. Heerwagen MJR, Miller MR, Barbour LA, Friedman JE. Maternal obesity and fetal metabolic programming: a fertile epigenetic soil. Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol. sept 2010;299(3):R711-22.

80. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. Proc Natl Acad Sci. 4 nov 2008;105(44):17046-9.

81. Alavian-Ghavanini A, Rüegg J. Understanding Epigenetic Effects of Endocrine Disrupting Chemicals: From Mechanisms to Novel Test Methods. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018;122(1):38-45.

82. Skinner MK. Epigenetic transgenerational inheritance. Nat Rev Endocrinol. févr 2016;12(2):68-70.

83. Département Cancer et Environnement. Epigénétique, cancer et environnement | Cancer et environnement [Internet]. Epigénétique et environnement. 2018 [cité 21 juill 2020]. Disponible sur: https://www.cancer-environnement.fr/409-Epigenetique-et-environnement.ce.aspx

84. Ambatipudi S, Cuenin C, Hernandez-Vargas H, Ghantous A, Le Calvez-Kelm F, Kaaks R, et al. Tobacco smoking-associated genome-wide DNA methylation changes in the EPIC study. Epigenomics. mai 2016;8(5):599-618.

85. Joehanes R, Just AC, Marioni RE, Pilling LC, Reynolds LM, Mandaviya PR, et al. Epigenetic Signatures of Cigarette Smoking. Circ Cardiovasc Genet. oct 2016;9(5):436-47.

86. Boschen K, Keller S, Roth T, Klintsova A. Epigenetic mechanisms in alcohol- and adversity-induced developmental origins of neurobehavioral functioning. Neurotoxicol Teratol. 2018;66:63-79.

87. John Peyton Bohnsack, Tara Teppen, Evan J. Kyzar, Svetlana Dzitoyeva and Subhash C. Pandey. The lncRNA BDNF-AS is an epigenetic regulator in the human amygdala in early onset alcohol use disorders. 6 févr 2019;11.

88. Sato K, Fukata H, Kogo Y, Ohgane J, Shiota K, Mori C. Neonatal exposure to diethylstilbestrol alters the expression of DNA methyltransferases and methylation of genomic DNA in the epididymis of mice. Endocr J. juin 2006;53(3):331-7.

89. Wanner NM, Colwell ML, Faulk C. The epigenetic legacy of illicit drugs: developmental exposures and late-life phenotypes. Environ Epigenet. 2019;5(4):dvz022.

90. Grazioli E, Dimauro I, Mercatelli N, et al. Physical activity in the prevention of human diseases: role of epigenetic modifications. BMC Genomics. 2017;18(Suppl 8):802.

91. Nilsson EE, Sadler-Riggleman I, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of disease. Environ Epigenet. 2018;4(2):dvy016.

92. Skinner MK. What is an Epigenetic Transgenerational Phenotype? F3 or F2. Reprod Toxicol Elmsford N. janv 2008;25(1):2-6.

93. Franklin TB, Russig H, Weiss IC, Gräff J, Linder N, Michalon A, et al. Epigenetic Transmission of the Impact of Early Stress Across Generations. Biol Psychiatry. 1 sept 2010;68(5):408-15.

94. Abbott CW, Rohac DJ, Bottom RT, Patadia S, Huffman KJ. Prenatal Ethanol Exposure and Neocortical Development: A Transgenerational Model of FASD. Cereb Cortex N Y NY. août 2018;28(8):2908-21.

95. Veenendaal MVE, Painter RC, Rooij S de, Bossuyt PMM, Post J van der, Gluckman PD, et al. Transgenerational effects of prenatal exposure to the 1944–45 Dutch famine. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2013;120(5):548-54.

96. Titus L, Hatch EE, Drake KM, Parker SE, Hyer M, Palmer JR, et al. Reproductive and Hormone-Related Outcomes in Women whose Mothers were Exposed in utero to Diethylstilbestrol (DES): A Report from the US National Cancer Institute DES Third Generation Study. Reprod Toxicol Elmsford N. mars 2019;84:32-8.

97. John Peyton Bohnsack,, Tara Teppen, Evan J. Kyzar, Svetlana Dzitoyeva and Subhash C. Pandey. The preconception environment and sperm epigenetics - Marcho - - Andrology - Wiley Online Library. :19.

