

UNIVERSITÉ TOULOUSE III PAUL SABATIER

- FACULTÉ DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES -

ANNÉE 2017

THÈSE 2017/TOU3/2096

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

Marina MILLAN

RISQUES PRÉNATAUX DE L'ACIDE VALPROÏQUE ET STRATÉGIES DE TRAITEMENT DE LA FEMME ÉPILEPTIQUE OU BIPOLAIRE EN ÂGE DE PROCRÉER EN FRANCE

Date de soutenance

Le 13 Décembre 2017

Directeur de thèse : Mme FALLONE Frédérique

JURY

Président : Mme MULLER-STAU MONT Catherine

1^{er} assesseur : Mme FALLONE Frédérique

2^{ème} assesseur : Mme LABORDERIE Marylaure

3^{ème} assesseur : Mme RIBÈRE Denise

Liste du personnel enseignant



PERSONNEL ENSEIGNANT de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier au 17 février 2017

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
Mme FOURASTÉ I.	Pharmacognosie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIÉ P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CHATELUT E.	Pharmacologie	Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. FAVRE G.	Biochimie	Mme BARRE A.	Biologie
M. HOUIN G.	Pharmacologie	Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
M. PARINI A.	Physiologie	Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie	Mme COUDERC B.	Biochimie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie	M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOU S.	Biochimie
M. VALENTIN A.	Parasitologie	M. FABRE N.	Pharmacognosie
		M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
		Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
		Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
		M. SALLES B.	Toxicologie
		M. SÉGUI B.	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
		Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme DE MAS MANSAT V. (*)	Hématologie	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme GANDIA-MAILLY P. (*)	Pharmacologie	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme BON C.	Biophysique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique	Mme BOUTET E. (*)	Toxicologie - Sémiologie
Mme SÉRONIE-VIVIEN S.	Biochimie	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CABOU C.	Physiologie
		Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS-VIATGE C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N.	Biochimie
		Mme DERAËVE C.	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MIREY G. (*)	Toxicologie
		Mme MONFERRAN S.	Biochimie
		M. Olichon A.	Biochimie
		PEM. PERE D.	Pharmacognosie
		Mme PORTHE G.	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K. (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE A.	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires	
Mme COOL C.	Physiologie
Mme FONTAN C.	Biophysique
Mme KELLER L.	Biochimie
Mme PALUDETTO M.N.	Chimie thérapeutique
M. PÉRES M.	Immunologie
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique

À mes Grands-parents paternels que j'aurais aimé connaître,
À mon Parrain et à mes Grands-parents maternels que je souhaiterais encore à
mes côtés,
Cette thèse vous est dédiée.

Remerciements

À ma Présidente de jury, Mme MULLER-STAUMONT Catherine, Enseignant-chercheur, professeur des Universités.

Je vous remercie pour l'honneur que vous m'avez fait en acceptant aimablement de présider ce jury et je vous témoigne mon profond respect et toute ma reconnaissance pour vos précieux enseignements dispensés au cours de mes années d'études.

À ma Directrice de thèse, Mme FALLONE Frédérique, Enseignant-chercheur, maître de conférences des Universités.

Vous avez accepté sans hésitation de m'accompagner dans l'élaboration de cette thèse et vous m'avez orientée sur le choix de ce passionnant sujet. J'ai été très heureuse d'être encadrée par une enseignante que j'ai beaucoup appréciée pendant mes études de pharmacie. Je vous remercie de m'avoir guidée et vous adresse ma sincère gratitude pour votre disponibilité, vos nombreux conseils et votre gentillesse.

À Mme RIBÈRE Denise, Pharmacien titulaire.

Dès la fin de ma première année d'étude, vous m'avez accueillie à bras ouverts dans votre officine en tant que stagiaire puis salariée en me témoignant tellement de confiance et de bienveillance. Votre gentillesse sans égal et votre total investissement auprès de vos patients et de votre équipe constituent pour moi un modèle dans l'exercice de la pharmacie. Je vous remercie pour ces enrichissantes années passées à vos côtés et je suis très touchée que vous ayez accepté de juger ce travail.

À Mme LABORDERIE Marylaure, Pharmacien industriel.

Le cœur et l'énergie que tu mets dans tout ce que tu entreprends et dans tes relations avec les gens m'ont donné une grande satisfaction à travailler à tes côtés durant toutes ces années pendant lesquelles tu as toujours fait preuve d'amitié et de soutien à mon égard. Je suis heureuse d'avoir été ta première stagiaire et très fière des projets professionnels que nous avons réalisés ensemble. Je te remercie de m'avoir aidée à « grandir » et c'est un réel plaisir de te compter parmi les membres de ce jury.

À mes Parents, pour votre soutien sans faille et votre Amour. Je suis sincèrement reconnaissante pour tout ce que vous faites pour moi au quotidien et pour les valeurs morales que vous m'avez inculquées pour guider mes choix et mes actes. Que cette thèse témoigne de tout mon respect envers vous et de ma volonté de vous rendre fiers. Je mesure la chance d'avoir d'aussi bons parents...

À ma Famille, pour votre solidarité et vos encouragements. Je remercie chacun d'entre vous pour votre bienveillance et pour les bons moments passés ensemble et ceux à venir. Que notre famille continue de s'agrandir !

À Alexia, ma très fidèle Batounet, pour ton indispensable amitié depuis toutes ces années et pour tous nos souvenirs communs. Les bonheurs, les galères, tu es toujours là. Je t'adore !

À Bénédicte, ma Béné, pour tout ce que l'on a partagé à l'intérieur et en dehors de la faculté et pour nos grandes passions communes, les chats et la pâtisserie.

À Danielle, Dominique et Francis, pour votre bonne humeur constante et pour votre extrême sympathie depuis la lointaine époque où j'étais une stagiaire clandestine...

À Adrien, Armelle, Bénédicte, Christine, Laure AC, Laure S, Magali, Sabine et Thérésia, pour nos rencontres qui se sont transformées en plus que de simples relations professionnelles.

À ma Série E, pour tous les bons souvenirs de ces longues années d'études pharmaceutiques. Vive les TP de chimie !

À mes anciens collègues de la pharmacie Ribère et des Laboratoires Pierre Fabre, pour nos fructueuses collaborations qui ont été des étapes essentielles dans ma construction professionnelle mais aussi personnelle.

Sommaire

Liste des abréviations et acronymes.....	13
Liste des figures	14
Liste des tableaux.....	15
Introduction	16
Partie I. Grossesse et médicaments	18
Chapitre A. Généralités sur la grossesse	18
1. Développement prénatal.....	18
a) Période pré-embryonnaire	18
b) Période embryonnaire	20
c) Période fœtale.....	22
2. Suivi de la grossesse.....	22
3. Modifications de l'organisme et de la pharmacocinétique maternels.....	23
a) Modifications anatomo-physiologiques	23
b) Modifications pharmacocinétiques.....	27
Chapitre B. Complexe placentaire	30
1. Mise en place.....	30
a) Première semaine après la fécondation.....	30
b) Seconde semaine après la fécondation	30
c) Troisième semaine après la fécondation	31
d) De la quatrième semaine au quatrième mois après la fécondation	32
2. Structure et anatomie définitives.....	33
a) Structure.....	33
b) Anatomie	34
3. Physiologie.....	34
a) Rôle d'échange	34
b) Rôle endocrine	36
c) Rôle immunitaire	38
d) Rôle protecteur.....	38
4. Passage placentaire des médicaments	40
a) Influence des caractéristiques du médicament	40
b) Influence des caractéristiques du placenta	41
c) Pharmacocinétique fœtale.....	42
Chapitre C. Risques médicamenteux <i>in utero</i>	42
1. Pouvoir tératogène des médicaments.....	42

a) Définitions de la tératologie	43
b) Classification des malformations secondaires	43
c) Mécanismes d'action des médicaments tératogènes	44
2. Périodes de sensibilité aux risques.....	46
a) Période pré-implantatoire	47
b) Période embryonnaire	47
c) Période fœtale.....	47
d) Chronologie des risques médicamenteux	48
3. Conduites à tenir pendant la grossesse.....	49
a) Méthodes d'évaluation des risques.....	49
b) Niveaux de risques.....	50
c) Traiter une femme enceinte en pratique	54
Partie II. Utilisations cliniques de l'acide valproïque	57
Chapitre A. Propriétés et exposition <i>in utero</i>	57
1. Physico-chimie.....	57
2. Pharmacocinétique.....	59
a) Absorption	59
b) Distribution	59
c) Métabolisme	60
d) Excrétion	61
3. Pharmacodynamie	61
a) Mécanismes d'action neurologiques	62
b) Effets pharmacologiques recherchés.....	63
c) Effets indésirables	64
d) Marge thérapeutique et suivi pharmacologique	65
Chapitre B. L'épilepsie.....	66
1. Généralités	66
a) Définitions	66
b) Classification	66
c) Étiologies.....	68
d) Épidémiologie.....	68
e) Diagnostic	68
2. Physiopathologie	69
a) État physiologique	69
b) État pathologique	69
3. Particularités liées à la grossesse	70

a) Influence de la grossesse sur l'épilepsie.....	71
b) Influence de l'épilepsie sur la grossesse.....	71
4. Modalités de traitement par l'acide valproïque.....	72
a) Indications et modes d'administration.....	73
b) Posologies.....	73
Chapitre C. Les troubles bipolaires	73
1. Généralités	73
a) Définitions	74
b) Classification	74
c) Étiologies.....	76
d) Épidémiologie.....	76
e) Diagnostic	77
2. Physiopathologie	77
a) État physiologique	77
b) État pathologique	78
3. Particularités liées à la grossesse	79
a) Influence de la grossesse sur les troubles bipolaires	79
b) Influence des troubles bipolaires sur la grossesse.....	80
4. Modalités de traitement par l'acide valproïque.....	81
a) Indications et modes d'administration.....	81
b) Posologies.....	81
Partie III. Acide valproïque et développement prénatal	82
Chapitre A. Risques malformatifs	82
1. Tableau malformatif.....	82
a) Système nerveux central et premières alertes.....	82
b) Syndrome foetal au valproate	83
2. Épidémiologie	85
a) Données historiques.....	85
b) Étude de l'ANSM et de la CNAMTS, 2016 et 2017 (84) (85).....	86
c) Étude de Weston et al., 2016 (86)	88
d) Étude de Petersen et al., 2017 (87)	89
e) Étude de Veroniki et al., 2017 (88)	89
3. Relation effet-dose.....	90
a) Données historiques.....	90
b) Étude de Patel et al., 2016 (92).....	91
c) Étude de l'ANSM et de la CNAMTS, 2017 (85).....	92

4. Mécanismes	92
a) Perturbation de l'acide folique	92
b) Inhibition des histones désacétylases.....	93
c) Perturbation de l'acide rétinoïque	93
5. Supplémentation en acide folique	93
Chapitre B. Troubles neurocognitifs	94
1. Manifestations cliniques et épidémiologie	95
a) Données historiques.....	95
b) Étude de Meador et al., 2013 (103)	96
c) Étude de Veroniki et al., 2017 (104)	97
2. Relation effet-dose	98
a) Étude de Meador et al., 2013 (103)	98
b) Étude de Baker et al., 2015 (105).....	99
3. Mécanismes et bases neurales	99
a) Mécanismes	100
b) Bases neurales.....	101
4. Supplémentation en acide folique	102
Chapitre C. Troubles envahissants du développement	103
1. Troubles du spectre de l'autisme	104
a) Données historiques.....	104
b) Étude de Bromley et al., 2013 (114)	105
c) Étude de Christensen et al., 2013 (115)	105
d) Étude de Wood et al., 2015 (116).....	106
e) Étude de Veroniki et al., 2017 (104)	107
f) Étude de Main et al., 2017 (117).....	107
2. Troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité	108
a) Données historiques.....	108
b) Étude de Cohen et al., 2013 (118).....	109
c) Étude de Veroniki et al., 2017 (104)	109
Partie IV. Place de l'acide valproïque dans le traitement de la femme en âge de procréer en France	110
Chapitre A. Stratégies de traitement	110
1. Conduites à tenir sous acide valproïque	110
a) Grossesse non envisagée	111
b) Grossesse en planification.....	112
c) Grossesse effective	113

2. Alternatives thérapeutiques	114
a) Traitement de l'épilepsie.....	114
b) Traitement des troubles bipolaires.....	118
3. Arbres décisionnels	120
Chapitre B. Mesures de minimisation du risque	125
1. Nouvelles règles de prescription et de délivrance	125
2. Renforcement de l'information	127
a) Mise à disposition d'une documentation spécifique	127
b) Amélioration de l'étiquetage	129
3. Suivi de l'efficacité du dispositif	130
4. Analyse des mesures adoptées	132
a) Points forts	132
b) Limites.....	134
5. Aller plus loin dans la sécurisation globale	136
a) Leçons à tirer du scandale de l'acide valproïque	137
b) Progresser dans la prévention des risques.....	138
c) Progresser dans la gestion des risques	140
Chapitre C. Rôles du pharmacien d'officine	142
1. Gardien de la délivrance de l'acide valproïque	143
2. Pilier de la pharmacovigilance	145
3. Aller plus loin dans le rôle de pharmacien auprès des femmes traitées par l'acide valproïque	145
a) Constats récents	146
b) Pistes d'amélioration	146
Conclusion	148
Références bibliographiques	150
Documents annexes	165
Annexe 1 : Critères DSM-5 des troubles bipolaires (54)	165
Annexe 2 : Critères CIM-10 des troubles de l'humeur (54)	170
Annexe 3 : Lexique du tableau malformatif de l'acide valproïque (77) (78) .	177
Annexe 4 : Supports d'information à destination des patientes et des professionnels de santé	180
1. Brochures d'information patientes (146) (147)	180
2. Formulaires d'accord de soins (144) (145)	194
3. Carte patiente recto/verso (148)	196
4. Guides d'information prescripteurs (122) (123)	197

Liste des abréviations et acronymes

ADN	Acide désoxyribonucléique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATP	Adénosine tri-phosphate
CEMC-Auvergne	Centre d'études des malformations congénitales en Auvergne
CIM	Classification internationale des maladies
CNAMTS	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CRAT	Centre de référence sur les agents tératogènes
CRPV	Centre regional de pharmacovigilance
DHPC	Direct healthcare professional communications
DSM	Classification diagnostic and statistical manual of mental disorders
EFEMERIS	Évaluation chez la femme enceinte des médicaments et leurs risques
EMA	European medicines agency
EURAP	International registry of antiepileptic drugs and pregnancy
EUROCAT	European surveillance of congenital anomalies
FDA	Food and drug administration
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
HAS	Haute autorité de santé
HCG	Hormone chorionique gonadotrope
HDAC	Histone désacétylase
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
IRM	Imagerie par résonance magnétique
NAAPR	North american antiepileptic drug pregnancy registry
NEAD	Neurodevelopmental effects of antiepileptics drugs
OMS	Organisation mondiale de la santé
QI	Quotient intellectuel
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
REMERA	Registre des malformations en Rhône-Alpes
SNIIRAM	Système national interrégimes de l'assurance maladie
THIN	The health improvement network
UE	Union européenne

Liste des figures

Figure a : Devenir des trois feuillets embryonnaires primitifs (2).....	20
Figure b : Chronologie de l'organogenèse (3).....	21
Figure c : Chronologie de la fœtogenèse (3)	22
Figure d : Facteurs pharmacocinétiques influençant les effets thérapeutiques et indésirables chez la femme enceinte (6) (10) (11)	29
Figure e : Mise en place des villosités chorales (14)	31
Figure f : Structure du cotylédon placentaire en section sagittale (14).....	32
Figure g : Organisation générale du placenta mature (15)	33
Figure h : Facteurs influençant la diffusion passive des médicaments vers le fœtus (18) (19)	41
Figure i : Catégories de malformations secondaires (22).....	44
Figure j : Activité des inhibiteurs des histones désacétylases (25) (26)	46
Figure k : Calendrier des malformations <i>in utero</i> pour les principaux systèmes (20) ..	48
Figure l : Structures de l'acide valproïque et du valproate de sodium (35).....	57
Figure m : Actions modulatrices neuronales de l'acide valproïque (39)	62
Figure n : Caractéristiques des types de troubles bipolaires (54)	75
Figure o : Stratégie de prise en charge de la patiente épileptique n'envisageant pas de grossesse (120) (135) (136).....	121
Figure p : Stratégie de prise en charge de la patiente épileptique planifiant une grossesse ou enceinte (120) (135) (136)	122
Figure q : Stratégie de prise en charge de la patiente bipolaire n'envisageant pas de grossesse (120) (141)	123
Figure r : Stratégie de prise en charge de la patiente bipolaire planifiant une grossesse ou enceinte (120) (141).....	124
Figure s : Pictogrammes figurant sur les spécialités à base d'acide valproïque et alertant sur leur dangerosité en cas de prise pendant la grossesse (149).....	130

Liste des tableaux

Tableau 1 : Répartitions hydriques chez la femme et la femme enceinte (6)	24
Tableau 2 : Les mécanismes de transport à travers le placenta (14).....	35
Tableau 3 : Les trois hormones polypeptidiques placentaires (13) (16).....	37
Tableau 4 : Classification FDA des catégories de risque (28) (30)	51
Tableau 5 : Classification ANSM des catégories de risque (31).....	52
Tableau 6 : Classification des RCP et niveaux de risque ANSM (32).....	54
Tableau 7 : Propriétés physico-chimiques de l'acide valproïque et du valproate de sodium (34) (35).....	58
Tableau 8 : Classification des crises épileptiques généralisées (44) (45)	67
Tableau 9 : Classification des troubles bipolaires (54).....	75
Tableau 10 : Règles de délivrance de l'acide valproïque par le pharmacien d'officine (160) (161)	144

Introduction

Les médicaments constituent des avancées exceptionnelles en termes de santé et permettent de vivre plus longtemps et dans de meilleures conditions. Les progrès pharmacologiques ont permis l'élaboration de substances toujours plus puissantes et efficaces et, au cours des dernières décennies, leur présence sur le marché a largement été multipliée pendant que leur utilisation n'a cessé de croître. En effet, ils sont souvent jugés par notre société comme des biens de consommation ordinaires. Pourtant, par nature, ils sont actifs sur l'organisme donc capables d'en modifier aussi le fonctionnement normal. Ils peuvent donc être associés à des effets indésirables, parfois redoutables, comme le montrent les exemples tristement célèbres du thalidomide, du diethylstilbestrol, du rofecoxib, du rimonabant et du benfluorex.

C'est ainsi que l'acide valproïque et ses dérivés, largement utilisés dans le traitement de l'épilepsie et des épisodes maniaques des troubles bipolaires, se placent depuis quelques années au cœur d'une nouvelle crise sanitaire. On leur associe en effet de graves effets indésirables chez les enfants en cas d'exposition *in utero* dont les signalements n'ont cessé de croître et de se préciser depuis les années 80.

Malgré les nombreuses études alertant sur les risques prénataux de l'acide valproïque, il faut attendre 2006, soit quarante ans après le début de sa commercialisation, pour que son utilisation soit vivement déconseillée pendant la grossesse puis, l'année 2009, pour que ce niveau de risque soit généralisé à toutes les femmes en âge de procréer, en l'absence de contraception efficace. Pourtant, début 2016, le nombre de patientes visées par ces préconisations et toujours exposées à l'acide valproïque reste encore bien trop élevé. Ainsi, il apparaît que les messages de sécurité ont tardé puis qu'ils n'ont visiblement pas atteint leurs cibles. Ces faits mettent en lumière un manque général de réactivité des instances publiques et privées dans la prise de conscience du risque et dans la mise en place des solutions visant à le réduire, ainsi que d'importantes défaillances des systèmes d'alerte et de communication.

Par ailleurs, un grand nombre de mères n'a pas été averti des risques prénataux de la prise d'acide valproïque pendant la grossesse et a découvert très tardivement, beaucoup d'entre elles suite à la médiatisation dont il fait l'objet depuis environ deux

ans, le lien entre leur traitement et les troubles dont souffrent leurs enfants exposés *in utero*. Ces femmes sont aujourd'hui animées par le sentiment d'avoir été trompées sur la nature exacte de leur thérapeutique et reprochent la carence d'information et le manque de considération dans les choix relatifs à leur prise en charge dont elles ont fait l'objet.

Pour toutes ces raisons, même si la part de responsabilité de chaque acteur n'a pas encore été établie, l'acide valproïque représente d'ores et déjà un nouveau scandale sanitaire à l'origine de plusieurs milliers de victimes. À ce jour et à l'échelle nationale, 2 900 familles ont sollicité l'association de patients française d'aide aux parents d'enfants souffrant de séquelles suite à une exposition prénatale à l'acide valproïque.

L'objectif du travail qui suit est de déterminer si l'acide valproïque peut toujours revendiquer une place dans la prise en charge de la patiente épileptique ou bipolaire en âge de procréer, en regard de sa grande toxicité prénatale et après tous les préjudices qu'il a pu causer.

La première partie s'intéressera à l'état physiologique bien particulier que constitue la grossesse ainsi qu'au placenta, organe stratégique dans les échanges mère-enfant, et aux risques généraux des médicaments *in utero*.

Dans un second temps, les propriétés et les indications de l'acide valproïque et de ses dérivés seront décrites.

Puis, la troisième partie exposera les effets de l'acide valproïque chez l'enfant à naître grâce à l'état des lieux des principaux travaux menés jusqu'à aujourd'hui.

Enfin, il conviendra de discuter du recours à l'acide valproïque ou à ses dérivés chez la femme en âge de procréer et de la sécurisation de son utilisation avec un rôle clé à jouer pour le pharmacien d'officine.

Partie I. Grossesse et médicaments

La grossesse constitue un état physiologique bien particulier au cours duquel l'organisme de la femme change profondément pour s'adapter à la genèse et à la croissance d'un nouvel être dont il est le siège. L'organe clé permettant ce processus est le placenta qui constitue le trait d'union entre la mère et le fœtus. Ces deux derniers sont liés pendant toute la grossesse par le biais d'échanges bénéfiques, vitaux pour l'enfant à naître, mais parfois néfastes également comme le montre la toxicité fœtale induite par certains médicaments administrés chez la femme enceinte.

Chapitre A. Généralités sur la grossesse

Durant environ neuf mois, la grossesse est une succession de différentes phases pendant lesquelles de nombreux bouleversements vont s'opérer chez le fœtus et chez sa mère et qu'il convient de bien surveiller. Leur bonne connaissance est importante pour être en mesure de déceler lorsqu'une grossesse devient anormale et pour comprendre les modifications de l'action des médicaments chez la femme enceinte et leurs effets embryo et fœtotoxiques pendant cette période si particulière.

1. Développement prénatal

Le développement prénatal est un enchaînement de **trois grandes phases**.

a) Période pré-embryonnaire

La phase pré-embryonnaire s'étend de la fécondation à la troisième semaine de grossesse et correspond à la **mise en place des trois feuillets primitifs embryonnaires** ; c'est en réalité la première partie de la période embryonnaire.

➤ Phase pré-implantatoire

La **fécondation** correspond à la fusion de l'ovocyte et du spermatozoïde dans la trompe de Fallope à l'origine du zygote mononucléaire et diploïde. Dans les jours qui

suivent, l'œuf fécondé commence sa migration en direction de l'utérus et se divise via des mitoses successives ; c'est l'étape de **segmentation**. Les cellules qui se forment sont des blastomères totipotents donc indifférenciés. Lorsque le zygote atteint l'utérus, au cinquième jour, la division cellulaire se poursuit et l'œuf devient le blastocyste dont les cellules ne sont plus totipotentes et se différencient en deux grands ensembles cellulaires à l'origine de l'embryon et du placenta (1).

➤ Implantation et gastrulation

L'**implantation** du blastocyste dans l'endomètre utérin s'initie au septième jour après la fécondation en marquant ainsi le début de l'étape de nidation ; celle-ci est complète à la fin de la seconde semaine de grossesse. L'embryon se présente alors sous la forme d'un disque embryonnaire didermique comprenant un feuillet dorsal, l'épiblaste à l'origine des tissus embryonnaires et de l'enveloppe amniotique, et un feuillet ventral, l'hypoblaste responsable d'une partie des annexes (1).

Durant la troisième semaine après la fécondation, l'épiblaste baigne déjà dans du liquide amniotique et subit des restructurations complexes. Des cellules épiblastiques migrent sous l'épiblaste et atteignent l'hypoblaste pour le remplacer. Puis, d'autres cellules épiblastiques viennent former le troisième feuillet primitif par invagination entre les deux couches déjà existantes ; il s'agit de l'étape de **gastrulation**. À partir de ce stade, l'embryon subit des remaniements cellulaires et tissulaires ; l'épiblaste restant devient l'ectoblaste ou derme dorsal (ectoderme), le troisième feuillet apparu constitue le mésoblaste intra-embryonnaire ou derme intermédiaire (mésoderme) et l'hypoblaste est remplacé par l'entoblaste ou derme ventral (endoderme) d'origine épiblastique. **Le disque embryonnaire est devenu tridermique**. À la fin de la troisième semaine, le mésoblaste se différencie en trois structures distinctes à savoir le mésoblaste latéral, l'intermédiaire et, enfin, le para-axial qui se segmente à nouveau en somites, structures transitoires des futurs os et muscles et responsables de l'organisation et de la structuration du corps de l'embryon (2).

Les trois feuillets primitifs, c'est-à-dire l'embryon au sens strict, proviennent donc de l'épiblaste, l'hypoblaste donnant la vésicule vitelline et l'allantoïde. Ils seront à l'origine de tous les autres tissus et organes.

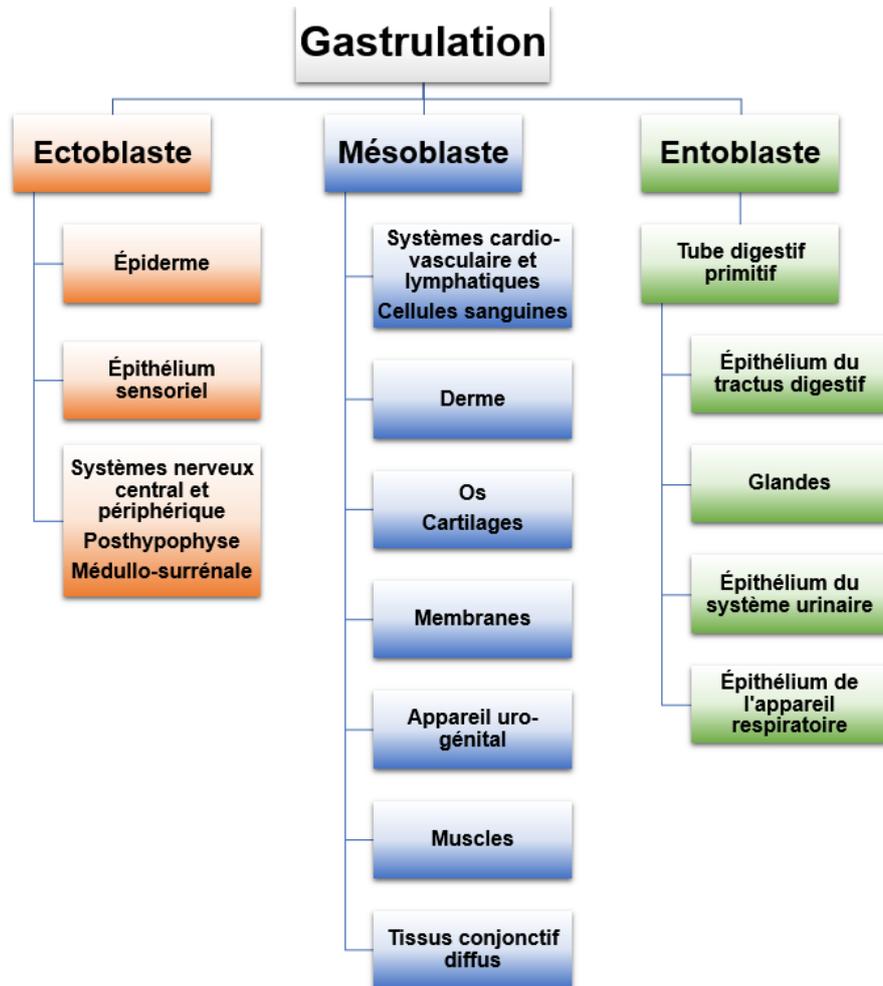


Figure a : Devenir des trois feuillets embryonnaires primitifs (2)

La fin de la troisième semaine est aussi marquée par les premiers battements de l'ébauche cardiaque, qui se situe initialement à l'extérieur de l'embryon, et donc par le **démarrage de la circulation sanguine** dans le système vasculaire primitif (1).

b) Période embryonnaire

L'embryogenèse, phase critique du développement, s'établit entre la quatrième et la huitième semaine après la fécondation. Elle correspond à la délimitation de l'embryon, à la **formation des ébauches du système nerveux et des autres organes** à partir des trois feuillets primitifs et, en parallèle, à la consolidation des annexes embryonnaires.

Le tout début de cette période est caractérisé par la transformation du disque tridermique en un embryon cylindrique via des rotations et plicatures complexes (1).

➤ Neurulation

La quatrième semaine est marquée par le démarrage de la neurulation qui donne lieu au **système nerveux primitif**. Cette étape s'articule en trois temps avec, en premier lieu, la formation de la plaque neurale à partir de la multiplication de cellules ectoblastiques qui s'étend de la région crâniale vers la région caudale où elle demeure plus étroite. Par la suite, cette plaque se creuse sur toute sa longueur d'une gouttière bordée de deux bourrelets neuraux. Enfin, ces derniers se soudent pour former le tube neural dont les extrémités, les neuropores, s'obstruent au vingt-quatrième jour à l'avant et au vingt-septième jour à l'arrière. Cette structure fournira l'encéphale et la moelle épinière. Les berges de la gouttière neurale donnent les crêtes neurales qui constitueront, pour leur part, le système nerveux périphérique (2).

➤ Organogenèse

L'organogenèse s'établit selon un calendrier chronologique très précis et **tous les principaux organes sont formés en fin de période embryonnaire**. Le système nerveux poursuit sa structuration ; les poumons et l'intestin primitifs sont en place ; les membres et les doigts palmés deviennent apparents ; le visage prend des traits humains avec apparition du nez et des yeux dont les paupières sont soudées à ce stade ; l'ossification démarre ; le cœur possède ses quatre cavités définitives et s'est internalisé dans l'embryon ; le foie produit les premières cellules sanguines pendant que les gros vaisseaux se forment ; les organes génitaux initient leur différenciation même s'ils restent encore impossibles à identifier à l'échographie (1) (3).

Âge (en mois)	Taille (en cm)	Masse (en g)	Évolution des organes
0	0,01	10 ⁻⁶	Fécondation
0,5	0,01	10 ⁻⁶	Ébauche du cerveau, tête, cœur, colonne vertébrale
1	0,5	1	Battements cardiaques, circulation sanguine, ébauche des poumons et de l'intestin, bras et jambes, doigts
2	3	5	Croissance du cerveau, mouvements des membres, ébauche des yeux, formation du visage et du sexe ; tous les organes sont en place

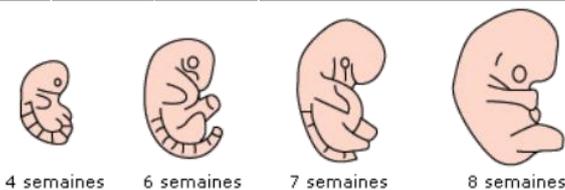


Figure b : Chronologie de l'organogenèse (3)

c) Période fœtale

La fœtogenèse est la dernière étape du développement s'étalant de la neuvième semaine après la fécondation jusqu'au terme de la grossesse. Elle est caractérisée par la **croissance rapide du fœtus** et la **maturation des ébauches embryonnaires** des organes et des tissus qui deviennent progressivement fonctionnels (3).

Âge (en mois)	Taille (en cm)	Masse (en kg)	Évolution des organes
3	11	0,070	Mouvements non perceptibles par la mère, sexe reconnaissable, battements du cœur audibles
4	20	0,200	Fonctionnement de l'appareil circulatoire, des reins et de l'appareil digestif, mouvements perceptibles par la mère, grossissement de la tête, visage reconnaissable
5	30	0,500	Construction complète du squelette, formation des ongles, croissance des organes, sommeil et éveil du fœtus, succion du pouce
6	35	1	Perception des sons et réaction aux bruits
7	40	1,5	Ouverture des yeux, perfectionnement du cerveau, visibilité du fœtus hors de l'utérus (naissance prématurée possible)
8	45	2,4	Poursuite de croissance des organes, retournement du fœtus et changement de position
9	50	3,2	Naissance



Figure c : Chronologie de la fœtogenèse (3)

2. Suivi de la grossesse

La bonne connaissance de la chronologie du développement prénatal permet de s'assurer du déroulement normal de la grossesse et d'anticiper quels organes et fonctions peuvent être affectés *in utero* (par un toxique, en fonction de la période d'exposition).

En France, le suivi de grossesse comporte obligatoirement **sept consultations prénatales**, chez un gynécologue obstétricien ou une sage-femme, et **trois échographies**.

Les premiers rendez-vous et la première échographie sont réalisés avant la fin du troisième trimestre afin de confirmer, dater et déclarer la grossesse, et pour définir le terme théorique. Ils permettent aussi de s'assurer de la bonne implantation de l'œuf, d'évaluer les facteurs de risques et de prescrire les examens complémentaires obligatoires ou recommandés en fonction des antécédents et des terrains parentaux. À partir du quatrième mois de grossesse, la fréquence est d'une consultation par mois, jusqu'au terme, afin de vérifier le bon déroulement de la grossesse et de dépister une menace d'accouchement précoce. L'échographie du quatrième mois permet de vérifier la morphologie du fœtus et celle du septième mois assure la surveillance de sa croissance (4).

3. Modifications de l'organisme et de la pharmacocinétique maternels

La grossesse est le siège de **bouleversements profonds de l'organisme maternel** qui peuvent être vécus comme des désagréments par la femme enceinte. Mais ces modifications sont indispensables puisqu'elles permettent le développement du fœtus et l'adaptation de l'organisme maternel à la hausse des besoins métaboliques et à l'accouchement puis à la lactation. Par ailleurs, ces changements génèrent des modifications des paramètres pharmacocinétiques lors d'une prise médicamenteuse.

a) Modifications anatomo-physiologiques

De nombreuses fonctions maternelles sont impactées par les remaniements qui accompagnent la grossesse. Beaucoup de ces changements sont hormonodépendants ; quelques-uns ont une cause structurelle, notamment la compression périphérique causée par l'agrandissement de la cavité utérine ou le shunt vasculaire opéré par le placenta sur la circulation maternelle.

➤ Anatomie

La grossesse non pathologique s'accompagne d'une hausse continue de la masse corporelle, jusqu'à environ 12 kg, liée aux poids du fœtus et du placenta, au liquide

amniotique, à l'eau extracellulaire accumulée sous forme d'œdème chez la femme enceinte, à l'augmentation tissulaire de l'utérus, du sang et des seins, et à l'**accumulation de graisses** de réserve à partir du second trimestre (5) (6).

Au niveau mammaire, le volume et la vascularisation sous-cutanée se développent ainsi que les alvéoles sécrétoires et les canaux galactophores en préparation de la lactation.

L'utérus subit également une augmentation de taille mais aussi d'élasticité et de contractilité pour s'adapter à la croissance du fœtus. Durant la seconde moitié de la grossesse, l'agrandissement de la cavité utérine peut engendrer différents problèmes au niveau des organes périphériques, par exemple de la vessie avec augmentation de la fréquence et du volume des mictions. Ce phénomène d'écrasement peut également affecter les veines caves, avec un risque de malaise vagal ou d'insuffisances veineuses des membres inférieurs par diminution du retour veineux, ainsi que les veines pelviennes entraînant des crises hémorroïdaires (7).

	Secteurs hydriques	Femme	Femme enceinte	
Eau extracellulaire	Eau plasmatique	3 L	4 L	Eau extracellulaire Fœtus + Annexes = 5 L
	Eau interstitielle	11 L	16 L	
	Eau intracellulaire	28 L	30 L	
	Volume total	42 L	50 L	

Tableau 1 : Répartitions hydriques chez la femme et la femme enceinte (6)

➤ Métabolisme

Au cours de la grossesse, **le métabolisme basal est augmenté de 15 à 30%** et les dépenses énergétiques de 10% pour répondre aux besoins fœto-placentaires et au travail accru aux niveaux cardiaque et respiratoire chez la mère (7).

Le métabolisme le plus modifié chez la femme enceinte est celui des glucides afin de répondre aux besoins du fœtus dont la principale source énergétique est le glucose maternel. Pour cette raison, on note une augmentation de l'insulinorésistance et donc de la glycémie, à partir du second trimestre, avec un risque d'hyperinsulinémie, le pancréas étant alors en suractivité, et de diabète gestationnel (5).

La concentration en acides gras plasmatiques est également en hausse pouvant déclencher une hypertriglycéridémie (7).

➤ Système cardio-vasculaire

La fonction cardiaque maternelle est potentialisée afin d'augmenter la perfusion sanguine utérine et placentaire ainsi que le débit sanguin dans le système rénal maternel qui doit excréter les déchets produits par les deux organismes. Ainsi, la contractilité du myocarde, le volume sanguin circulant et le volume d'éjection systolique sont augmentés ; **le débit et la fréquence cardiaques observent une hausse respective de 50% et de 15% (7)**. A noter que, pour le volume sanguin circulant, le volume plasmatique augmente proportionnellement plus que le volume cellulaire entraînant un **phénomène d'hémodilution (8)**.

Au contraire, la tension artérielle est abaissée suite à une **vasodilatation** entraînant la diminution des résistances vasculaires périphériques ; cela prédispose la femme enceinte à l'hypotension orthostatique (7).

➤ Appareil respiratoire

D'une part, le développement fœtal nécessite une hausse des apports en oxygène de 20%. D'autre part, on observe une diminution de la capacité respiratoire maternelle engendrée par l'ascension du diaphragme qui se déplace à cause de la compression exercée par la croissance de la cavité utérine (9). De plus, la grossesse s'accompagne d'une hyperventilation causée par la progestérone qui diminue la sensibilité des centres respiratoires (5). L'organisme répond à ce déséquilibre par une **augmentation du débit respiratoire, de la fréquence respiratoire d'environ 50% et du volume courant de 40%**. Mais la hausse de la ventilation alvéolaire est à l'origine d'une hypocapnie, c'est-à-dire une diminution de la concentration du dioxyde de carbone dans le sang, et d'une légère alcalose respiratoire avec pour conséquence clinique une dyspnée de compensation (7).

➤ Composition sanguine et hémostasie

Le bilan hématologique est également bouleversé par la grossesse. On y observe une augmentation des globules blancs, avec une polynucléose, et une baisse des globules rouges entraînant, en lien avec la **hausse du volume plasmatique**, une **hémodilution** et un risque d'anémie (5).

La synthèse des facteurs de la coagulation (fibrinogène et facteurs VII, VIII et X) est pour sa part potentialisée. La diminution simultanée de l'activité de fibrinolyse engendre une prédisposition aux thromboses veineuses durant toute la grossesse. Enfin, en approchant du terme, la diminution des plaquettes expose au risque hémorragique, notamment au cours de l'accouchement (7).

➤ Appareil urinaire

Le système urinaire de la femme enceinte doit être en capacité d'éliminer les déchets maternels et fœtaux. Pour cette raison, **le débit sanguin rénal subit une hausse d'environ 30%, tout comme la filtration glomérulaire dont la capacité peut être poussée jusqu'à 50% en fin de grossesse** entraînant par voie de conséquence une baisse de la créatininémie et de l'uricémie. Pour favoriser l'excrétion rénale, du glucose notamment, la réabsorption tubulaire est diminuée.

Cependant, les hormones entraînent des effets délétères sur ce système puisque les œstrogènes, aidés par l'activité accrue du système rénine-angiotensine qui augmente la sécrétion d'aldostérone, provoquent une rétention hydrosodée. La progestérone est, quant à elle, responsable d'un effet myorelaxant sur les muscles lisses entraînant une augmentation de la dilatation des uretères et de la stase urinaire avec un risque plus important d'infections urinaires (8) (9).