98. Fraser R, Lin C-J. Epigenetic reprogramming of the zygote in mice and men: on your marks, get set, go! Reprod Camb Engl. 20 oct 2016;152(6):R211-22.

99. Soubry A, Schildkraut JM, Murtha A, Wang F, Huang Z, Bernal A, et al. Paternal obesity is associated with IGF2 hypomethylation in newborns: results from a Newborn Epigenetics Study (NEST) cohort. BMC Med. 6 févr 2013;11:29.

100. Ouko LA, Shantikumar K, Knezovich J, Haycock P, Schnugh DJ, Ramsay M. Effect of Alcohol Consumption on CpG Methylation in the Differentially Methylated Regions of H19 and IG-DMR in Male Gametes—Implications for Fetal Alcohol Spectrum Disorders. Alcohol Clin Exp Res. 2009;33(9):1615-27.

101. Day J, Savani S, Krempley BD, Nguyen M, Kitlinska JB. Influence of paternal preconception exposures on their offspring: through epigenetics to phenotype. :8.

102. Marczylo EL, Amoako AA, Konje JC, Gant TW, Marczylo TH. Smoking induces differential miRNA expression in human spermatozoa: A potential transgenerational epigenetic concern? Epigenetics. 1 mai 2012;7(5):432-9.

103. Rodgers AB, Morgan CP, Bronson SL, Revello S, Bale TL. Paternal Stress Exposure Alters Sperm MicroRNA Content and Reprograms Offspring HPA Stress Axis Regulation. J Neurosci. 22 mai 2013;33(21):9003-12.

104. Netgen. Epigénétique et cancer [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 31 août 2020]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/RMS/2007/RMS-100/32080

105. Deltour S, Chopin V, Leprince D. Modifications épigénétiques et cancer. médecine/sciences. 1 avr 2005;21(4):405-11.

106. Miranda Furtado CL, Dos Santos Luciano MC, Silva Santos RD, Furtado GP, Moraes MO, Pessoa C. Epidrugs: targeting epigenetic marks in cancer treatment. Epigenetics. 13 juill 2019;14(12):1164-76.

107. Heard E. Perspectives : marqueurs et thérapies épigénétiques [Internet]. 2016 [cité 1 sept 2020]. Disponible sur: https://www.college-de-france.fr/site/edith-heard/course-2016-04-06-16h00.htm

108. Nebbioso A, Tambaro FP, Dell'Aversana C, Altucci L. Cancer epigenetics: Moving forward. PLoS Genet. 2018;14(6):e1007362.

109. Yu M, Hazelton WD, Luebeck GE, Grady WM. Epigenetic aging: more than just a clock when it comes to cancer. Cancer Res. 1 févr 2020;80(3):367-74.

110. Daniel M, Tollefsbol TO. Epigenetic linkage of aging, cancer and nutrition. J Exp Biol. 1 janv 2015;218(1):59-70.

111. Rakesh G, Morey RA, Zannas AS, Malik Z, Clausen A, Marx CE, et al. Resilience as a Translational Endpoint in the Treatment of PTSD. Mol Psychiatry. sept 2019;24(9):1268-83.

112. Sillivan SE, Vaissière T, Miller CA. Neuroepigenetic Regulation of Pathogenic Memories. Neuroepigenetics. 1 janv 2015;1:28-33.

113. Kwapis JL, Wood MA. Epigenetic mechanisms in fear conditioning: Implications for treating post-traumatic stress disorder. Trends Neurosci. déc 2014;37(12):706-20.

114. Abel T, Poplawski S. Epigenetic advances in clinical neuroscience. Dialogues Clin Neurosci. sept 2014;16(3):273-5.

115. Ideta-Otsuka M, Igarashi K, Narita M, Hirabayashi Y. Epigenetic toxicity of environmental chemicals upon exposure during development - Bisphenol A and valproic acid may have epigenetic effects. Food Chem Toxicol. 1 nov 2017;109:812-6.

116. Juliandi B, Tanemura K, Igarashi K, Tominaga T, Furukawa Y, Otsuka M, et al. Reduced Adult Hippocampal Neurogenesis and Cognitive Impairments following Prenatal Treatment of the Antiepileptic Drug Valproic Acid. Stem Cell Rep. 8 déc 2015;5(6):996-1009.

117. Kuo HY, Liu FC. Molecular Pathology and Pharmacological Treatment of Autism Spectrum Disorder-Like Phenotypes Using Rodent Models. Front Cell Neurosci. 2018;12:422.

118. Qin L, Dai X, Yin Y. Valproic acid exposure sequentially activates Wnt and mTOR pathways in rats. Mol Cell Neurosci. 2016;75:27-35.

119. Braiteh F, Soriano AO, Garcia-Manero G, Hong D, Johnson MM, De Padua Silva L, et al. Phase I study of epigenetic modulation with 5-azacytidine and valproic acid in patients with advanced cancers. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 1 oct 2008;14(19):6296-301.

120. Béroule DG. Offline encoding impaired by epigenetic regulations of monoamines in the guided propagation model of autism. BMC Neurosci. 2018;19(1):80.

121. Kim KC, Lee D-K, Go HS, Kim P, Choi CS, Kim J-W, et al. Pax6-Dependent Cortical Glutamatergic Neuronal Differentiation Regulates Autism-Like Behavior in Prenatally Valproic Acid-Exposed Rat Offspring. Mol Neurobiol. 1 févr 2014;49(1):512-28.

122. Kataoka S, Takuma K, Hara Y, Maeda Y, Ago Y, Matsuda T. Autism-like behaviours with transient histone hyperacetylation in mice treated prenatally with valproic acid. Int J Neuropsychopharmacol. 1 févr 2013;16(1):91-103.

123. Barthélémy C. Autisme [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 8 sept 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/autisme

124. Choi CS, Gonzales EL, Kim KC, et al. The transgenerational inheritance of autism-like phenotypes in mice exposed to valproic acid during pregnancy. Sci Rep. 2016;6:36250.

125. Ibuprofène: des risques dès le début de la grossesse [Internet]. 2017 [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: https://sante.lefigaro.fr/article/ibuprofene-des-risques-des-le-debut-de-la-grossesse/

126. Valproate de sodium et grossesse : résultats d'une vaste étude observationnelle, plan d'action et d'indemnisation [Internet]. VIDAL. [cité 17 sept 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/19909/valproate_de_sodium_et_grossesse_resultats_d_une_vaste_etude_observationnelle_plan_d_action_et_d_indemnisation/

Annexes

Annexe 1 Formulaire d'accord de soins

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 25mUI/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 25mUI/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 :**

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 mUI/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 mUI/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

Formulaire annuel d'accord de soins destiné aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants traitées par les spécialités à base de valproate :

Dépakine®, Dépakine Chrono®, Micropakine®,
Dépakote® ou Dépamide® ou génériques

- Ce formulaire est remis par un médecin spécialiste, aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants (ou à leur représentant légal*) et traitées par valproate pour une **épilepsie** ou un **trouble bipolaire.**
- Ce formulaire vise à s'assurer que tous les risques et les informations relatifs à l'utilisation du valproate pendant la grossesse ont bien été expliqués à la patiente (et/ou son représentant légal*) et ont bien été compris.
- Il doit être complété (parties A et B) et signé par le médecin et la patiente (et/ou son représentant légal*) :
  - à l'initiation du traitement,
  - puis chaque année,
  - et quand une femme envisage une grossesse ou est enceinte.
- Un exemplaire complété et signé :
  - sera conservé et archivé par le médecin spécialiste (il est conseillé de sauvegarder une version électronique dans le dossier de la patiente) ;
  - sera conservé par la patiente (ou son représentant légal*),
  - une copie sera transmise au médecin traitant.

- **Ce formulaire devra impérativement être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament.**

▼Ces médicaments font l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité

Les documents d'informations (Résumé des Caractéristiques du produit et notice) sont consultables sur la base de données publique des médicaments : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

Des documents 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

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.

*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
** PRAC : Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments (EMA)

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

Annexe 2 : Questionnaire « Valproate & ses dérivés dans la grossesse : vision du pharmacien d'officine »

Quel âge avez-vous ?