➤ Appareil digestif

Au niveau buccal, l'imprégnation hormonale peut être à l'origine d'un œdème gingival entraînant une fragilité et des saignements des gencives (7).

La progestérone, avec son effet myorelaxant, entraîne un **ralentissement général de la fonction digestive**. Ainsi, le transit œsophagien et le tonus du cardia sont freinés avec pour conséquences des reflux gastro-intestinaux et du pyrosis. L'augmentation de la durée de vidange gastrique de 30 à 50% est à l'origine des nausées et vomissements très caractéristiques du premier trimestre de grossesse. **L'acidité gastrique est également réduite d'environ 40%**. Le transit intestinal, rendu également moins tonique sous l'effet hormonal mais aussi à cause de la compression exercée par la cavité utérine, peut être le foyer d'une constipation chronique et d'un météorisme abdominal (5) (8).

De la même façon, **la vésicule biliaire subit un ralentissement de sa vidange**, sous l'influence des œstrogènes, à l'origine d'une stase favorisant les lithiases (5).

Au niveau du foie, on observe une diminution de l'activité de synthèse, notamment de la production d'albumine et de l'alpha1-glycoprotéine acide. **Concernant la fonction métabolique hépatique, elle peut être augmentée ou diminuée** puisque les hormones stéroïdes ont un effet inducteur sur certaines enzymes, comme les cytochromes P450, et en inhibent d'autres, par exemple les oxydases (10).

➤ Tissu cutané

L'hyperpigmentation gravidique, affectant principalement le visage, est causée par une hormone spécifique, la melanocyte stimulating hormon.

La distension cutanée exagérée au niveau abdominal peut donner des vergetures.

De plus, l'activité des glandes sébacées et la transpiration sont amplifiées (7).

Il est donc primordial de connaître les modifications physiologiques qui surviennent lors de la grossesse afin d'être en capacité de bien repérer les évolutions anormales qui conduiraient la femme enceinte et son fœtus dans un état pathologique.

b) Modifications pharmacocinétiques

Les évolutions physiologiques au cours de la grossesse contribuent à modifier la concentration active d'un médicament au niveau maternel, donc l'intensité de ses effets ; la quantité de médicament atteignant le fœtus est, en partie, dépendante du taux plasmatique maternel. Ces changements permettent de comprendre les spécificités du devenir du médicament dans l'organisme de la femme enceinte.

➤ Absorption

L'administration par voie orale d'une substance est diminuée en cas de nausées et de vomissements ; la quantité initiale ingérée est alors moindre. La résorption digestive est conditionnée par le pH gastrique, le temps de vidange gastrique et la motilité intestinale. Or, **la grossesse entraîne un ralentissement de tout le système digestif, donc de la résorption du médicament** ; par conséquent, sa

présence sur son site de résorption est allongée ce qui favorise son passage dans la circulation générale et augmente sa concentration plasmatique. Les modifications du pH gastrique entraînent des différences d'ionisation des molécules. Ainsi, dans le cas de la grossesse, qui conduit en théorie à une diminution des sécrétions gastriques et par conséquent à un pH moins acide, **les médicaments acides faibles sont plus ionisés donc moins bien absorbés que les bases faibles** (10) (11).

Concernant l'administration par inhalation, le débit cardiaque et la ventilation étant augmentés, **les médicaments passent plus facilement la barrière alvéolaire**. Par voie musculaire, **la vasodilatation favorise, avec la hausse du débit cardiaque, la perfusion des tissus donc l'absorption médicamenteuse** à ce niveau (11).

➤ Distribution

La distribution est impactée par la **hausse du volume plasmatique** entraînant une dilution de toutes les molécules présentes dans le sang. L'**augmentation des secteurs hydriques**, provoquée par le liquide amniotique, le placenta, le fœtus et les œdèmes périphériques maternels, et le **développement des réserves adipeuses** modifient également la distribution des médicaments chez la femme enceinte (6).

L'hémodilution entraîne une **baisse du taux des protéines plasmatiques (albumine et alpha1-glycoprotéine acide) conduisant à une diminution de leur capacité à se lier aux médicaments**. Pour les substances à forte liaison protéique, il en résulte une hausse de la fraction libre, active, donc une potentialisation de leurs effets pharmacodynamiques et indésirables (10). Ceci peut avoir des conséquences non négligeables pour les médicaments à fenêtre thérapeutique étroite.

De plus, **l'expansion des espaces liquidiens et graisseux augmente le volume de distribution des médicaments hydrosolubles et lipophiles respectivement**, ce qui diminue leur concentration plasmatique et donc leurs effets ; par contre, si les substances liposolubles s'accumulent dans les adipocytes, par administration prolongée, les effets pharmacodynamiques et indésirables sont plus importants (11).

➤ Métabolisme

L'activité métabolique hépatique est modulée par les effets de la progestérone et des œstrogènes. L'efficacité mais aussi la toxicité sont potentialisées pour les

médicaments métabolisés par des cytochromes inhibés par la hausse de ces hormones ; les effets pharmacologiques sont moindres pour les molécules biotransformées par les enzymes hépatiques dont l'activité est augmentée (11).

➤ Excrétion

L'augmentation progressive du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire entraîne une **élévation de la clairance des médicaments éliminés au niveau rénal** donc une diminution de leur temps de présence dans l'organisme et de leur efficacité. Au contraire, l'excrétion biliaire étant ralentie, **les médicaments éliminés par la voie hépatique restent plus longtemps dans l'organisme** donc leurs effets se voient amplifiés (6).

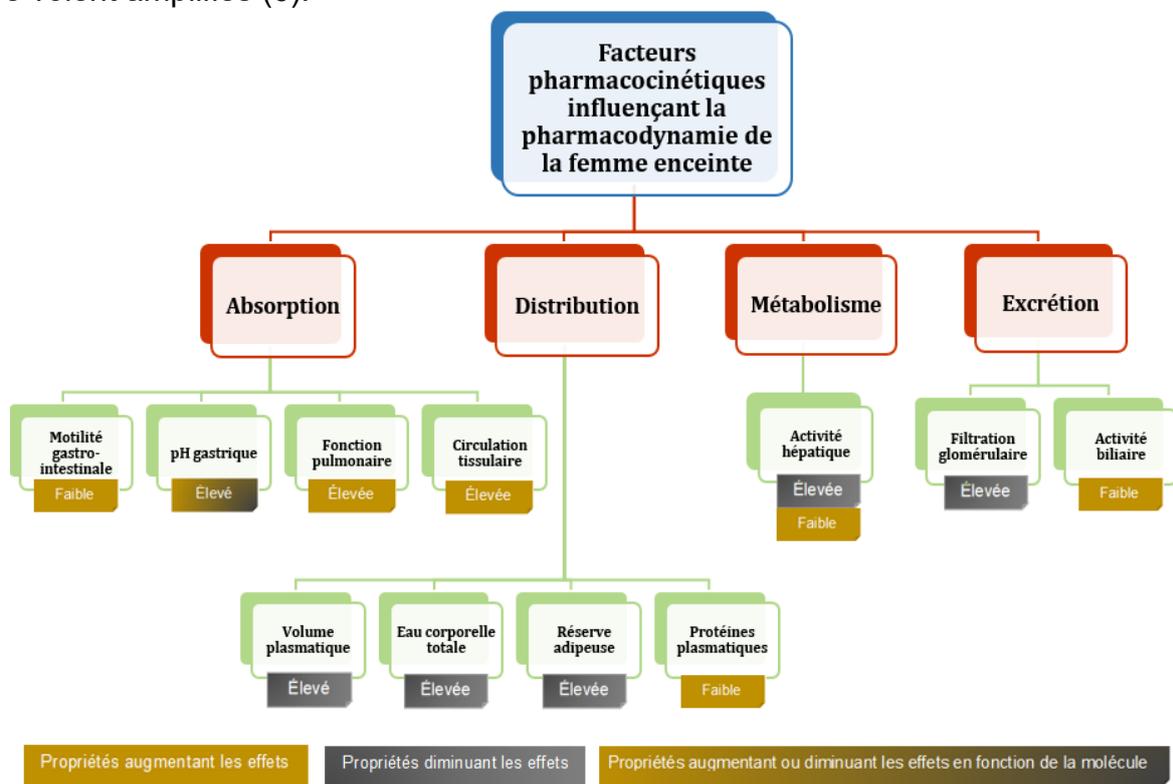


Figure d : Facteurs pharmacocinétiques influençant les effets thérapeutiques et indésirables chez la femme enceinte (6) (10) (11)

Il existe peu d'études portant sur les conséquences de tous ces changements cinétiques liés à la grossesse et les thérapeutes ne disposent pas de règle générale à suivre chez la femme enceinte pour tenir compte de ces modifications. Cela impose donc des **ajustements au cas par cas** nécessitant parfois un **dosage des concentrations plasmatiques maternelles** des médicaments administrés.

Chapitre B. Complexe placentaire

Le placenta est un organe multifonctionnel, transitoire, autonome, complexe et indispensable pour permettre le bon développement de l'embryon puis du fœtus et pour maintenir la grossesse. Il est l'une des annexes embryonnaires.

1. Mise en place

La formation du placenta démarre à un stade précoce de la grossesse, lorsque l'embryon au stade blastocyste se retrouve dans la cavité utérine maternelle.

a) Première semaine après la fécondation

Les cellules du blastocyste sont divisées au cinquième jour en une couche interne, l'embryoblaste à l'origine de l'embryon, et une couche externe, le trophoblaste qui constituera la partie fœtale du placenta.

Au sixième jour, le trophoblaste adhère à l'épithélium de l'endomètre maternel, marquant ainsi le début de la **nidation**. Puis, au septième jour, il se différencie en une couche interne, nommée cytotrophoblaste, et en une couche externe, le syncytiotrophoblaste dont les propriétés protéolytiques permettent au trophoblaste de progresser en profondeur dans la muqueuse utérine pour finir par s'y implanter complètement (12). La phase de nidation entraîne parallèlement une transformation de l'endomètre maternel via une **réaction de décidualisation** qui le transforme en trois caduques distinctes, la basilaire située entre l'embryon et le myomètre et qui représente le siège du décollement placentaire au moment de l'accouchement, la réfléchie entourant l'œuf, et la pariétale sur le reste de la cavité utérine. Ce processus permet notamment à l'embryon de ne pas être rejeté par les tissus maternels en modulant la réponse immunologique (13).

b) Seconde semaine après la fécondation

Des lacunes se creusent dans le syncytiotrophoblaste et se remplissent progressivement de sang maternel par lyse des capillaires endométriaux au

neuvième jour après la fécondation ; ce sang se retrouve temporairement en dehors de tout réseau vasculaire. Ces lacunes finiront par confluer pour former, à la fin du premier mois, les **chambres intervillieuses** tapissées de syncytiotrophoblaste empêchant ainsi tout mélange entre le sang maternel et le sang fœtal ; on parle de **barrière placentaire hémochoriale** (12).

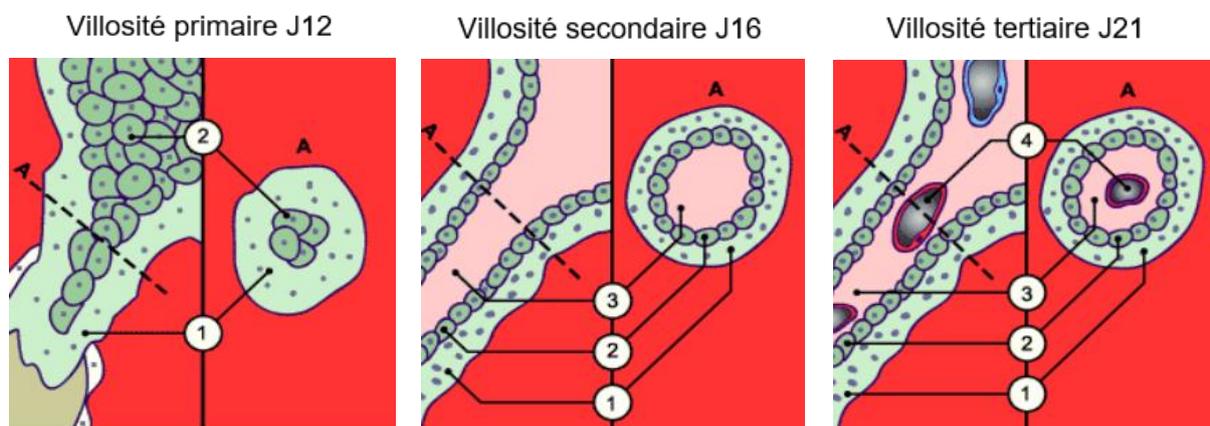
Au douzième jour, les cellules du cytotrophoblaste prolifèrent et s'insinuent en colonne à travers le syncytiotrophoblaste pour former les **villosités primaires** (14).

c) Troisième semaine après la fécondation

Dès le seizième jour, le mésenchyme extra-embryonnaire pénètre à l'intérieur des villosités primaires transformant celles-ci en **villosités secondaires**.

À la fin de la troisième semaine, un réseau de capillaires sanguins connectés aux vaisseaux ombilicaux-allantoïdiens du cordon ombilical se développe dans le mésenchyme pour donner les **villosités tertiaires**. Certaines d'entre elles restent libres, en baignant dans les chambres intervillieuses remplies de sang maternel, alors que d'autres, dites crampons, se fixent à l'endomètre. Les cellules du cytotrophoblaste des extrémités des villosités crampons continuent leur prolifération en colonne dans le syncytiotrophoblaste jusqu'à le traverser et tapisser toute la caduque basilaire pour former la **coque cytotrophoblastique**. Celle-ci attache solidement le chorion dans l'endomètre et finit par coloniser tout le contour de l'œuf.

Le placenta « primitif » est donc établi et opérationnel à la fin de la troisième semaine, simultanément au démarrage de la circulation fœtale marquée par les premiers battements cardiaques (14).



1.Syncytiotrophoblaste 2.Cytotrophoblaste 3.Mésenchyme extra-embryonnaire 4.Capillaires fœtaux

Figure e : Mise en place des villosités choriales (14)

d) De la quatrième semaine au quatrième mois après la fécondation

À partir de la quatrième semaine, les villosités tertiaires continuent à se multiplier et se ramifient peu à peu, selon les mêmes étapes que les semaines précédentes, pour augmenter la surface d'échange fœto-maternel.

À la fin du deuxième mois après la fécondation, les villosités chorales en regard de la cavité utérine dégénèrent pour constituer le **chorion lisse** avasculaire alors qu'elles s'allongent sur le versant caduque basilaire pour former le **chorion chevelu à l'origine du placenta définitif**. Ainsi, ce dernier est constitué du tissu maternel de la caduque basilaire et de tissu fœtal du chorion chevelu (14).

Au cours du quatrième mois, le cytotrophoblaste disparaît peu à peu de la paroi des villosités tertiaires réduisant ainsi la distance entre les chambres intervillieuses et les vaisseaux fœtaux ce qui facilite les échanges. La face maternelle du placenta se subdivise en cloisons incomplètes, les **septa intercotylédonnaires**, formées par multiplication du reliquat de cytotrophoblaste et par des cellules de la caduque ; ces septa isolent partiellement les chambres intervillieuses. Ces dernières contiennent une à trois villosités chorales et, délimitées par les septa, forment une unité fonctionnelle vasculaire et anatomique appelées **cotylédons** ; ces structures sont au nombre de quinze à vingt-cinq et permettent la libre circulation du sang maternel puisqu'elles ne sont pas totalement obstruées (13) (14).

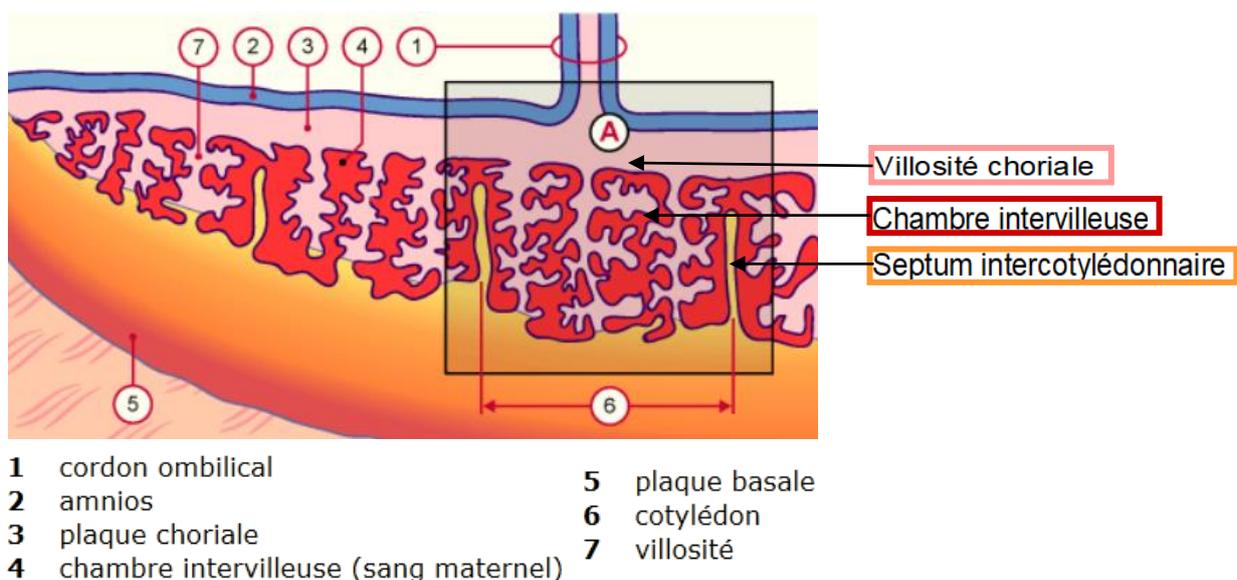


Figure f : Structure du cotylédon placentaire en section sagittale (14)

2. Structure et anatomie définitives

a) Structure

Au final, la **partie fœtale** du placenta comprend la plaque chorale, située contre la cavité amniotique et tapissée par l'amnios, du mésenchyme extra-embryonnaire, du cytotrophoblaste et du syncytiotrophoblaste, ainsi que les villosités chorales composées d'artérioles et de veinules, les chambres intervillueuses et la coque cytotrophoblastique. À noter que **c'est au centre de la plaque chorale que s'insère le cordon ombilical** dont les deux artères et la veine reliées aux capillaires des villosités permettent la circulation fœtale, les premières en drainant le sang vers le placenta et la seconde en assurant le retour veineux vers le fœtus.

La **plaque basale** est quant à elle fixée à la paroi utérine. Elle est composée de tissus embryonnaires résiduels de cytotrophoblaste et de syncytiotrophoblaste et d'une partie de la caduque basilaire avec les septa intercotyliédonnaires qui se forment suite au plissement de la plaque basale.

La **partie maternelle** du placenta intègre la caduque basilaire avec les glandes utérines et les vaisseaux, les artères spiralées alimentant les chambres intervillueuses et les veines permettant au sang de repartir dans la circulation maternelle (12) (15).

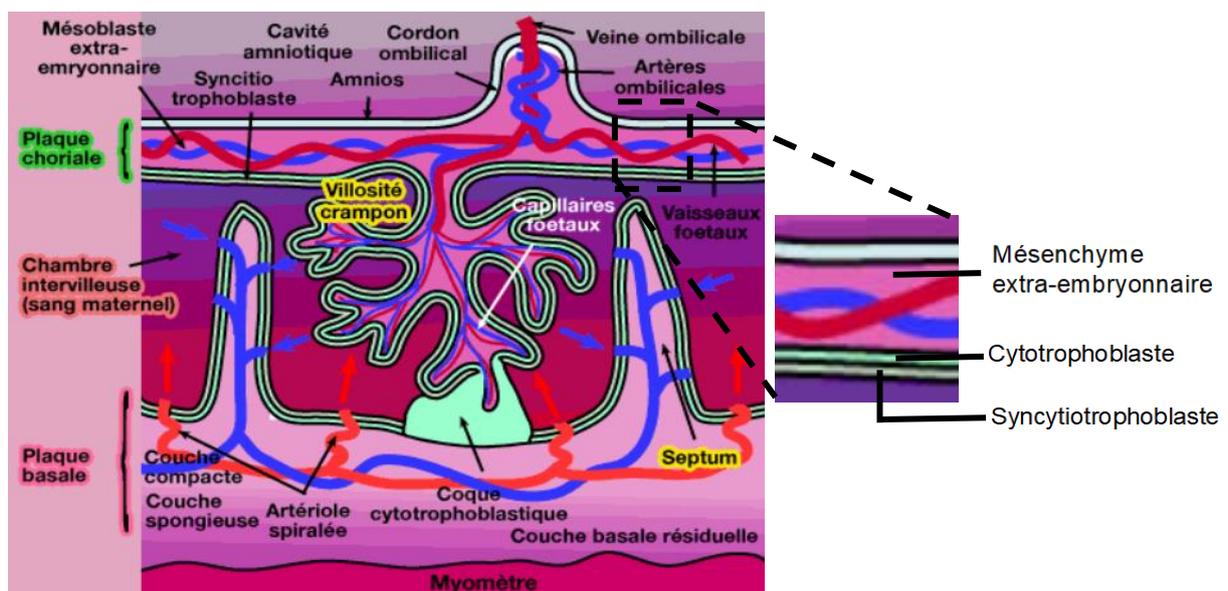


Figure g : Organisation générale du placenta mature (15)

b) Anatomie

Le placenta acquiert donc sa **structure finale à la fin du quatrième mois** et, par la suite, son diamètre ne cesse d'augmenter jusqu'à l'accouchement par développement croissant des villosités choriales ; il reste fonctionnel jusqu'au neuvième mois de grossesse. A terme, il forme un organe discoïde de 18 à 20 cm de diamètre et de 3 cm d'épaisseur, pesant environ 500 grammes, et présentant deux faces, le côté fœtal et le côté maternel (13).

3. Physiologie

Le placenta gère à lui seul des **fonctions essentielles** pendant la grossesse qui seront, après la naissance, assurées par les organes spécifiques du nouveau-né que sont le poumon, le foie, l'intestin, le rein, le système immunitaire, l'ovaire et la peau.

a) Rôle d'échange

La **fonction de filtre** est rendue possible grâce à la perméabilité sélective du placenta permettant le passage des gaz du sang, des éléments nutritifs et des déchets. Cette fonction de filtre va varier en fonction du stade de développement du fœtus : dans un premier temps en augmentant tout au long de la grossesse, parallèlement à l'amincissement des parois des villosités choriales qui perdent progressivement la couche de cytotrophoblaste, puis en diminuant à l'approche de l'accouchement à cause de l'accumulation de dépôts de fibrinoïde constitués de fibrine, de déchets cellulaires et de sécrétions placentaires au sein des structures placentaires (13). A terme, la surface d'échange représente 12 m². La perméabilité dépend également des caractéristiques des substances elles-mêmes (14).

➤ Mécanismes de transport à travers le placenta

Les échanges placentaires peuvent se faire selon **trois grands mécanismes de transport membranaire**, à l'interface des villosités choriales et des chambres intervillieuses (14). Il s'agit de types de transports membranaires « classiques ».

Mécanismes de transport membranaire	Caractéristiques
Transports passifs (sans consommation d'énergie)	Par diffusion simple , une molécule non polaire et liposoluble passe de la zone la plus concentrée à la moins concentrée jusqu'à atteindre l'état d'équilibre. Par osmose , un solvant se diffuse à travers une membrane semi-perméable de par la présence de pores séparant deux milieux liquides. Par transport facilité , une molécule passe la membrane à l'aide d'une molécule porteuse.
Transport actif (avec consommation d'énergie)	Un ion est transféré à travers la membrane contre un gradient de concentration par hydrolyse d'adénosine triphosphate (ATP) grâce à des pompes ATPases couplées à des flux ioniques.
Transport vésiculaire (par endocytose)	Une macromolécule est captée et absorbée par les microvillosités. L'endocytose est directe si la molécule est dégradée et indirecte si elle utilise des récepteurs, sans dégradation.

Tableau 2 : Les mécanismes de transport à travers le placenta (14)

➤ Transfert des substances naturelles

La fonction d'échange des gaz du sang correspond au **rôle respiratoire** du placenta et permet l'apport en oxygène du sang maternel vers le sang fœtal et l'évacuation du dioxyde de carbone via le circuit inverse. Il s'agit d'une diffusion simple favorisée par la plus grande affinité pour l'oxygène de l'hémoglobine fœtale (14).

Le placenta joue également un **rôle nutritif**. L'eau traverse par diffusion passive permettant le renouvellement du liquide amniotique et entraînant avec elle la plupart des électrolytes, sauf le fer et le calcium qui ne passent que dans le sens mère-enfant par transport actif. Le glucose, qui représente la source principale d'énergie du fœtus, rejoint le sang fœtal par transport facilité. Les protéines, trop volumineuses pour passer la barrière, sont dégradées en acides aminés par l'épithélium des villosités chorales, traversent le placenta via un mécanisme actif puis, les protéines sont resynthétisées dans leur forme fœtale. Une exception existe avec

l'immunoglobuline G maternelle qui a la capacité de rejoindre le sang du fœtus par endocytose, principalement en fin de grossesse, et qui sera à l'origine d'une immunité passive transitoire chez l'enfant à naître puis le nouveau-né (13). Selon le même principe de dégradation placentaire, les lipides et triglycérides sont digérés en acide gras aptes à emprunter les mécanismes de diffusion passive ou de transport facilité pour générer de nouvelles molécules lipidiques fœtales. Le cholestérol et ses dérivés stéroïdiens passent par endocytose pour constituer les membranes et hormones stéroïdes du fœtus. À partir de mécanismes de transport encore méconnus, les vitamines hydrosolubles rejoignent facilement le sang fœtal à la différence des vitamines liposolubles, notamment la vitamine K indispensable pour les processus de coagulation du sang ; pour éviter tout risque hémorragique, le nouveau-né est systématiquement supplémenté à la naissance.

Enfin, le placenta constitue un **organe excréteur** éliminant les déchets du métabolisme fœtal, l'urée, l'acide urique et la créatinine, rejetés par diffusion passive dans le sang maternel pour être éliminés. La bilirubine, qui provient de la dégradation de l'hémoglobine fœtale, est transportée par endocytose à travers le placenta (14).

b) Rôle endocrine

Le placenta est assimilable à une **glande endocrine**, capable de synthétiser différentes hormones au niveau des villosités via le syncytiotrophoblaste.

➤ Synthèse hormonale peptidique

Il sécrète **trois hormones polypeptidiques spécifiques de la grossesse** et indispensables dont l'hormone chorionique gonadotrope qui constitue le premier marqueur diagnostique de l'état gestatif (13) (16).

Hormones	Chronologie de la sécrétion	Rôles
Hormone Chorionique Gonadotrope (HCG)	Synthèse à partir du septième jour après la fécondation (taux détectable dans le sang maternel dès le dixième jour). Taux maximal à la dixième	« Hormone de la grossesse ». Maintient l' activité du corps jaune sécréteur de progestérone pendant les six premières semaines.

Hormones	Chronologie de la sécrétion	Rôles
	semaine puis chute jusqu'au troisième mois. Taux ensuite constant jusqu'à l'accouchement.	Favorise l' implantation chorionique et l' angiogenèse . Soutient la différenciation sexuelle chez le fœtus masculin.
Hormone Chorionique Somatotrope	Synthèse à partir de la cinquième semaine après la fécondation. Taux croissant jusqu'à l'accouchement.	Favorise la croissance fœtale . Prépare la glande mammaire à la lactation . Adapte le métabolisme maternel pour favoriser la nutrition fœtale .
Hormone de Croissance Placentaire	Synthèse à partir de la huitième semaine après la fécondation.	Favorise la croissance fœtale en remplaçant progressivement l'hormone de croissance maternelle. Maintient les apports énergétiques du fœtus.

Tableau 3 : Les trois hormones polypeptidiques placentaires (13) (16)

➤ Synthèse hormonale stéroïde

Le placenta sécrète, à partir de la sixième semaine après la fécondation, des hormones stéroïdes à partir du cholestérol maternel, à savoir des **œstrogènes** et de la **progestérone**, dont les taux vont rapidement dépasser ceux produits par le corps jaune ; ce dernier est totalement suppléé par le placenta à la fin du premier trimestre de grossesse. En plus de ses actions « classiques », la progestérone inhibe les contractions du myomètre et induit une hypertonie au niveau du col pour maintenir la grossesse, sa chute précédant l'accouchement. Les œstrogènes favorisent le développement de l'unité fœto-placentaire et la prolifération de l'endomètre. Les deux hormones combinées empêchent également le démarrage de la lactation pendant la grossesse (13).

c) Rôle immunitaire

Le placenta est à l'interface de deux systèmes immunitaires. Le fœtus peut être considéré comme une **greffe semi-allogénique** que l'organisme maternel doit accepter pendant neuf mois puisque la moitié du patrimoine génétique de l'enfant à naître est différent du sien.

Pour cela, des **modifications transitoires du système immunitaire maternel** sont nécessaires pour développer cette tolérance et consistent en une baisse d'activité des cellules natural killer (macrophages tueurs) et en une diminution du système immunitaire cellulaire médié par les lymphocytes T cytotoxiques. Ces **changements sont induits par les forts taux de progestérone** synthétisée par le corps jaune relayé par le placenta à partir de la sixième semaine après la fécondation et jouant un rôle immunosuppresseur tout-au-long de la grossesse. À noter que l'immunité humorale maternelle médiée par les lymphocytes B n'est pas impactée (14).

Au niveau de l'interface placentaire, le syncytiotrophoblaste des villosités chorales n'exprime pas d'antigènes d'histocompatibilité et le cytotrophoblaste présente des antigènes d'histocompatibilité communs entre individus de la même espèce. Ceux-ci exerceraient également des fonctions antivirales et immunosuppressives. Ces caractéristiques rendent le **placenta inapte à fournir le signal induisant une réaction de défense immunitaire chez la mère** (13).

d) Rôle protecteur

Le terme de « barrière » fœto-placentaire est consacré par l'usage mais son rôle est en pratique relativement peu important sur le plan de la limitation du passage mère-enfant. Ainsi, le placenta est une **barrière seulement partielle** car franchissable par de nombreux micro-organismes et xénobiotiques, y compris des pathogènes et des toxiques.

➤ Passage des micro-organismes

Concernant les micro-organismes, le placenta est **efficace contre la plupart des bactéries**, comme le bacille de Koch (responsable de la tuberculose), même si les streptocoques, pneumocoques et colibacilles peuvent se retrouver au niveau fœtal,

et contre les parasites, exceptés le tréponème pâle (responsable de la syphilis) et le vecteur de la toxoplasmose.

Les virus, souvent de taille inférieure, traversent beaucoup plus aisément la barrière placentaire et peuvent induire des avortements spontanés ou des malformations congénitales ; c'est par exemple le cas des virus de la rubéole et de la varicelle, du cytomégalovirus (responsable de la mononucléose) et de l'herpès simplex. Le virus de l'immunodéficience humaine HIV n'entraîne pas ces dangers mais peut être responsable d'une contamination de l'enfant en traversant le placenta ou par transmission lors de l'accouchement ou de l'allaitement (17).

➤ Passage des xénobiotiques

Le placenta permet le **passage de substances étrangères incluant des toxiques** tels que le tabac, l'alcool, le cannabis, la cocaïne et les opiacés, pouvant provoquer, en fonction de l'exposition et du stade de la grossesse, des morts fœtales, des malformations congénitales, des retards du développement physique et mental, des accouchements prématurés et des syndromes de dépendance à la naissance (17).

Par ailleurs, le placenta protège le fœtus de certains métaux, comme le manganèse et le bismuth, mais ne bloque pas la diffusion de métaux lourds tels que le plomb et le mercure ou d'halogènes comme l'iode et le brome (16).

Le risque de passage placentaire de tous ces agents varie en fonction du stade de la grossesse ; ainsi, il est plus important en avançant dans le temps puisque les échanges mère-enfant sont favorisés par une multiplication des villosités choriales et un amincissement de leurs parois.

Si le placenta fut longtemps considéré comme une barrière protectrice efficace, des drames historiques, parmi lesquels on peut citer celui causé par le thalidomide à la fin des années 50, ont montré que ce n'était pas le cas. A ce sujet, les historiens considèrent le drame lié à la prise de thalidomide comme la plus grande catastrophe que la médecine et l'industrie pharmaceutique aient eu à subir. Ainsi, il est aujourd'hui bien établi que le placenta ne peut assurer qu'une **protection imparfaite du fœtus**.

De plus, des **lésions pathologiques** peuvent entraîner le passage d'agents qui ne traversent pas ou peu la barrière fœto-placentaire lorsque celle-ci est saine.

4. Passage placentaire des médicaments

La plupart des médicaments absorbés par la mère passent la barrière placentaire avec plus ou moins de facilité. Les mécanismes de transport pouvant être impliqués sont les mêmes que ceux des échanges fœto-maternels classiques mais la **diffusion passive** est largement majoritaire. Cette diffusion est tributaire des propriétés physico-chimiques de la molécule et des paramètres propres au placenta, à mettre en relation avec les modifications pharmacocinétiques spécifiques de la femme enceinte déjà décrites.

Après le passage placentaire, la distribution et le devenir du médicament dans les tissus fœtaux sont influencés par les particularités de la pharmacocinétique fœtale.

a) Influence des caractéristiques du médicament

La diffusion passive implique des molécules ayant un **faible poids moléculaire**, une **bonne lipophilie**, un **faible degré d'ionisation** et une **faible liaison aux protéines plasmatiques**.

Ainsi, les molécules dont le poids est inférieur à 600 daltons traversent très facilement la membrane placentaire (indépendamment du pH, du pKa et du taux d'ionisation). Lorsque le poids moléculaire est compris entre 600 et 1 000 daltons, la liposolubilité devient le facteur déterminant. Les grosses molécules avec un poids supérieur à 1 000 daltons ne traversent pas la barrière, indépendamment de leur caractère lipophile/hydrophile ; c'est le cas de l'héparine et de l'insuline (18).

De plus, il existe un **gradient de pH entre les compartiments maternel et fœtal**. Les médicaments bases faibles se retrouvent essentiellement sous forme non ionisée côté maternel et ont par conséquent un transfert favorisé vers le fœtus puisque la forme ionisée, polaire, ne traverse pas les membranes. Ils vont ensuite s'accumuler sous leur forme ionisée au niveau du sang fœtal qui est plus acide.

Enfin, les médicaments acides faibles se fixent à l'albumine et les bases faibles à l'alpha1-glycoprotéine acide or, en avançant dans la grossesse, la concentration de ces protéines baisse au niveau du sang maternel. La fraction libre des médicaments, non liée aux protéines plasmatiques, va donc augmenter et mieux diffuser vers le fœtus (18) (19).

b) Influence des caractéristiques du placenta

Comme pour les transferts fœto-maternels classiques, **l'augmentation de la surface d'échange et la diminution de l'épaisseur de la membrane basale au cours de la grossesse favorise le passage transplacentaire des médicaments** qui devient donc maximal en approchant du terme.

Le flux sanguin dans la composante utérine du placenta augmente aussi progressivement ce qui favorise la diffusion passive, principalement pour les molécules ayant déjà un passage rapide de par leurs caractéristiques physico-chimiques non ionisées, très lipophiles, avec un bas poids moléculaire (19).

À noter que l'influence du métabolisme placentaire, même si ce dernier augmente progressivement au cours de la grossesse, reste limitée car les biotransformations de médicaments réalisées par le placenta sont faibles à l'état basal.

Certaines substances peuvent être toxiques sans passer la barrière placentaire. Par exemple, l'insuline modifie la glycémie maternelle et peut donc avoir des risques fœtaux de manière indirecte en cas de déséquilibre (18).

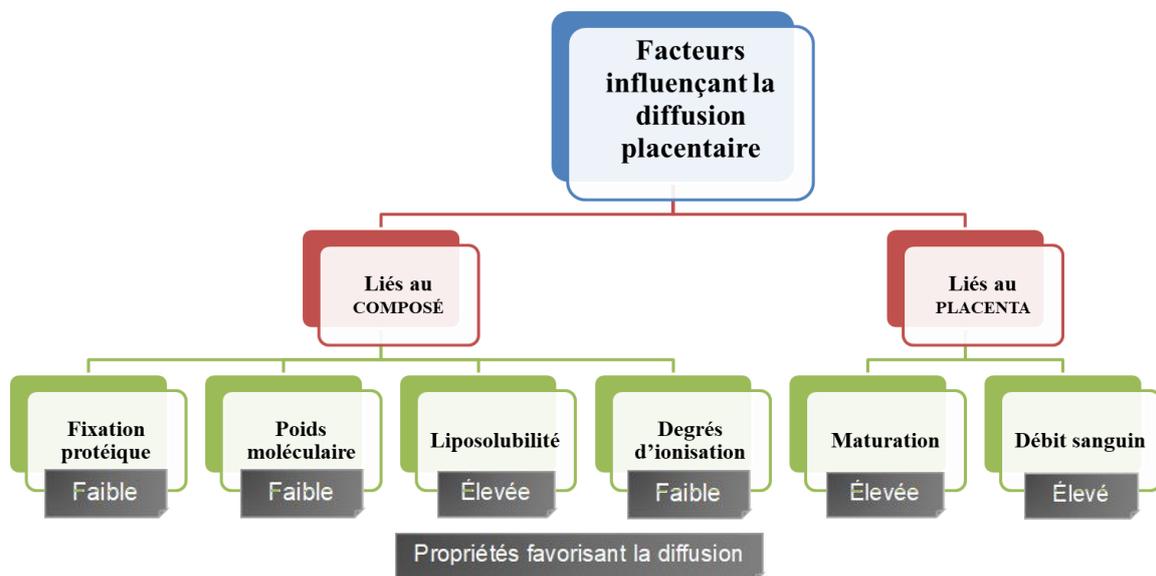


Figure h : Facteurs influençant la diffusion passive des médicaments vers le fœtus (18) (19)

Enfin, la barrière placentaire joue, de façon générale, un **rôle de ralentisseur dans le transfert des médicaments** vers le fœtus et lors du retour vers la mère ; ainsi, il faut en moyenne une heure pour que, chez le fœtus, le taux d'un médicament atteigne 10% du taux maternel (18) (19).

c) *Pharmacocinétique fœtale*

Après le passage placentaire, le devenir du médicament dans le compartiment fœtal dépend de ses spécificités pharmacocinétiques et des structures embryo-fœtales.

La vascularisation céphalique est très importante et le fœtus ne possède pas de barrière hémato-encéphalique ; le foie présente un shunt partiel, par le canal d'Arantius, et la circulation pulmonaire est court-circuitée en totalité. **Cette circulation privilégie donc la distribution au niveau du système nerveux central qui est très rapidement exposé et mal protégé contre les agressions.** Celui-ci est par exemple très vulnérable aux substances psychoactives comme l'éthanol ou les drogues utilisées par les toxicomanes. Les capacités métaboliques du foie sont très limitées par rapport à celles d'un adulte et il n'y a pas d'élimination par sécrétion urinaire puisque le liquide amniotique, dans lequel est sécrétée l'urine, est dégluti par le fœtus donc réabsorbé ; ainsi, le fœtus peut accumuler certains métabolites. L'excrétion s'effectue au niveau du placenta via un retour de la substance dans la circulation maternelle en vue d'être épurée par le foie et le rein de la mère (18).

La croissance et le développement du fœtus contribuent à modifier la pharmacocinétique et la sensibilité des tissus aux médicaments, notamment avec une diminution de la proportion hydrique fœtale et avec une augmentation de la concentration en protéines plasmatiques en avançant dans la grossesse.

Chapitre C. Risques médicamenteux *in utero*

Au cours d'une grossesse, des traitements peuvent être nécessaires au bon équilibre de la femme enceinte, lorsqu'une pathologie existe avant la gestation ou apparaît pendant la grossesse, par exemple le diabète gravidique, mais certains médicaments sont susceptibles de provoquer des effets néfastes chez l'embryon et le fœtus.

1. Pouvoir tératogène des médicaments

La tératologie est la science de l'embryologie décrivant les anomalies du développement prénatal sur le plan structurel, fonctionnel et biochimique ainsi que leurs causes.