- ☐ Moins de 30 ans
- ☐ De 30 à 40 ans
- ☐ De 40 à 50 ans
- ☐ De 50 à 60 ans
- ☐ Plus de 60 ans

Quel est votre statut ?

- ☐ Pharmacien titulaire
- ☐ Pharmacien adjoint
- ☐ Etudiant en pharmacie
- ☐ Autre : .....

GENERALITES

Dans quelle(s) pathologie(s) sont indiqués le valproate et ses dérivés (valproate et divalproate de sodium) ?

- ☐ Epilepsie
- ☐ Troubles bipolaires
- ☐ Anxiété
- ☐ Autre : .....

Dans quelle(s) population(s) ces molécules doivent-elles être utilisées avec précaution ?

- ☐ Enfants
- ☐ Adolescents
- ☐ Femmes en âge de procréer
- ☐ Femmes enceintes

VALPROATE ET SES DERIVES

Pour la suite du questionnaire, le valproate et ses dérivés seront regroupés sous le terme "valproate".

Lors d'une première délivrance de spécialité à base de valproate à une femme en âge de procréer, quels documents doivent vous être présentés ?

- □ L'ordonnance réalisée par un neurologue/psychiatre/pédiatre
- □ L'ordonnance réalisée par un médecin généraliste
- □ Le formulaire d'accord de soins
- □ La prescription d'un contraceptif
- □ Le dosage sanguin de bêta-HCG

A quelle fréquence rencontrez-vous la prescription de valproate chez des femmes en âge de procréer ? (2 = rarement ; 3 = fréquemment)

	1	2	3	4	
Jamais	O	O	O	O	Très fréquemment

A quelle fréquence rencontrez-vous la prescription de valproate chez des femmes enceintes ? (2 = rarement ; 3 = fréquemment)

	1	2	3	4	
Jamais	O	O	O	O	Très fréquemment

Chez l'enfant exposé in utero, le valproate peut entraîner des :

- □ Malformations congénitales
- □ Troubles du développement et du comportement (troubles de l'attention…)
- □ Troubles du spectre autistique et autisme
- □ Autres : .....

Le risque de troubles neurocognitifs chez l'enfant exposé in utero est-il plus important avec le valproate qu'avec les autres antiépileptiques ?

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Ne sais pas

Avez-vous déjà entendu parler d'épigénétique ?

- ☐ Oui
- ☐ Non

L'épigénétique peut être impactée par :

- ☐ Le stress
- ☐ L'alimentation
- ☐ Les perturbateurs endocriniens
- ☐ Les médicaments
- ☐ Le tabac et l'alcool
- ☐ Ne sais pas

Chez la femme enceinte, le valproate peut-il impacter l'épigénétique de l'enfant exposé in utero ?

- ☐ Oui
- ☐ Non
- ☐ Ne sais pas

Vous pouvez me laisser ci-dessous votre adresse mail pour en savoir plus sur le valproate et l'épigénétique. Un grand merci d'avoir répondu à ce questionnaire !

Annexe 3 : Valproate et ses dérivés dans la grossesse

Valproate & ses dérivés dans la grossesse : vision du pharmacien d'officine

REPONSES AU QUESTIONNAIRE

Pour rappel, le valproate existe sous forme de sel (valproate de sodium) ou sous forme d'acide valproïque et ses dérivés sont le valpromide et le divalproate de sodium. Par soucis de simplicité, le valproate et ses dérivés seront regroupés sous le terme « valproate ».

Pathologies dans lesquelles est indiqué le valproate :

➔ **Epilepsie** : DEPAKINE®, DEPAKINE CHRONO®, MICROPAKINE® (1)

➔ **Phase maniaque des troubles bipolaires** : DEPAKOTE®, DEPAMIDE® (2)

Ces deux indications sont les seules à avoir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, cependant on observe certaines utilisations hors AMM comme par exemple dans la prévention des migraines.

Le valproate est ainsi prescrit en neurologie alors que ses dérivés le sont en psychiatrie.