C'est le drame du thalidomide, médicament anti-nauséux utilisé entre les années 50 et 60 et qui fut à l'origine de malformations graves chez des milliers d'enfants, qui a vraiment sensibilisé l'opinion publique, à l'échelle mondiale, quant à l'importance de cette discipline et qui a mis en évidence la protection très relative de la « barrière » placentaire.

a) Définitions de la tératologie

Un **agent tératogène** est un facteur extrinsèque capable de modifier le développement embryonnaire ou fœtal normal et, par conséquent, de provoquer des anomalies congénitales ; on parle de malformations secondaires. Il est à noter que des anomalies chromosomiques et génétiques intrinsèques, sans intervention d'un facteur exogène, peuvent également être sources de tératogénèse ; dans ce cas, la malformation est d'origine héréditaire et qualifiée de vraie ou primaire. Mais, l'anomalie congénitale peut aussi avoir un caractère multifactoriel et donc être attribuée à une combinaison complexe de causes intrinsèques et extrinsèques.

Une **anomalie congénitale** est une malformation métabolique, morphologique ou fonctionnelle présente à la naissance, irréversible, externe ou interne, à l'origine d'une incapacité physique et/ou mentale voire d'une évolution létale ; elle peut être majeure, en compromettant la survie ou la santé de l'enfant, ou mineure s'il s'agit d'une variation anatomique de la normale, par exemple une disgrâce esthétique, et, dans ce cas, elle est souvent réparable. Ces anomalies sont extrêmement hétérogènes et peuvent affecter tous les organes et viscères. Elles peuvent se retrouver associées et on parle alors de polymalformations (20).

On considère que **le risque malformatif global s'élève à une fréquence de 2 à 3% dans la population générale dont moins de 5% seraient dus à une exposition médicamenteuse ou à d'autres toxiques chimiques**. Dans plus de la moitié des situations, les causes exactes de tératogénèse resteront non identifiées (21).

b) Classification des malformations secondaires

Les médicaments tératogènes constituent des agents exogènes qui perturbent les processus normaux de développement et sont donc à l'origine de malformations secondaires dont on distingue **trois grands types**.

➤ Déformation

Elle correspond à une **perturbation de la forme, de l'aspect ou du positionnement d'une structure** causée par des pressions mécaniques générées par des facteurs fœtaux ou extérieurs ; la malformation intervient pendant ou après un développement normal (22). Les médicaments ne sont pas concernés.

➤ Disruption

Ce mécanisme engendre une anomalie morphologique suite à un **arrêt dans le processus de développement normal d'une structure ou à une destruction d'une structure saine** (22).

On parle d'agénésie lorsque l'organe est absent et d'aplasie ou d'hypoplasie si la structure est présente mais sous-développée. L'atrésie correspond à une absence ou à un rétrécissement de la lumière d'un organe creux et l'atrophie constitue une diminution d'une masse cellulaire secondaire à une dégénérescence (23).

➤ Dysplasie

Elle constitue une **désorganisation cellulaire** à l'origine d'un **agencement anormal des tissus** et peut présenter un caractère évolutif encore après la naissance (22).

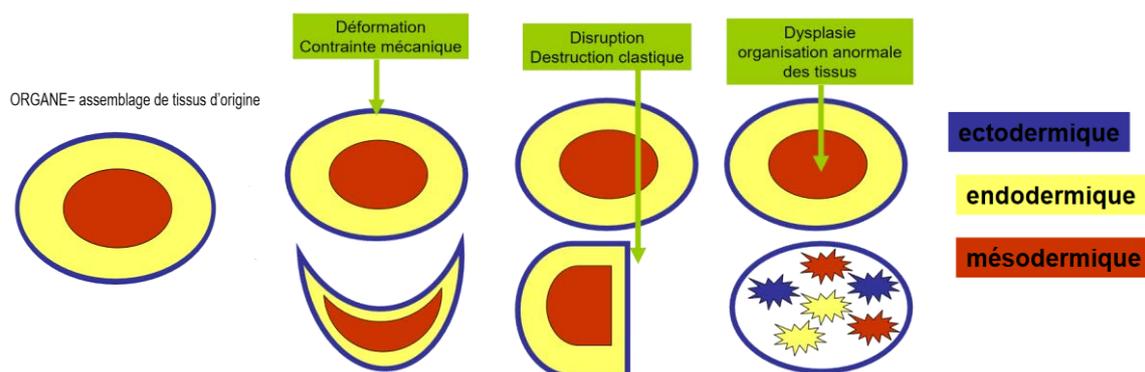


Figure i : Catégories de malformations secondaires (22)

c) Mécanismes d'action des médicaments tératogènes

Les tératogènes agissent selon des mécanismes spécifiques sur le développement cellulaire ou tissulaire ce qui va initier les séquences à l'origine d'une évolution

anormale. Le niveau de connaissance de ces processus reste encore à approfondir mais l'on sait que certains médicaments utilisent plusieurs de ces voies.

➤ Action sur l'acide désoxyribonucléique (ADN)

Certains agents interagissent directement avec l'ADN ; il s'agit de **tératogènes génotoxiques** tels que les anti-cancéreux **alkylants** aux propriétés antimitotiques.

➤ Action sur les voies de signalisation cellulaire

Certains toxiques vont modifier une voie de signalisation, comme l'**isotretinoïne** qui se lie aux récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque régulateurs de l'expression de gènes impliqués dans le développement. Il en découle des **modifications de la migration et de la différenciation cellulaires** avec une inhibition de la migration des cellules de la crête neurale et une augmentation de leur mort ; les malformations du système nerveux central induites par les rétinoïdes sont majeures, de type hydrocéphalie (dilatation des cavités ventriculaires cérébrales) ou microcéphalie (24).

➤ Action directe sur les cellules

De nombreux tératogènes connus sont à l'origine de dommages cellulaires par action directe, souvent en générant un **stress oxydatif** qui va altérer des constituants cellulaires et dénaturer les protéines et les lipides membranaires. Il s'agirait de l'un des mécanismes d'action du **thalidomide**, à l'origine de la formation de radicaux libres qui perturberaient des facteurs impliqués dans la différenciation des membres et qui engendreraient une exacerbation de l'apoptose cellulaire au niveau de ces structures. Les phocomélies et les amélies, respectivement le sous-développement et l'absence de membres, sont les malformations majoritairement retrouvées chez les enfants exposés *in utero* au thalidomide.

Les **rétinoïdes** utiliseraient également ce mécanisme de stress oxydatif conduisant à des anomalies des membres (24).

➤ Action sur l'épigénome

Enfin, on sait également que certains médicaments ont la capacité d'altérer l'épigénome qui constitue les différentes configurations de la chromatine permettant de moduler l'expression des gènes. Par exemple, **des substances chimiques vont perturber la modification post-traductionnelle des histones**, notamment les acétylations des résidus terminaux de lysine (24).

Ainsi, **l'acide valproïque est connu pour interférer sur ces réactions en inhibant de manière directe les enzymes histones désacétylases (HDAC)** donc en augmentant l'acétylation des résidus terminaux de lysine (25) (26).

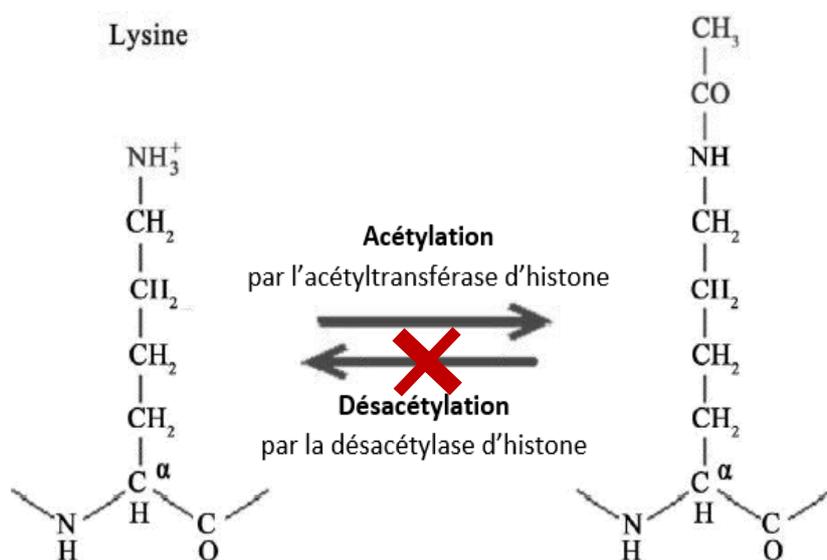


Figure j : Activité des inhibiteurs des histones désacétylases (25) (26)

2. Périodes de sensibilité aux risques

Les conséquences qui résultent de l'effet des médicaments sur l'enfant exposé *in utero* sont d'expression et de gravité variables suivant la période de la grossesse, c'est pourquoi il faut les mettre en parallèle des étapes du développement prénatal pour bien les comprendre.

Il n'existe aucun médicament capable d'induire des anomalies avec une fréquence de 100% ; **l'exposition la plus toxique chez l'humain répertoriée à ce jour est l'isotretinoïne avec environ 25% de taux malformatif** sur le total des grossesses exposées (21).

a) Période pré-implantatoire

Durant cette courte phase avant la nidation, celle-ci ayant lieu au septième jour après la fécondation, **les échanges entre la mère et l'œuf sont très faibles** puisque le placenta n'est pas encore en place ce qui limite les risques d'exposition.

Cette période est associée à la **loi du « tout ou rien »** ; un médicament tératogène soit provoquerait la mort de l'embryon, soit n'aurait aucune conséquence. Cependant, **ce principe n'a pu être démontré que chez l'animal** et uniquement pour des expositions à des radiations ionisantes pendant les cinq premiers jours de gestation (21) (27). Dans tous les cas, il convient toujours de prendre en compte la **demi-vie d'élimination** puisqu'on estime qu'il faut cinq demi-vies pour supprimer de l'organisme 96% d'un médicament ayant une pharmacocinétique linéaire. Ainsi, les principes actifs avec une longue demi-vie, administrés à ce stade, peuvent faire courir un risque d'exposition pendant la phase embryonnaire, bien plus sensible (27).

b) Période embryonnaire

La phase embryonnaire, siège de l'organogenèse et qui s'étend jusqu'à la huitième semaine après la fécondation, est qualifiée de « **période critique** » après la nidation. En effet, c'est une phase cruciale au cours de laquelle tous les organes se mettent en place, de ce fait, la sensibilité aux médicaments tératogènes et autres toxiques y est maximale (exemple du thalidomide). L'embryon est exposé à un risque de **malformations majeures**, qui vont préférentiellement affecter tel ou tel organe (parfois plusieurs) en fonction du calendrier de développement, voire conduire à la **mort in utero** (21).

c) Période fœtale

Cette dernière période, qui va jusqu'au terme de la grossesse, expose à des effets fœtotoxiques c'est-à-dire des **perturbations de structures déjà formées pendant l'organogenèse**. Ainsi, ce ne sont presque plus des malformations congénitales majeures qui sont observées, mais plutôt des **troubles morphologiques mineurs** ainsi que des **altérations fonctionnelles** à type d'atteinte de croissance ou de maturation histologique et physiologique des organes (27). Leur expression peut être

foetale, néonatale ou à distance, par exemple en cas de cancérogenèse ou de troubles du développement cognitif et neurocomportemental. Durant cette phase, **le système nerveux, les organes reproducteurs et les organes des sens restent particulièrement sensibles** aux atteintes toxiques (21).

Il faut également noter qu'une **exposition néonatale** peut avoir lieu pour un médicament administré chez la mère à proximité étroite du terme. En effet, les systèmes excrétoires du nouveau-né sont encore immatures et celui-ci peut ainsi se retrouver imprégné par surdosage, pendant plusieurs jours après la naissance, à cause d'un médicament pris par la mère avant ou pendant l'accouchement, ou l'enfant peut présenter des symptômes de sevrage à la molécule (21) (27).

d) Chronologie des risques médicamenteux

Même si tous les organes et tissus sont susceptibles d'être affectés par un médicament tératogène, **les systèmes nerveux central et cardiaque, les membres, la face et les organes génitaux sont les plus sensibles** au cours de la grossesse (20). Le risque encouru n'est pas le même suivant la période d'exposition.

Malformations congénitales majeures						Malformations mineures et déficits fonctionnels			
Période embryonnaire (semaines)						Période foetale (semaines)			
3	4	5	6	7	8	9	16	32	38
Malformations du tube neural > 8 semaines retard mental								Malform. du SNC	
Malformations cardiaques			Malform. cardiaques						
Malform. membres		Membres supérieurs							
Malform. membres		Membres inférieurs							
		Bec de lièvre		Lèvre supérieure					
Malformations auriculaires (implantation basse, surdité)						Oreilles			
Microphthalmie, glaucome, cataracte						Yeux			
						Dents: émail, décoloration		Dents	
						Gueule de loup		Palatine	
						Malformations génitales		Organes génitaux externes	

Période très sensible
Période moyennement sensible

Figure k : Calendrier des malformations in utero pour les principaux systèmes (20)

Les périodes très sensibles sont caractérisées par la survenue d'anomalies morphologiques majeures alors que les périodes moyennement sensibles peuvent être rythmées par des troubles physiologiques et des anomalies morphologiques mineures. Pendant les premiers jours de la grossesse, on s'accorde pour dire que les risques de conséquences sur l'embryon sont limités et que la survenue de dommages, à ce stade, ne permet pas sa survie (21).

3. Conduites à tenir pendant la grossesse

Les troubles du développement prénatal induits par les médicaments engendrent des malformations congénitales et des anomalies fonctionnelles chez le fœtus ; ils constituent une cause de mortalité périnatale et de morbidité postnatale ainsi qu'une source majeure de handicap. L'équilibre entre le traitement de la mère et la sécurité de l'enfant doit faire l'objet d'une **analyse au cas par cas** ; il ne faut pas perdre de vue que le choix d'interrompre un traitement ou de ne pas traiter une femme enceinte peut conduire à des effets délétères pour celle-ci mais aussi pour son enfant à naître.

a) Méthodes d'évaluation des risques

L'évaluation des risques tératogènes d'un médicament se base sur l'**analyse combinée des données observées** : au cours des **études précliniques** menées chez l'animal en toxicologie de la reproduction, chez des **cas humains** survenus au cours de grossesses exposées, et à partir des connaissances sur les **propriétés de la molécule** (21).

➤ Évaluation animale

Les études animales sont généralement réalisées sur un minimum de deux espèces distinctes et à différentes doses, parfois très fortes, pendant toute la gestation.

Leur extrapolation reste très délicate puisque l'absence d'effet nocif chez l'animal n'est pas toujours prédictive de la situation chez l'humain et inversement. Le thalidomide en est un exemple édifiant puisqu'il s'est révélé non toxique chez les rongeurs choisis à l'époque comme modèles, à savoir le rat et la souris, alors qu'il s'est avéré être tératogène pour la plupart des autres espèces testées par la suite, et bien sûr chez l'homme. De plus, les effets retardés comme la cancérogenèse ou la toxicité reportée sur plusieurs générations, cas du diethylstilbestrol (responsable de malformations et de cancers transgénérationnels du vagin et de l'utérus apparus assez précocement à l'âge adulte chez les filles de mères traitées), ainsi que les troubles cognitifs et neurocomportementaux sont difficilement observables dans ces études animales (29).

➤ Évaluation humaine

Chez l'homme, **les données sont rares voire nulles avant la commercialisation** des médicaments puisque l'exposition des femmes enceintes pendant les phases deux et trois des essais cliniques représente un vrai problème d'éthique et, mis à part quelques protocoles isolés, celles-ci sont exclues des études cliniques.

Après commercialisation, **les études de phase quatre permettent la surveillance continue sur une large population et en conditions réelles.**

La **pharmacovigilance**, qui est basée sur la notification de cas spontanés par les professionnels de santé (voire des patients eux-mêmes), permet d'identifier des cas isolés, parfois difficiles à interpréter lorsque le médicament est très utilisé et les effets indésirables peu fréquents. Cependant, cette surveillance peut représenter le premier signal d'alerte en cas de récurrences significatives (29).

En complément et pour investiguer un risque suspecté, des **études épidémiologiques** de cohortes et de cas-témoins peuvent être conduites. L'étude de cohorte permet d'évaluer de façon prospective si les femmes qui utilisent un médicament spécifique pendant leur grossesse ont plus souvent des enfants malformés que les femmes n'ayant pas pris ce même médicament. Les études cas-témoins ont pour objectif de rechercher de manière rétrospective si les mères d'un enfant avec une malformation spécifique ont pris plus souvent un médicament que les mères d'enfant ne présentant pas cette malformation (21) (29).

Au final, c'est la concordance et la cohérence des résultats provenant de toutes ces méthodes d'analyse, en tenant compte des propriétés chimiques, physiques et pharmacologiques de la molécule incriminée, qui renforcent le niveau de preuves.

Mais à ce jour, on conçoit que l'identification des médicaments tératogènes n'est encore que très partielle et il convient d'être prudent face au dilemme d'administrer ou non un principe actif chez une femme enceinte.

b) Niveaux de risques

Différents pays ont établi des **échelles des risques tératogènes pour classer les médicaments** en fonction des données disponibles et actualisées.

- Classification de la food and drug administration (FDA) (28) (30)

La FDA américaine a établi son échelle de risque en 1979. Cette échelle comprend **cinq catégories** de médicaments.

Catégories FDA
<p>Classe A</p> <p>Données sécurisantes</p> <p>Des études contrôlées chez l'humain n'ont pas démontré de risque chez le fœtus.</p>
<p>Classe B</p> <p>Aucune évidence de risque</p> <p>Les études chez l'animal n'ont pas démontré de risque pour le fœtus mais il n'y a pas d'études contrôlées chez l'humain</p> <p><u>Ou</u> les études chez l'animal ont démontré une certaine toxicité mais non confirmée par des études contrôlées chez l'humain.</p>
<p>Classe C</p> <p>Risque non exclu</p> <p>Les études chez l'animal ont démontré une tératogénèse mais il n'y a pas d'études contrôlées chez l'humain</p> <p><u>Ou</u> aucune étude n'existe ni chez l'animal ni chez l'humain.</p>
<p>Classe D</p> <p>Risque connu</p> <p>Il existe un risque connu chez l'humain mais, dans certaines situations, le bénéfice de l'administration peut l'emporter sur ce risque.</p>
<p>Classe X</p> <p>Contre-indication absolue</p> <p>Il existe un risque connu chez l'animal ou chez l'humain et ce risque surpasse le bénéfice éventuel.</p>

Tableau 4 : Classification FDA des catégories de risque (28) (30)

Cette échelle FDA présente des limites puisque, à l'exception de la classe A, rassurante de manière fiable mais qui concerne très peu de médicaments (l'acide folique par exemple), les autres catégories paraissent assez délicates à utiliser. La classe B se veut assez sécuritaire, alors qu'elle définit une grande partie des

nouveaux médicaments non tératogènes chez l'animal mais pour lesquels il n'y a aucun recul chez l'humain, à la différence de la classe C qui, pour sa part, défavorise les anciens médicaments pour lesquels l'exposition chez la femme enceinte est pourtant éprouvée par des années de mise sur le marché (28).

- Classification de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (31)

L'ANSM catégorise le risque médicamenteux *in utero* en **cinq niveaux** qui croisent les effets observés chez l'animal et le nombre de grossesses exposées au cours du premier trimestre sans augmentation du risque de malformation par rapport à celui observé dans la population générale.

Données humaines	Données animales	
	Absence d'effet malformatif	Non concluantes ou effet tératogène
Effet tératogène ou fœtotoxique démontré.	Contre-indiqué	Contre-indiqué
Effet tératogène ou fœtotoxique supposé ou suspecté.	Déconseillé	Déconseillé
Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation.	À éviter par prudence au cours de la grossesse	Déconseillé
Entre 300 et 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation.	Utilisation envisageable au cours de la grossesse	À éviter par prudence au cours de la grossesse
Plus de 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation.	Utilisation possible au cours de la grossesse	Utilisation possible au cours de la grossesse

Tableau 5 : Classification ANSM des catégories de risque (31)

➤ Classifications des résumés des caractéristiques des produits (RCP) (32)

Les RCP publiés dans le dictionnaire Vidal® et sur le site de l'ANSM ont été validés par l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Pour cette raison, ils font figure de **référence en matière de prescription** et leur non-respect engage la responsabilité du médecin. Les informations sur l'exposition chez la femme enceinte sont dans la rubrique 4.6 « Grossesse et allaitement » et regroupent les données de sécurité disponibles chez l'animal et l'humain et la conduite à tenir au cours de la grossesse.

Niveaux de conduite à tenir RCP	Niveaux de risque ANSM associés
<p>Ne doit jamais être utilisé au cours de la grossesse.</p> <p>Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.</p>	<p>Effet tératogène ou fœtotoxique démontré chez l'humain quelles que soient les données animales.</p> <p>Contre-indiqué</p>
<p>Ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, sauf si la situation clinique rend le traitement indispensable.</p> <p>Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace.</p>	<p>Effet tératogène ou fœtotoxique supposé ou suspecté chez l'humain quelles que soient les données animales.</p> <p>Déconseillé</p>
<p>Déconseillé au cours de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.</p>	<p>Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation chez l'humain <u>et</u> données animales non concluantes ou effet tératogène.</p> <p>Déconseillé</p>
<p>À éviter au cours de la grossesse par mesure de précaution.</p>	<p>Aucune ou moins de 300 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation chez l'humain <u>et</u> absence d'effet malformatif chez l'animal</p> <p><u>Ou</u> entre 300 et 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation chez l'humain <u>et</u> données animales non</p>

Niveaux de conduite à tenir RCP	Niveaux de risque ANSM associés
	concluantes ou effet tératogène. À éviter par prudence au cours de la grossesse
Utilisation envisageable au cours de la grossesse, si nécessaire.	Entre 300 et 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation chez l'humain <u>et</u> absence d'effet malformatif chez l'animal. Utilisation envisageable au cours de la grossesse
Utilisation possible au cours de la grossesse, si nécessaire.	Plus de 1000 grossesses exposées au premier trimestre sans augmentation du risque de malformation quelles que soient les données animales. Utilisation possible au cours de la grossesse

Tableau 6 : Classification des RCP et niveaux de risque ANSM (32)

Ces lignes directrices peuvent faire l'objet d'exceptions vis-à-vis d'autres paramètres non pris en considération par cette classification, par exemple les paramètres pharmacocinétiques maternel et fœtaux ou le passage placentaire.

c) Traiter une femme enceinte en pratique

Une atteinte portant sur le développement prénatal n'est démontrée de façon certaine que pour un petit nombre de médicaments, par exemple pour le thalidomide, le diethylstilbestrol et les rétinoïdes. En définitive, il est impossible d'assurer avec certitude qu'un médicament n'est pas nocif lors d'une exposition *in utero* et il convient de **bien étudier la balance bénéfique/risque maternelle et fœtale avant d'administrer un traitement chez la femme enceinte**. Cette évaluation est destinée à une patiente et à un contexte donnés et peut être modifiée par l'actualisation des informations disponibles. La problématique réside surtout dans les thérapeutiques aiguës ou chroniques indispensables à la mère.

➤ Règles générales

En cas de traitement chronique et de projet de grossesse, la **consultation pré-conceptionnelle** est à privilégier pour évaluer et adapter la thérapie si nécessaire.

Si un médicament à risque a été pris en cours de grossesse, notamment alors que la femme ignorait son état, il est primordial d'investiguer la période et la durée d'exposition, la posologie et tout autre élément jugé pertinent en interrogeant la patiente, afin d'évaluer au mieux les suites à donner. Dans cette situation, un **diagnostic anténatal** et une **surveillance néonatale** peuvent être envisagés pour détecter la survenue éventuelle d'anomalies (32).

Le médecin ayant aussi un rôle dans la **prévention du risque**, il convient d'éviter de prescrire un médicament tératogène avéré à une femme en âge de procréer, même sous contraception ; si l'exposition ne peut être évitée, le prescripteur doit **informer la patiente** de la nature de son traitement et de l'importance de planifier un souhait de grossesse. Dans certains cas, la prescription et la délivrance sont dépendantes de la signature d'un formulaire d'accord de soins certifiant que la patiente a bien été informée par son médecin des risques liés au médicament et de la nécessité d'une contraception efficace pendant le traitement ; ces modalités sont par exemple utilisées pour l'isotrétinoïne orale (31) (32).

Enfin, **la santé de la mère restant toujours prioritaire sur celle de l'enfant à naître**, si un traitement est indispensable au cours de la grossesse dans le cadre de pathologies lourdes ou pouvant affecter son état, par exemple l'épilepsie, et en l'absence d'alternative, alors il doit être prescrit à celle-ci en étant accompagné des informations permettant une compréhension éclairée de la situation (28) (31) (32).

L'automédication de la femme enceinte, vis-à-vis de laquelle les professionnels de santé n'ont parfois aucun contrôle, demeure une véritable problématique. À ce titre, le médecin traitant ainsi que le pharmacien ont un rôle-clé à jouer concernant l'information et la surveillance accrue de leurs patientes enceintes.

➤ Sources de données fiables

Alors que la lecture de la notice devrait être systématique lors de la prise d'un médicament, soit celle-ci est négligée par le patient, soit les informations qu'elle contient peuvent être perçues comme difficilement interprétables. De plus, les règles

générales de prescription du médicament des RCP restent d'application théorique et il peut être difficile, en pratique, de faire un choix thérapeutique de la part du médecin. Pour cette raison, il existe d'autres sources fiables d'informations.

Ainsi, à l'échelle nationale, les **centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV)** peuvent aider à la prescription et à l'évaluation des risques au cas par cas. L'**ANSM** publie aussi des guides « médicaments et grossesse » apportant aux professionnels de santé une source validée et mise à jour pour promouvoir le bon usage du médicament, avec une description des risques particuliers et des recommandations spécifiques ; on y retrouve chaque principe actif classé selon les cinq niveaux établis par l'ANSM. Par ailleurs, un **centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT)**, structure publique financée par l'assistance publique-hôpitaux de Paris et l'ANSM et située au sein de l'hôpital Armand-Trousseau à Paris, est un service indépendant d'information ayant pour mission principale de renseigner les professionnels de santé et tout public sur les effets toxiques de certains médicaments pendant la grossesse et l'allaitement. De plus, certaines régions de France bénéficient de **registres** ayant pour rôle de surveiller et d'évaluer la survenue de malformations sur leurs périmètres géographiques, à Paris, en Alsace, en Rhône-Alpes, avec le registre des malformations en Rhône-Alpes (REMERA), et en Auvergne, avec le centre d'études des malformations congénitales auvergnat (CEMC-Auvergne). Toutes ces instances délivrent des informations facilement accessibles sur leurs sites internet (32) (33).

Aux niveaux européen et international, deux structures sont spécialisées dans le risque médicamenteux *in utero* à savoir l'**european network of teratology information services (ENTIS)** et l'**european surveillance of congenital anomalies (EUROCAT)**. Les sites internet des agences sanitaires des autres pays et de l'**agence européenne du médicament (EMA)** sont également riches en informations et publications. Enfin, la base de données **REPROTOX®** est à la disposition des professionnels de santé pour fournir des informations de reprotoxicité valides et à jour (31).

Partie II. Utilisations cliniques de l'acide valproïque

L'acide valproïque et ses sels constituent une famille de substances actives aux caractéristiques physico-chimiques et pharmacologiques très voisines. En France, ils font partie depuis 1967 de l'arsenal thérapeutique de l'épilepsie et depuis 1999 de celui des troubles bipolaires grâce à leurs effets inhibiteurs de l'excitabilité neuronale. Dans le cadre de l'étude de leurs effets prénataux, il est aussi intéressant de constater que ces deux pathologies sont en étroite interaction avec la grossesse.

Chapitre A. Propriétés et exposition *in utero*

L'acide valproïque a été utilisé pour la première fois en 1882 en tant que solvant organique inerte pour des principes actifs difficilement hydrosolubles. La découverte fortuite de son efficacité thérapeutique date de 1963, lorsqu'une équipe de chercheurs l'a utilisé pour solubiliser des molécules supposées anticonvulsivantes et que l'efficacité s'est révélée être due au solvant lui-même (34).

Comme tout médicament, ses propriétés sont à l'origine de ses effets recherchés mais aussi de sa toxicité ; elles orchestrent également son passage transplacentaire et ses effets au niveau fœtal.

1. Physico-chimie

L'acide valproïque dérive de l'acide valérique issu des rhizomes de la valériane. Également dénommé acide 2-propylpentanoïque ou acide dipropylacétique, sa formule brute est $C_8H_{16}O_2$ et il s'agit d'un **acide gras ramifié à courte chaîne** et à huit atomes de carbone. Son sel le plus utilisé en tant que principe actif de médicaments est le **valproate de sodium** de formule brute $C_8H_{15}O_2Na$ (34) (35).

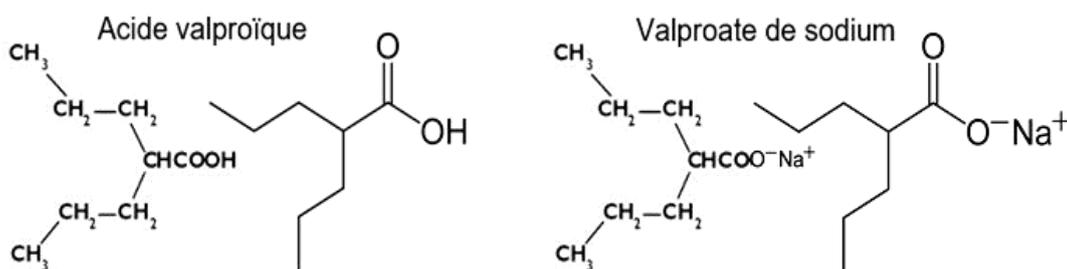


Figure 1 : Structures de l'acide valproïque et du valproate de sodium (35)

Les principales constantes physico-chimiques de l'acide valproïque et de son sel sodique leur confèrent notamment leur caractéristiques pharmacocinétiques.

Constantes	Acide valproïque	Valproate de sodium
Masse molaire	144,2 g.mol⁻¹ (Dalton)	166,2 g.mol⁻¹ (Dalton)
pKa	4,8 Acide faible	4,8 Acide faible
LogP octanol/eau	2,6 Hydrophobe	-
Solubilités	Très soluble dans les solvants organiques comme l'alcool, l'éther, le chloroforme. Très peu soluble dans l'eau.	Très soluble dans l'eau. Quasi-insoluble dans les solvants organiques.
Aspect	Liquide limpide, incolore à légèrement jaune et visqueux. Odeur caractéristique.	Poudre blanche déliquescente et cristalline. Inodore.

Tableau 7 : Propriétés physico-chimiques de l'acide valproïque et du valproate de sodium (34) (35)

L'acide valproïque est donc un **bon candidat pour passer les membranes, donc le placenta, par transport passif, avec son bas poids moléculaire et sa lipophilie.**

On note également qu'il s'agit d'un acide faible, par conséquent il est très majoritairement retrouvé sous sa forme ionisée, polaire, au pH plasmatique de la mère qui est, pour sa part, neutre. La forme polaire ne traverse pas les membranes. Cependant, il apparaît que l'acide valproïque est rapidement transféré via le placenta vers le fœtus puisque, chez le rat et la souris, l'équilibre des concentrations entre les compartiments maternel et fœtal est atteint en moins de trente minutes. Ainsi, la faible proportion d'acide valproïque non ionisé, lipophile, rejoint vite le fœtus ce qui a pour conséquence d'accélérer les échanges et d'atteindre rapidement l'état d'équilibre entre les formes ionisée et non ionisée de la molécule entre les deux compartiments. Le gradient de pH existant entre les compartiments maternel et fœtal, ce dernier étant plus acide donc avec une plus forte capacité à générer la forme non ionisée de l'acide valproïque qui passe les membranes, empêche qu'il y ait une accumulation au niveau du fœtus ; ce phénomène connu de piégeage ionique

ne peut avoir lieu que pour les molécules bases faibles qui se retrouvent majoritairement ionisées donc emprisonnées dans le compartiment fœtal (18).

De par la grande proximité physico-chimique entre l'acide valproïque et ses sels, le terme générique d'acide valproïque sera utilisé par la suite.

2. Pharmacocinétique

L'acide valproïque, comme tous les « **anciens** » **anticonvulsivants**, par exemple la phénytoïne, le phenobarbital et la carbamazépine, présente des **propriétés pharmacocinétiques bien particulières, non linéaires**, pouvant nécessiter un **suivi thérapeutique** des patients pour vérifier que les concentrations plasmatiques optimales sont atteintes mais sans être outrepassées.

a) Absorption

Après administration par voie orale, l'absorption de l'acide valproïque par le tractus gastro-intestinal est rapide et presque totale ; **la biodisponibilité est proche de 100%**. **Le pic plasmatique est ensuite rapidement atteint**, en environ quatre heures, pour les formes simples. Il existe donc des comprimés à libération prolongée avec une action continue dans le temps, évitant ainsi les pics de concentration.

Pour les autres voies d'administration, intraveineuse et rectale, l'absorption est également complète (36).

b) Distribution

L'acide valproïque se lie fortement aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine ; **le taux de fixation est compris entre 87 et 95% donc la fraction libre, active, de médicament reste largement minoritaire**. Ce pourcentage est directement dépendant de la concentration en principe actif et cette liaison est non linéaire. En effet, il existe une **saturation rapide des sites** et, pour des fortes concentrations en médicament, ce taux de fixation va diminuer alors que la fraction libre d'acide valproïque va augmenter au niveau sérique. **Cela sera d'autant plus important chez la femme enceinte présentant une albuminémie réduite.**

L'importante fixation de l'acide valproïque aux protéines plasmatiques explique que **son volume de distribution est relativement faible, de l'ordre de 0,2 L/kg**, et que sa distribution reste, par conséquent, limitée au sang et à l'eau extracellulaire (34).

La demi-vie est comprise entre 12 heures et 20 heures chez l'adulte et **l'état d'équilibre est atteint en seulement trois à quatre jours** de traitement (36).

L'acide valproïque diffuse facilement dans les tissus, notamment le système nerveux central et le liquide céphalo-rachidien, lui permettant d'atteindre ses cibles.

c) Métabolisme

Le métabolisme de l'acide valproïque s'effectue principalement au niveau **hépatique**, générant une cinquantaine de métabolites actifs, toxiques ou inertes. De par son analogie structurale, il suit les mêmes processus que les acides gras endogènes, provoquant des phénomènes de compétition avec ceux-ci lors de son transport et de son métabolisme dans les mitochondries ainsi qu'au cours de son élimination.

Le métabolisme de l'acide valproïque comprend **deux grands processus** (37).

➤ Phase I

Il s'agit de réactions comprenant des oxydations, des réductions et des hydrolyses.

Elles sont principalement réalisées par les **mitochondries hépatiques**, sièges de la β -oxydation, et l'acide valproïque va emprunter le métabolisme lipidique basal pour aboutir, en fin de chaîne, au propionyl coenzyme A et au pentanoïl coenzyme A (37).

Très minoritairement, il existe des déshydrogénations microsomales au niveau des isoformes 2A6, 2B6 et 2C9 des **cytochromes P450** catalysant un autre métabolite, l'acide 2-propyl-4-pentenoïque ou 4-ene-acide valproïque, se révélant hépatotoxique.

Les mitochondries et les cytochromes P450 sont responsables respectivement de 40% et de 10% du métabolisme global de l'acide valproïque (36).

➤ Phase II

Cette étape, qui correspond à des réactions de conjugaisons, **représente près de 50% du métabolisme de l'acide valproïque**, avec principalement des **glucuroconjugaisons** mais aussi des conjugaisons avec le glutathion, la carnitine

(qui joue un rôle dans le transport intra-mitochondriale des acides gras), le coenzyme A ou encore avec un acide aminé, par exemple la glycine ou l'acide glutamique. Tous les métabolites qui en découlent (le plus majoritaire étant le glucuronide d'acide valproïque) sont très hydrophiles ce qui permet leur élimination par voie rénale (37).

À noter que le métabolisme hépatique de l'acide valproïque a été décrit par d'anciennes études comme ne subissant pas de changement significatif durant la grossesse (38). Cette problématique n'a pas fait l'objet de travaux plus récents.

L'importance du métabolisme génère un **risque d'interactions médicamenteuses**, notamment lors d'une polythérapie antiépileptique. Ainsi, les inducteurs enzymatiques tels que la phénytoïne, le phenobarbital et la carbamazépine accélèrent ces biotransformations. À l'inverse, l'acide valproïque, puissant inhibiteur, peut freiner le métabolisme d'autres molécules prises conjointement (36).

d) Excrétion

L'élimination est majoritairement réalisée par **voie rénale** et à **97% sous forme de métabolites** hydrophiles. On retrouve également des traces de ces composés au niveau de la bile, des fèces et de l'air expiré (37).

3. Pharmacodynamie

L'acide valproïque passe rapidement la barrière hématoencéphalique, du fait de sa nature lipidique, grâce à une translocation accélérée au travers de la membrane phospholipidique. Il s'agit d'un transport bidirectionnel ; l'efflux est plus important que l'influx et il n'utilise pas de transporteur connu, telle la P-glycoprotéine.

Il en résulte que **la concentration intracérébrale est toujours plus faible que la concentration libre sérique** (39). Cette quantité de principe actif disponible au niveau du cerveau est suffisante pour permettre à l'acide valproïque d'exercer ses propriétés pharmacodynamiques ; la fraction libre sérique, qui est donc importante, est responsable des effets indésirables les plus fréquemment rencontrés.

a) Mécanismes d'action neurologiques

Même si tous les mécanismes d'action ne sont pas formellement élucidés, l'acide valproïque exercerait ses effets modulateurs neuronaux grâce à deux grandes voies d'action faisant appel à une **potentialisation du système GABAergique** et à une **inhibition des canaux ioniques**.

Leur complémentarité permettrait ainsi une **diminution de l'hyperexcitabilité neuronale** caractérisant les maladies épileptique et bipolaire.

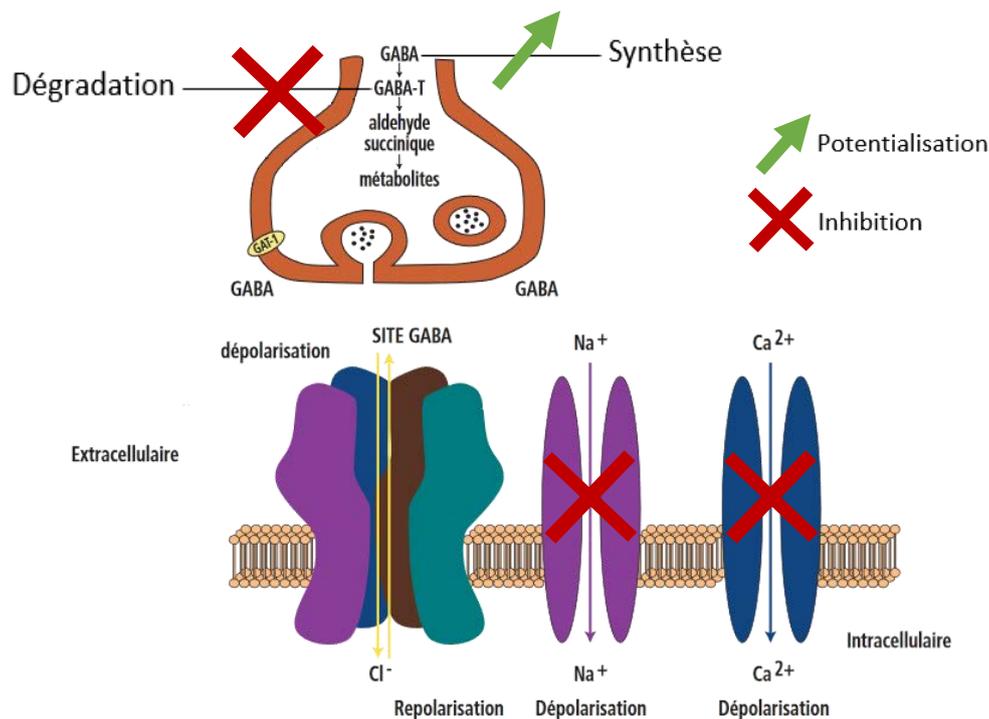


Figure m : Actions modulatrices neuronales de l'acide valproïque (39)

➤ Potentialisation du système GABAergique (39) (40)

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central qui permet la libération d'ions chlorures lorsqu'il se lie à ses récepteurs situés au niveau de la cellule excitatrice. Cela aboutit à une hyperpolarisation nerveuse c'est-à-dire que le neurone reste inerte et ne réagit pas.