Populations dans lesquelles ces molécules doivent être utilisées avec précaution :

➔ **Chez les enfants de sexe féminin/adolescentes** :

- Dans l'épilepsie : la prescription ne doit pas être réalisée sauf si une inefficacité ou une intolérance aux autres traitements a été constatée. Dans tous les cas, « tous les efforts doivent être faits par le médecin spécialiste pour passer à un traitement alternatif chez les enfants de sexe féminin, et cela avant la puberté ou l'âge adulte ».
- Dans les phases maniaques des troubles bipolaires : les spécialités DEPAKOTE® et DEPAMIDE® ne sont pas indiquées car la tolérance et l'efficacité n'ont pas été évaluées. En effet, cette pathologie ne concerne généralement pas cette population.

Même si le valproate est une molécule de choix dans le traitement de l'épilepsie, il est nécessaire de le prescrire avec précaution dans les populations d'enfants et d'adolescents (pas seulement de sexe féminin). En effet, par son action sur l'épigénétique (abordée plus

tard), le valproate semble apporter des modifications sur le cerveau lorsqu'il est dans ses phases critiques de formation. Ces phases sont non seulement durant la période in utero mais également durant la période d'enfance et d'adolescence.

➔ **Chez les femmes en âge de procréer** : la prescription est contre-indiquée, notamment car certaines grossesses ne sont pas planifiées, sauf si une inefficacité ou une intolérance aux autres traitements a été constatée. Dans ce cas, il est obligatoire de respecter les conditions du programme de prévention de la grossesse.

Ces conditions sont toutes les deux à respecter :

- La réalisation d'un test sanguin de grossesse négatif avant l'instauration du traitement et répétée à intervalles réguliers durant le traitement.
- La prise d'une contraception efficace ou deux contraceptions complémentaires pendant la durée du traitement et jusqu'à 1 mois après son arrêt.

En cas de désir de grossesse, la patiente doit impérativement en informer son médecin qui assurera que « tous les efforts doivent être faits pour passer à un traitement alternatif approprié avant la conception et cela, avant que la contraception ne soit arrêtée ».

➔ **Chez les femmes enceintes** :

- Dans le cas de l'épilepsie : la prescription est contre-indiquée sauf en cas d'absence d'alternative thérapeutique appropriée. Dans cette situation, la dose minimale efficace devra être prescrite et un suivi particulier sera effectué durant la grossesse et après la naissance.
- Dans le cas des phases maniaques des troubles bipolaires :la prescription est contre-indiquée.
- En cas de découverte de grossesse, la patiente doit urgemment voir le médecin prescripteur pour arrêter le traitement sauf en cas de situation exceptionnelle, ainsi qu'un médecin spécialisé en tératologie pour assurer une surveillance prénatale. Un suivi devra ensuite être assuré sur le long terme après la naissance.

Compte tenu de ces spécificités de prescription, la patiente doit au moins une fois par an consulter son médecin spécialiste pour ré-évaluer le traitement. (3)

Documents à présenter lors de la première délivrance de spécialité à base de valproate à une femme en âge de procréer :

- ➔ **Ordonnance** réalisée par un **médecin spécialiste** (neurologue/pédiatre pour DEPAKINE® DEPAKINE CHRONO®, MICROPAKINE® ; psychiatre pour DEPAKOTE® et DEPAMIDE®)
- ➔ **Formulaire d'accord de soins**

La prescription initiale doit être réalisée par un médecin spécialiste, elle est valable 1 an. Son renouvellement n'est pas restreint, dans ce cas le pharmacien doit s'assurer que la prescription initiale émane bien d'un spécialiste.

Le formulaire d'accord de soins atteste entre autres que la patiente sait devoir prendre au moins une contraception efficace pendant son traitement et jusqu'à un mois après son arrêt, cependant elle **n'a pas pour obligation** de présenter une ordonnance de contraceptif à la délivrance. De plus, ce formulaire atteste que la patiente a compris devoir obtenir un test sanguin de grossesse négatif en début de traitement, et qu'il est recommandé d'en réaliser un tous les mois mais elle **n'a pas pour obligation** d'en présenter un à la délivrance.

Lors de la délivrance du traitement, le pharmacien doit remplir (nom et date de délivrance) et remettre la **carte patiente** qui est maintenant intégrée à la boîte du médicament (carte détachable située sur ou à l'intérieur du conditionnement). Cette carte aborde le thème de la contraception et les risques pour l'enfant si la patiente tombe enceinte en cours de traitement.

Enfin, le pharmacien doit donner la **brochure d'information** destinée à la patiente si elle ne l'a pas déjà reçue (disponible sur le site de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ANSM). (3)

Chez l'enfant exposé in utero, le valproate peut entraîner :

- ➔ Des **malformations congénitales** dans 10,73% des cas (versus 2 à 3% dans la population générale). Il est à noter qu'il n'y a aucune dose sans effet, le risque malformatif est proportionnel à la dose.
- ➔ Des **troubles du développement** et **du comportement**. Chez 30 à 40% des enfants exposés in utero on observe des retards de développement (retards dans l'acquisition de la parole et de la marche, capacités intellectuelles diminuées, des capacités verbales diminuées, troubles de la mémoire, diminution du quotient intellectuel (QI)).
- ➔ Des **troubles du spectre autistique** et **autisme**. On observe en effet environ 3 fois plus de risques de développer des troubles du spectre autistique et environ 5 fois plus

de risques de développer un autisme infantile chez les enfants exposés in utero par rapport à la population générale. (4)(5)

Le risque de troubles neurocognitifs chez l'enfant exposé in utero est-il plus important avec le valproate qu'avec les autres antiépileptiques ?

En comparant des enfants exposés in utero au valproate à des enfants exposés in utero à d'autres antiépileptiques, il a été prouvé que **les risques** de troubles neurocognitifs **sont plus importants** dans le premier cas. Par exemple, on a trouvé des QI de 7 à 10 points inférieurs chez les enfants exposés in utero au valproate par rapport à ceux exposés aux autres antiépileptiques. De plus, l'augmentation du risque de développer des troubles du spectre autistique ou de développer un autisme infantile a été prouvée chez les enfants exposés in utero au valproate, pas après exposition aux autres antiépileptiques. (5)(6)

Définition de l'épigénétique :

L**'épigénétique** correspond à la **modification** de l'expression des gènes **sans modification** de la séquence d'acide désoxyribonucléique (ADN). Elle permet d'expliquer comment les cellules qui composent le corps humain, à partir d'un même génome, vont produire un phénotype différent.

Les mécanismes épigénétiques modifient entre autres l'accessibilité de l'ADN, en modulant son niveau de compaction lors de sa transcription en protéines ou enzymes. Ainsi, ces modifications vont directement jouer sur l'expression ou la non-expression des gènes, sans toutefois induire de mutation, addition ou délétion au niveau de l'ADN.

Cette modification de l'expression des gènes est **transmissible** car elle survit aux divisions cellulaires, cependant et de manière positive, elle est **réversible**. (7)(8)

Par quoi est impactée l'épigénétique ?

L'épigénétique permet aux cellules de s'adapter aux changements de l'environnement, en effet elle est impactée par :

- ➔ Le **stress**
- ➔ L'**alimentation**
- ➔ Les **perturbateurs endocriniens**
- ➔ Les **médicaments**
- ➔ L'**alcool** et le **tabac**

L'exposition à ces différents facteurs au cours du développement d'un être humain, notamment in utero et durant toute sa vie, peuvent ainsi jouer à long terme sur sa santé. L'épigénétique est l'interface entre l'environnement et la génétique. (9)(10)

Chez la femme enceinte, le valproate peut-il impacter l'épigénétique de l'enfant exposé in utero ?

Il a été prouvé que le valproate **a un effet régulateur de l'épigénétique** en inhibant les histones désacétylases (HDAC). Les **HDAC** sont des enzymes qui favorisent la condensation de la chromatine et donc empêchent la transcription. Leur **inhibition** entraîne donc un état de décondensation de la chromatine et favorise l'expression des gènes. (11)
Cette modification épigénétique pourrait être à l'origine des troubles neurocognitifs observés chez les enfants exposés in utero. En effet, elle intervient durant une phase critique de formation du cerveau et se traduit par une toxicité sur la neurogénèse en cours. Cette action peut avoir des effets à long terme sur le cerveau de l'enfant et ses capacités cognitives, cependant elle est réversible. Plusieurs facteurs rentrent en compte dans l'apparition de troubles neurocognitifs, l'effet du valproate sur l'épigénétique n'en est pas la seule cause. (12)