L'acide valproïque a démontré *in vitro* sa capacité à inhiber la GABA transaminase, enzyme responsable de la dégradation du GABA, et à activer la GABA décarboxylase, impliquée au contraire dans sa synthèse, le tout ayant pour **effet général d'accroître la concentration donc l'action inhibitrice du GABA** au niveau intracérébral.

- Inhibition des canaux ioniques (39) (40)

Les canaux calciques et sodiques voltage-dépendants exercent une dépolarisation de la cellule nerveuse ; il y a alors création d'un potentiel d'action si l'intensité seuil est atteinte et le neurone peut émettre une réponse.

L'acide valproïque bloque le déclenchement des décharges répétitives de potentiels d'action en inhibant les canaux calciques transitoires de type T dans les neurones thalamiques ainsi que les canaux sodiques. Cela a pour conséquences de stabiliser le neurone et d'empêcher la libération de neurotransmetteurs excitateurs tels que le glutamate et l'aspartate.

b) Effets pharmacologiques recherchés

- Effets anticonvulsivants et modulateurs de l'humeur

Le résultat global de ces différents mécanismes d'action spécifiquement neurologiques tend donc vers une **hypoexcitabilité neuronale**. D'une part, la potentialisation du système GABAergique permet de stimuler la neurotransmission inhibitrice cérébrale ; on parle d'effet GABA mimétique indirect. D'autre part, le blocage exercé sur les canaux ioniques entraîne une inhibition indirecte de la neurotransmission excitatrice (39). Ces effets pharmacologiques procurent à l'acide valproïque ses propriétés anticonvulsivantes et thymorégulatrices.

- Effets modulateurs de l'épigénome

Au-delà de ses effets spécifiquement neurologiques, l'acide valproïque est également un **inhibiteur des enzymes HDAC** de classe I et II ce qui lui confère un caractère de modulateur épigénétique (25) (40).

Ainsi, il est connu pour interférer avec les réactions de modifications post-traductionnelles des histones en bloquant de manière directe les HDAC, donc en augmentant l'acétylation des résidus terminaux de lysine des histones. Cela favorise la décondensation de la chromatine et entraîne une hausse de la transcription génique, en particulier pour le gène codant pour la protéine p21, l'un des médiateurs de l'arrêt du cycle cellulaire. Il est également établi que les inhibiteurs des HDAC

augmentent aussi l'acétylation de certaines protéines non-histones, notamment de p53 qui est un important facteur de régulation de la mort cellulaire ce qui a pour résultat d'accroître la quantité de cette protéine ayant des fonctions de suppresseur de tumeurs au niveau cellulaire ; de plus, p53 est également capable d'activer p21 aux propriétés pro-apoptotiques (40).

L'ensemble de ces modifications aboutit à la sur-activation des processus pro-apoptotiques et à l'induction d'un effet anti-angiogénique, donc à la destruction accrue des cellules. L'acide valproïque fait d'ailleurs l'objet de travaux cherchant à déterminer s'il pourrait jouer un **rôle anticancéreux** puisque le gène codant pour la protéine p53 est muté dans plus de la moitié des cancers humains, procurant aux cellules tumorales leur caractère immortel (25) (40). Il serait aussi capable d'une **neuroprotection** d'où la réalisation d'études pour estimer sa place dans l'arsenal thérapeutique d'autres désordres neurologiques telle la maladie de Parkinson (40).

Ce rôle de modulateur de l'épigénome de l'acide valproïque serait également l'une des causes de sa toxicité *in utero* en intervenant sur la prolifération, la migration, la croissance, la différenciation et la mort cellulaires au cours du développement embryonnaire et fœtal (40).

c) Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont **dose-dépendants** et/ou surviennent **lors de polythérapies**.

Des atteintes du foie peuvent survenir de par l'importance de son métabolisme hépatique. Les hépatites cytolytiques aiguës, parfois mortelles, touchent préférentiellement les très jeunes patients ; elles restent néanmoins rares.

L'acide valproïque peut induire des effets indésirables, d'apparition rapide et transitoire, d'ordre digestif se traduisant par des nausées, une dyspepsie, des diarrhées ou des vomissements. Ceux-ci disparaissent normalement en poursuivant le traitement. Il existe cependant des cas isolés mais graves de pancréatites.

Des gains de poids avec œdèmes et modification du bilan lipidique ont pu également être notés, ainsi que des états de somnolence, des tremblements, une confusion et parfois des convulsions.

Une alopecie réversible ou des troubles du cycle menstruel peuvent accompagner la prise d'acide valproïque.

Sur le plan hématologique, des troubles de l'hémostase avec une thrombopénie et des anomalies plaquettaires sont parfois associés.

Enfin, dans les traitements au long cours ou les intoxications aiguës, son interaction avec le cycle métabolique lipidique peut générer des troubles de types hyperammoniémie pouvant se compliquer en encéphalopathie, acidose lactique ou déficit en carnitine (principal transporteur intra-mitochondrial des acides gras) (41).

Finalement, **les effets indésirables sévères sont peu fréquents et l'acide valproïque reste relativement bien toléré**. Malgré cela, son utilisation durant la grossesse peut avoir de très graves conséquences sur le développement prénatal.

d) Marge thérapeutique et suivi pharmacologique

La marge thérapeutique d'un médicament est une notion importante en pharmacologie. Elle correspond à la différence entre la dose efficace de principe actif et la dose toxique. Lorsque cette marge est étroite, toute variation de la concentration en principe actif, même légère, peut entraîner des effets indésirables potentiellement graves. Ce peut être le cas lorsqu'il existe une grande variabilité inter et/ou intra-individuelle, c'est-à-dire que la dose administrée ne produit pas la même concentration plasmatique, et, parfois, les mêmes effets chez plusieurs patients ou chez un même individu. Il est alors nécessaire de réaliser un suivi thérapeutique pour s'assurer que la posologie suivie par le patient lui permet de se situer dans la zone de concentrations efficaces sans atteindre la concentration toxique.

La **variabilité inter et intra-individuelle** est caractéristique de la pharmacologie de l'acide valproïque dont **la marge thérapeutique se situe entre 50 et 100 mg/L**. Son association avec d'autres antiépileptiques est la principale cause d'oscillations de sa concentration plasmatique car les interactions médicamenteuses sont nombreuses.

Le suivi thérapeutique de l'acide valproïque est effectué non pas en systématique mais dans des situations bien particulières. Il trouve ainsi toute son importance chez les patients avec une épilepsie résistante, des effets indésirables et/ou sous polythérapie mais également chez des populations particulières, par exemple les enfants et les femmes enceintes, ces dernières étant sujettes à de nombreuses modifications pharmacocinétiques. Les techniques de dosages analytiques à disposition sont nombreuses, comprenant des méthodes séparatives, d'immunodosages et de chimiluminescence (42).

Chapitre B. L'épilepsie

Pour les patients, l'épilepsie constitue une maladie handicapante, pouvant mettre en jeu leur pronostic vital et celui de tierces personnes en cas de traumatisme ou d'accident. L'acide valproïque constitue un traitement symptomatique très efficace de cette maladie de par ses mécanismes d'action variés.

1. Généralités

L'épilepsie est un **trouble neurologique chronique** lié à la survenue périodique et imprévisible de crises convulsives causées par des décharges électriques anormales, soudaines et excessives d'un groupe de neurones cérébraux (43).

a) Définitions

La **crise épileptique** constitue la manifestation clinique de l'hyperactivité paroxystique provoquée par la décharge excessive et entretenue d'un groupe plus ou moins étendu de neurones corticaux. Ses symptômes peuvent être une altération abrupte de la conscience et/ou des phénomènes moteurs, sensoriels, végétatifs ou psychiques anormaux. Elle marque une souffrance cérébrale.

L'**épilepsie** en tant que maladie se caractérise par la survenue répétée de crises à moyen ou à long terme, excluant les crises isolées suite à une agression cérébrale aiguë, par exemple un traumatisme, une prise toxique ou un état fébrile (43).

b) Classification

Il existe **deux grands types de crises** dans l'épilepsie et celles-ci sont fonction de la topographie et de la quantité de neurones participant à la décharge paroxystique.

➤ Crises généralisées

Les crises généralisées sont induites par des potentiels d'action immédiatement propagés aux **deux hémisphères cérébraux**, avec une suspension de la

conscience et/ou des manifestations motrices. Il en existe **trois types principaux**, les crises tonico-cloniques étant les plus fréquentes (44) (45).

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 8 : Classification des crises épileptiques généralisées (44) (45)

➤ Crises partielles

Les crises partielles ou focales sont, pour leur part, générées par une décharge électrique intéressant, dans un premier temps, une aire limitée dans **un seul hémisphère cérébral**, à savoir la zone épileptogène, pouvant mais pas nécessairement se propager par la suite, notamment dans l'autre hémisphère. Les manifestations cliniques varient en fonction de la zone lésée et resteront localisées, contrairement aux crises généralisées.

On distingue les **crises partielles simples**, sans atteinte de la conscience mais avec des troubles moteurs, sensitifs et/ou sensoriels, et les **crises partielles complexes** avec une altération de la conscience accompagnée d'autres manifestations cliniques très variables (44) (45).

À noter que l'**état de mal épileptique** est caractérisé par une crise épileptique, indépendamment du type, qui persiste suffisamment longtemps ou qui se répète à des intervalles suffisamment brefs, sans reprise de la conscience, pour créer une condition épileptique fixe et durable. Le délai retenu par le milieu médical varie entre cinq et trente minutes ; dans tous les cas, cet état représente une urgence vitale avec nécessité de traitement par voie intraveineuse (46).

c) Étiologies

Les épilepsies peuvent avoir plusieurs origines. Elles sont **symptomatiques** ou secondaires lorsqu'elles font suite à une lésion cérébrale de type malformatif, pathologique, traumatique, toxique, infectieux ou tumoral, **idiopathiques** si la cause est génétique ou **cryptogéniques** si l'origine reste inconnue (43).

d) Épidémiologie

Il s'agit d'une pathologie **très fréquente** dans la population et la seconde maladie neurologique, après la migraine. Son étude épidémiologique est complexe de par la grande variabilité des formes cliniques et la difficulté d'établir un diagnostic exact. L'incidence globale est comprise **entre 40 et 70 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants** sachant que le risque de devenir épileptique est maximal pendant l'enfance, puisque les trois quarts des crises surviennent avant l'âge de 20 ans, puis chez la personne âgée. La prévalence s'établit **entre 0,4 et 1% de la population générale** et l'épilepsie concernerait plus de 500 000 personnes en France (43) (44).

e) Diagnostic

Le diagnostic de certaines épilepsies, comme les crises tonico-cloniques, est évident mais d'autres formes, comme les absences par exemple, se manifestent plus discrètement et peuvent même passer inaperçues.

Il est majoritairement basé sur l'**interrogatoire** et les manifestations cliniques décrites par le patient et son entourage ayant été témoin des crises.

La réalisation d'un **électroencéphalogramme** peut permettre de confirmer le diagnostic d'épilepsie même si une observation normale ne peut exclure la maladie.

Le diagnosticien dispose d'autres examens pour caractériser l'étiologie tels que le scanner cérébral, l'imagerie par résonance magnétique et la tomographie à émission de positron (43) (44).

Il convient d'éliminer les **diagnostics différentiels** de types cardiovasculaires, par exemple les syncopes, psychiatriques, métaboliques, avec l'état hypoglycémique, et également les autres causes neurologiques comme la migraine avec aura et les accidents ischémiques transitoires (44).

2. Physiopathologie

Les neurones épileptiques sont caractérisés par une **hyperexcitabilité**, c'est-à-dire une aptitude à générer des décharges répétées suite à un stimulus qui normalement n'en provoque pas ou peu, et une **hypersynchronie** correspondant à leur faculté d'induire simultanément des potentiels d'action en chaîne (46).

Ces caractéristiques sont liées à des anomalies biochimiques et électriques.

a) État physiologique

Physiologiquement, le **GABA** constitue un neurotransmetteur libéré par la cellule nerveuse inhibitrice qui atteint ses sites de reconnaissance GABA-A sur la membrane de la cellule excitatrice, ce qui provoque l'ouverture des canaux chlorures. Le passage intra-cellulaire des anions chlore qui s'ensuit est à l'origine d'une hyperpolarisation de la cellule excitatrice ce qui la stabilise et la maintient inerte.

Au contraire, le **glutamate** libéré par la cellule nerveuse excitatrice se lie à ses récepteurs sur le neurone et entraîne ainsi l'ouverture des canaux calciques et sodiques. La conséquence est une augmentation des concentrations en cations calcium et sodium passant dans la cellule nerveuse qui se dépolarise et devient propre à générer une réponse si le seuil d'intensité est dépassé (47).

b) État pathologique

Quels que soient le type et l'étiologie des crises, les mécanismes fondamentaux de l'épileptogénèse correspondent à une **rupture d'équilibre à trois niveaux** (48).

➤ Niveau membranaire

Tout d'abord membranaire, avec un **dysfonctionnement des canaux sodiques et calciques voltage-dépendants** qui augmente la perméabilité de la membrane suite à des mutations géniques de leurs structures ou des variations de leur distribution ; le passage intra-cellulaire du sodium et du calcium étant plus important, le neurone est plus excitable que la normale (47) (48).

➤ Niveau synaptique

De plus, au niveau synaptique, il existe un **déséquilibre entre les deux systèmes GABAergique et glutamatergique** pouvant être conséquent à des anomalies de la synthèse, de la libération ou de la recapture des neurotransmetteurs et également à des altérations de leurs récepteurs ou de leurs transporteurs.

C'est ainsi que des modifications structurales des récepteurs GABA-A entraînent des difficultés de fixation du GABA et donc une diminution de l'ouverture des canaux chlorures rendant le neurone excitable alors qu'il ne devrait pas l'être. Les anomalies liées à la perte d'interneurones GABA provoquent également une hyperexcitabilité.

Au contraire, le renforcement de l'inhibition GABAergique serait impliqué dans l'épileptogénèse par un phénomène d'hypersynchronisation et représenterait un des mécanismes intervenant dans les absences (48).

➤ Niveau environnemental

Enfin, au niveau de l'environnement neuronal, il existe des **altérations de la barrière hématoencéphalique** et des **perturbations des interactions** interneuronales et/ou entre les cellules gliales et les neurones jouant un rôle important dans l'apparition et l'entretien de l'épilepsie (47) (48).

3. Particularités liées à la grossesse

À ce jour, on estime qu'environ 100 000 femmes épileptiques sont en âge de procréer en France (49). La pathologie n'est pas une contre-indication à la grossesse

et la grande majorité d'entre elles se passe sans complication. Cependant, **la femme enceinte atteinte d'épilepsie devra toujours être étroitement surveillée et encadrée**, pendant et après la grossesse, du fait de l'imprévisibilité de l'évolution de la pathologie durant cette période particulière et des effets qu'elle pourrait entraîner sur le déroulé de la gestation et sur le développement embryonnaire et fœtal.

a) Influence de la grossesse sur l'épilepsie

L'évolution de l'épilepsie au cours de la grossesse est décrite comme **imprévisible**. Elle a fait l'objet de différentes études spécifiques qui présentent chacune des biais méthodologiques mais des tendances sont à souligner. Ainsi, la fréquence des crises n'est pas modifiée dans plus de la moitié des grossesses. Elle est augmentée chez un quart des femmes enceintes et diminuée en même proportion.

Les facteurs pouvant favoriser la survenue d'une crise pendant la grossesse sont les **changements hormonaux**, avec la hausse des œstrogènes, les **troubles du sommeil**, le **stress**, et une **mauvaise observance** du traitement, notamment par peur de mettre le fœtus en danger. Les **modifications pharmacocinétiques** chez la femme enceinte peuvent être responsables du déséquilibre de la pathologie avec une baisse de l'absorption de l'anticonvulsivant, en cas de vomissements, et des augmentations du volume de distribution, du métabolisme hépatique et de l'élimination rénale, le tout rendant les antiépileptiques moins efficaces.

Une diminution des crises peut quant à elle refléter une hausse de la fraction libre en principe actif, en lien avec l'**hypoalbuminémie** caractéristique de la femme enceinte. Il faut retenir qu'il n'est pas possible de connaître à l'avance, chez une patiente donnée, l'évolution de son épilepsie et qu'il s'agira, dans tous les cas, d'une **grossesse à considérer comme à risque** (49).

b) Influence de l'épilepsie sur la grossesse

➤ Transmission génétique

La pathologie ne peut être transmise à l'enfant que si la mère présente une épilepsie de forme idiopathique, avec un caractère génétique ; les types secondaires ne sont pas hérités, même en cas de crises pendant la grossesse (50).

➤ Effets obstétricaux

Concernant les complications obstétricales, une revue de la littérature datant de 2009 et recoupant toutes les observations faites sur un certain nombre d'études analyse que les patientes épileptiques traitées ne présentent pas d'augmentation significative d'hémorragie, de prééclampsie, d'hypertension artérielle gravidique, de contractions précoces ou d'accouchement prématuré.

De plus, le taux d'avortement spontané et le recours à la césarienne ne sont pas plus fréquents que chez les femmes non épileptiques (50).

Les risques pesant sur le déroulement de la grossesse et de l'accouchement seraient à attribuer aux traitements antiépileptiques majoritairement.

➤ Effets foetaux

Les complications foetales sont surtout **liées à la toxicité des antiépileptiques** même s'il existe un risque malformatif, voire une mise en jeu du pronostic vital, en cas de **traumatisme au cours d'une chute ou d'un accident pendant une crise**.

On note également des situations graves d'hypoxie foetale et d'acidose pouvant conduire à la **mort *in utero* lors d'un état de mal tonico-clonique**. Ce type de crise généralisée pourrait aussi causer des baisses du quotient intellectuel.

Le risque malformatif basal, en l'absence de traitement, ne semble pas plus élevé que dans la population générale et ce indépendamment de la sévérité de la pathologie et du type de crise (49).

4. Modalités de traitement par l'acide valproïque

En France, les spécialités à base d'acide valproïque ou de ses dérivés indiquées dans le traitement de l'épilepsie sont DÉPAKINE®, à base de valproate de sodium, et DÉPAKINE CHRONO® et MICROPAKINE®, toutes deux à libération prolongée et composées d'un mélange de valproate de sodium et d'acide valproïque, ainsi que tous leurs génériques (51).

Comme tous les antiépileptiques, il s'agit de **traitements symptomatiques** et non curatifs.

a) Indications et modes d'administration

L'acide valproïque fait partie des antiépileptiques majeurs, de **première intention**, pouvant être utilisé en monothérapie ou avec d'autres molécules anticonvulsivantes. Il peut être prescrit pour **toutes les formes de crises** partielles ou généralisées (51). En plus des différentes formes orales, la voie intraveineuse est utilisable au cours d'un état de mal mais seulement en cas de contre-indications aux autres antiépileptiques injectables car elle ne détient pas d'autorisation de mise sur le marché pour cette indication spécifique.

b) Posologies

La posologie moyenne quotidienne est de **30 mg/kg chez le nourrisson et l'enfant** et de **20 à 30 mg/kg chez l'adolescent et l'adulte**, en deux à trois prises par jour (51). Les doses journalières sont bien sûr **à adapter** en cas d'inefficacité ou d'effets indésirables et en fonction du suivi thérapeutique pharmacologique.

Chapitre C. Les troubles bipolaires

Les troubles bipolaires constituent une pathologie psychiatrique sévère, chronique et fréquente avec des conséquences socio-professionnelles invalidantes au quotidien et, dans les cas les plus graves, des situations de mise en danger de l'individu.

L'acide valproïque ne constitue pas un médicament de première intention dans ce cas mais il représente tout de même une alternative dont l'efficacité a été démontrée, notamment lorsque les thymorégulateurs classiques, comme le lithium, ne peuvent être utilisés. À ce jour, sa prescription est restreinte aux épisodes maniaques.

1. Généralités

La maladie bipolaire, **anciennement psychose maniaco-dépressive**, se caractérise par des modifications pathologiques et démesurées de l'humeur, de l'affect et de l'énergie vitale pouvant être augmentées dans le cadre de la manie ou diminuées au cours de la dépression (52).

a) Définitions

Les **troubles bipolaires** représentent un ensemble de fluctuations thymiques se traduisant par des épisodes maniaques et/ou hypomaniaques alternant généralement, mais pas nécessairement, avec des épisodes dépressifs majeurs ou mineurs ; la succession de ces phases varie d'un patient à un autre et elles sont entrecoupées de périodes de stabilité durant lesquelles des signes peuvent persister, par exemple des altérations cognitives ou des troubles du rythme circadien (52).

Le **syndrome maniaque** marque un état d'agitation anormal et persistant caractérisé par une exaltation de l'humeur et une hyperactivité psychomotrice permanente. Dans sa forme la plus extrême, il peut être accompagné de symptômes psychotiques tels que des délires ou des hallucinations. D'autres signes associés sont très courants à savoir la perte de sommeil, l'hyperactivité cérébrale, la logorrhée et les troubles de l'alimentation et de la libido. Cet état peut aussi mener à des excès en tout genre et à des comportements dangereux.

L'**hypomanie** représente une forme de manie mais d'intensité et de retentissement plus faibles, sans état psychotique associé (53).

À l'opposé, le **syndrome dépressif bipolaire** se caractérise par une perte de motivation et un ralentissement de l'activité psychomotrice avec, notamment, une tristesse chronique, une anhédonie et des pensées négatives, non constructives et pessimistes, ces signes étant surdimensionnés par rapport au contexte personnel de la personne et durables dans le temps. Sa forme la plus grave peut conduire à des intentions suicidaires avec passage à l'acte. La dépression bipolaire se différencie de la dépression classique par plusieurs symptômes spécifiques à savoir une hypersomnie, une tendance boulimique et une importante irritabilité en lieu et place de l'insomnie, de la perte d'appétit et de l'indifférence du dépressif unipolaire.

L'**état mixte** représente une forme associant, dans la même décompensation, des symptômes maniaques et dépressifs (52) (53).

b) Classification

Il s'agit d'une pathologie hétérogène et les caractéristiques et l'évolution des épisodes permettent de distinguer plusieurs formes cliniques. **Deux échelles de référence coexistent.** D'une part, la classification internationale des maladies (CIM)

de l'organisation mondiale de la santé (OMS) qui a publié la révision 10 en 1993, et, d'autre part, l'échelle de l'ouvrage diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM) rédigé par l'association américaine de psychiatrie, actuellement en version 5 (54). Ces classifications sont assez similaires. L'annexe 1 reprend tous les critères diagnostiques des troubles bipolaires selon le **DSM-5**. L'annexe 2 décrit les différentes catégories de troubles de l'humeur, d'après la **CIM-10**, dont font partie les troubles bipolaires qui sont répertoriés dans la section F-31.

Il existe classiquement **quatre grandes catégories de troubles bipolaires**.

Types de troubles	Critères diagnostiques
Type I	Présence d'au moins un épisode maniaque ou mixte suivi ou non d'un ou plusieurs troubles dépressifs majeurs. Forme « typique », ancienne psychose maniaco-dépressive.
Type II	Présence d'un ou plusieurs épisodes dépressifs majeurs et d'au moins un épisode d'hypomanie, sans trouble maniaque .
Type III	Présence d'un ou plusieurs épisodes maniaques ou hypomaniaques pharmacologiquement induits au cours d'un traitement antidépresseur .
Trouble cyclothymique	Présence de nombreux épisodes hypomaniaques et dépressifs modérés , pas assez sévères pour répondre aux critères diagnostiques de la dépression majeure associée au trouble bipolaire de type II.

Tableau 9 : Classification des troubles bipolaires (54)

Chaque catégorie de troubles bipolaires correspond donc à des successions d'épisodes qui diffèrent en intensité et en types de phases.

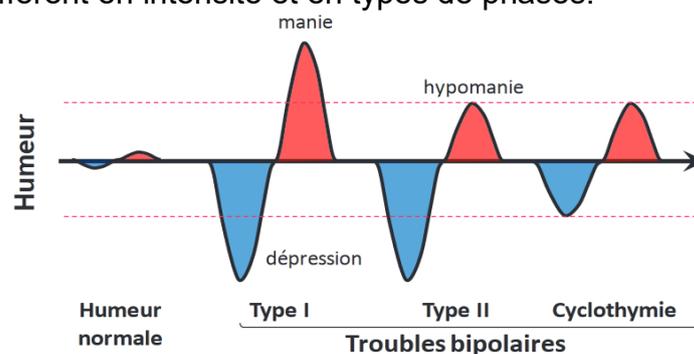


Figure n : Caractéristiques des types de troubles bipolaires (54)

c) Étiologies

Bien que les étiologies ne soient pas encore identifiées avec certitude, il semble que ces troubles résultent de causes multifactorielles intriquées de façon très complexe. En premier lieu, une vulnérabilité **génétique** est établie depuis longtemps grâce à l'observation d'une multiplication par dix de la fréquence de la maladie chez les descendants directs de parents atteints, par rapport aux enfants sans antécédent familial ; il existe également une prédisposition commune chez les vrais jumeaux par rapport aux dizygotes. De plus, certains **facteurs environnementaux** vont être précipitants tels qu'un contexte personnel ou professionnel difficile à vivre et/ou des états de stress durables et répétés (52).

d) Épidémiologie

Il s'agit d'une pathologie **très fréquente**, répartie de manière équivalente entre les hommes et les femmes et sans influence ethnoculturelle, dont la prévalence au sein de la population générale est estimée à environ **1 à 2,5% pour les formes graves**, de type I, et aux alentours de **10% pour les troubles moins sévères**. Les troubles de type I concerneraient ainsi plus de 500 000 personnes en France.

Typiquement, le déclenchement de la pathologie a lieu de façon précoce, chez l'adolescent ou le jeune adulte, même si le diagnostic, rendu difficile de par l'hétérogénéité de la maladie, la discrétion de certains épisodes et la proximité clinique des deux dépressions unipolaire et bipolaire, est souvent posé bien des années plus tard (53) (54).

Il s'agit d'une **maladie chronique** puisque plus de 85% des personnes ayant déjà connu une phase maniaque présenteront d'autres épisodes au cours de leur vie ; dans la plupart des cas, il s'agira d'une récurrence dépressive.

C'est aussi une pathologie associée à une **lourde comorbidité** ; le taux de mortalité des malades est de deux à trois fois plus élevé que dans la population générale et le passage à l'acte suicidaire a lieu chez plus d'un quart d'entre eux pendant un épisode dépressif majeur. La phase maniaque est également associée à un risque de mortalité à cause des mises en situations dangereuses qu'elle peut engendrer.

D'après l'OMS, les troubles bipolaires font partie des dix maladies les plus invalidantes et coûteuses à l'échelle mondiale (52) (53) (54).

e) *Diagnostic*

À ce jour, il n'existe **pas de méthodes paracliniques** pour aider au diagnostic et ce dernier repose intégralement sur l'**interrogatoire** du patient et de son entourage permettant d'analyser les manifestations cliniques en fonction des classifications DSM-5 et CIM-10. Le médecin doit également s'assurer que la pathologie n'est pas en lien avec une consommation de substances psychoactives et n'est pas non plus induite par une prise médicamenteuse ou une affection médicale générale (52).

À partir de l'anamnèse, **il est important de bien différencier les troubles bipolaires des autres maladies psychiatriques**, par exemple les états schizophréniques, lorsque des troubles psychotiques sont présents. Le diagnostic différentiel le plus complexe à réaliser consiste à écarter une dépression classique, unipolaire, puisque les épisodes dépressifs peuvent être beaucoup plus marqués que les phases maniaques dans les troubles bipolaires. Cette distinction est capitale pour la prise en charge du patient, les traitements de la dépression unipolaire et de la dépression bipolaire étant fondamentalement différents (54).

2. Physiopathologie

Sur le plan neurobiologique, les mécanismes restent mal élucidés ; ils résulteraient principalement d'un **dysfonctionnement des trois neurotransmetteurs monoaminergiques**. Cette hypothèse n'a pas pu être démontrée de manière expérimentale et repose sur la connaissance des voies d'action des traitements efficaces. Les anomalies pourraient porter sur la synthèse ou la dégradation de ces substances ainsi que sur leurs récepteurs et leurs transporteurs (55).

a) *État physiologique*

La noradrénaline, la dopamine et la sérotonine forment ensemble le système de neurotransmission monoaminergique. La **dopamine** libérée par le système nerveux central est impliquée notamment dans le contrôle moteur mais aussi dans la régulation de la vigilance, des circuits de la récompense, du plaisir et de la mémoire. La **noradrénaline** joue un rôle dans la régulation du cycle veille/sommeil, dans la

réponse aux stimuli extérieurs et elle module l'état de vigilance et l'apprentissage. La **sérotonine** influence, pour sa part, l'activité d'autres neurones, le plus souvent en diminuant leur fréquence de décharge donc en inhibant leur action. Elle participe ainsi au contrôle du cycle veille/sommeil, des comportements alimentaires et sexuels, de la nociception, de l'anxiété et de la motricité (56).

Les trois neurotransmetteurs monoaminergiques sont en interaction constante entre eux et modulent réciproquement leurs activités (55).

b) État pathologique

➤ **Système monoaminergique**

Les probables anomalies biochimiques du système monoaminergique ne sont pas les mêmes durant la phase maniaque et au cours de l'épisode dépressif.

D'une part, la **dépression bipolaire** serait corrélée à des perturbations similaires à la dépression classique, à savoir de plus faibles concentrations intrasynaptiques des trois neurotransmetteurs monoaminergiques, chaque déséquilibre étant associé à des manifestations cliniques spécifiques. Ainsi, une baisse en dopamine expliquerait la démotivation psychomotrice ainsi que la perte d'intérêt et des sentiments de plaisir alors que la diminution de la noradrénaline au niveau cortical génèrerait de l'anxiété, des troubles du sommeil et un détachement social. La baisse de la sérotonine engendrerait, pour sa part, des comportements d'impulsivité et d'agressivité ainsi que des désinhibitions du comportement réfléchi avec, dans les cas extrêmes d'épisode dépressif, un passage à l'acte suicidaire (55) (57).

Au cours de la **phase maniaque ou hypomaniaque**, une hausse des taux intrasynaptiques de noradrénaline et de dopamine serait à l'origine de l'hyperactivité psychomotrice et de l'exaltation extrême de l'humeur avec, notamment, un circuit de la récompense suractivé (55).

➤ **Système cholinergique**

Il semble qu'un autre neurotransmetteur ait un rôle dans la maladie puisqu'un **déséquilibre de l'acétylcholine** est également suspecté dans la physiopathologie

des troubles bipolaires, son augmentation semblant être associée à la survenue et à l'entretien des épisodes dépressifs majeurs (55).

➤ **Autres systèmes**

D'autres pistes neurobiologiques sont en cours d'investigation pour approfondir les connaissances physiopathologiques. Par exemple, des hypothèses mettent en avant une **baisse intrasynaptique du GABA** et une **hausse du glutamate** dans les troubles maniaques qui expliqueraient l'efficacité des antiépileptiques. Dans tous les cas, il n'existe pas à ce jour de corrélation évidente entre l'action de certains anticonvulsivants sur l'excitabilité neuronale et leurs effets thymorégulateurs (58).

3. Particularités liées à la grossesse

De manière générale, la gestation et le post partum peuvent constituer des périodes de vulnérabilité émotionnelle pour chaque femme enceinte en raison de nombreux facteurs psychiques, physiques, biologiques, hormonaux mais aussi sociaux. Ces bouleversements sont susceptibles d'affecter plus intensément la femme bipolaire. Cependant, comme pour l'épilepsie, il n'existe aucune contre-indication à la grossesse chez cette catégorie de patientes mais une **préparation en amont** et une **surveillance continue** s'avèrent indispensables dans ce contexte bien particulier. La difficulté pour les médecins consiste à trouver l'équilibre entre la diminution maximale des risques pour l'enfant et la bonne prise en charge de la mère.

a) Influence de la grossesse sur les troubles bipolaires

L'évolution des troubles bipolaires durant la grossesse bascule fréquemment vers un **déséquilibre de la pathologie** puisque l'on observe des **rechutes chez 25% des femmes** durant leur grossesse et chez plus de la moitié d'entre elles en post-partum. L'épisode dépressif majeur semble représenter le syndrome le plus souvent rencontré.

Cette tendance à la rechute semble s'expliquer en grande partie par des **problèmes d'observance** des traitements thymorégulateurs durant cette période, qu'ils soient

volontaires, par peur d'une mise en danger du fœtus à cause du médicament, ou involontaires, par négligence. Il faut également citer les **modifications pharmacocinétiques** de la femme enceinte qui tendent à diminuer l'efficacité basale des thymorégulateurs. **Les facteurs de risque restent encore mal connus** puisque des études spécifiques ont fourni des résultats contradictoires et, à ce jour, la grossesse sous traitement efficace n'est pas identifiée comme un facteur aggravant ou protecteur des troubles bipolaires (59) (60).

Dans tous les cas, il convient donc de **préprogrammer le plus possible la grossesse** avec l'équipe de soins pluridisciplinaire afin de garantir une prévention optimale du risque de rechute et d'abandon du traitement. Cependant, on note que la fréquence des grossesses non planifiées chez les femmes souffrant de troubles psychiatriques est plus importante que dans la population générale.

En plus de ces décompensations d'une maladie déjà existante, on note également des **inaugurations de troubles bipolaires avec un premier épisode dysthymique survenant au cours de la grossesse** (59).

b) Influence des troubles bipolaires sur la grossesse

➤ Transmission génétique

Les troubles bipolaires constituent une pathologie avec une **composante génétique complexe**, semblant impliquer plusieurs chromosomes. De plus, les enfants de parents malades ont dix fois plus de risque de développer la pathologie, par rapport à ceux issus de parents non bipolaires (52).

➤ Effets obstétricaux

Les complications obstétricales de la maladie peuvent être d'ordre **médico-légal**, lorsque la mère porte atteinte à elle-même ou à son enfant pendant la grossesse ou après l'accouchement, mais aussi à cause des autres comorbidités associées à la survenue d'un épisode dysthymique. Les autres conséquences obstétricales, comme l'avortement spontané, le décès néonatal, la prématurité et la prééclampsie, restent encore peu étudiées même s'il semblerait qu'elles soient plus fréquentes chez les femmes bipolaires lors de leur première grossesse (60) (61).

➤ Effets foetaux

Les complications foetales des troubles bipolaires restent **controversées** de nos jours. En effet, certaines études ont observé une hausse du sous-développement cognitif, en cas de décompensation pendant la grossesse, alors que d'autres travaux concluent à une absence de conséquence (59). **Le risque malformatif reste principalement rattaché à la toxicité sur le développement prénatal de certains traitements thymorégulateurs utilisés chez la mère** (61).

4. Modalités de traitement par l'acide valproïque

En France, les spécialités DÉPAKOTE® et DÉPAMIDE® respectivement à base de divalproate de sodium et de valpromide, des prodrogues métabolisées en valproate pour être actives, font partie de l'arsenal thérapeutique des troubles bipolaires mais ne sont **pas utilisées en première intention** (62).

Comme tous les thymorégulateurs, il s'agit de **traitements curatifs des crises aiguës puis symptomatiques**, sur le long cours.

a) Indications et modes d'administration

Ces deux médicaments sont administrés par voie orale et sont indiqués uniquement dans le traitement des **épisodes maniaques** de la maladie bipolaire chez l'adulte, **en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium**, ce dernier constituant le thymorégulateur de première ligne. La poursuite du traitement après l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu positivement lors de l'épisode aigu (62).

b) Posologies

La posologie moyenne quotidienne est comprise entre **1 000 et 2 000 mg de valproate** correspondant à 1 200 et 2 400 mg de valpromide, en deux à trois prises quotidiennes (62). Les doses hebdomadaires sont **adaptées au cas par cas**, en fonction de la réponse clinique et des éventuels effets indésirables.

Partie III. Acide valproïque et développement prénatal

Bien que très prescrits de nos jours, l'acide valproïque et ses dérivés ne sont pas pour autant dénués de dangers ; leurs effets néfastes sur le développement prénatal par exposition *in utero* ont pu être largement documentés depuis maintenant plusieurs décennies. Une revue de la littérature permet ainsi de comprendre l'historique et l'état actuel des connaissances à ce sujet constituant les fondements sur lesquels se basent les décisions récentes en matière de stratégie thérapeutique.

Chapitre A. Risques malformatifs

Le caractère tératogène des antiépileptiques est évoqué pour la première fois par Meadow qui décrit en 1968 les cas de six enfants exposés *in utero* à des traitements anticonvulsivants et nés avec des fentes oro-faciales s'accompagnant, chez quatre d'entre eux, d'une dysmorphie faciale et d'une cardiopathie congénitale (63).

Ces observations constituent la base des reports de cas et des études qui ont suivi permettant notamment de décrire l'acide valproïque comme le plus tératogène de tous les antiépileptiques et thymorégulateurs.

1. Tableau malformatif

La tératogenèse de l'acide valproïque affecte de **nombreux organes et tissus** dans différentes mesures. Certaines anomalies sont uniquement d'ordre esthétique alors que d'autres nécessitent des interventions chirurgicales et médicales à la naissance pour permettre la survie du nouveau-né ou pour rétablir une fonction. Dans les cas les plus graves, le fœtus ne sera pas viable.

a) Système nerveux central et premières alertes

L'acide valproïque est considéré comme inducteur d'anomalies du système nerveux central chez l'animal depuis 1971. **C'est respectivement en 1980 et 1981 que**

Dalens et Gomez lancent les premières alertes concernant un possible lien de causalité entre la prise d'acide valproïque au cours de la grossesse et la survenue de malformations congénitales chez l'humain. Ils remarquent notamment des **anomalies de fermeture du tube neural** chez deux nourrissons exposés à la molécule, utilisée seule pour l'un et en association avec d'autres antiépileptiques pour l'autre (64) (65). Suite à ces observations, Robert vient confirmer en 1982 l'effet tératogène de l'acide valproïque vis-à-vis du **spina bifida** grâce à la revue du registre français REMERA décrivant que, sur soixante-douze enfants nés avec des anomalies du tube neural entre 1979 et 1982, neuf d'entre eux avaient été exposés *in utero* à l'acide valproïque dont cinq en monothérapie (66). On note également, à la même époque, quelques cas d'**anencéphalies**.

La hausse des anomalies du système nerveux central lors de l'exposition durant le premier trimestre de grossesse est, pour la première fois, statistiquement prouvée en 1986 grâce à l'étude de cohorte de Lindhout (67).

b) Syndrome fœtal au valproate

Bjerkedal introduit en 1982 le terme de syndrome fœtal au valproate pour regrouper l'ensemble des anomalies majeures et mineures induites par l'acide valproïque *in utero* (68) ; la description de ce phénotype va se préciser par la suite et faire l'objet de nombreuses publications de cas permettant de constater que les propriétés tératogènes de l'acide valproïque affectent de nombreux tissus et organes.

On observe ainsi des **tableaux polymalformatifs très divers et variés**.

- Dymorphie crânio-faciale et anomalies oculaires et labio-palatines

Les malformations considérées comme caractéristiques de ce syndrome, en plus des spina bifida à l'origine des premières alertes, comprennent tout d'abord une **dymorphie crânio-faciale typique** présentant, plus ou moins en association, une microcéphalie, une trigonocéphalie, un front haut, une saillie de la crête métopique, une carence de la crête orbitale, un hypertélorisme, un épicanthus formant un pli sous les orbites, un nez court avec un pont plat et/ou large, une large racine et des narines antéversées, une lèvre supérieure longue et mince avec un contour très fin, une lèvre inférieure épaisse, des angles buccaux orientés vers le bas, un philtrum

long et peu profond, une hypoplasie médio-faciale, une microstomie, une micrognathie, des oreilles de petite taille, basses et mal ourlées et, enfin, un cou de courte longueur (69) (70) (71) (72) (73).

DiLiberti note également des cas de **strabisme**, de **myopie** et de **nystagmus** (69).