L'épigénétique offre de nouveaux outils de compréhension de certaines pathologies, de leurs causes, mais aussi permet d'appréhender de nouveaux traitements. Elle permet de réaliser l'impact qu'a l'environnement sur notre organisme mais aussi sur l'organisme de nos descendants. Enfin, par sa réversibilité, elle nous laisse l'opportunité de changer nos habitudes de vie pour prétendre à une meilleure santé. Cependant, ce domaine reste nouveau et d'avantage de recherches sont nécessaires pour évaluer son étendue, car tout ne peut pas être expliqué par l'épigénétique.

Références bibliographiques

1. CT-14583_DEPAKINE-MICROPAKINE_PIS_RI_Avis2_CT14583.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2020].Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14583_DEPAKINE-MICROPAKINE_PIS_RI_Avis2_CT14583.pdf

2. VIDAL - Trouble bipolaire - Traitements [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1568/trouble_bipolaire/traitements/#d1484e997

3. Guide à destination des professionnels de santé [Internet]. [cité 18 avr 2020]. Disponible sur: https://vidalbox.vidal.fr/files/uploads/resources/guide.PDF

4. Résumé des caractéristiques du produit - DEPAKINE 500 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: http://base-donnees publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60184188&typedoc=R

5. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. JAMA. 24 avr 2013;309(16):1696-703.

6. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. Lancet Neurol. mars 2013;12(3):244-52.

7. Marcho C, Oluwayiose OA, Pilsner JR. The preconception environment and sperm epigenetics. Andrology. 2020;8(4):924-42.

8. Milliken-Smith et Potter. Paternal origins of obesity Emerging evidence for incorporating epigenetic pathways into the social determinants of health framework. Soc Sci Med. 2018 Dec 7;112066

9. Charrier - L EPIGENETIQUE.pdf [Internet]. [cité 19 avr 2020]. Disponible sur: https://mail.uca.fr/service/home/~/?auth=co&loc=fr&id=10823&part=3

10. Portha B, Fournier A, Kioon MD, Mezger V, Movassat J. Environnement périnatal : marques épigénétiques et déterminisme des maladies métaboliques de l'adulte. Preuves de concept. Cah Nutr Diététique. 1 déc 2013;48(6):282-97.

11. Chateauvieux S, Morceau F, Dicato M, Diederich M. Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid. J Biomed Biotechnol. 2010;2010:479364.

12.Juliandi B, Tanemura K, Igarashi K, Tominaga T, Furukawa Y, Otsuka M, et al. Reduced Adult Hippocampal Neurogenesis and Cognitive Impairments following Prenatal Treatment of the Antiepileptic Drug Valproic Acid. Stem Cell Rep. 8 déc 2015;5(6):996-1009.

Résumé :

Le valproate et ses dérivés ont largement été prescrits durant de nombreuses années, sans restriction et malheureusement sans tenir compte des nombreux signalements réalisés par le corps médical. Désormais contre-indiqué pour le sexe féminin, du stade de jeune fille à celui de femme enceinte (excepté en cas d'absence d'alternative), il suit une surveillance particulière de sa prescription à sa dispensation. Prit durant la grossesse, le valproate atteint l'épigénétique de l'enfant in utero chez qui les organes et tissus en sont seulement au stade de formation et de développement. Par son action inhibitrice sur les histones désacétylases, il modifie l'état de condensation de l'ADN et donc l'expression des gènes. Les substrats de ces marques épigénétiques ne sont pas tous connus à l'heure actuelle, cependant ils interfèrent avec la neurogénèse et la prolifération neuronale. Les modifications induites peuvent durer jusqu'à l'âge adulte et être l'une des causes des troubles neurocognitifs observés dès l'enfance. En cas d'atteinte neurodéveloppementale, il est impératif de stimuler l'enfant par le biais de son environnement le plus tôt possible. En effet, en modifiant l'environnement il est possible de modifier la génétique via l'épigénétique dont les marques sont réversibles.

Mots-clés :

- valproate
- épigénétique
- grossesse
- troubles neurocognitifs
- troubles du spectre autistique
- environnement
- histones désacétylases