Ce tableau phénotypique peut aussi s'accompagner d'une **fente labiale, labio-palatine ou palatine**, cette dernière anomalie semblant la plus fréquemment rencontrée d'après Jackson (74).

➤ Anomalies cardiaques

Des **cardiopathies congénitales** septales, valvulaires, ventriculaires ou auriculaires sont aussi présentes chez certains nourrissons ainsi que des **anomalies des gros vaisseaux** (70) (71).

➤ Anomalies des membres et du squelette

Les membres peuvent être affectés, de manière plus ou moins importante, et les dysmorphies sont très diverses dans leurs présentations cliniques. Chez les enfants atteints du syndrome fœtal au valproate, **les doigts et les orteils sont minces et se chevauchent**; **les ongles sont hyperconvexes** et peuvent présenter une **hypoplasie onguaire** (69). Des cas de **polydactylies pré-axiales et post-axiales** et de **pied bot varus équin** ont également été reportés, ainsi que des **malformations réductionnelles** de type aplasies radiales, tibiales ou fémorales mais aussi des phocomélies. Certains enfants présentent une **hyperlaxité articulaire** (70) (71) (73) (75) (76). Ces anomalies des membres, lorsqu'elles sont associées à une crâniosténose, constituent le syndrome de Baller-Gerold (73).

➤ Anomalies urogénitales

Des malformations urogénitales existent avec principalement des **kystes rénaux**, des **hypospadias** et des **cryptorchidies** unilatérales ou bilatérales (69) (70) (72).

Les terminologies médicales de ce tableau malformatif qui nécessitent d'être précisées sont reportées dans l'annexe 3 (77) (78).

2. Épidémiologie

Les observations de cas de malformations congénitales ont conduit à la réalisation d'un grand nombre d'études épidémiologiques afin de bien confirmer les liens de causalité entre la survenue d'anomalies et l'exposition *in utero* à l'acide valproïque, ainsi que pour déterminer dans quelles mesures surviennent ces issues.

Les méthodologies récentes, comme le recours aux méta-analyses plus rigoureuses et basées sur de plus en plus de cas, permettent à présent de bien cerner les risques. De plus, de nouvelles études portant sur plusieurs antiépileptiques sont à la recherche d'alternatives thérapeutiques à l'acide valproïque.

a) *Données historiques*

➤ Risque malformatif global

D'anciennes études rapportent une incidence des malformations majeures liées à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque comprise dans une fourchette allant de 10,7% à 16,7%, contre seulement 2-3% dans la population générale (79) (80).

Cette tendance est confirmée en 2008 par Meador qui réalise une méta-analyse sur cinquante-neuf études et détermine une **incidence moyenne de 10,73% pour l'acide valproïque en monothérapie, de 9,79% en association avec un autre antiépileptique et de 25% en polythérapie avec au moins deux autres anticonvulsivants. L'incidence des malformations sous acide valproïque seul ou associé est ainsi la plus élevée de tous les antiépileptiques comparés** (81).

Une extraction du registre français REMERA de tous les cas d'enfants nés vivants et décédés entre 2006 et 2014 permet d'établir une prévalence des malformations congénitales sous acide valproïque de 0,7 pour 10 000 naissances cumulées (82).

➤ Risque malformatif par systèmes

En 2010, Jentink s'intéresse individuellement aux systèmes et organes affectés par le syndrome foetal au valproate. Il apparaît dans ses résultats une **augmentation significative du spina bifida, de la communication inter-auriculaire, de la fente**

palatine, de l'hypospadias, de la polydactylie et de la crâniosténose au cours de l'utilisation en monothérapie de l'acide valproïque. **Les anomalies de fermeture du tube neural représentent le risque le plus élevé avec une prévalence de 2 à 3% contre 0,05% en population générale.** D'autres malformations, par exemple la microcéphalie, la communication inter-valvulaire et le pied bot varus équin, n'ont pas présenté de hausse significative au cours de cette étude cas-contrôle réalisée à grande échelle à partir des enregistrements de la base de données européenne EUROCAT entre 1995 et 2005 (83).

Le risque malformatif de l'acide valproïque reste au cœur des préoccupations et des études plus récentes poursuivent l'approfondissement des connaissances et les confrontent aux données disponibles sur les autres antiépileptiques pour aider à définir la meilleure stratégie thérapeutique chez la femme en âge de procréer.

b) Étude de l'ANSM et de la CNAMTS, 2016 et 2017 (84) (85)

L'ANSM et la caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) ont lancé ensemble, en 2015, un vaste programme d'études pharmaco-épidémiologiques à partir des données du système national interrégimes de l'assurance maladie (SNIIRAM) dans le contexte de la réévaluation de la balance bénéfice/risque de l'acide valproïque au niveau européen.

➤ Étude préliminaire

Le premier volet, dont les résultats sont parus en août 2016, présente l'objectif de déterminer la fréquence d'exposition des femmes enceintes et son évolution en France de 2007 à 2014. Ceci a permis notamment de révéler que 14 322 grossesses ont été exposées à l'acide valproïque avec une **diminution globale de l'exposition de 42,4%** au cours de cette période. Parmi les accouchements, 8 701 enfants sont nés vivants et 115 sont mort-nés. 4 300 grossesses ont donné lieu à des interruptions médicales ou volontaires ; 1 206 gestations n'ont pas été menées à terme pour cause de grossesse extra-utérine ou de fausse couche spontanée.

Au premier trimestre 2016, encore 51 512 femmes en âge de procréer étaient traitées par l'acide valproïque.

➤ Structure de l'étude

Le second volet est une étude de cohorte exposés-non exposés, toujours réalisée à partir des données du SNIIRAM. Elle s'intéresse au risque de malformations congénitales majeures associé à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque en France entre 2011 et 2015, selon le contexte pathologique maternel de prescription, pour estimer une fourchette raisonnable du nombre d'enfants atteints entre 1967 et 2016. L'objectif secondaire est d'estimer le risque de malformations congénitales majeures associé aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires en France.

➤ Résultats

Cette étude permet d'identifier que **le risque global de malformations majeures est quadruplé et doublé chez les enfants nés de grossesses exposées à l'acide valproïque en monothérapie, respectivement dans le cadre du traitement de l'épilepsie et des troubles bipolaires**, comparativement à ceux nés de grossesses non exposées. **Les résultats obtenus dans le cadre de l'épilepsie et des troubles bipolaires diffèrent.** Pour l'épilepsie, les spina bifida, les cardiopathies, les fentes palatines, les hypospadias, les polydactylies pré-axiales et les crâniosténoses se voient augmentés de manière significative ; l'étude met également en évidence un risque significatif de survenue d'une atrésie anorectale, jamais documenté auparavant. En ce qui concerne les troubles bipolaires, seuls l'hypospadias et la crâniosténose présentent une hausse significative par rapport au groupe contrôle ce qui aboutit à des résultats différents en fonction de l'indication. De plus, l'association de l'acide valproïque avec d'autres antiépileptiques durant la grossesse a démontré une hausse significative des risques par rapport à la monothérapie dans le cadre du traitement épileptique mais pas dans celui des troubles bipolaires. Les spécialités ayant toutes les mêmes effets pharmacologiques, les auteurs concluent à la **responsabilité d'une posologie plus faible, dans le cadre des troubles bipolaires, corrélée à d'autres raisons comme des problèmes d'observance et des arrêts impromptus** chez ces patientes.

L'étude estime une fourchette comprise **entre 2 150 et 4 100 enfants nés vivants en France, exposés à l'acide valproïque *in utero* et présentant au moins une malformation majeure depuis sa commercialisation**, en 1967, jusqu'en 2016.

Pour les autres antiépileptiques, le risque de malformation majeure apparaît bien moins marqué que pour l'acide valproïque, avec des différences entre les molécules.

Concernant les limites de cette étude, les anomalies mineures n'étant pas identifiables via le SNIIRAM, on peut raisonnablement imaginer que **les risques malformatifs présentés sont sous-évalués** et que le nombre d'enfants victimes de la tératogenèse de l'acide valproïque, en France et sur la période donnée, s'élève à des valeurs bien plus importantes.

c) Étude de Weston et al., 2016 (86)

➤ Structure de l'étude

Cette méta-analyse inclut cinquante études, dont trente-et-une exploitées. Son objectif est d'évaluer les effets de l'exposition prénatale aux antiépileptiques sur la prévalence des malformations congénitales majeures. La population analysée est constituée d'enfants nés de femmes sous antiépileptiques ; elle est comparée à deux groupes témoins composés d'enfants de femmes non épileptiques d'une part et épileptiques sans traitement d'autre part.

➤ Résultats

La prévalence des malformations majeures dans la population exposée *in utero* à l'acide valproïque seul est estimée à 10,93% représentant le risque le plus élevé sur toutes les molécules comparées. Il apparaît que les différences des risques chez ces enfants par rapport à ceux nés de femmes non épileptiques et de femmes épileptiques sans traitement sont respectivement de 8% et 6%, prouvant une **majoration significative** de la survenue de malformations en lien avec l'exposition à la molécule.

Cela se vérifie si l'on considère les malformations de façon isolée pour les risques de survenue de spina bifida et d'anomalies cardiaques et squelettiques.

De plus, **les différences des risques varient entre 4% et 8% en comparaison avec les autres antiépileptiques ce qui renforce l'idée que l'acide valproïque est l'anticonvulsivant le plus tératogène.**

d) *Étude de Petersen et al., 2017 (87)*

➤ Structure de l'étude

L'objectif de cette étude, qui fait une revue systématique des enregistrements dans la base de données britannique the health improvement network (THIN), est d'examiner la prévalence des malformations majeures en lien avec la prise d'antiépileptiques durant la grossesse et en comparant ce risque chez des enfants nés de mères sous acide valproïque, carbamazépine, lamotrigine ou sans traitement.

➤ Résultats

Il apparaît que 5,68% des femmes traitées par l'acide valproïque seul ont donné naissance à des enfants présentant des malformations congénitales majeures contre 9,43% lorsque celui-ci était utilisé en association. **Par rapport au groupe sans traitement, la prévalence du risque sous acide valproïque est multipliée par trois en monothérapie et par quatre en polythérapie.** Elle est également doublée par rapport aux prévalences des deux autres traitements qui sont comparables à celle des anomalies survenues chez les enfants non exposés aux antiépileptiques.

L'une des limites de cette étude est de ne pas prendre en compte les enfants mort-nés ce qui laisse penser que le risque décrit est sous-estimé.

Suite à ces résultats, les auteurs proposent la carbamazépine et la lamotrigine en tant qu'alternatives de l'acide valproïque durant la grossesse.

e) *Étude de Veroniki et al., 2017 (88)*

➤ Structure de l'étude

Cette méta-analyse a notamment pour objectif principal de comparer le risque de malformations congénitales associées aux antiépileptiques chez des enfants exposés *in utero*, cela à partir d'une revue de quatre-vingt-seize études précédentes. Cette étude exprime ses résultats sous la forme de rapport de cotes (ou odd ratio dans les publications anglophones). La cote d'un évènement dans un groupe donné est le nombre de sujets qui présentent l'évènement par rapport au nombre de sujets

qui ne le présentent pas ; il s'agit donc de la proportion de malades par rapport aux sains. Ainsi, le rapport de cotes, utilisé pour les études rétrospectives cas-témoins, représente le rapport de la cote de la maladie chez les exposés et de la cote de la maladie chez les non-exposés.

➤ Résultats

Il apparaît que le risque de malformations majeures avec l'acide valproïque est le plus élevé de tous les antiépileptiques. Les rapports de cotes ont permis d'établir que l'exposition *in utero* à l'acide valproïque est associée à une **augmentation significative des hypospadias, des fentes labiales et palatines et du pied bot varus équin** par rapport au groupe contrôle constitué de mères présentant la pathologie mais non traitées ; **il en est de même pour la survenue des malformations mineures**, comme la dysmorphie faciale et les troubles oculaires. Ce risque n'est pas prouvé pour les malformations cardiaques. L'étude entérine que **la présence d'acide valproïque dans une polythérapie antiépileptique augmente le risque malformatif** par rapport aux molécules utilisées seules.

Les auteurs concluent sur une utilisation chez la femme enceinte plus sûre de la lamotrigine et du levetiracetam qui sont des antiépileptiques de nouvelle génération.

3. Relation effet-dose

Il est à présent bien documenté que **le risque malformatif est proportionnel à la dose quotidienne d'acide valproïque** et qu'il n'y aurait **pas de dose sans effet**.

a) *Données historiques*

L'hypothèse d'une relation entre l'effet malformatif de l'acide valproïque et sa posologie chez la femme enceinte est pour la première fois soulevée par Bjerkedal en 1982, qu'il s'agisse de malformations majeures ou mineures (68). En 1999, deux études distinctes confirment la corrélation positive entre les doses administrées et l'incidence des anomalies en suggérant que des dosages supérieurs à 1 000 mg par jour, équivalent à 70 mg/L plasmatique, ne devraient pas être utilisés au cours de la

grossesse. Samrén apporte ainsi la **preuve significative de cette relation effet-dose pour les malformations congénitales majeures en 1999** (89) (90).

En 2012, une étude portant sur des grossesses sous acide valproïque en monothérapie, à partir des données du registre britannique epilepsy and pregnancy, décrit un **risque d'anomalies majeures doublé pour des doses quotidiennes supérieures à 1 000 mg, par rapport aux dosages inférieurs, et égal à 11% au-delà de 2 000 mg** ; il n'existe pas de différence en cas de prises unique ou multiples ou selon la forme galénique (libération immédiate ou prolongée). Les prises de 1 500 à 2 500 mg ne montrent pas entre elles de différence significative en termes de risque. Les auteurs concluent que **la relation effet-dose ne dépend que du dosage total quotidien**, et non du fractionnement des prises ou de la galénique (91).

b) Étude de Patel et al., 2016 (92)

➤ Structure de l'étude

L'objectif de cette revue globale de la littérature est d'aider à l'optimisation du contrôle des crises épileptiques chez la femme enceinte avec des expositions *in utero* minimales pour réduire le risque des effets tératogènes des anticonvulsivants.

➤ Résultats

Concernant la problématique de la relation effet-dose, l'étude revient d'une part sur les enregistrements de la base de données, historiquement européenne mais devenue mondiale, de l'international registry of antiepileptic drugs and pregnancy (EURAP) pour investiguer ce lien de proportionnalité. Dans cette étude, **les doses journalières d'acide valproïque supérieures ou égales à 1 500 mg augmentent le risque de malformations majeures de 24,2%. Pour une posologie comprise entre 700 mg et 1 499 mg, on note une hausse de 10,4% et, enfin, de 5,6% pour les dosages inférieurs à 700 mg**. Cela plaide en faveur de l'hypothèse selon laquelle **il n'existerait pas de doses inoffensives pour l'enfant à naître**. D'autre part, le registre north american antiepileptic drug pregnancy registry (NAAPR) confirme ces résultats en retrouvant un risque supérieur à 25% au-delà de 1 500 mg et de 10% pour la fourchette comprise entre 501 et 1 500 mg.

c) Étude de l'ANSM et de la CNAMTS, 2017 (85)

Le second volet de l'étude de cohorte exposés-non exposés menée conjointement par l'ANSM et la CNAMTS, à partir des données du SNIIRAM, s'intéresse également à la relation effet-dose, montrant un **lien de causalité entre la survenue d'anomalies majeures et le dosage quotidien d'acide valproïque**.

Les résultats obtenus diffèrent en fonction de l'indication. D'une part, pour l'épilepsie, le risque est divisé par deux pour les doses inférieures à 700 mg puis s'élève avec une multiplication par cinq pour les doses comprises entre 700 et 1 500 mg et par neuf au-delà de ce dosage.

Dans le cadre des troubles bipolaires, aucune relation effet-dose n'a pu être mise en évidence, même aux dosages les plus élevés.

Tout comme pour les résultats épidémiologiques, **les auteurs imputent ce contraste à une posologie globalement plus faible utilisée pour les troubles bipolaires, en lien avec des problèmes d'observance et des arrêts imprévisibles du traitement** qui ne sont pas observés chez les patientes épileptiques.

4. Mécanismes

Tout comme pour ses effets recherchés, les mécanismes de l'acide valproïque demeurent **encore obscurs** à ce jour quant à ses propriétés génératrices de malformations congénitales.

a) Perturbation de l'acide folique

Les différentes hypothèses avancées sont compilées en 2014 par Fathe. Ainsi, l'acide valproïque serait inducteur d'une carence en acide folique, celle-ci étant bien connue pour augmenter le risque d'anomalies de fermeture du tube neural.

Cependant, ce mécanisme reste décrié car un apport en folates en phases de pré et post-conception ne semble pas aboutir à une baisse significative du risque de spina bifida chez les enfants nés de mères traitées par l'acide valproïque. De plus, ce dernier est un inhibiteur des cytochromes P450, or la chute des taux sériques de folates semble être plutôt attribuée aux antiépileptiques inducteurs enzymatiques.

Pour ces raisons, Fathe s'intéresse aux récepteurs de l'acide folique et avance que **l'acide valproïque pourrait en fait inhiber les récepteurs des folates de manière non-compétitive ce qui expliquerait l'inefficacité d'une supplémentation**, qu'elle soit réalisée avant ou après la conception (93).

b) Inhibition des histones désacétylases

En second mécanisme, l'inhibition des enzymes HDAC par l'acide valproïque lui conférerait également des **effets anti-angiogéniques et pro-apoptotiques interférant avec le développement cellulaire normal** (93).

En complément, Giavini décrit la faculté qu'ont les inhibiteurs des HDAC à produire des **radicaux libres** ; la chromatine fœtale qui se retrouve hyperacétylée, donc plus exposée, via l'action de ces inhibiteurs est, par conséquent, plus vulnérable aux dommages causés par le stress oxydatif (94).

c) Perturbation de l'acide rétinoïque

Giavini avance l'hypothèse selon laquelle **l'acide valproïque pourrait déséquilibrer l'homéostasie de l'acide rétinoïque embryonnaire et interférer ainsi avec le développement squelettique**, à la manière des rétinoïdes. Ces perturbations induiraient aussi des anomalies crânio-faciales et cardiaques. Il propose que des études spécifiques de ce mécanisme encore hypothétique puissent être initiées (94).

5. Supplémentation en acide folique

Dans la population générale, la supplémentation en acide folique, ou vitamine B9, est une pratique médicale courante en prévention des anomalies embryonnaires de fermeture du tube neural. Une posologie de 0,4 mg/j est préconisée au moins quatre semaines avant la conception et pendant le premier trimestre de grossesse. Chez les femmes présentant un risque élevé, la supplémentation est augmentée à 5 mg/j. Cependant, **aucune des études menées sur les spina bifida liés à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque ne permettent de conclure à une efficacité des folates** dans ce contexte spécifique de grossesse sous acide valproïque.

Une étude de cohorte, réalisée en 2008 à partir de la base britannique epilepsy and pregnancy et des données d'enfants issus de femmes enceintes sous antiépileptiques traitées ou non en pré-conceptionnel par de l'acide folique, juge que **la supplémentation est inefficace sur le taux global de malformations et sur la fréquence des cardiopathies, des spina bifida, des fentes oro-faciales et des hypospadias sous acide valproïque**. Ces observations sont valables aussi bien pour les posologies journalières de folates de 0,4 mg que pour les fortes doses de 5 mg (95). Ban conforte ces constatations en 2015 grâce à une large étude de cohorte utilisant les enregistrements de la base de données de la caisse de soins britannique entre 1990 et 2013. Celle-ci montre que le risque de malformations majeures durant les grossesses exposées à l'acide valproïque ou aux autres antiépileptiques, ainsi qu'à une dose quotidienne de folates au moins égale à 5 mg/j en période péri-conceptionnelle, ne présente **pas de différence significative par rapport au risque des grossesses non supplémentées** (96).

Ainsi, l'acide folique administré avant et après la conception n'apporte **aucun effet protecteur vis-à-vis du risque malformatif de l'acide valproïque**.

Chapitre B. Troubles neurocognitifs

Des troubles du développement cognitif après une exposition *in utero* à l'acide valproïque sont, pour la première fois, observés sur des cas isolés à la fin des années 80, sans donner lieu à cette époque à des études plus poussées sur un éventuel lien de causalité. DiLiberti est le premier à décrire en 1984 un retard psychomoteur chez deux enfants présentant des malformations (69).

En 1994, Christianson relève un trouble net du langage chez trois enfants et précise qu'un quatrième est scolarisé dans une école spécialisée dans les difficultés d'apprentissage ; ces enfants présentent aussi un phénotype dysmorphique (97).

Ces observations ont permis d'initier dans les années 2000 l'investigation de cette relation. La détection retardée, par rapport aux malformations, s'explique par le fait que ces troubles apparaissent plus tardivement après la naissance, qu'ils sont peu tracés dans les différents registres et qu'ils peuvent être d'origine multifactorielle.

À noter que la période à risque semble concerner toute la durée de la grossesse.

1. Manifestations cliniques et épidémiologie

Les troubles d'ordre neurocognitif en lien avec une exposition *in utero* à l'acide valproïque affectent principalement les **fonctions du langage et de l'apprentissage** et majorent la **déficiência intellectuelle**. Longtemps sous-estimés, ils représentent pourtant des **effets qui semblent survenir de manière plus fréquente que les malformations**. Bien décrits de nos jours, ils font partie du syndrome fœtal au valproate et sont **très souvent associés à des anomalies**. Cependant, la difficulté de collecter des données fiables rend leur **étude épidémiologique complexe** et de nouveaux travaux devront être menés pour mieux caractériser leur prévalence.

a) Données historiques

En 2000, Moore réalise une **première étude rétrospective sur cinquante-sept enfants exposés au cours de leur développement prénatal à divers antiépileptiques, dont 60% à l'acide valproïque seul**, afin notamment de mieux comprendre leurs effets toxiques cognitifs et comportementaux. À partir de questionnaires renseignés par les différentes mères et d'examens cliniques, il décrit un retard de développement mental ou des difficultés d'apprentissage dans 77% des cas. L'étude relate également des difficultés de langage et de la motricité globale chez respectivement 81% et 60% de ces enfants. De plus, 74% des enfants en âge d'être scolarisés fréquentent des écoles spécialisées. Les auteurs reconnaissent que des pourcentages autant élevés paraissent peu probables et trouveraient leurs origines dans la présence de biais méthodologiques, notamment la rétrospection des informations entraînant une surévaluation des troubles observés par un manque de recul et de suivi sur le long terme. Malgré cela, **le lien de causalité semble bien démontré**. Enfin, la plupart des enfants de cette étude présente des malformations majeures ou mineures associées à leurs troubles neurocognitifs (98).

D'autres études rétrospectives permettent par la suite d'obtenir cette même tendance en s'intéressant plus spécifiquement à l'acide valproïque.

En 2001, des données sur 594 enfants présentent des rapports de cotes de 3,4 et de 2,51 pour le risque de besoins éducatifs supplémentaires pour l'acide valproïque seul et en polythérapie, contre seulement 0,26 pour la carbamazépine et 1,51 pour les

associations antiépileptiques sans acide valproïque. Les auteurs avancent que **les monothérapies et polythérapies avec l'acide valproïque semblent comporter un risque majoré sur le développement cognitif**, même si les résultats sont à traiter avec prudence puisqu'il existe des facteurs confondants non pris en compte (99).

Un an plus tard, un **retard du développement cognitif de 37%** est estimé chez les enfants exposés à l'acide valproïque, avec une **altération prédominante de la fonction du langage de 29%**. L'étude indique aussi que **30% de ces mêmes enfants nécessitent un soutien scolaire particulier** (100).

Vinten démontre en 2005 un **quotient intellectuel (QI) verbal significativement plus faible** chez des enfants exposés à l'acide valproïque, par rapport à ceux de mères traitées par d'autres antiépileptiques ou non traitées. Ceux-ci sont également plus à même d'avoir un **QI mental inférieur à soixante-neuf** et des **troubles de la mémoire**. Contrairement aux précédentes, cette étude considère les QI maternels dans ses résultats en tant que paramètre influençant les QI infantiles (101).

En 2006, une **corrélation significative est retrouvée entre le QI verbal et une dysmorphie faciale** chez des enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque (102).

Les limites de ce type d'études rétrospectives résident dans leur méthodologie variable et basée sur des informations du passé, donc pouvant être erronées ou incomplètes en ce qui concerne l'exposition durant la grossesse et l'évolution au cours des premières années de vie. Il apparaît donc nécessaire d'objectiver ces résultats grâce à des études prospectives, éliminant ces biais, et de réaliser des méta-analyses sur les données déjà existantes pour gagner en puissance statistique.

b) Étude de Meador et al., 2013 (103)

- Structure du programme d'étude neurodevelopmental effects of antiepileptics drugs (NEAD)

L'étude de cohorte prospective NEAD, d'origine britanico-américaine, s'initie par le recrutement entre 1999 et 2004 de 305 mères épileptiques ayant reçu, durant leur grossesse, l'un des quatre anticonvulsivants sélectionnés, dont l'acide valproïque ; cette étude se déroule en suivant leurs 311 enfants jusqu'à l'âge de 6 ans.

L'objectif est d'étudier les effets neurocognitifs et comportementaux associés à chaque molécule pour caractériser leurs bénéfices et leurs risques au cours d'une

exposition *in utero* ; elle fait l'objet de publications régulières entre 2006 et 2013 pour rendre compte des résultats à 3 ans, 4 ans et demi et 6 ans.

Les points forts de cette étude, par rapport aux travaux précédents, résident dans le fait que l'évaluation du QI des enfants et de leurs mères s'effectue via des échelles validées et que les résultats sont ajustés sur les potentiels facteurs de confusion, notamment le QI maternel et le niveau d'éducation des parents qui sont tous les deux corrélés au QI de l'enfant.

➤ Résultats après six ans d'étude

Les résultats parus en mars 2013, après 6 ans d'étude, permettent de synthétiser la tendance observée depuis la naissance.

Pour les 224 enfants ayant pu bénéficier d'un suivi complet, les auteurs mettent en évidence que le **QI de ceux qui ont été exposés à l'acide valproïque est significativement inférieur de sept à dix points** par rapport au QI des enfants dont les mères avaient été traitées par l'un des trois autres antiépileptiques, à savoir la carbamazépine, la lamotrigine ou la phénytoïne. Il est aussi noté que, même si cet effet persiste avec l'âge, le QI des enfants exposés *in utero* à l'acide valproïque tend à se rapprocher de celui des autres au fil du temps, certainement grâce aux mesures de prise en charge spécifiques. Ces mêmes enfants montrent de **moins bonnes capacités verbales et de mémorisation**, en comparaison aux trois autres groupes, et une **baisse de l'habilité non verbale** par rapport à la prise de lamotrigine seule. Enfin, **il semble ne pas y avoir de période d'exposition privilégiée pour la survenue de troubles neurocognitifs** ; ceux-ci apparaîtraient indifféremment du fait que l'acide valproïque ait été utilisé en début, en cours ou en fin de grossesse.

c) Étude de Veroniki et al., 2017 (104)

➤ Structure de l'étude

Cette méta-analyse a pour objectif de comparer les profils de sécurité des antiépileptiques concernant leurs risques neurodéveloppementaux. Pour cela, elle s'appuie sur les données d'études de cohorte réalisées avec différents traitements antiépileptiques, en monothérapie et en polythérapie.

➤ Résultats

Il apparaît que, **sur toutes les molécules utilisées en monothérapie, seul l'acide valproïque est significativement associé à des troubles du développement cognitif**, avec un rapport de cotes de 7,40, versus le groupe contrôle constitué d'enfants nés de mères épileptiques non traitées. **Il en est de même pour le retard psychomoteur et les troubles du langage**, avec respectivement des rapports de cotes de 4,16 et 7,95. Les auteurs invitent cependant à prendre ces résultats avec prudence puisque certaines études utilisées pour mener cette investigation déplorent des biais et des données manquantes, par exemple les dosages administrés chez les mères et les antécédents familiaux ; ils regrettent également le fait de ne pas avoir pu exploiter un plus grand nombre d'études et de ne pas être en mesure de différencier l'exposition *in utero* de celle au cours de l'allaitement.

2. Relation effet-dose

Tout comme pour les effets malformatifs, **le risque neurocognitif présente un lien de causalité avec les posologies maternelles** en acide valproïque et, à ce jour, **il semble qu'aucune dose ne soit protectrice** vis-à-vis de ces altérations.

a) *Étude de Meador et al., 2013 (103)*

Cette étude s'intéresse à la relation effet-dose entre l'acide valproïque et les capacités neurocognitives des enfants exposés *in utero*.

Elle montre, pour la première fois, que celui-ci est le seul, parmi tous les antiépileptiques analysés, à présenter un **risque significatif d'altération des fonctions exécutives, du QI, des performances verbales et non verbales et de la mémorisation. Ce risque augmente parallèlement avec le dosage.**

En effet, il n'existe pas de différence de ces paramètres par rapport aux autres anticonvulsivants pour des doses d'acide valproïque inférieures à 1 000 mg par jour ; les écarts apparaissent pour des dosages supérieurs. Cependant, les auteurs ne concluent pas à l'absence de risque pour les posologies les plus faibles puisqu'ils pointent eux-mêmes du doigt la faiblesse des tailles de leurs échantillons.

b) Étude de Baker et al., 2015 (105)

➤ Structure de l'étude

Il s'agit d'une méthodologie de cohorte prospective comparant des enfants nés de mères épileptiques à d'autres nés de mères non épileptiques. L'objectif de cette étude intègre la description du risque d'altération du QI chez les enfants exposés *in utero* aux antiépileptiques les plus courants. Le suivi est réalisé en aveugle à six ans.

➤ Résultats

La relation effet-dose est objectivée par des différences de résultats entre les fortes doses et les plus faibles dosages d'acide valproïque.

Ainsi, **l'étude relate l'observation d'un QI moyen diminué de 9,7 points chez les enfants exposés à des posologies maternelles supérieures ou égales à 800 mg**, par rapport au groupe contrôle mais également en comparaison aux autres antiépileptiques. Cette corrélation se retrouve pour les facultés verbales, non verbales et spatiales. Les auteurs décrivent également, pour ces dosages, un risque multiplié par huit d'avoir recours à des interventions éducatives spécifiques.

Pour des doses maternelles inférieures à 800 mg, il n'existe pas d'altération significative du QI mais les enfants exposés présentent des troubles du langage significativement augmentés et un risque de recourir aux interventions éducatives spécifiques potentialisé par six. **La notion de doses protectrices des troubles neurocognitifs ne semble pas exister**, d'après ces résultats.

3. Mécanismes et bases neurales

À nouveau, les mécanismes de genèse des troubles neurocognitifs induits par l'acide valproïque restent encore **très méconnus**. Les bases neurales et les zones corticales affectées ont quant à elles fait l'objet de travaux permettant de mieux les caractériser, même si de nombreuses interrogations demeurent.

Ces deux aspects mériteront donc des études supplémentaires afin de déterminer comment l'acide valproïque agit *in utero* sur le cerveau humain en développement.

a) Mécanismes

Il existe plusieurs mécanismes potentiels en lien avec l'apparition d'altérations neurocognitives. Même si certaines ont bien été **mises en évidence chez l'animal**, toutes ces théories restent très hypothétiques chez l'humain et nécessiteraient de plus amples investigations.

➤ Perturbation de l'acide folique

L'acide folique constitue un élément indispensable à la neurogenèse et à la myélinisation de par ses effets sur la croissance et la migration cellulaires. Il détiendrait aussi un rôle dans la synthèse de la dopamine et de la sérotonine, toutes deux impliquées dans les processus cognitifs et dans la synaptogenèse. Par ailleurs, les folates semblent jouer un rôle épigénétique grâce à leur implication dans les méthylations et les hydroxylations de l'ADN et il apparaît que des aberrations dans ces réactions seraient corrélées à des troubles neurologiques. Ainsi, **une carence en acide folique serait à l'origine, au cours du développement prénatal, d'une inhibition de la neurogenèse, d'une potentialisation de l'apoptose des cellules corticales et d'une diminution d'importants neurotransmetteurs**, ces phénomènes pouvant perdurer après l'accouchement (106) (107).

Toutes ces perturbations pourraient expliquer l'effet de l'acide valproïque sur le cerveau. Mais cette hypothèse reste contradictoire avec le fait qu'aucune baisse des taux sériques en folates n'est observée avec l'acide valproïque, contrairement à d'autres antiépileptiques, et que les effets malformatifs ne sont pas réduits par une supplémentation. **À ce jour, il n'est donc pas possible de dire comment et dans quelle mesure l'acide valproïque pourrait perturber le cycle de l'acide folique.**

➤ Perturbation du GABA

On sait que le GABA a une action neurotrophique lors du développement prénatal grâce aux études réalisées sur l'éthanol montrant que le blocage de cet effet peut induire un syndrome d'alcoolisme fœtal.

Chez l'homme, **l'acide valproïque a été décrit comme bloquant la GABA transaminase, empêchant ainsi la dégradation du GABA et conduisant à**

l'augmentation de sa concentration synaptique. Même si les conséquences d'un tel effet en période prénatale restent inconnues, on peut envisager que cela pourrait aboutir à un excès d'inhibition toxique pour le développement cérébral.

L'**expérimentation animale** a permis d'observer que la hausse de la concentration en GABA extracellulaire, consécutive à la prise d'acide valproïque, perturbe la migration cellulaire au niveau du cerveau fœtal entraînant des dysplasies corticales et hippocampiques. Cette hausse du GABA serait également à l'origine d'anomalies de ramification des neurites et de croissance des dendrites (108). D'autres expériences montrent que certains antiépileptiques, dont l'acide valproïque, sont capables d'activer les récepteurs GABA-A et de bloquer ceux du glutamate chez le rat, en période néonatale, conduisant alors à des apoptoses massives des neurones du cerveau immature. Les auteurs avancent que ces destructions cellulaires découleraient d'une diminution de l'expression des neurotrophines et du niveau de protéines kinases indispensables à la survie et à la différenciation neuronales au cours du développement. Cet effet serait dose-dépendant et aggravé par les associations d'antiépileptiques (106). L'extrapolation de ces effets chez l'humain, lors d'une exposition *in utero*, reste toutefois difficile à ce stade des connaissances.

➤ Inhibition des histones désacétylases

Le pouvoir inhibiteur des enzymes HDAC par l'acide valproïque entraînerait également des troubles dans la neuroplasticité, toujours à cause de ses **effets anti-angiogéniques, pro-apoptotiques et générateurs de radicaux libres** associés à cette propriété. Ces effets réduiraient ainsi la présence de protéines essentielles à la mise en place des neurones et au développement cérébral (109).

b) Bases neurales

Une étude prospective s'est intéressée en 2014 aux conséquences d'une exposition *in utero* à l'acide valproïque sur les tissus cérébraux en se basant sur les connaissances de ses effets sur le cerveau adulte et sur les travaux précédemment effectués chez les rongeurs. Elle utilise l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Cette étude démontre, chez des enfants exposés et comparés à des témoins non

exposés, des **modifications structurelles de certaines régions corticales avec un épaissement du gyrus frontal inférieur gauche et l'absence de l'asymétrie hémisphérique droite-gauche normale dans cette même zone**. Les auteurs mettent en corrélation ces anomalies avec l'altération de la fonction verbale chez les enfants exposés inclus dans leur étude ; de façon plus globale, des **modifications de la spécificité de chacun des deux hémisphères cérébraux** ont été observées. Enfin, les auteurs soupçonnent l'existence d'un lien entre une **perte de volume cérébral** et un **épaississement du gyrus frontal inférieur droit** avec des fortes doses d'acide valproïque, effet qu'ils n'ont pas été en mesure d'observer chez les enfants sélectionnés car exposés à de faibles posologies. Ils préconisent donc l'initiation de nouveaux travaux à ce sujet afin de mieux comprendre les retards neurocognitifs induits par l'acide valproïque dans leur globalité (109).

En complément de ces données, des études chez le rat décrivent aussi des anomalies neuronales au niveau hippocampique, notamment des modifications morphologiques des astrocytes, pouvant expliquer les troubles de l'apprentissage ; il serait intéressant d'investiguer ces phénomènes chez l'humain (106).

4. Supplémentation en acide folique

Contrairement aux malformations congénitales, plusieurs études apportent la preuve qu'une supplémentation en folates a un **effet protecteur, même s'il n'est pas total**, sur certaines facultés neurocognitives des enfants exposés à l'acide valproïque.

Ainsi, une étude de cohorte prospective norvégienne décrit en 2011 un **risque diminué de retards sévères du langage** chez les enfants dont les mères ont été supplémentées entre la quatrième semaine avant la conception et la huitième semaine après, par rapport à ceux nés de mères ayant pris de l'acide folique après cette période ou n'en ayant pas du tout utilisé. Par contre, les auteurs n'identifient **pas d'effet bénéfique de l'acide folique sur les fonctions motrices globales** des enfants, indifféremment de la période de supplémentation (110).

La même année, une seconde étude prospective confirme ces résultats positifs sur les fonctions du langage en observant une augmentation de cinq unités sur l'échelle de la communication réceptive et de trois à cinq points sur celle de la communication expressive, chez les enfants issus de mères traitées quotidiennement par 5 mg

d'acide folique dès le début de la grossesse. Les auteurs n'observent pas de meilleurs résultats avec des surdosages en folates (107).

L'étude NEAD s'est également intéressée aux bénéfices de l'acide folique sur les troubles cognitifs mais, cette fois, sur la fonction intellectuelle globale. Elle relève ainsi de **meilleurs scores de QI** chez les enfants exposés à l'acide valproïque dont les mères ont utilisé des folates pendant la période périconceptionnelle ; il existe en effet un écart moyen de sept points avec ceux qui n'ont pas été exposés à l'acide folique. Un **effet dose-dépendant** apparaît puisque les QI les plus élevés sont observés pour les doses les plus importantes d'acide folique, soit 5 mg/jour (103).

L'effet de l'acide valproïque sur le cycle des folates n'étant pas connu, les scientifiques ne savent pas, à ce jour, pourquoi une supplémentation se révèle inefficace sur le risque malformatif mais bénéfique pour les troubles neurocognitifs.

Afin de valider et compléter les connaissances déjà acquises sur les altérations cognitives de l'acide valproïque *in utero*, le programme pharmaco-épidémiologique de l'ANSM et de la CNAMTS prévoit, pour le second semestre 2017, une troisième étude axée, cette fois, sur les troubles neurologiques, toujours à partir des bases de données de l'assurance maladie. On peut donc s'attendre à de nouvelles avancées sur cette problématique dans les années à venir.

Cette étude sera la première à intégrer des enfants nés de mères bipolaires traitées par l'acide valproïque, ceux-ci ayant toujours été exclus des travaux déjà menés. En effet, les troubles bipolaires, en tant que maladie psychiatrique, demandent une méthodologie plus complexe que l'épilepsie, lorsque l'on analyse les effets neurologiques d'un médicament, à cause de biais, par exemple la composante génétique de la pathologie et la qualité des données recueillies auprès des mères.

Chapitre C. Troubles envahissants du développement

Les altérations neurocomportementales représentent les effets néfastes de l'acide valproïque sur le développement prénatal les plus tardivement repérés par les médecins ; elles font à présent partie intégrante du syndrome fœtal au valproate. Il s'agit principalement de troubles du spectre de l'autisme, s'avérant relativement fréquents, mais aussi de troubles du déficit de l'attention, avec ou sans hyperactivité.

1. Troubles du spectre de l'autisme

Les premières observations de syndromes autistiques, suite à l'administration d'acide valproïque, datent des années 90. En 1994, un enfant ayant été exposé *in utero* à l'acide valproïque a été diagnostiqué comme présentant des caractéristiques d'autisme infantile associées à un phénotype malformatif (97). Trois ans plus tard, Williams décrit le même tableau chez un second cas, suspectant l'acide valproïque administré chez la mère durant la grossesse. Il confirme en 2001 son hypothèse avec cinq nouveaux enfants **associant des dysmorphies, des altérations neurocognitives et des troubles autistiques** (111) (112).

Les années 2000 marquent la confirmation de ce risque et **un lien est statistiquement établi en 2013.** Des études démontrent l'existence d'une **relation effet-dose** et la **protection partielle induite par une supplémentation en folates.**

a) *Données historiques*

Moore est le premier à renseigner dans son étude rétrospective, réalisée en 2000, un **taux de 11% d'atteintes autistiques** chez les enfants de son échantillon exposés *in utero* à l'acide valproïque, en combinant les résultats obtenus en monothérapies et en polythérapies (98).

Une étude prospective, menée sur vingt ans et publiée en 2005, estime que les enfants exposés *in utero* aux antiépileptiques ont huit à dix-huit fois plus de risque de présenter des troubles autistiques ou un syndrome d'Asperger, forme particulière d'autisme sans déficience intellectuelle ni de retard du langage, par rapport à ceux nés de mères non traitées. La prévalence est estimée dans une fourchette comprise entre 1,9% et 4,6%.

D'autres enfants de l'échantillon présentent également des difficultés dans les domaines de la parole et de la communication sociale, sans répondre aux critères d'un trouble du spectre de l'autisme.

Spécifiquement pour l'acide valproïque, on note une **altération comportementale chez 8,9% des enfants** exposés à une monothérapie, ce taux étant le plus élevé de tous les traitements antiépileptiques inclus dans l'étude (113).

b) Étude de Bromley et al., 2013 (114)

➤ Structure de l'étude

L'objectif principal de cette étude de cohorte, incluant des femmes épileptiques traitées et un groupe contrôle de patientes non malades, est de comparer la prévalence des troubles neurodéveloppementaux associée à différents traitements antiépileptiques avec un suivi sur six ans.

➤ Résultats

Parmi les enfants exposés à l'acide valproïque, 12% présentent un trouble du développement neurologique pour le groupe en monothérapie et 15% pour l'ensemble des polythérapies intégrant cette molécule, contre seulement 1,87% des enfants contrôles. À la différence des autres antiépileptiques à l'étude, ces importantes prévalences permettent de décrire une **augmentation statistiquement significative, de six à dix fois, du risque de troubles envahissants du développement sous acide valproïque avec, de manière prépondérante, des syndromes autistiques**. De plus, une **relation effet-dose** est mise en évidence, la prévalence augmentant parallèlement à la posologie maternelle d'acide valproïque.

c) Étude de Christensen et al., 2013 (115)

➤ Structure de l'étude

Cette étude de cohorte, portant sur le croisement de registres danois entre 1996 et 2006, s'intéresse spécifiquement à l'acide valproïque et à son lien avec l'émergence de troubles autistiques et d'autisme chez des enfants nés de mères traitées durant leur grossesse.

➤ Résultats

Les résultats prouvent, pour la première fois, qu'il existe bien une **hausse statistiquement significative d'autisme infantile ainsi que de troubles du**

spectre autistique chez les enfants exposés, avec des risques absolus s'élevant respectivement à 2,50% et 4,42% contre seulement 0,48% et 1,53% chez les enfants non exposés ; cela correspond à des **risques multipliés par trois pour les troubles autistiques et par cinq pour l'autisme**, par rapport à la population générale. L'ajustement prend en compte plusieurs facteurs de confusion dont le sexe de l'enfant, l'autisme étant plus fréquent chez l'homme, mais aussi l'âge des parents lors de la conception et la présence d'une pathologie psychiatrique parentale. Cette étude illustre que **le risque persiste quel que soit le trimestre d'exposition** et qu'il n'existe **pas d'effet protecteur aux dosages les plus faibles** d'acide valproïque.

d) Étude de Wood et al., 2015 (116)

➤ Structure de l'étude

En 2015, Wood publie les résultats de son étude de cohorte prospective avec l'objectif d'investiguer le lien entre exposition *in utero* à divers antiépileptiques et survenue de troubles autistiques chez 105 enfants. Pour la première fois, ces évaluations en aveugle se basent sur l'échelle diagnostique officielle de l'autisme.

➤ Résultats

Après ajustement sur les facteurs de confusion identifiés, par exemple les antécédents personnels et familiaux, il apparaît que **des troubles autistiques sont présents chez 7,7% des enfants exposés à une monothérapie d'acide valproïque et chez 46,7% de ceux dont les mères avaient été traitées par des polythérapies comprenant cette molécule**. Les associations sans acide valproïque ne démontrent pas de risque significatif ce qui semble désigner celui-ci comme le déterminant essentiel du lien entre exposition antiépileptique et troubles autistiques.

Un lien entre la posologie et les effets neurocomportementaux est significativement retrouvé en monothérapie ; les données ne permettent pas de conclure sur l'innocuité des faibles doses.

Enfin, cette étude semble illustrer un **effet protecteur partiel de la supplémentation précoce en folates** sur la survenue des syndromes autistiques.

e) *Étude de Veroniki et al., 2017 (104)*

En parallèle des troubles neurocognitifs, cette méta-analyse très récente étudie également le risque de survenue des différents troubles envahissants du développement, suite à une exposition *in utero* aux anticonvulsivants.

Concernant les troubles autistiques, l'acide valproïque en monothérapie et en association avec la lamotrigine est associé à des rapports de cotes respectivement égaux à 17,29 et 132,70 par rapport au groupe contrôle n'ayant pas été exposé à des traitements antiépileptiques. Ces résultats prouvent un **risque autistique très significativement renforcé par l'acide valproïque**.

Les auteurs notent également une **augmentation statistiquement significative des syndromes dyspraxiques**, caractérisés par une incapacité à exécuter de manière automatique des mouvements déterminés et souvent associés à l'autisme.

f) *Étude de Main et al., 2017 (117)*

➤ Structure de l'étude

Plusieurs études sont parvenues à induire des syndromes autistiques chez l'animal via une exposition embryonnaire à l'acide valproïque permettant de faire des hypothèses sur les bases neurales des troubles observés chez l'humain.

À partir de ces prérequis, les auteurs ont voulu étudier les anomalies fonctionnelles et structurelles du cervelet, induites par une exposition *in utero* prolongée à l'acide valproïque chez le rat, pour tenter de trouver un lien avec les performances motrices des animaux.

➤ Résultats

Plusieurs différences sont relevées au niveau macroscopique parmi lesquelles un **cerveau moins volumineux** et une **hypoplasie du cervelet** chez les rats exposés à l'acide valproïque durant la période prénatale par rapport aux rats non exposés.

Au niveau cellulaire, par rapport à la normale, l'étude relève des **cellules cérébelleuses de Purkinje significativement plus petites et moins nombreuses, avec des arborescences dendritiques moins complexes, ainsi qu'une réduction**

de l'expression de la protéine calrétinine liant le calcium. Les animaux traités par l'acide valproïque présentent des altérations de leurs fonctions motrices ce qui corrobore une **diminution globale de la fonction cérébelleuse**.

Les mécanismes à l'origine des syndromes autistiques induits par une exposition *in utero* à l'acide valproïque seraient communs aux hypothèses décrites pour les troubles neurocognitifs, à savoir la **perturbation du système GABAergique** et **l'inhibition des HDAC**.

Toutes ces observations nécessitent de plus amples investigations afin de les confirmer ou de les infirmer. De plus, **la génétique doit être prise en considération**, l'autisme ayant une forte composante héréditaire.

2. Troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité

Depuis quelques années, des études commencent également à mettre en évidence, dans leurs échantillons, des cas d'enfants présentant des **altérations de la concentration et des comportements hyperactifs et impulsifs marquant l'identification d'un nouveau risque** (98). Celui-ci nécessite d'être mieux investigué, notamment en ce qui concerne ses mécanismes, pour confirmer cette relation qui n'est pas toujours mise en évidence. Les hypothèses émises selon lesquelles il y aurait un **lien effet-dose**, comme pour les autres effets délétères de l'acide valproïque, et une **diminution du risque grâce à la prise précoce d'acide folique** nécessitent aussi d'être approfondies.

a) Données historiques

Moore identifie en 2000 que **39% des enfants exposés à l'un des traitements antiépileptiques de son étude rétrospective montrent des signes d'hyperactivité et/ou de manque de concentration**, avec un **vrai diagnostic de déficit de l'attention avec hyperactivité posé pour 7%** d'entre eux. Au total, 60% des patients de l'étude sont nés de mères traitées par l'acide valproïque en monothérapie ce qui porte à croire qu'il pourrait exister un rapport causal avec cette molécule en particulier, par rapport aux autres anticonvulsivants (98).

b) Étude de Cohen et al., 2013 (118)

➤ Structure de l'étude

En parallèle de l'étude portant sur les troubles neurocognitifs, le groupe NEAD s'intéresse au lien pouvant exister entre l'acide valproïque et la survenue d'altérations des fonctions adaptatives, émotionnelles et comportementales.

À ces fins, l'équipe utilise une méthodologie prospective observationnelle, toujours en comparant les expositions en monothérapie de quatre antiépileptiques, dont l'acide valproïque, et en utilisant les données collectées entre 1999 et 2004 chez 195 enfants pour les analyser à partir de différentes échelles diagnostiques validées.

➤ Résultats

L'acide valproïque est significativement associé à une hausse des troubles de la fonction adaptative et des comportements inhabituels, avec une immaturité sociale, de l'inattention et de l'hyperactivité, par rapport aux autres molécules étudiées. Ces résultats renforcent l'hypothèse selon laquelle l'exposition *in utero* à l'acide valproïque augmente le risque de survenue de troubles du déficit de l'attention, avec ou sans hyperactivité. Ils corroborent aussi le lien de causalité avec la hausse des syndromes autistiques, précédemment observé dans d'autres travaux. L'étude montre qu'il semble exister une **relation effet-dose**, les performances les plus basses étant associées aux dosages d'acide valproïque les plus élevés, et qu'une **supplémentation préconceptionnelle en acide folique aurait un effet réducteur du risque**, notamment sur les comportements dits inhabituels.

c) Étude de Veroniki et al., 2017 (104)

La méta-analyse de Veroniki s'intéresse également aux troubles déficitaires de l'attention, associés ou non à une hyperactivité. Sur les cinq études de cohorte et les 816 enfants sélectionnés, **aucun risque significatif n'est relevé** pour les sept traitements antiépileptiques investigués. Ainsi, **les résultats sont défavorables à un lien de causalité entre l'acide valproïque et la survenue de ces troubles spécifiques, ce qui va à l'encontre des études précédentes.**

Partie IV. Place de l'acide valproïque dans le traitement de la femme en âge de procréer en France

À l'heure actuelle, les autorités de santé et les scientifiques s'accordent sur le fait que l'utilisation de l'acide valproïque chez la femme en âge de procréer ne doit se faire que lorsqu'aucune autre alternative thérapeutique n'est envisageable et doit donc se baser sur une évaluation au cas par cas. À ces fins, les instances ont mis en place, ces dernières années, des mesures visant à réduire au maximum le risque d'exposition *in utero* à cette molécule. Dans ce contexte, chaque professionnel de santé, dont le pharmacien d'officine, détient des responsabilités envers les patientes.

Chapitre A. Stratégies de traitement

Selon la FDA, l'acide valproïque se positionne en catégorie D pour le traitement de l'épilepsie et des troubles bipolaires, niveau caractérisant les médicaments dont les risques sont prouvés mais qui peuvent être utilisés dans certaines situations, comme lorsque les bénéfices pour la mère dépassent les risques pour le fœtus (119). En France, son utilisation est fortement déconseillée et très encadrée chez la patiente épileptique en âge de procréer. Depuis le 7 juillet 2017 et les résultats de l'étude de l'ANSM et de la CNAMTS, l'acide valproïque est contre-indiqué chez la femme bipolaire enceinte ou en âge de procréer, en l'absence de contraception (51) (62). Il est donc primordial de définir très clairement les règles encadrant l'utilisation de l'acide valproïque et les options thérapeutiques possibles avec les autres molécules.

1. Conduites à tenir sous acide valproïque

Face à chaque patiente en âge de procréer, **le médecin doit toujours s'assurer que l'acide valproïque constitue la seule et unique option thérapeutique.** Lorsqu'elle ne peut être contournée, son utilisation doit nécessairement suivre les recommandations actualisées émises par l'ANSM et celles diffusées par le CRAT, ainsi que faire l'objet d'une **surveillance accrue** et d'une **information exhaustive et compréhensible** à destination de toutes les parties prenantes.

a) Grossesse non envisagée

Lors de l'inauguration d'un traitement antiépileptique ou thymorégulateur chez une patiente prépubère ou en âge de procréer, sans souhait de grossesse, il convient de **bien évaluer, dès le départ, la balance bénéfique/risque** du choix que représente l'utilisation de l'acide valproïque, par rapport aux autres antiépileptiques disponibles. **L'acide valproïque ne peut être approprié qu'en cas d'échec, de contre-indication ou d'intolérance à tous les traitements alternatifs** et s'accompagne d'un **encadrement très strict** pour prévenir tout risque d'exposition *in utero* (120).

➤ Prévention d'une grossesse

L'instauration du traitement par l'acide valproïque doit se positionner **en aval de la réalisation du dosage plasmatique du marqueur HCG**, sécrété par le placenta, objectif négatif pour écarter toute grossesse en cours.

De plus, la prescription d'acide valproïque chez la femme à partir de la puberté doit obligatoirement s'accompagner, pendant toute la durée du traitement, d'une **contraception efficace** et de **conseils adaptés** pour éviter toute grossesse non désirée. Pour rappel, les moyens de contraception efficaces comprennent les méthodes hormonales, les dispositifs intra-utérins, la stérilisation féminine par ligature des trompes et la stérilisation masculine par vasectomie (121).

➤ Réévaluation du traitement

Le traitement par l'acide valproïque de la femme en âge de procréer fait obligatoirement l'objet d'une **réévaluation annuelle, a minima, par un médecin spécialiste** de l'épilepsie ou des troubles bipolaires.

Tout changement dans la vie de la patiente, à savoir la puberté ou un souhait ou une survenue de grossesse, doit également conduire à une réévaluation de la balance bénéfique/risque pour déterminer le recours ou non à un traitement alternatif. À noter que, en accord avec les nouvelles recommandations de l'ANSM, **toute grossesse envisagée ou fortuite chez la femme bipolaire s'accompagne nécessairement de l'arrêt de l'acide valproïque** et donc d'un changement de thymorégulateur (122) (123).

- Consultation en cas de souhait ou de survenue d'une grossesse

Que l'acide valproïque soit utilisé dans le cadre d'une épilepsie ou de troubles bipolaires, il convient de sensibiliser la patiente de la nécessité **d'une consultation spécifique en amont d'une grossesse planifiée et d'une réévaluation en urgence en cas de gestation fortuite**. Dans ces deux situations, **le traitement ne doit jamais être interrompu brutalement** par la patiente et avant l'avis médical de son spécialiste neurologue, pédiatre ou psychiatre (122) (123).

b) Grossesse en planification

Devant l'existence d'autres classes pharmacologiques efficaces et moins toxiques sur le développement prénatal, en tant qu'alternatives thérapeutiques à l'acide valproïque pour les épisodes maniaques, et afin de réduire l'utilisation de la molécule au strict nécessaire, l'ANSM a récemment choisi de contre-indiquer l'acide valproïque chez la patiente bipolaire enceinte ou en âge de procréer, en l'absence de moyen de contraception efficace. Ainsi, **l'acide valproïque ne peut être envisagé que dans l'indication épileptique chez une femme planifiant une grossesse**.

- Consultation préconceptionnelle

Cette consultation spécifique **permet de discuter de l'arrêt de l'acide valproïque et d'initier un traitement relais en amont de la grossesse**, en considérant un délai moyen de cinq jours, en lien avec la demi-vie d'élimination, entre l'arrêt de la molécule et la conception (124).

En l'absence d'alternative, la consultation préconceptionnelle **permet d'adapter le traitement sous acide valproïque** et de prodiguer une information et une éducation exhaustives à la patiente concernant le déroulé et les risques de sa grossesse (122).

- Adaptation du traitement par l'acide valproïque

Lorsque l'acide valproïque constitue le seul antiépileptique assurant l'équilibre et la bonne tolérance chez la mère, il convient au médecin de toujours privilégier la **dose minimale efficace**, les **formes à libération prolongée** et le **fractionnement des**

doses dans la journée, afin de réduire les pics plasmatiques, ainsi que l'utilisation en **monothérapie** (122).

La supplémentation périconceptionnelle en folates n'a pas prouvé d'intérêt significatif dans la réduction du risque malformatif des antiépileptiques, malgré les nombreuses études effectuées (125). Cependant, des travaux réalisés sur les troubles d'ordre neurocognitif et comportemental semblent démontrer un effet protecteur de l'acide folique sur ces toxicités spécifiques. D'ailleurs, **l'ANSM préconise d'envisager la supplémentation en acide folique afin de diminuer le risque global** (122).

- Consultation en cas de survenue d'une grossesse

En cas de grossesse effective, il convient de rappeler à la patiente l'importance d'une **consultation en urgence** afin de mettre en place, le plus rapidement possible, l'encadrement et la surveillance adaptés au risque prénatal (122).

c) Grossesse effective

De la même façon qu'au cours de la période de planification d'une grossesse, **l'utilisation de l'acide valproïque chez la femme enceinte est uniquement envisageable pour la pathologie épileptique**. Une grossesse fortuite chez une patiente souffrant de troubles bipolaires et traitée par cette molécule doit aboutir, en urgence, à une consultation pour changer de thérapeutique et mettre en place un suivi spécifique. Ce dernier est identique à celui prévu chez les femmes épileptiques traitées pendant leur grossesse par l'acide valproïque, en l'absence d'alternative.

- Surveillance prénatale

Un **suivi gynéco-obstétrical spécifique** accompagne chaque grossesse exposée à l'acide valproïque. Il consiste en un **examen échographique renforcé**, pouvant être accompagné d'une IRM fœtale et d'autres explorations pour mieux caractériser une anomalie suspectée (126).

La surveillance porte sur la survenue de malformations appartenant au syndrome fœtal au valproate, en fonction du calendrier de développement prénatal. Ainsi, une administration durant le premier trimestre doit entraîner une surveillance orientée sur

le tube neural, le cœur, la face, le crâne, les reins, les organes génitaux et le squelette. Une exposition au-delà de cette période doit mener à un suivi particulier du développement crânien (124).

➤ Suivi post-natal

La surveillance après l'accouchement de l'enfant exposé *in utero* est **assurée de manière immédiate et sur le long terme par une équipe pluridisciplinaire**, à la recherche de malformations de découverte néonatale, non détectées au cours de la grossesse, et de troubles neurocognitifs et neurocomportementaux de détection plus tardive. Pour ces derniers, il existe des étapes charnières du développement à surveiller plus spécifiquement, à savoir le début de la scolarité, les grandes phases d'apprentissage, l'adolescence puis, le passage à l'âge adulte (126).

À ce jour, **il n'existe pas de suivi post-natal type du syndrome fœtal au valproate** et la nature et le rythme des examens varient au cas par cas, en fonction de l'âge du patient et du contexte clinique. L'objectif de cette surveillance réside dans la **prise en charge précoce et adaptée de toutes les anomalies identifiées** par le corps médical et paramédical ou par les autres accompagnants.

2. Alternatives thérapeutiques

La prescription d'une thérapeutique chez une femme épileptique ou bipolaire en âge de procréer doit toujours donner lieu à la recherche d'une alternative à l'acide valproïque, en fonction des connaissances disponibles sur les autres molécules, en considérant que toute patiente pubère représente une femme enceinte potentielle. Le défi du spécialiste consiste à élire le traitement générant les meilleures efficacité et tolérance maternelles avec les plus faibles propriétés tératogènes.

a) Traitement de l'épilepsie

La prise en charge du patient épileptique repose sur la **prévention à vie des crises** et privilégie la monothérapie. En France, les **traitements de première intention chez l'adulte** sont l'acide valproïque et/ou la lamotrigine dans le cadre des épisodes

généralisés idiopathiques, en notant que l'ethosuximide est spécifiquement utilisé pour les absences. L'acide valproïque et la lamotrigine sont également indiqués en premier recours des crises partielles, tout comme la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la gabapentine, le levetiracetam et le zonisamide. **En cas d'efficacité insuffisante de la monothérapie**, d'autres principes actifs peuvent être administrés, seulement en association des traitements précédents, tels que le topiramate, la tiagabine, le vigabatrin, la pregabaline, le lacosamide et l'eslicarbazépine pour les épisodes partiels, et le topiramate et le levetiracetam pour les crises généralisées (127). Le phenobarbital, la phénytoïne et la primidone, bien que très efficaces, sont, de nos jours, peu utilisés en France en raison de leur mauvaise tolérance et de leurs puissants effets inducteurs enzymatiques.

Ce schéma général du traitement de l'épilepsie chez l'adulte nécessite bien sûr des **adaptations chez la patiente en âge de procréer**, basées sur les connaissances de l'exposition *in utero* aux molécules alternatives de l'acide valproïque.

➤ Données de la littérature

La lamotrigine apparaît être la molécule antiépileptique la moins tératogène ; son utilisation ne semble pas liée à la survenue de malformations ou de troubles cognitifs ou neurocomportementaux. Cependant, son maniement durant la grossesse doit prendre en considération certains aspects. Ainsi, l'éventuelle diminution de son efficacité, liée à la hausse de son élimination par métabolisme enzymatique, doit s'accompagner d'une augmentation des doses quotidiennes à chaque trimestre puis, d'un retour à la posologie habituelle après l'accouchement pour ne pas déclencher des problèmes de tolérance maternelle. Si la molécule est initiée chez une patiente déjà enceinte, son introduction nécessairement progressive, sur plusieurs semaines à cause de sa toxicité cutanée, expose à la survenue d'épisodes épileptiques au cours du premier trimestre, avant d'atteindre le seuil efficace. Le dosage plasmatique de la lamotrigine constitue un examen clé durant la grossesse afin d'adapter et de surveiller en continu les concentrations sériques maternelles (128).

Parmi les autres anticonvulsivants avec un faible potentiel de toxicité sur le développement prénatal, la littérature décrit un **risque relativement bas de malformations majeures avec des monothérapies de levetiracetam** ; le risque neurologique n'a pas encore été exploré. Contrairement à la lamotrigine, cet autre

principe actif présente l'intérêt d'atteindre immédiatement la dose thérapeutique efficace permettant une commutation rapide avec l'acide valproïque en cas de grossesse effective (129). Ainsi, le levetiracetam semble présenter un bon niveau de contrôle des crises chez la femme enceinte, équivalent en efficacité aux anciens antiépileptiques et, notamment, à l'acide valproïque (130).

Deux autres molécules font l'objet de données rassurantes quant à la sécurité de leur utilisation en monothérapie pendant la grossesse, à savoir la gabapentine et l'oxcarbazepine, même s'il n'existe pas à ce jour d'études s'intéressant à leur toxicité cognitive et neurocomportementale. Elles se révèlent toutefois moins efficaces dans le contrôle de la pathologie chez la patiente enceinte, de par la hausse de leur élimination, et peuvent nécessiter des ajustements posologiques, notamment dans la deuxième moitié de la gestation (131).

Au contraire, différentes études alertent sur le **caractère tératogène de la carbamazepine**, avec un risque global de malformations majeures d'environ 3,3% lors d'une monothérapie au premier trimestre de grossesse. Le principal risque porte sur les spina bifida présentant à eux seuls un risque de survenue deux à dix fois supérieur par rapport aux autres antiépileptiques, excepté l'acide valproïque. La carbamazepine est pourtant l'un des traitements les plus efficaces dans le contrôle des crises épileptiques chez la femme enceinte et ne semble pas être associée à un risque de trouble cognitif ou neurocomportemental (130) (132).

Le topiramate en monothérapie semble également associé à un risque tératogène avec des données montrant une augmentation significative de fentes labiales et palatines ainsi que d'hypospadias. De plus, les polythérapies comprenant du topiramate doublent le risque de survenue de malformations congénitales majeures, par rapport à celles qui n'en contiennent pas (133).

Il est important de noter que certaines études mettent en garde sur le **manque de recul vis-à-vis de l'utilisation des nouveaux antiépileptiques** et sur l'hétérogénéité et, parfois, le manque de rigueur méthodologique des travaux réalisés jusqu'ici sur les molécules classiques. Par conséquent, il convient de garder à l'esprit que **le risque nul n'existe pas** dans cette situation bien particulière que représente la grossesse, ni pour le fœtus ni pour la mère. **Tout traitement de l'épilepsie chez une femme enceinte doit faire l'objet d'un encadrement et d'un suivi renforcés** (134).

➤ Recommandations françaises

La revue de la littérature met en lumière la difficulté du traitement de la femme épileptique. En effet, il apparaît que **peu de données sont disponibles sur les anticonvulsivants les plus récents** et que **les molécules considérées comme les moins tératogènes pour le fœtus sont également celles qui génèrent le plus de déséquilibre de la pathologie** chez la mère. Les autorités françaises et le CRAT ont donc émis certaines recommandations afin de guider les médecins parmi les différentes options de prescription chez la femme en âge de procréer.

Ainsi, la HAS et l'ANSM préconisent l'utilisation de la **lamotrigine dans l'indication épilepsie généralisée** (120). Le CRAT confirme que cette molécule n'est pas associée à un risque tératogène chez l'animal et qu'elle présente à ce jour, dans le groupe des nouveaux antiépileptiques, les données les plus nombreuses et les plus rassurantes chez l'humain, qu'il s'agisse du risque malformatif ou neurologique, avec un suivi disponible jusqu'à l'âge de 7 ans et demi (135). En cas de problème d'efficacité ou de tolérance, **la lamotrigine peut se combiner ou se substituer à d'autres antiépileptiques en privilégiant l'utilisation du levetiracetam et de l'oxcarbazepine**. En deuxième intention, le CRAT note également la **possibilité d'administration de la gabapentine et de la pregabaline**, malgré des données peu nombreuses. Le CRAT préconise aussi **la carbamazépine, en second recours, en interprétant que le risque malformatif, notamment d'anomalie de fermeture du tube neural, reste limité** et que sa grande efficacité justifie sa conservation dans l'arsenal thérapeutique antiépileptique. Par manque de recul, **toutes les autres molécules ne peuvent être envisagées qu'en dernière intention** et uniquement s'il existe une grave possibilité de compromettre l'équilibre maternel (120) (135).

Concernant les crises épileptiques partielles, la lamotrigine, la carbamazépine, le levetiracetam et l'oxcarbazépine sont recommandés par la HAS et l'ANSM en première ligne du traitement de la femme en âge de procréer (120).

La prescription de ces alternatives à l'acide valproïque doit faire garder à l'esprit que la plupart des antiépileptiques de première génération, la carbamazépine en chef de file, constituent de puissants **inducteurs enzymatiques** (pouvant augmenter le métabolisme donc diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux) et que des molécules plus récentes, l'oxcarbazépine, l'eslicarbazépine et le lacosamide, détiennent aussi ce pouvoir, en une moindre mesure. Il est donc important de tenir compte, avec ces

traitements, d'une **diminution éventuelle de l'efficacité de la contraception orale** et d'envisager d'autres méthodes de prévention d'une grossesse (120).

Enfin, des groupes d'experts mettent en garde sur le fait qu'**il n'est pas toujours recommandé d'initier un traitement alternatif suite à la survenue d'une grossesse non planifiée chez une femme épileptique bien équilibrée sous acide valproïque**. La décision de modifier la thérapeutique ne peut se baser que sur une évaluation au cas par cas des risques encourus par la mère et son fœtus (136).

b) Traitement des troubles bipolaires

La composante médicamenteuse de la prise en charge des troubles bipolaires est basée sur le **traitement curatif des crises et préventif des rechutes** ; il fait normalement l'objet d'une **administration à vie**. En France, **les sels de lithium représentent les thymorégulateurs de première intention**. **En cas de contre-indications ou d'intolérance**, ils peuvent être substitués par la lamotrigine ou la quetiapine, en cas d'épisode dépressif majeur d'intensité modérée à sévère, ou par l'acide valproïque ou certains antipsychotiques atypiques, à savoir l'aripiprazole, l'olanzapine et la risperidone, pour le traitement d'un épisode maniaque. **En cas d'efficacité insuffisante de la monothérapie**, plusieurs associations thymorégulatrices peuvent être envisagées. D'une part, les sels de lithium peuvent être associés à l'acide valproïque, à la carbamazépine, à l'aripiprazole, à l'olanzapine ou à la risperidone pour le soin de l'épisode maniaque. D'autre part, en cas d'épisode dépressif majeur, la lamotrigine est combinée aux sels de lithium ou à la quetiapine, seul antipsychotique disposant de l'AMM dans la dépression bipolaire ; en seconde ligne pour cette seule indication, l'adjonction d'un antidépresseur sérotoninergique peut être nécessaire, en s'assurant bien de l'absence d'épisode mixte pour ne pas provoquer une bascule du patient dans une phase maniaque. Finalement, **la thérapie qui se révèle la plus efficace en curatif doit être poursuivie à l'identique en préventif** et réajustée en cas de rechute (137).

Tout comme pour l'épilepsie, ce schéma général du traitement des troubles bipolaires nécessite des **adaptations pour la prescription chez la patiente en âge de procréer**, en fonction des données de la littérature. De plus, **toute planification ou survenue de grossesse chez une femme bipolaire doit impérativement conduire au choix d'une option alternative à l'acide valproïque**.

➤ Données de la littérature

Les sels de lithium et leurs effets toxiques sur le développement prénatal pendant le premier trimestre de grossesse sont à présent bien décrits et majoritairement caractérisés par l'augmentation modérée du risque de malformations cardiaques, notamment la maladie d'Ebstein constituant une déformation et un déplacement de la valve tricuspide avec pour conséquences des anomalies de la valve et de l'oreillette droites. Lorsque le traitement au lithium ne peut pas être stoppé ou substitué pendant les premiers mois de grossesse au risque de compromettre l'équilibre maternel, il convient de rechercher la dose minimale efficace puis de surveiller la lithiémie via des dosages plasmatiques très réguliers, en prenant en compte la hausse de l'élimination de la molécule par augmentation de la filtration glomérulaire chez la femme enceinte. Dans ce cas, la monothérapie reste préférable et un suivi échographique du développement cardiaque fœtal doit être mis automatiquement en place (138) (139). Il faut noter que les potentiels effets neurodéveloppementaux des sels de lithium demeurent peu étudiés.

Les données sur les antipsychotiques atypiques et les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de sérotonine se veulent rassurantes en ne relevant pas de hausse significative des malformations, en comparaison aux enfants exposés *in utero* à des témoins nés de mères non traitées. Cependant, le **manque de recul sur les antipsychotiques atypiques**, relativement récents, et le peu de travaux relatifs aux effets neurologiques chez ces deux classes pharmacologiques nécessitent de poursuivre la surveillance de tous ces principes actifs (139) (140).

➤ Recommandations françaises

La HAS et l'ANSM recommandent **les sels de lithium et/ou les antipsychotiques atypiques en première intention du traitement curatif d'un épisode maniaque** chez la femme en âge de procréer. En cas d'efficacité insuffisante, **un recours à la carbamazépine est possible ainsi qu'une utilisation hors AMM de l'oxcarbazépine ou des neuroleptiques conventionnels**. La quetiapine constitue une alternative de premier ordre au lithium lors des épisodes dépressifs majeurs. Le traitement d'entretien chez la femme bipolaire en âge de procréer repose sur le lithium mais doit, en pratique, se référer à la prise en charge la plus efficace en

curatif. Ainsi, les sels de lithium peuvent être substitués ou associés à la lamotrigine, pour prévenir les épisodes dépressifs majeurs, et à la carbamazépine, à l'olanzapine, à la risperidone ou à l'aripiprazole, en prophylaxie des phases maniaques (120).

En cas de grossesse, un traitement alternatif au lithium doit être impérativement recherché, de la conception jusqu'à la fin de l'organogenèse cardiaque, soit au cours des deux premiers mois ; la poursuite des administrations de lithium ne peut être justifiée qu'en seconde intention, en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux antipsychotiques atypiques et à la lamotrigine (141). Cette situation impose alors un suivi spécifique du développement cardiaque fœtal. **Passée cette période, la prescription des sels de lithium ne présente plus de risque prénatal** mais nécessite la **surveillance de la lithiémie maternelle**, à la recherche d'une éventuelle baisse des concentrations plasmatiques justifiant une hausse des doses. Le volume du liquide amniotique et la thyroïde fœtale sont également suivis (142). Si le spécialiste effectue le choix de suspendre le traitement thymorégulateur en raison d'une grossesse, la reprise des administrations doit être effective le plus tôt possible après l'accouchement et aux posologies antérieures, du fait du fort risque de décompensation durant le post-partum (120). **L'arrêt, même momentané, de la thérapie du patient bipolaire reste une décision très risquée** et qui ne peut être prise qu'après analyse attentive de la balance bénéfique/risque.

3. Arbres décisionnels

L'acide valproïque, dont l'efficacité dans l'épilepsie et les troubles bipolaires est indiscutable, constitue néanmoins le plus tératogène des anticonvulsivants et des traitements thymorégulateurs ; il s'agit de la molécule présentant le plus de risque au niveau malformatif, cognitif et neurocomportemental lors d'une exposition *in utero*. **Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour éviter une grossesse sous acide valproïque**. Cependant, **il n'est pas envisageable de suspendre un traitement antiépileptique et l'absence de prise en charge thymorégulatrice pendant la grossesse expose à un important risque de décompensation**.

Les arbres décisionnels qui suivent se veulent une synthèse de l'ensemble des recommandations actuelles, en France, pour le traitement de la femme en âge de procréer. Il est également à noter l'importance de **bien informer les patientes des risques encourus** et de les impliquer dans la réflexion autour de leur thérapie.

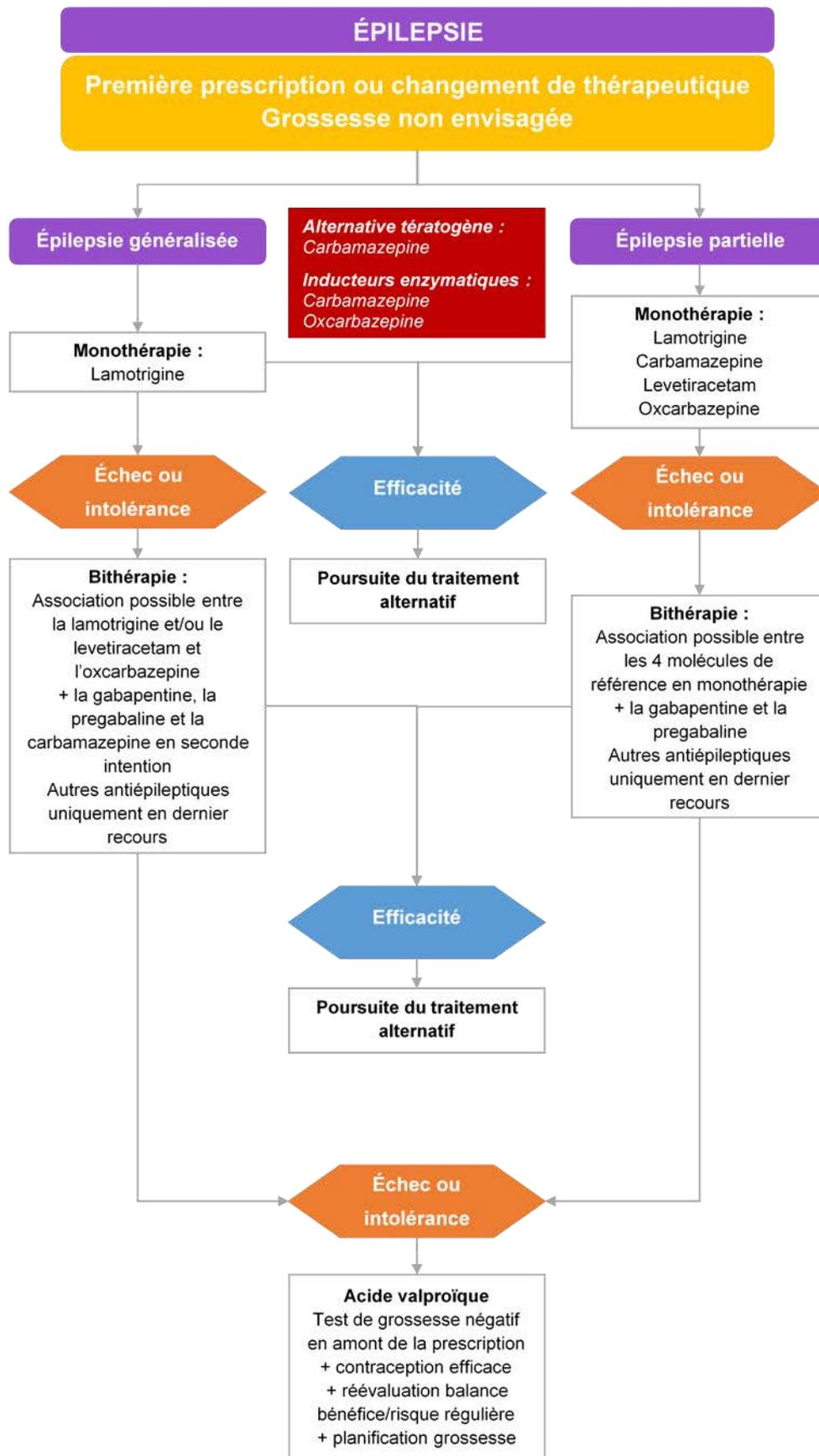


Figure 0 : Stratégie de prise en charge de la patiente épileptique n'envisageant pas de grossesse (120) (135) (136)

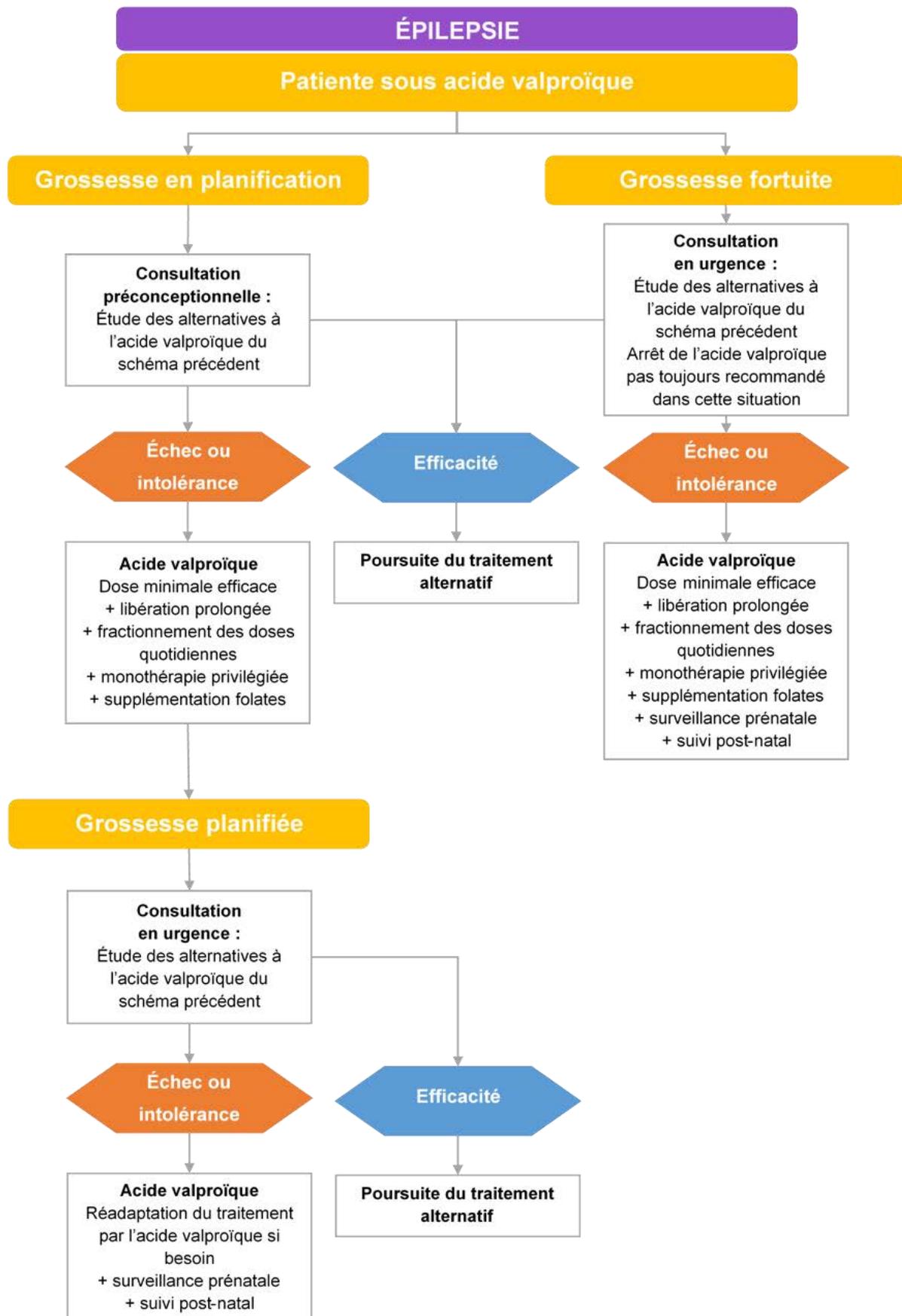


Figure p : Stratégie de prise en charge de la patiente épileptique planifiant une grossesse ou enceinte (120) (135) (136)

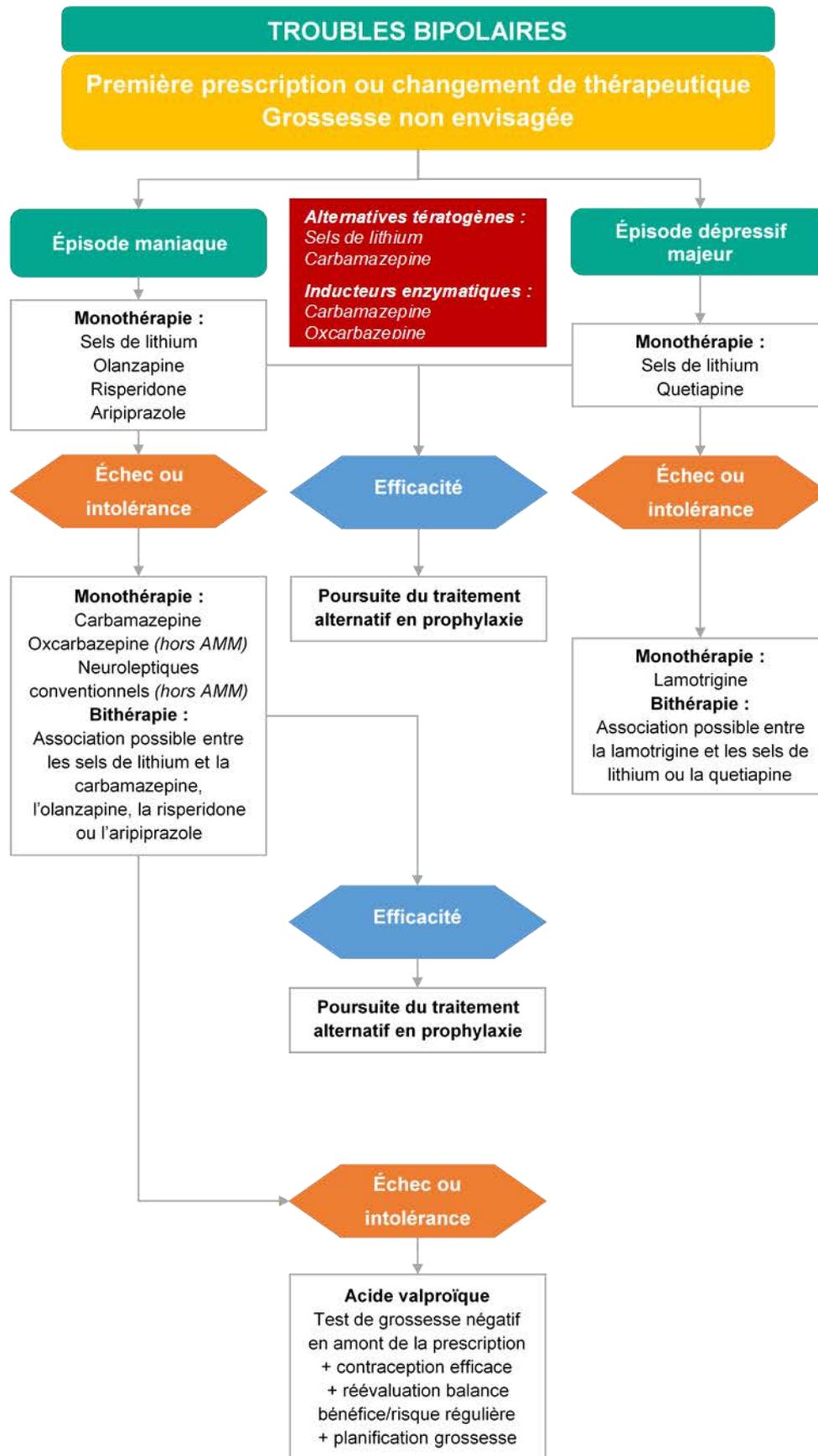


Figure q : Stratégie de prise en charge de la patiente bipolaire n'envisageant pas de grossesse (120) (141)

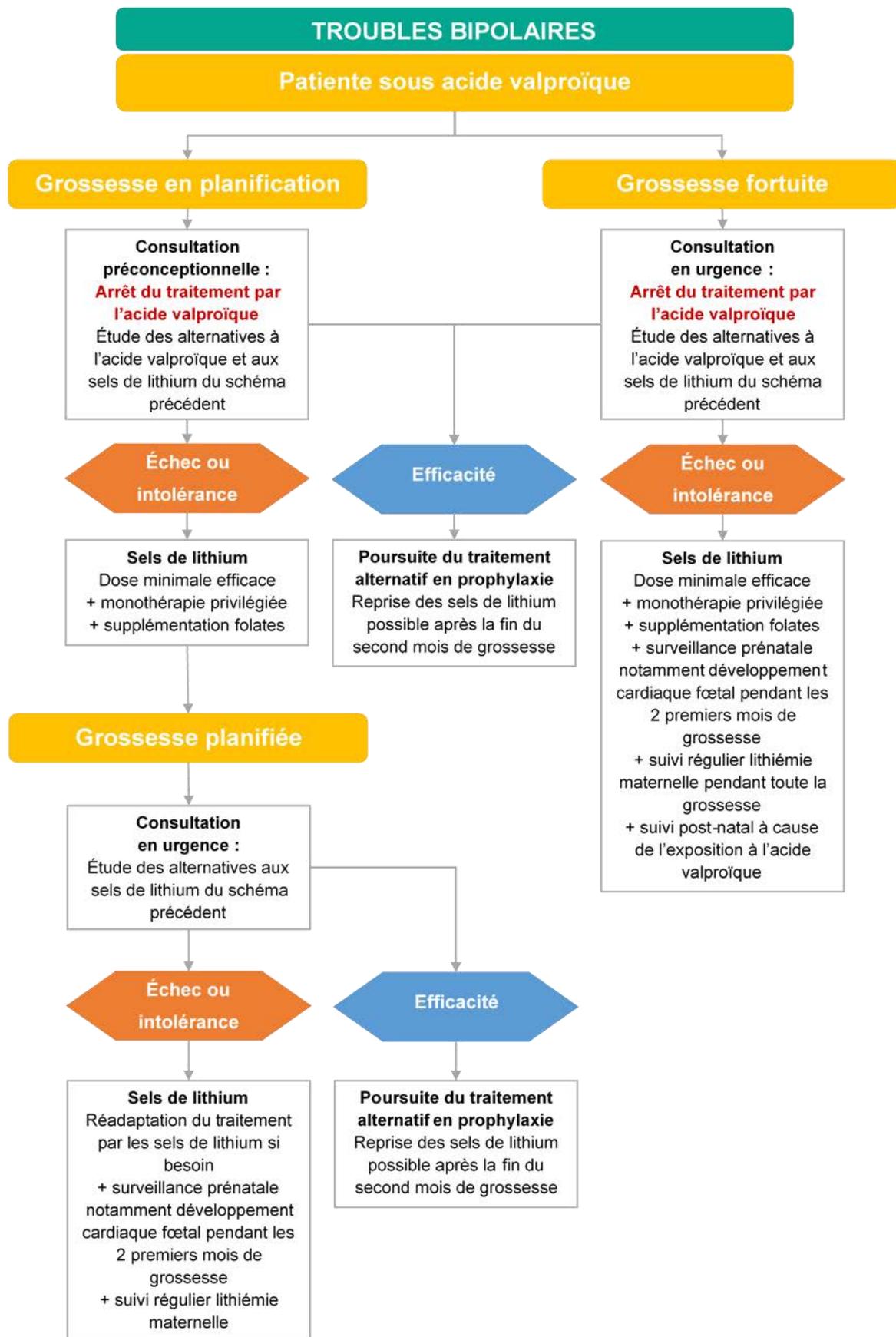


Figure 1 : Stratégie de prise en charge de la patiente bipolaire planifiant une grossesse ou enceinte (120) (141)

Chapitre B. Mesures de minimisation du risque

Malgré les nombreuses alertes émises depuis plusieurs décennies, l'encadrement de l'utilisation de l'acide valproïque chez la femme en âge de procréer a tardé à se mettre en place dans les pays de commercialisation. La France est d'ailleurs l'un des plus grands retardataires en déconseillant son administration pendant la grossesse seulement en 2006 puis, en 2009 chez la femme en âge de procréer sans contraception efficace.

Le nombre d'enfants exposés *in utero* n'affichant pas de diminution significative, en dépit de ces nouvelles mentions dans les RCP, la problématique devient européenne et l'EMA prend l'initiative, en octobre 2013, d'une réévaluation de la balance bénéfique/risque. À la suite de cette procédure, finalisée un an plus tard, l'agence européenne émet la conclusion que l'acide valproïque peut être utilisé chez la patiente en âge de procréer uniquement en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements. La patiente doit alors être pleinement consciente des risques encourus grâce à une information intelligible et exhaustive.

L'objectif est de réduire, dans toute l'union européenne (UE), les risques de malformations et les troubles cognitifs et neurocomportementaux liés à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque. C'est dans ce contexte européen que s'inscrivent les mesures de minimisation du risque mises en place par l'ANSM à partir de mai 2015.

1. Nouvelles règles de prescription et de délivrance

L'ANSM publie officiellement en **mai 2015** une lettre à destination des professionnels de santé décrivant les mesures d'encadrement des conditions de prescription et de délivrance de l'acide valproïque pour les patientes en âge de procréer. Celles-ci sont immédiatement rendues applicables pour les traitements initiés à partir de cette information et observables au 1^{er} janvier 2016 pour les thérapeutiques déjà en cours.

Ces nouvelles règles intègrent la recommandation européenne mentionnant que l'acide valproïque ne peut être utilisé que s'il représente la seule et unique option thérapeutique, face à des alternatives inefficaces ou mal tolérées. La prescription initiale devient réservée aux spécialistes en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie, selon l'indication, et restreinte à une seule année.

Dans la limite de cette période, son renouvellement peut être effectué par le médecin généraliste mais, au bout d'un an, une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise. En routine, **l'utilisation de l'acide valproïque impose une reconsidération régulière de sa balance bénéfique/risque, au moins une fois par an, et lors de changements importants dans la vie de la femme**, à la puberté, en cas de grossesse envisagée et, en urgence, si la patiente est enceinte. De plus, la prescription d'acide valproïque doit impérativement être associée à une **contraception efficace pendant toute la durée du traitement** chez la patiente en âge de procréer, afin d'éviter la survenue d'une grossesse (143).

Le spécialiste prescripteur devient le garant de la décision de traiter ou non par l'acide valproïque ainsi que de la diffusion exhaustive et continue de l'information auprès de la patiente en ce qui concerne les modalités de traitement et les risques sur le développement prénatal en cas de grossesse. Pour acter ces démarches, l'ANSM a demandé aux titulaires d'AMM d'éditer deux **formulaires d'accord de soins**, l'un à destination des patientes épileptiques et l'autre pour les femmes bipolaires, ce dernier rappelant que l'acide valproïque est contre-indiqué pour cette indication en cas d'absence de contraception ou de survenue d'une grossesse. En plus de tracer la démarche d'analyse de la balance bénéfique/risque réalisée par le médecin, ces documents permettent également de s'assurer de la bonne compréhension de la thérapie et de recueillir l'acceptation de la patiente ou de son représentant légal au préalable de chaque prescription initiale ou annuelle d'acide valproïque. Un exemplaire doit être conservé dans le dossier médical de la femme traitée. **Lors de toute délivrance d'acide valproïque par le pharmacien, l'ordonnance la plus récente du médecin spécialiste, datée de moins d'un an, et l'accord de soins dûment complété et signé par la patiente et son spécialiste sont impératifs** (144) (145).

Les mises en garde alertant sur les risques prénataux ainsi que les nouvelles règles de prescription et les conduites à tenir sous acide valproïque sont actualisées le 17 avril 2015 dans les RCP et les notices de toutes les spécialités concernées.

Le 7 juillet 2017, la prescription de l'acide valproïque se voit à nouveau restreindre puisque l'ANSM choisit de contre-indiquer son utilisation chez la femme bipolaire enceinte ou en âge de procréer, sans moyen de contraception efficace ; avant cette date, les règles de prescription dans le cadre des deux pathologies étaient exactement les mêmes. Cette décision fait écho aux résultats de

l'étude de l'ANSM et de la CNAMTS, relative à l'exposition à l'acide valproïque entre 2007 et 2014, démontrant la persistance d'un niveau élevé de grossesses exposées chez les patientes bipolaires avec, de plus, des arrêts fréquents du traitement en cours de gestation, arrêts qui sont le reflet d'une mauvaise utilisation (84).

2. Renforcement de l'information

Malgré la caractérisation de plus en plus précise des risques prénataux générés par une exposition *in utero* à l'acide valproïque, **un manque d'information sur les risques encourus auprès des femmes traitées marque des décennies de commercialisation de l'acide valproïque**. Ce manquement est, en partie, la conséquence d'une actualisation très lente des documents officiels relatifs aux médicaments, RCP et notices d'information, et à une méconnaissance globale des professionnels de santé eux-mêmes sur la toxicité prénatale de l'acide valproïque. **Ce manque d'information est largement porté par les associations de patients qui sont finalement entendues en 2014 par l'EMA**. Cette dernière demande alors la **mise à disposition de supports adéquats à la diffusion de l'information** auprès des professionnels de santé et des patientes pour garantir une bonne connaissance des risques et conduire à une prise de décision thérapeutique éclairée.

a) Mise à disposition d'une documentation spécifique

➤ Supports éducationnels des titulaires d'AMM

Afin de renforcer l'impact de l'information autour de l'utilisation de l'acide valproïque chez la femme en âge de procréer, à présent bien explicitée dans les RCP et les notices officiels, l'EMA a demandé aux titulaires d'AMM l'élaboration de supports complémentaires ; il existe, à ce jour, une **panoplie de quatre documents validés**. En amont de la signature du **formulaire d'accord de soins**, le spécialiste fournit obligatoirement à sa patiente ou à son représentant légal une **brochure d'information patiente** permettant de bien comprendre les risques et les modalités de traitement par l'acide valproïque. Il se doit également de l'aider dans la lecture du document et de répondre à toutes ses interrogations (146) (147). En cas de

traitement par l'acide valproïque, une **carte patiente au format poche, nominative et datée**, est systématiquement fournie aux femmes en âge de procréer, lors de la prescription initiale ou annuelle, afin de rappeler le risque prénatal ainsi que la nécessité de maintenir un moyen de contraception efficace et de consulter en cas de planification ou de survenue de grossesse (148). Les médecins prescripteurs disposent quant à eux d'un **guide d'information prescripteur**, construit de façon similaire à la brochure patiente, afin de leur rappeler les données disponibles à ce jour sur l'exposition *in utero*, les conduites à tenir avec l'acide valproïque ainsi que leurs rôles et responsabilités au cours de cette prescription. Ainsi, **l'information exhaustive de la patiente et la signature conjointe du formulaire d'accord de soins constituent un devoir qui incombe aux spécialistes lors de la prescription initiale puis de chaque prescription annuelle** (122) (123).

À l'échelle nationale, la brochure patiente, le formulaire d'accord de soins et le guide prescripteur sont soumis par les titulaires d'AMM à l'ANSM le 9 janvier 2015 pour validation et diffusés aux médecins prescripteurs en juin 2015, ces derniers étant chargés de remettre les supports à destination des patientes durant leur consultation. Ces documents étaient alors communs à l'épilepsie et à la maladie bipolaire. Ils sont actualisés et déclinés pour chaque pathologie le 7 juillet 2017 suite à la contre-indication de l'acide valproïque chez la femme bipolaire enceinte ou en âge de procréer sans contraception efficace. La carte patiente est quant à elle unique et mise en service depuis le 13 février 2017.

Tous ces supports éducationnels sont accessibles sur le site de l'ANSM et l'annexe 4 compile les versions disponibles à date.

- Vaste campagne de communication

L'ANSM prend l'initiative de largement communiquer auprès des professionnels de santé et du public en éditant des points d'information réguliers, entre octobre 2013 et octobre 2014, sur l'état d'avancement de l'arbitrage européen de l'acide valproïque. **En décembre 2014, elle adresse une lettre aux professionnels confirmant la réévaluation de la balance bénéfique/risque à l'échelle de l'Europe** et alerte sur le renforcement des mises en garde relatives à l'utilisation des spécialités à base d'acide valproïque et sur la mise en place de mesures de minimisation du risque.

Puis, **l'agence communique en mai 2015 sur les nouvelles conditions de prescription et de délivrance chez la patiente en âge de procréer.**

En juin 2015, dans le cadre de la mise en place des mesures de minimisation et afin de rappeler les risques et de promouvoir les documents éducationnels, l'ANSM demande aux titulaires d'AMM d'accompagner les diffusions de leurs supports par des lettres, des direct healthcare professional communications (DHPC), transmises directement aux professionnels de santé, sous l'autorité de l'agence (149).

Une **fiche mémo sur les alternatives à l'acide valproïque** chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes traitées pour une épilepsie ou des troubles bipolaires est rédigée conjointement avec la HAS. Ce document est publié en novembre 2015 puis, mis à jour en décembre 2016 afin d'intégrer les troubles du spectre de l'autisme à l'ensemble des risques prénataux de l'exposition *in utero* de l'acide valproïque (120).

Début 2017, la CNAMTS adresse quant à elle des courriers nominatifs aux médecins prescripteurs, en listant leurs patientes âgées de 15 à 49 ans sous acide valproïque en 2016 et en identifiant celles ayant déclaré une grossesse au cours de cette même année ; cette correspondance incite à une réévaluation urgente de la prise en charge thérapeutique des patientes listées, si cette démarche n'a pas encore été entreprise. En parallèle, la CNAMTS rappelle par courrier à toutes les femmes en âge de procréer et traitées par l'acide valproïque les risques et les modalités à suivre en cas de planification ou de survenue de grossesse.

Enfin, **l'ANSM lance une alerte en juillet 2017 concernant la nouvelle contre-indication de l'acide valproïque chez la femme bipolaire enceinte ou en âge de procréer sans moyen de contraception efficace** (149).

b) Amélioration de l'étiquetage

Sous l'impulsion des autorités sanitaires, les titulaires d'AMM rajoutent, le 1^{er} mars 2017, aux conditionnements extérieurs de toutes les spécialités à base d'acide valproïque un **nouveau pictogramme alertant sur les risques prénataux lors de l'exposition *in utero* et rappelant que la molécule ne peut être prescrite qu'en l'absence d'une autre alternative thérapeutique chez la femme en âge de procréer.**

En regard des nouvelles règles de prescription chez la patiente bipolaire de juillet 2017, le pictogramme de DÉPAKOTE® et DÉPAMIDE® renforce son message avec l'interdiction d'utilisation de ces deux spécialités chez la femme enceinte ou en âge de procréer en l'absence de contraception efficace.

Les pictogrammes actuellement visibles sur les spécialités à base d'acide valproïque commercialisées en France sont représentés dans la figure suivante.

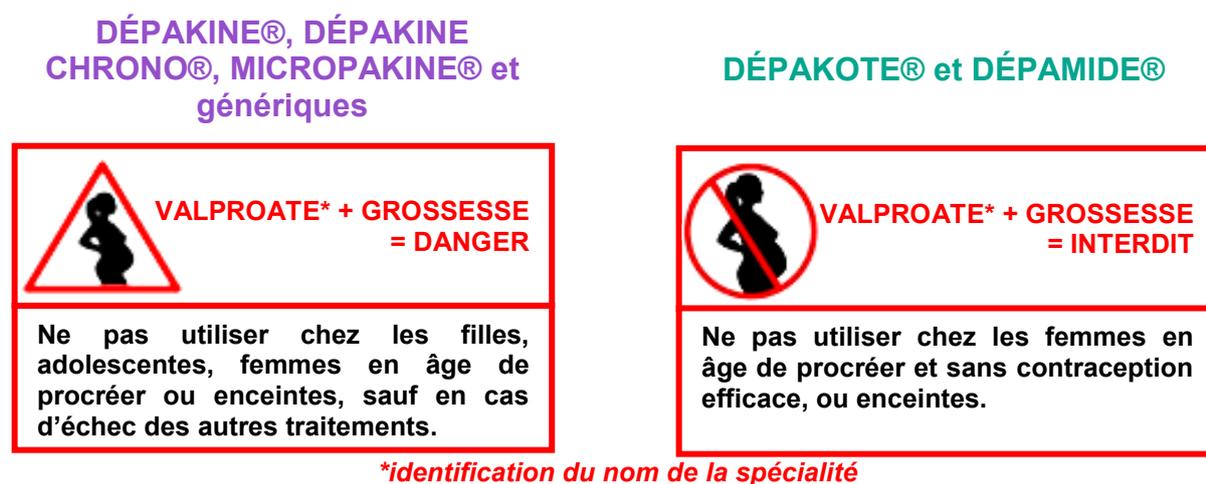


Figure 5 : Pictogrammes figurant sur les spécialités à base d'acide valproïque et alertant sur leur dangerosité en cas de prise pendant la grossesse (149)

3. Suivi de l'efficacité du dispositif

Les spécialités à base d'acide valproïque sont à présent inscrites sur la liste des **médicaments faisant l'objet d'une surveillance renforcée**. Dans ce contexte, l'ANSM décide de compléter le programme d'étude européen en pilotant **des travaux à l'échelle nationale ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité du plan de sécurisation** de l'utilisation de l'acide valproïque mis en place en France depuis le mois de mai 2015.

Ainsi, l'agence, qui réalise un premier sondage fin octobre 2015 auprès d'un échantillon de pharmaciens d'officine, relève un bon niveau de connaissance vis-à-vis des nouvelles conditions de prescription et de délivrance de l'acide valproïque, chez 77% d'entre eux. À cette occasion, il est également noté un manque d'information chez plus de la moitié de leurs patientes avec notamment 94% de femmes n'ayant toujours pas signé l'accord de soins à cette période.

Toujours dans le but de mesurer le respect des bonnes pratiques de prescription et de délivrance, une enquête est menée à la demande de l'ANSM par les titulaires de l'AMM auprès des prescripteurs et des pharmaciens, durant le premier trimestre 2016 ; les résultats de cette enquête n'ont pas été communiqués (149).

Afin d'évaluer le bon usage de l'acide valproïque et l'impact des mesures de minimisation du risque, **l'ANSM et la CNAMTS démarrent conjointement en 2015 un programme d'études pharmaco-épidémiologiques à partir des données du SNIIRAM** dont les deux premiers volets déjà réalisés s'intéressent aux tendances de la prescription de l'acide valproïque chez les femmes enceintes de 2007 à 2014 et au risque malformatif associé aux expositions *in utero* entre 2011 et 2015. **Ces deux enquêtes concluent à une exposition restant relativement élevée fin 2015 et début 2016, notamment chez les femmes bipolaires, et à une proportion importante d'utilisations non conformes, toujours dans le cadre des troubles bipolaires**, caractérisées par des interruptions de traitement en cours de grossesse et sans avis médical (84) (85).

Tous ces résultats suggèrent que la mise en pratique des mesures de minimisation du risque doit être renforcée, notamment en considérant les spécificités du contexte pathologique. **Ils donnent ainsi lieu à une réduction du cadre de prescription chez la patiente bipolaire avec l'établissement de la contre-indication chez les femmes enceintes et celles en âge de procréer sans contraception efficace**. De la même façon, la carte patiente et les pictogrammes mis en place début 2017 doivent concourir à une meilleure information donc à une plus grande prévention des risques.

Les travaux déjà menés couvrant finalement très peu la période faisant suite à l'adoption du plan de sécurisation, **le suivi du niveau d'exposition à l'acide valproïque doit se poursuivre afin d'évaluer les effets de ces mesures** ; une autre évaluation de l'impact des nouvelles conditions de prescription et de délivrance est donc prévue pour l'année 2018 (149).

Enfin, **il apparaît dommageable de ne pas inclure aux diverses études les pratiques de prescriptions hors AMM** puisque l'acide valproïque est utilisé, de manière assez répandue, en dehors des indications revendiquées dans les RCP, notamment dans le cadre du traitement de la migraine ou d'autres douleurs ainsi que pour certaines psychoses autres que la maladie bipolaire. Cependant, le recueil de ces informations se heurte à l'absence de traçabilité dans la base de données de la

CNAMTS puisque les prescriptions explicitement hors AMM ne font pas l'objet de remboursement par l'assurance maladie (150).

4. Analyse des mesures adoptées

Le plan de sécurisation de l'acide valproïque initié en France depuis mai 2015 possède donc **deux objectifs majeurs, à savoir restreindre son utilisation chez la femme en âge de procréer au strict minimum et communiquer largement auprès des professionnels de santé et des patientes** sur tous les risques connus et les modalités de prise en charge.

Les mesures déjà mises en place représentent un grand pas en avant mais certains acteurs, notamment l'inspection générale des affaires sociales (IGAS) qui a mené une enquête sur les spécialités contenant de l'acide valproïque courant 2015, pointent les limites de ces mesures et la **nécessité de poursuivre les efforts dans cette direction.**

a) Points forts

Les mesures de minimisation du risque mises en place par les autorités européennes et nationales, avec la coopération des titulaires d'AMM, constituent indéniablement une **évolution dans le bon sens afin de sécuriser l'utilisation de l'acide valproïque chez la femme en âge de procréer.** Pour preuve, celles-ci sont saluées par les associations de patients jugeant néanmoins leur mise en place bien trop tardive (150).

➤ Nouvelles règles de prescription et de délivrance

D'une part, **les nouvelles règles de prescription et de délivrance permettent d'encadrer et de limiter de façon significative l'utilisation de l'acide valproïque chez la femme en âge de procréer. Cela est nécessaire dans l'indication des troubles bipolaires pour laquelle le médicament est souvent mal utilisé,** avec des interruptions de traitement sans avis médical, et en sachant qu'il existe d'autres alternatives thérapeutiques préférables puisque l'acide valproïque ne constitue qu'un choix de seconde intention ; les travaux de l'agence et de la CNAMTS ont pourtant

démontré qu'il demeurerait surprescrit chez les femmes bipolaires, avec des dérives par rapport aux recommandations des RCP qui le cantonnent au traitement des épisodes maniaques lorsque le recours au lithium est impossible (84).

➤ Renforcement de l'information

Le manque d'information, tant décrié par les associations de patients, et la difficulté d'accéder aux dernières mises à jour sur la sécurité des médicaments dans les documents officiels, RCP et notices, d'actualisation très lente, prouvent la nécessité de recourir à de meilleurs moyens de communication. Ainsi, **les supports éducatifs employés en complément pour minimiser les risques prénataux de l'acide valproïque mettent l'accent sur les données nécessaires à une prise de décision thérapeutique éclairée.**

Avec la mise en place de la brochure patiente et de l'accord de soins obligatoires avant toute prescription initiale ou annuelle, **la patiente ne peut plus ignorer les risques et les conduites à tenir** et peut réellement prendre part aux décisions relatives à son traitement, en toute connaissance de cause. De plus, ces documents représentent des sources d'informations corrigées et validées en amont de leur publication par les associations de patients afin d'en assurer la clarté auprès des utilisatrices. Les pictogrammes ont été pour leur part retenus après un test de lisibilité concluant auprès d'un échantillon de patientes (150). Il est également important de noter que **la communication porte à présent sur tous les types de risques prénataux**, plus uniquement sur le risque malformatif de l'acide valproïque. Ainsi, les altérations cognitives et les troubles envahissants du développement ont été inclus dans les sources d'information à destination des utilisatrices.

Enfin, **la documentation à destination des médecins cible naturellement les spécialistes neurologues, pédiatres et psychiatres mais s'adresse également aux autres grands acteurs de cette prise en charge pluridisciplinaire** de la femme en âge de procréer, à savoir les médecins généralistes et les gynécologues.

En France, certaines mesures vont même au-delà des directives de l'EMA, notamment l'utilisation obligatoire du formulaire d'accord de soins, la création et l'ajout des pictogrammes sur le conditionnement extérieur des spécialités contenant de l'acide valproïque, le pilotage du programme d'évaluation et de suivi du dispositif

mené avec la CNAMTS, ainsi que la contre-indication s'adressant aux femmes bipolaires enceintes ou en âge de procréer en l'absence de contraception efficace. En effet, ces décisions demeurent encore au stade d'arbitrage au niveau européen. De plus, l'UE n'a pas procédé, à ce jour, à la distinction des mesures engagées en fonction de l'indication thérapeutique de l'acide valproïque.

En parallèle de ces démarches concernant spécifiquement l'acide valproïque, **l'ANSM a pris l'initiative d'assurer la réévaluation de l'ensemble des vingt-et-un antiépileptiques disponibles sur le marché en France**, qui sera ensuite suivie par la réévaluation des traitements des troubles bipolaires, afin de mieux caractériser les risques *in utero* de chaque molécule (149).

b) Limites

Même si l'utilisation de l'acide valproïque chez les femmes en âge de procréer n'a jamais été autant encadrée que depuis le mois de mai 2015, **certains acteurs et instances dénoncent l'insuffisance et les difficultés d'application, en pratique, des nouvelles mesures adoptées.**

➤ Nouvelles règles de prescription et de délivrance

La décision de restreindre la prescription initiale et annuelle aux seuls spécialistes a rendu très complexe l'application des nouvelles mesures au 1^{er} janvier 2016 en raison de la pénurie de neurologues, à fortiori d'épileptologues, dans certains départements français. En effet, les réévaluations des traitements déjà en cours ont nécessité des délais pouvant atteindre jusqu'à neuf mois dans certaines zones géographiques. Cette problématique existe de façon plus générale puisque **certaines patientes épileptiques ne bénéficient pas de spécialistes à proximité de leur domicile et rencontreront forcément des difficultés pour consulter dans les délais en cas de planification ou de survenue de grossesse.**

Certains acteurs soulèvent l'insuffisance de la contre-indication de l'acide valproïque dans le cadre des épisodes maniaques qui, selon eux, devrait être généralisée à l'ensemble des femmes bipolaires en âge de procréer, même en cas de contraception efficace. L'IGAS invite à rapidement étudier la question en rappelant que cette molécule, d'usage très répandu en psychiatrie, ne dispose

pourtant pas d'un caractère indispensable, contrairement à l'indication épileptique, puisque des alternatives efficaces et plus sûres sont disponibles (150).

Concernant les nouvelles règles de délivrance des spécialités à base d'acide valproïque chez les femmes en âge de procréer, **le pharmacien d'officine se heurte au problème de la patiente ne respectant pas le protocole lors de la délivrance**, par exemple en présentant l'ordonnance de son spécialiste sans formulaire d'accord de soins. **La conduite à tenir devient alors un dilemme**, entre refuser la délivrance, alors que les recommandations préconisent de ne pas interrompre brutalement un traitement antiépileptique ou thymorégulateur, ou l'accepter, afin ne pas mettre en danger la santé de la patiente mais en se rendant non compliant. Dans tous les cas, **le pharmacien constitue le guide de la patiente dans la démarche à suivre en cas de manquement à ces modalités**.

➤ Renforcement de l'information

Le formulaire d'accord de soins constitue le dispositif qui soulève le plus de réserves parmi les professionnels de santé. Sa signature engage le spécialiste et la patiente sur l'absence d'alternative à l'acide valproïque suite à une réponse insuffisante ou à une intolérance aux autres molécules. Or, il existe des situations où toutes les options ne seront pas testées en pratique, par exemple lorsque l'acide valproïque constitue, pour une patiente et un contexte médical donnés, non pas la seule alternative thérapeutique mais, néanmoins, la plus raisonnable ; la formulation actuelle de l'accord de soins ne correspond alors pas à la réalité de la démarche thérapeutique et les signataires s'engagent sur des faits non réels (150).

Les spécialistes neurologues et psychiatres s'interrogent également sur la considération à donner au consentement de certaines femmes présentant un lourd handicap neurologique, ou expérimentant un épisode maniaque altérant leurs capacités de discernement au moment où le prescripteur diffuse les informations sur les risques encourus et les modalités de traitement.

De plus, il est difficile pour les médecins de déterminer la fourchette d'âge raisonnable pour solliciter cet accord, auprès des nourrissons et des filles prépubères. Ils notent d'ailleurs une incohérence de la formulation de l'accord de soins chez ces jeunes patientes pour lesquelles les représentants légaux,

majoritairement les parents, ne peuvent évidemment pas se projeter dans une situation de grossesse (150) (151).

L'utilisation de ce formulaire en tant que prérequis de la prescription soulève aussi des problématiques propres au milieu hospitalier. En effet, les patientes traitées au long cours ne pensent pas à apporter leur accord de soins lors d'une admission, ce qui rend toute vérification impossible avant la délivrance, exception faite en cas d'existence d'un dossier médical partagé ; cette problématique est bien sûr également valable dans le cadre d'une hospitalisation en urgence. Les hôpitaux demandent donc à l'ANSM une adaptation de cette mesure à leur activité et des propositions concrètes pour gérer de manière efficiente et la moins contraignante possible ces formulaires au sein des pharmacies à usage intérieur (151).

Des critiques sont également émises envers la fiche mémo corédigée par la HAS et l'ANSM et qui décrit les alternatives à l'acide valproïque chez les femmes en âge de procréer. Par exemple, le collège de la médecine générale, association regroupant l'ensemble des organisations qui œuvrent pour le domaine de la médecine générale, juge ce document bien moins pratique et moins lisible que les fiches déjà émises par le CRAT. La revue Prescrire va jusqu'à qualifier cette fiche de confuse et dangereuse, notamment en proposant le lithium en tant qu'option de traitement de la femme bipolaire et en mentionnant la nécessité de l'interrompre en cas de planification ou de survenue d'une grossesse, sans explicitement rappeler l'importance du recours à un autre thymorégulateur afin d'éviter tout risque de rechute (152).

Enfin, **les médecins de ville et hospitaliers regrettent que la diffusion des courriers relatifs aux nouvelles conditions de prescription et de délivrance de l'acide valproïque soit restée cantonnée aux spécialistes directement concernés par ces mesures**, en excluant les autres médecins qui avaient la libre possibilité de prescrire cette molécule à leurs patientes avant mai 2015 (150) (151).

5. Aller plus loin dans la sécurisation globale

Le scandale de l'acide valproïque combine de graves erreurs d'imprudence, de négligence et de manque d'information de la part de certains acteurs qui ont conduit à compiler, pendant des décennies, des données de toxicité sans les

exploiter à leur juste valeur. Le partage des responsabilités ne fait aucun doute et chacun doit travailler sur ses erreurs afin de ne plus faire revivre de tels drames dans le futur.

a) Leçons à tirer du scandale de l'acide valproïque

Dans le cas de l'acide valproïque, il est indéniable que la pharmacovigilance (publique et privée) a bien permis de collecter des notifications spontanées relatives aux risques prénataux encourus lors d'une exposition *in utero* à l'acide valproïque. En effet, **les cas de malformations et de troubles cognitifs et neurocomportementaux se sont accumulés au fil du temps** mais, malgré cela, ce sont au final les associations de patients qui ont joué le rôle de lanceurs d'alerte, et non les instances privées et publiques en charge de la surveillance des médicaments.

Cette affaire rappelle que, contrairement à d'autres pays, **la France dispose historiquement d'une culture bien ancrée dans le fait de ne pas agir tant que les données disponibles ne sont pas validées avec certitude**. Ce principe de précaution est indispensable lors de la mise sur le marché ; il a ainsi permis à la France de ne pas faire partie des pays victimes du thalidomide. Mais les différents scandales sanitaires, à l'image du benfluorex pour lequel il aura fallu plus de trente ans pour reconnaître officiellement son rôle dans la survenue de nombreuses valvulopathies graves et parfois létales, prouvent l'importance de faire évoluer cette inertie en matière d'effets indésirables. En effet, **le niveau de preuve utilisé pour mesurer les risques d'un médicament ne peut en aucun cas être le même que celui employé pour évaluer ses bénéfices ; concernant la sécurité, les suspicions devraient automatiquement déclencher des travaux d'investigation visant à mieux caractériser le risque suspecté**. En ce qui concerne l'acide valproïque, **une alerte beaucoup plus anticipée** aurait permis de réduire considérablement le nombre de victimes, tout comme **le recours à des méthodes et des outils spécifiquement adaptés à la vigilance dans le cadre des expositions *in utero*** (150) (153).

Le constat étant établi, l'heure est à présent aux prises de décisions dans l'amélioration des moyens de prévention et de gestion des risques, en gardant comme seule préoccupation l'intérêt, le respect et la santé des patients.

b) Progresser dans la prévention des risques

Comme pour tout scandale sanitaire, les failles de la pharmacovigilance, pilier indispensable dans la détection des effets indésirables post-AMM, sont pointées du doigt et des pistes d'amélioration sont avancées pour repenser le système. Outre les problématiques de conflits d'intérêt et d'organisation institutionnelle, déjà largement décriées dans l'affaire du benfluorex mais toujours au cœur des débats, certains experts émettent de **nouvelles propositions méthodologiques**, décrites par la suite, pour rendre la détection plus efficiente. Néanmoins, **la surveillance des risques prénataux constitue une discipline bien particulière pour laquelle des compléments au système traditionnel devraient être instaurés.**

➤ Méthodes de pharmacovigilance générale

Des épidémiologistes proposent une **refonte de certains aspects méthodologiques de la pharmacovigilance**, comme rendre la technique **d'analyse des notifications d'effets indésirables moins discriminante**, voire abandonner la mesure de l'imputabilité pour ne plus affaiblir ou même écarter des signaux jugés trop peu documentés ou semblant non attribuables au traitement mais à une autre cause sous-jacente. Par exemple, pour l'acide valproïque, des notifications n'ont pas été prises en compte, à une certaine époque, car rattachées au caractère tératogène de l'épilepsie, propriété de cette pathologie qui n'est pourtant toujours pas prouvée à ce jour.

De plus, ces mêmes experts préconisent de **poursuivre en systématique la surveillance d'un risque déjà clairement identifié** dans les RCP dans le but de continuer à le préciser, notamment en termes de fréquence, et de réévaluer la balance bénéfique/risque du médicament si besoin (153).

Les études comparatives, permettant de préciser la réalité d'une suspicion de risque issue des notifications spontanées, nécessitent une plus grande réactivité et des mises en place beaucoup plus précoces. À ces fins, il convient d'exploiter en routine les précieuses données des **bases de remboursement et d'hospitalisation de la CNAMTS**, à l'image des études menées dans le cadre du plan de minimisation du risque de l'acide valproïque pour lesquelles l'ANSM a reçu l'accord exceptionnel de les consulter. La base de remboursement couvrant

l'ensemble des assurés français, elle pourrait aussi permettre la création d'une cohorte fixe, à grande échelle, en associant des parents et leurs enfants issus de grossesse sous médicaments à des témoins non exposés.

Enfin, les épidémiologistes s'accordent sur le fait que **le système de notifications spontanées n'est pas adapté pour la détection des effets indésirables à long terme**, tels que les troubles cognitifs et neurocomportementaux, pour lesquels le diagnostic se pose à distance de l'exposition *in utero* et, bien souvent, à l'initiative d'un médecin qui n'est pas le spécialiste en charge de la pathologie maternelle, ce qui rend le rapprochement plus difficile (150) (153).

L'étude des risques prénataux nécessite des outils et des équipes de travail dédiés.

➤ Méthodes spécifiques des risques *in utero*

Il existe en France **quatre registres régionaux des malformations collectant en continu les informations relatives à chaque nouveau diagnostic d'anomalies congénitales de façon sollicitée**, c'est-à-dire recueillies directement auprès des personnels hospitaliers. Cependant, ces registres ne procèdent pas à la centralisation des malformations mineures, ni à celle des altérations cognitives et neurocomportementales.

De son côté et à son entière initiative, **le CRPV de Toulouse a créé en 2004 une base de données permettant l'évaluation chez la femme enceinte des médicaments et leurs risques (EFEMERIS)**, en croisant les informations de prescription avec les issues des grossesses et les suivis infantiles en Haute-Garonne. Le groupe de travail est ainsi à même de réaliser des études de bonnes pratiques et d'impact des recommandations officielles, ainsi que des travaux épidémiologiques d'évaluation du risque médicamenteux malformatif ou d'altération du développement psychomoteur des enfants (154). **L'extension de cette démarche à l'échelle nationale permettrait de disposer d'un outil unique couvrant tout le territoire. Il serait ainsi entièrement dédié à la collecte et à l'évaluation continue de tous les risques médicamenteux prénataux mais aussi des pratiques des professionnels de santé pour pouvoir générer, si besoin, des alertes.** De tels observatoires ont d'ailleurs déjà fait leurs preuves dans d'autres pays européens et pourraient être déclinés pour chaque situation sensible, par exemple

l'exposition des personnes les plus à risque ou le suivi des médicaments les plus couramment utilisés qui, finalement, ne sont pas toujours les mieux connus (155).

La surveillance post-AMM ne doit pas faire oublier l'**importance des travaux menés avant la mise sur le marché afin de détecter les risques des médicaments le plus en amont possible de leur utilisation chez l'homme**. Les tests précliniques pourraient ainsi inclure, de façon systématique, l'étude de l'impact de tout nouveau médicament sur les fonctions cognitives et neurocomportementales.

En ce qui concerne les tératogènes connus, il convient de poursuivre les travaux et de développer de nouvelles approches d'étude de leur toxicité afin de comprendre les mécanismes impliqués pour être en mesure d'identifier des molécules dépourvues de tout impact nocif sur le développement prénatal (156).

c) Progresser dans la gestion des risques

Après la détection d'un risque, les actions de sécurisation doivent être réactives et adaptées. Mais la gestion de la crise déclenchée par l'acide valproïque met en lumière la **nécessité d'évolution des moyens actuellement déployés, notamment dans le cadre de la diffusion de l'information et de l'aide aux victimes et à leurs familles.**

➤ Méthodes de communication et d'information

Le constat en matière d'information sur les médicaments à base d'acide valproïque est très lourd. Il apparaît que **les professionnels de santé ont rencontré de grandes difficultés pour obtenir et/ou suivre chaque actualisation des documents officiels**, depuis la commercialisation de l'acide valproïque ; les RCP et les notices des spécialités et génériques n'étaient d'ailleurs pas toujours harmonisés entre eux. Il est donc indispensable que les efforts se concentrent sur la **réduction du délai, parfois de plusieurs mois, entre l'officialisation des nouvelles versions de ces documents de référence et leur mise à disposition** aux personnes directement concernées. De plus, **les mises à jour devraient être clairement identifiées dans ces textes**, par exemple en apposant le récapitulatif daté des dernières modifications effectuées en début de document.

Une fois l'alerte donnée, **les outils de communication ont demandé une logistique complexe et se sont heurtés à des problèmes de diffusion non exhaustive** avec, par exemple, une sélection des médecins destinataires fonction de leur spécialité et de leur rôle dans les nouvelles modalités de prescription de l'acide valproïque alors qu'avant mai 2015, tout médecin était théoriquement habilité à prescrire cette molécule chez la femme en âge de procréer.

Ces failles prouvent qu'il est urgent de **repenser le système d'information sur les médicaments**, en recherchant de nouvelles pistes plus efficaces.

À ce propos, une étude, datant de 2016, montre un **recours de plus en plus important à internet, autant chez les professionnels de santé que chez les patients** lorsque ces derniers n'ont pas la possibilité de bénéficier d'un avis médical. Cette étude constate les difficultés rencontrées, en prenant le thème de recherche de l'utilisation des antiépileptiques chez la femme enceinte et allaitante, sur le moteur de recherche GOOGLE®. Ainsi, les sites officiels, tels que ceux des autorités nationales, des organisations scientifiques et médicales, comme MEDLINE®, et des sociétés savantes, à l'image de la fondation américaine pour l'épilepsie, ressortent peu dans les résultats globaux, et très rarement parmi les premières propositions. Il apparaît également une grande hétérogénéité des résultats en fonction de la langue utilisée, des mots-clés sélectionnés et des ordinateurs puisque les moteurs de recherche conservent le passif des recherches internet (157). Ces conclusions prouvent qu'il existe, de façon générale, une **vraie problématique pour trouver via internet des sources d'information sur les médicaments et les pathologies à la fois fiables, à jour et d'accès simple et rapide**.

Pour ces raisons, certains proposent la **création en France d'un site internet** dédié, national, et vecteur unique de la diffusion des informations, des alertes, des messages urgents et de la formation continue à destination des professionnels de santé. Ils soulèvent l'importance que cet outil reste sous l'administration exclusive des instances publiques officielles afin de garantir une diffusion validée, harmonieuse et totalement indépendante des titulaires d'AMM (155). Ce site pourrait aussi héberger les informations médicales vulgarisées pour la bonne compréhension du public. Accessible à tous et mis à jour dans un délai minime, il deviendrait la référence internet en matière de communication sur le médicament et permettrait d'accéder, à tout moment, aux RCP et notices les plus récentes, avec toutes les dernières modifications effectuées bien visibles et datées.

➤ Modes d'aide aux victimes

Les demandes d'indemnisation des préjudices faits aux victimes demeureront une problématique pour les autorités tant que les moyens en amont ne seront pas en mesure de contrer l'émergence de crises sanitaires.

Dans le cas de l'acide valproïque, l'alerte a été émise il y a plusieurs années mais ce n'est qu'en décembre 2016 que le dispositif d'indemnisation amiable et individuelle a été créé par l'État, reconnaissant ainsi le préjudice. Il est confié à l'office national d'indemnisation des accidents médicaux donc sans saisie des tribunaux pour faciliter le processus de dédommagement. En parallèle, les familles de victimes ont pu initier une action en justice de groupe, qui constitue d'ailleurs la première démarche de défense collective en matière de santé publique. Les dossiers médicaux peuvent être déposés depuis juin 2017. La rentrée 2017 marque le commencement de l'examen des plaintes mais toujours sans savoir, à ce jour, qui de l'État, des titulaires d'AMM et/ou des professionnels de santé sera jugé coupable et alimentera le fonds d'indemnisation et en quelle mesure (158). Pour assurer l'équité entre toutes les victimes, celles des scandales médiatiques et celles d'accidents plus isolés, et pour accélérer leur dédommagement, des associations de patients, appuyées par certains politiques, appellent à la **mise en place d'un fonds d'indemnisation global, pour toutes les victimes des médicaments**, pour ne plus recourir à une gestion de ces problématiques au cas par cas et fonction de leur degré de médiatisation (159).

De plus, l'État a élaboré début 2017 un **protocole national de diagnostic et de soins** assurant aux victimes reconnues de l'acide valproïque une prise en charge totale par l'assurance maladie des soins correctifs. Mais les familles font part de leurs grandes difficultés à trouver, en pratique, des diagnostiqueurs (126) (158). Cette démarche positive pour les patients devrait être mieux encadrée par l'État, en mettant à leur disposition des médecins ou des structures médicales bien formés à ce type de protocole et à la détection des symptômes relatifs au risque en question.

Chapitre C. Rôles du pharmacien d'officine

Le pharmacien constitue le dernier rempart entre le patient et le médicament et doit rigoureusement suivre les règles de délivrance et d'information afin de jouer son rôle

d'acteur de santé publique ; bien souvent, il représente également le premier interlocuteur des patients pour la remontée d'effets indésirables médicamenteux.

Des données très récentes montrent que les règles de prescription et de délivrance de l'acide valproïque ne sont pas toujours respectées en France, plus de deux après leur mise en place. Dans ce contexte, où chaque professionnel de santé est un maillon de la chaîne, il est donc nécessaire de continuer à proposer des solutions pour permettre aux pharmaciens de pleinement assurer leur rôle incontournable dans la stratégie de sécurisation de l'acide valproïque.

1. Gardien de la délivrance de l'acide valproïque

Tout comme sa prescription, **la délivrance de l'acide valproïque est encadrée depuis mai 2015 par de nouvelles règles** visant à sécuriser son utilisation chez la femme en âge de procréer.

Le tableau suivant se veut une compilation de toutes ces recommandations de bonnes pratiques, à destination du pharmacien d'officine.

Délivrance des spécialités à base d'acide valproïque chez la femme prépubère et en âge de procréer dans le cadre du plan de sécurisation de la molécule	
<p>Traitement de l'épilepsie DÉPAKINE®, DÉPAKINE CHRONO®, MICROPAKINE® et génériques</p>	<p>Traitement des troubles bipolaires DÉPAKOTE® et DÉPAMIDE®</p>
<p>Conformité documentaire</p>	
<p>➤ <u>Ordonnances</u> À chaque délivrance, vérification de la prescription initiale ou annuelle du spécialiste neurologue, psychiatre ou pédiatre, selon l'indication, datée de moins d'un an. En cas de renouvellement, vérification de l'ordonnance du médecin généraliste.</p>	
<p>➤ <u>Accord de soins</u> À chaque délivrance, vérification du formulaire complété et cosigné par le spécialiste et par la patiente ou son représentant légal daté de moins d'un an.</p>	
<p>➤ <u>Documents de prescription non conformes ou non présents</u> Pas de refus catégorique, les traitements épileptiques et thymorégulateurs ne devant pas être interrompus de façon brutale et sans avis médical. Évaluation au cas par cas avec prise de contact nécessaire auprès du prescripteur.</p>	

Délivrance des spécialités à base d'acide valproïque chez la femme prépubère et en âge de procréer dans le cadre du plan de sécurisation de la molécule	
<p style="color: purple;">Traitement de l'épilepsie</p> <p style="color: purple;">DÉPAKINE®, DÉPAKINE CHRONO®, MICROPAKINE® et génériques</p>	<p style="color: teal;">Traitement des troubles bipolaires</p> <p style="color: teal;">DÉPAKOTE® et DÉPAMIDE®</p>
<p>Information de la patiente</p> <p>➤ <u>Effets prénataux</u></p> <p>À chaque délivrance, rappel des risques malformatifs, cognitifs et neurocomportementaux en cas de grossesse exposée.</p> <p>➤ <u>Contraception</u></p> <p>À chaque délivrance, rappel de l'obligation d'un moyen de contraception efficace. Distribution de la brochure et de la carte patiente si non réalisée par les prescripteurs.</p> <p>➤ <u>Réévaluation régulière</u></p> <p>Rappel des échéances de la réévaluation annuelle en fonction de la date de validité de la prescription du spécialiste.</p> <p>➤ <u>Aide aux victimes</u></p> <p>Communication des contacts de l'association d'Aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'AntiConvulsivant : www.apesac.org</p>	
<p>Situations particulières</p> <p>➤ <u>Passage à la puberté</u></p> <p>Information sur l'obligation d'un moyen de contraception efficace. Renvoi en urgence vers le spécialiste sans interrompre le traitement avant.</p> <p>➤ <u>Planification d'une grossesse</u></p> <p>Information sur l'importance de la consultation préconceptionnelle avant l'arrêt du moyen de contraception. En cas de traitement thymorégulateur, information sur la contre-indication de DÉPAKOTE® et DÉPAMIDE® et le futur changement de thérapeutique. Renvoi vers le spécialiste sans interrompre ni le traitement ni la contraception avant.</p> <p>➤ <u>Survenue d'une grossesse</u></p> <p>En cas de traitement thymorégulateur, information sur la contre-indication de DÉPAKOTE® et DÉPAMIDE® et sur le futur changement de thérapeutique. Renvoi en urgence vers le spécialiste sans interrompre le traitement avant.</p>	

Tableau 10 : Règles de délivrance de l'acide valproïque par le pharmacien d'officine
(160) (161)

2. Pilier de la pharmacovigilance

Le pharmacien d'officine constitue un **interlocuteur privilégié pour ses patients** en matière de médicament. Ainsi, en vertu de l'article R.5144.19 du Code de la santé publique, **il a le devoir règlementaire de remonter au réseau national des trente-et-un CRPV ou aux titulaires d'AMM tous les effets indésirables ou inattendus portés à sa connaissance et susceptibles d'être liés à l'utilisation d'un médicament qu'il a délivré.** À ces fins, le formulaire de déclaration est disponible sur le site de l'ANSM pour transmission par mail ou courrier postal au CRPV d'attribution géographique ; depuis mars 2017, le signalement peut également s'effectuer en ligne via le portail internet signalement-sante.gouv.fr (162).

Concernant la toxicité prénatale de l'acide valproïque, la pharmacovigilance ne doit pas s'interrompre avec l'officialisation des risques ; il existe toujours une vraie nécessité de poursuivre leur caractérisation, avec notamment la recherche de l'exhaustivité des symptômes du syndrome fœtal au valproate et l'affinement de la fréquence des altérations cognitives et neurocomportementales.

Dans ce contexte de surveillance continue, **le pharmacien d'officine détient une position stratégique puisqu'il est bien souvent le référent de toute la famille,** à la différence des autres professionnels de santé, les spécialistes prenant en charge la pathologie maternelle n'étant pas les médecins qui assurent le suivi de l'enfant au cours de sa vie. Ainsi, le pharmacien est en plus grande capacité que les prescripteurs d'établir un lien entre les prises médicamenteuses de la mère pendant sa grossesse et les effets à retardement, cognitifs et neurocomportementaux, des jeunes patients exposés *in utero*.

3. Aller plus loin dans le rôle de pharmacien auprès des femmes traitées par l'acide valproïque

En pratique et de façon générale, **il apparait que les modalités de prescription et de délivrance de l'acide valproïque ne sont pas encore assez respectées par les professionnels de santé.** Des évolutions dans le rôle du pharmacien d'officine pourraient renforcer la sécurité autour des patientes et de leurs futurs enfants.

a) Constats récents

Une **étude publiée en octobre 2017**, menée auprès de 249 pharmacies d'officine entre avril et juillet 2017 à la demande de l'ANSM par les titulaires d'AMM, en lien avec l'ordre des pharmaciens, démontre que **le respect global des conditions de prescription et de délivrance, à savoir la présentation d'un formulaire d'accord de soins conforme et de l'ordonnance du spécialiste datée de moins d'un an, concerne seulement 47% des délivrances. Si l'ordonnance est bien présente dans 81% des cas, le formulaire ne l'est que dans 50% des délivrances.**

En cas de non-respect des règles de prescription et de délivrance, **les pharmaciens ne contactent les prescripteurs que dans seulement 25% des cas et dispensent l'acide valproïque à 98% de leurs patientes**, que la délivrance soit conforme ou non, refusant, pour leur défense, le risque d'une rupture brutale de traitement.

L'étude note que **les pharmaciens s'assurent de la bonne compréhension des risques liés au traitement chez 88% de leurs patientes et qu'ils rappellent l'obligation de consultation annuelle auprès du spécialiste à 86% d'entre elles.**

Enfin, il apparaît que **la carte patiente, outil d'information mis en place en début d'année 2017, est remis dans seulement 56% des cas.**

Ces tendances, qui concernent aussi bien les prescripteurs que les pharmaciens, diffèrent en fonction de la pathologie prise en charge, du médecin impliqué et de l'âge de la patiente. Ainsi, le respect des modalités de prescription et de délivrance est plus faible lorsque l'acide valproïque est indiqué dans le cadre des troubles bipolaires, lorsqu'il est prescrit par un psychiatre ou renouvelé par un médecin généraliste, et/ou lorsqu'il est administré aux filles de moins de treize ans (163).

Cette étude met en avant les défaillances qui existent encore, aussi bien au niveau de la prescription que de la délivrance, malgré un niveau d'information des patients par les pharmaciens d'officine globalement satisfaisant.

L'ANSM prévoit une nouvelle étude du même type courant 2018.

b) Pistes d'amélioration

Afin d'améliorer le respect des modalités de prescription et de délivrance de l'acide valproïque, des pistes peuvent être proposées pour aller encore plus loin dans l'exercice de la pratique officinale.

Par exemple, l'**entretien pharmaceutique**, à la manière de ce qui est déjà réalisé pour les patients asthmatiques, sous anticoagulants oraux directs ou sous antivitamines K, pourrait être décliné chez la femme en âge de procréer traitée par l'acide valproïque (164). Ce rendez-vous avec le pharmacien, à fréquence régulière, personnalisé, confidentiel et gratuit, aurait pour but d'accompagner la patiente dans sa prise en charge, de l'informer sur les caractéristiques de son médicament et sur les bons réflexes à adopter puis, d'évaluer sur le long terme l'appropriation et la bonne observance du traitement et de ses modalités si spécifiques.

De plus, **le pharmacien pourrait être intégré dans des missions de coopération interprofessionnelle** entre les différents professionnels de santé ambulatoires mais aussi hospitaliers intervenant auprès de la patiente sous acide valproïque. En effet, depuis 2009, les malades ont la possibilité de désigner un pharmacien d'officine pour lui confier un rôle actif de correspondant auprès de son équipe soignante et certaines démarches isolées ont déjà prouvé leur efficacité dans le cadre d'autres problématiques médicales (165). Ainsi, le pharmacien pourrait être mieux informé de la stratégie thérapeutique adoptée chez sa patiente traitée par l'acide valproïque, des éventuelles modifications effectuées et des difficultés rencontrées afin d'adapter ses conseils au comptoir. Ce type d'initiative, où chaque intervenant est bien identifié, permettrait de décloisonner les activités et de générer une meilleure communication médecin-pharmacien, notamment en cas de délivrance non conforme, afin de prendre une décision commune et réactive dans ce type de situation. Concrètement, on pourrait aussi imaginer que la délivrance de l'acide valproïque soit mieux anticipée, par exemple avec la transmission informatique au pharmacien d'officine référent d'un compte-rendu faisant suite à la consultation annuelle chez le spécialiste et, pourquoi pas, du formulaire d'accord de soins complété et cosigné par la patiente et son médecin à cette occasion.

Ainsi, **le rôle du pharmacien d'officine auprès des patientes traitées par l'acide valproïque peut encore évoluer, toujours afin de renforcer sa place capitale dans la prévention de la survenue de nouvelles victimes** d'un médicament qui a la capacité de briser, à grande échelle, des vies et des familles.

Conclusion

L'acide valproïque, commercialisé en 1967, est une molécule aux propriétés anticonvulsivante et thymorégulatrice dont l'efficacité est indiscutable dans le traitement de l'épilepsie et des troubles bipolaires, maladies fréquentes et invalidantes imposant une prise en charge à vie. Ses précieuses caractéristiques lui permettent même d'être un bon candidat dans le traitement d'autres pathologies graves, notamment en cancérologie où des études sont déjà en cours.

Malheureusement, il est la parfaite illustration que même un médicament incontournable peut avoir des effets indésirables ravageurs. Il rappelle également, après le thalidomide et le diethylstilbestrol, que le placenta ne représente en aucun cas une barrière infranchissable entre la mère et le fœtus.

Il apparaît que l'acide valproïque ne possède pas d'équivalent parmi les autres tératogènes connus chez l'homme à ce jour puisque sa toxicité prénatale intègre une association tout à fait inédite de troubles malformatifs morphologiques, très variés et réfractaires à la supplémentation en acide folique, mais aussi cognitifs, sensoriels et neurocomportementaux. Ces symptômes sont regroupés sous le terme de syndrome fœtal au valproate et les combinaisons de signes cliniques sont très variables.

Les études menées jusqu'à aujourd'hui décrivent un taux malformatif de l'ordre de 10%, c'est-à-dire cinq fois plus élevé que dans la population générale, des altérations cognitives caractérisées par une perte moyenne de dix points du QI global et des troubles envahissants du développement six à dix fois plus fréquents que chez les enfants non exposés, avec une prépondérance de troubles autistiques.

Les mécanismes complexes de cette multi-toxicité restent encore mal élucidés bien qu'il soit démontré que la fréquence et la sévérité des effets sont proportionnelles à la posologie maternelle d'acide valproïque et qu'il n'existe pas de dose protectrice. Les périodes à risque comprennent surtout les deux premiers mois de grossesse pour le risque malformatif alors que les troubles cognitifs et neurocomportementaux semblent être occasionnés à tout moment du développement prénatal.

Pour ces raisons, l'acide valproïque est à présent reconnu comme le plus tératogène des antiépileptiques et des thymorégulateurs et il est raisonnable de s'interroger sur

son maintien dans la stratégie de prise en charge de la femme en âge de procréer, en France. Mais, autant il existe une vraie remise en question de son utilisation dans le traitement des troubles bipolaires avec, déjà, une contre-indication chez la femme enceinte ou en âge de procréer en l'absence de mesures préventives d'une grossesse, autant son positionnement reste à ce jour unanimement reconnu comme indispensable à certains patients épileptiques, y compris des futures mères.

Son retrait de la prise en charge de la femme en âge de procréer n'est donc pas d'actualité ce qui a conduit les autorités à restreindre sa prescription au strict minimum, c'est-à-dire à un recours uniquement en l'absence d'autres d'alternatives thérapeutiques et en mettant en place des mesures contraceptives strictes et des réévaluations obligatoires en cas de planification ou de survenue de grossesse. De plus, toute grossesse exposée doit faire l'objet d'une surveillance prénatale renforcée et d'un suivi post-natal spécifique de l'enfant.

Afin d'assurer le respect de ces recommandations, les autorités ont également mis en place, en 2015, un plan de sécurisation de l'utilisation de l'acide valproïque chez la femme en âge de procréer. Celui-ci englobe un encadrement régulier du traitement par les médecins spécialistes, une délivrance sécurisée par les pharmaciens d'officine, un renforcement de l'information sur les risques aux patientes et un suivi continu de l'efficacité des mesures adoptées pour, si besoin, les repenser.

La considération accordée ces dernières années aux risques prénataux de l'acide valproïque a évolué dans le bon sens, c'est-à-dire dans l'intérêt des patients, mais ne doit pas s'arrêter là. Il demeure indispensable de poursuivre l'étude de ses effets *in utero* pour continuer à les caractériser, en termes d'expression clinique et de fréquence, et pour tenter de déterminer des liens entre eux et de comprendre leurs mécanismes. Concernant les risques cognitifs et neurocomportementaux, des protocoles doivent être mis en place pour assurer le suivi et l'évolution des victimes à l'adolescence et à l'âge adulte, afin de déterminer les impacts au long cours sur leur adaptation sociale et guider les professionnels de santé dans leur prise en charge.

De manière générale, il convient de réévaluer toutes les molécules utilisées dans le traitement de l'épilepsie et des troubles bipolaires car il existe un réel manque de recul afin de proposer de façon totalement fiable des stratégies à la fois sécuritaires pour la mère et pour l'enfant. Toutes les compétences, publiques et privées, politiques et scientifiques, doivent être mises à profit pour œuvrer dans cette voie.

Références bibliographiques

1. **Tortora G.J., Derrickson B.** *Manuel d'anatomie et de physiologie humaines seconde édition*. Paris : De Boeck Supérieur, septembre 2016. p.671-682.
2. **Lafon D.** *Grossesse et travail : quels sont les risques pour l'enfant à naître ?*. Paris : EDP Sciences, juin 2010. p.75-88.
3. **Maxicours.** *Cours de quatrième SVT : de la nidation à l'accouchement [En ligne]*. Educlever, 2017. www.maxicours.com.
4. **Collège national des gynécologues et obstétriciens français.** *Grossesse normale*. Campus de gynécologie et obstétrique, 2006. Item 16, module 2.
5. **Lansac J.** *Obstétrique pour le praticien : partie I grossesse normale, chapitre 1 histoire naturelle de la grossesse, modifications physiologiques maternelles*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2008.
6. **Loichot C., Grima M.** *Chapitre 11 médicaments et grossesse [En ligne]*. Faculté de médecine de Strasbourg service de pharmacologie générale, septembre 2004. udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco.
7. **Université virtuelle de maïeutique francophone.** *Modifications physiologiques de la grossesse*. Université numérique francophone des sciences de la santé et du sport, mars 2011.
8. **Parant O., Simon-Toulza C., Szymansky N., Desprats R.** *Traité d'obstétrique : chapitre 4 adaptation de l'organisme maternel à la grossesse*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2010.
9. **Bruyère M.** *Pathologies maternelles et grossesse : chapitre 1 physiologie généralités sections 1.1 modifications physiologiques de la femme enceinte et 1.2 interprétation des examens biologiques pendant la grossesse*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2014. p.1-12.
10. **Grangé G.** *Prévention des risques fœtaux : infection, médicaments, toxiques, irradiation*. La revue du praticien, juin 2007. Tome 57, volume 11, p.1255-1260.
11. **Dawes M., Chowienczyk P.J.** *Pharmacokinetics in pregnancy*. Best practice & research clinical obstetrics and gynaecology, décembre 2001. Volume 15, numéro 6, p.819-826.
12. **Évain-Brion D., Malassiné A.** *Le placenta humain : chapitre 2 développement du placenta humain*. Paris : Lavoisier, 2010. p.19-34.

13. **Université virtuelle de maïeutique francophone.** *Le placenta : anatomie et physiologie.* Université numérique francophone des sciences de la santé et du sport (UNF3S), 2010.
14. **Universités de Fribourg, Lausanne et Berne.** *Embryologie humaine : embryogenèse module 10 membranes fœtales et placenta [En ligne].* Campus virtuel suisse, 2005. www.embryology.ch.
15. **Mauries J.P.** *Gestation chez les mammifères : annexes embryonnaires et formation du placenta chez l'homme [En ligne].* 2007. www.vetopsy.fr.
16. **Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénétiens.** *Embryogenèse : Chapitre 6 la sphère chorale et le placenta.* Campus d'embryologie humaine, 2014.
17. **Larsen W., Bleyl S.B., Brauer P.R., Schoenwolf G.C., Francis-West P.H.** *Embryologie humaine de Larsen quatrième édition : chapitre 6 développement fœtal et le fœtus en tant que patient.* Paris : De Boeck Supérieur, mai 2017. p.138-142.
18. **Polin R.A., Abman S.H., Rowitch D., Benitz W.E., Fox W.W.** *Fetal and neonatal physiology fifth edition : section III developmental pharmacology and pharmacokinetics.* Philadelphia : Elsevier, 2017. p.208-221;229-238.
19. **Griffiths S.K., Campbell J.P.** *Placental structure, function and drug transfer.* Education in anaesthesia, critical care & pain, mai 2014. Volume 15, numéro 2, p.84-89.
20. **Universités de Fribourg, Lausanne et Berne.** *Embryologie humaine : embryogenèse module 8 période embryonnaire [En ligne].* Campus virtuel suisse, 2005. www.embryology.ch.
21. **Elefant E., Vauzelle C., Cournot M.P., Assari F.** *Médicaments et grossesse.* Médecine thérapeutique, novembre-décembre 2007. Volume 13, numéro 6, p.403-410.
22. **Adams D., Muenke M.** *Diseases and disorders in infancy and early childhood.* Colorado : Elsevier, 2009. p.77-83.
23. **Collège français des pathologistes.** *Pathologies du développement : malformations congénitales.* Université numérique francophone des sciences de la santé et du sport (UNF3S), 2011.
24. **Mark M.** *Interactions génétiques et épigénétiques des substances tératogènes.* Société française de toxicologie, 2009.
25. **Phiel C.J., Zhang F., Huang E.Y., Guenther M.G., Lazar M.A., Klein P.S.** *Histone deacetylase is a direct target of valproic acid, a potent anticonvulsant, mood stabilizer, and*

teratogen. The journal of biological chemistry, septembre 2001. Volume 276, numéro 39, p.36734-36741.

26. **Prebet T., Collette Y.** *Les inhibiteurs des histone déacétylases en onco-hématologie*. Correspondances en onco-hématologie, décembre 2008. Numéro 4, p.172-176.

27. **Centre de référence sur les agents tératogènes.** *Médicaments et grossesse [En ligne]*. Août 2016. lecrat.fr.

28. **Sauvé N.** *La prescription chez la femme enceinte*. Le clinicien, mai 2011. Volume 25, numéro 5, p.29-32.

29. **Jacqz-Aigrain E., Lamarque V.** *Méthodes de surveillance et de gestion des risques des médicaments pour la future mère, l'embryon, le fœtus et le nouveau-né*. Thérapie, juillet-août 2006. Volume 61, numéro 4, p.287-295.

30. **Douglas Wilson R.** *Principes de tératologie humaine : exposition aux médicaments, aux produits chimiques et aux agents infectieux*. Journal of obstetrics and gynaecology Canada, novembre 2007. Numéro 199, p.918-926.

31. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** *Médicaments et grossesse [En ligne]*. ansm.sante.fr.

32. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Collège de la médecine générale.** *Médicaments et grossesse mode d'emploi*. 2017.

33. **Perthus I., Amar E., De Vigan C., Doray B., Francannet C.** *État des lieux des registres de malformations congénitales en France en 2008*. Bulletin épidémiologique hebdomadaire, juillet 2008. Numéro 28-29, p.246-248.

34. **Löscher W., Abbott F.S., Reza Anari M.** *Valproate*. Suisse : Springer Basel AG, 1999. p.1-3;47-48;77-85.

35. **Enguehard-Gueiffier C., Gueiffier A.** *Traité de chimie thérapeutique : médicaments actifs sur le système nerveux central*. Cachan : Lavoisier, 2011. p.26-29.

36. **Ogungbenro K., Aarons L., the CRESim & Epi-CRESim project groups.** *A physiologically based pharmacokinetic model for Valproic acid in adults and children*. European journal of pharmaceutical sciences, octobre 2014. Volume 63, p.45-52.

37. **Silva M.F.B, Aires C.C.P., Luis P.B.M., Ruiten J.P.N., Ijlst L., Duran M., Wanders R.J.A., Tavares de Almeida I.** *Valproic acid metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxydation: a review*. Journal of inherited metabolic disease, avril 2008. Volume 31, numéro 2, p.205-216.

38. **Johannessen S.I.** *Pharmacokinetics of valproate in pregnancy: mother-foetus-newborn.* Pharmaceutisch weekblad scientific edition, juin 1992. Volume 14, numéro 3, p.114-117.
39. **Martin P.** *Les nouvelles approches pharmacologiques du traitement de l'anxiété.* La lettre du psychiatre, janvier-février 2006. Volume 2, numéro 1, p.28-37.
40. **Machado Ximenes J.C., Lima Verde E.C., Naffah-Mazzacoratti M.D.G., Viana G.S.D.B.** *Valproic acid, a drug with multiple molecular targets related to its potential neuroprotective action.* Neuroscience & medicine, mars 2012. Volume 3, numéro 1, p.107-123.
41. **Chateauvieux S., Morceau F., Dicato M., Diederich M.** *Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid.* Journal of biomedicine and biotechnology, 2010. Volume 2010, article 479364, 18 pages.
42. **Bentué-Ferrer D., Tribut O., Verdier M.C.** *Suivi thérapeutique pharmacologique du valproate.* Thérapie, mai-juin 2010. Volume 65, numéro 3, p.233-240.
43. **Li S., Ding D., Wu J.** *Epilepsy and epileptic seizures : definitions and epidemiology of epilepsy.* Oxford university press, 2013. p.51-59.
44. **Kinugawa-Bourron K., Roze E.** *L'indispensable en stage de neurologie : l'épilepsie.* Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2017. p.121-127.
45. **Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J, Buchhalter J., Cross J.H., Van Emde Boas W., Engel J., French J., Glauser T.A., Mathern G.W., Moshé S.L., Nordli D., Plouin P., Scheffer I.E.** *Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on classification and terminology, 2005–2009.* Epilepsia, avril 2010. Volume 51, numéro 4, p.676-685.
46. **Dupont S., Crespel A.** *États de mal épileptiques : épidémiologie, définitions et classifications.* Réanimation, janvier 2009. Volume 18, numéro 1, p.13-20.
47. **Staley K.** *Molecular mechanisms of epilepsy.* Nature neuroscience, mars 2015. Volume 18, numéro 3, p.367-372.
48. **Lason W., Chlebicka M., Rejdak K.** *Research advances in basic mechanisms of seizures and antiepileptic drug action.* Pharmacological reports, juillet-août 2013. Volume 65, numéro 4, p.787-801.
49. **Semah F.** *Épilepsie et grossesse.* Recherches et perspectives, mai 2010. Numéro 2, p.1-12.
50. **Harden C.L., Hopp J., Ting T.Y., Pennell P.B., French J.A., Allen Hauser W., Wiebe S., Gronseth G.S., Thurman D., Meador K.J., Koppel B.S., Kaplan P.W., Robinson J.N.,**

- Gidal B., Hovinga C.A., Wilner A.N., Vazquez B., Holmes L., Krumholz A., Finnell R., Le Guen C.** *Management issues for women with epilepsy - Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency.* *Epilepsia*, mai 2009. Volume 50, numéro 5, p.1229-1236.
51. **Laboratoires Sanofi.** *Résumé des caractéristiques du produit DÉPAKINE® [En ligne].* Décembre 2016. agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex.
52. **Lévy-Chavagnat D.** *Les troubles bipolaires, entre dépression et manie.* *Actualités pharmaceutiques*, février 2010. Volume 49, numéro 493, p.12-15.
53. **Vieta E.** *Managing bipolar disorder in clinical practice third edition.* Londres : Springer healthcare, 2013. p.1-8.
54. **Service bonnes pratiques professionnelles HAS.** *Note de cadrage sur les troubles bipolaires : repérage et diagnostic en premier recours.* Haute autorité de santé, juin 2014.
55. **Quiroz J.A., De Jesus G., Holmes K., Manji H.K.** *Troubles bipolaires : pratiques, recherches et perspectives.* Paris : John Libbey Eurotext, 2005. p.151-158.
56. **Calas A., Figarella J., Perrin J.-F., Plas C., Vanneste P.** *Précis de physiologie.* Paris : John Libbey Eurotext, 2016. p.43-57
57. **Nikolaus S., Hautzel H., Heinzl A., Müller H.-W.** *Key players in major and bipolar depression – A retrospective analysis of in vivo imaging studies.* *Behavioural brain research*, juillet 2012. Volume 232, numéro 2, p.358-390.
58. **Sanacora G., Zarate Jr C.A., Krystal J., Manji H.K.** *Targeting the glutamatergic system to develop novel, improved therapeutics for mood disorders.* *Nature reviews drug discovery*, mai 2008. Volume 7, numéro 5, p.426-437.
59. **Mokrani M.** *Maternité et psychiatrie : répercussions et prise en charge.* Paris : Lavoisier, 2015. p.33-38.
60. **Viguera A.C., Whitfield T., Baldessarini R.J., Newport D.J., Stowe Z., Reminick A., Zurick A., Cohen L.S.** *Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation.* *The American journal of psychiatry*, décembre 2007. Volume 164, numéro 12, p.1817-1824.
61. **Jones I., Chandra P.S., Dazzan P., Howard L.M.** *Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period.* *The lancet*, novembre 2014. Volume 384, numéro 9956, p.1789-1799.
62. **Laboratoires Sanofi.** *Résumé des caractéristiques du produit DÉPAKOTE® [En ligne].* Juin 2017. agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex.

63. **Meadow S.R.** *Anticonvulsivant drugs and congenital abnormality.* The lancet, décembre 1968. Volume 292, numéro 7581, p.1296.
64. **Dalens B., Raynaud E.J., Gaulme J.** *Teratogenicity of valproic acid.* The journal of pediatrics, août 1980. Volume 97, numéro 2, p.332-333.
65. **Gomez M.R.** *Possible teratogenicity of valproic acid.* The journal of pediatrics, mars 1981. Volume 98, numéro 3, p.508-509.
66. **Robert E., Guibaud P.** *Maternal valproic acid and congenital neural tube defects.* The lancet, octobre 1982. Volume 320, numéro 8304, p.937.
67. **Lindhout D., Schmidt D.** *In-utero exposure to valproate and neural tube defects.* The lancet, juin 1986. Volume 327, numéro 8494, p.1392-1393.
68. **Bjerkedal T., Czeizel A., Goujard J., Kallen B., Mastroiacova P., Nevin N., Oakley Jr G., Robert E.** *Valproic acid and spina bifida.* The lancet, novembre 1982. Volume 320, numéro 8307, p.1096.
69. **DiLiberti J.H., Farndon P.A., Dennis N.R., Curry C.J.** *The fetal valproate syndrome.* American journal of medical genetics, novembre 1984. Volume 19, numéro 3, p.473-481.
70. **Winter R.M., Donnai D., Burn J., Tucker S.M.** *Fetal valproate syndrome: is there a recognisable phenotype?* Journal of medical genetics, novembre 1987. Volume 24, numéro 11, p.692-695.
71. **Ardinger H.H., Atkin J.F., Blackston R.D., Elsas L.J., Clarren S.K., Livingstone S., Flannery D.B., Pellock J.M., Harrod M.J., Lammer E.J., et al.** *Verification of the fetal valproate syndrome phenotype.* American journal of medical genetics, janvier 1988. Volume 29, numéro 1, p.171-185.
72. **Mutlu-Albayrak H., Bulut C., Çaksen H.** *Fetal valproate syndrome.* Pediatrics and neonatology, avril 2017. Volume 58, numéro 2, p.158-164.
73. **Santos de Oliveira R., Lajeunie E., Arnaud E., Renier D.** *Fetal exposure to sodium valproate associated with Baller-Gerold syndrome: case report and review of the literature.* Child's nervous system, janvier 2006. Volume 22, numéro 1, p.90-94.
74. **Jackson A., Bromley R., Morrow J., Irwin B., Clayton-Smith J.** *In utero exposure to valproate increases the risk for isolated cleft palate.* Archives of disease in childhood - fetal and neonatal edition, mai 2016. Volume 101, numéro 3, p.207-211.
75. **Alessandri J.L., Isidor B., David A., Martin-Coignard D., Ghazouani J., Ramful D., Laville J.M., Le Caigrec C.** *Tibial developmental field defect in valproic acid embryopathy:*

report on three cases. American journal of medical genetics, novembre 2010. Volume 152A, numéro 11, p.2805-2809.

76. **Verloes A., Frikiche A., Gremillet C., Paquay T., Decortis T., Rigo J., Senterre J.** *Proximal phocomelia and radial ray aplasia in fetal valproic syndrome*. European journal of pediatrics, janvier 1990. Volume 149, numéro 4, p.266-267.

77. **Organisation mondiale de la santé.** *Surveillance des anomalies congénitales : un manuel pour les administrateurs de programme*. Genève : bibliothèque de l'OMS, 2015.

78. **Larsen W., Bleyl S.B., Brauer P.R., Schoenwolf G.C., Francis-West P.H.** *Embryologie humaine de Larsen quatrième édition*. Paris : De Boeck Supérieur, mai 2017. p.92-93;110;375;421-423;436-438;450;454-456;498;506;516-519.

79. **Vajda F.J., O'Brien T.J., Hitchcock A., Graham J., Lander C.** *The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months*. Journal of clinical neuroscience, septembre 2003. Volume 10, numéro 5, p.543-549.

80. **Wyszynski D.F., Nambisan M., Surve T., Alsdorf R.M., Smith C.R., Holmes L.B.** *Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy*. Neurology, mars 2005. Volume 64, numéro 6, p.961-965.

81. **Meador K., Reynolds M.W., Crean S., Fahrbach K., Probst C.** *Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts*. Epilepsy research, septembre 2008. Volume 81, numéro 1, p.1-13.

82. **Amar E.** *Effets tératogènes du valproate de sodium (et ses dérivés) : des années 1980 à 2016 [En ligne]*. Registre des malformations en Rhône-Alpes, 2016. www.remera.fr.

83. **Jentink J., Loane M.A., Dolk H., Barisic I., Garne E., Morris J.K., De Jong-van den Berg L.T.W.** *Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations*. The New England journal of medicine, juin 2010. Volume 362, numéro 23, p.2185-2193.

84. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés.** *Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 : une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM [En ligne]*. Août 2016. ansm.sante.fr.

85. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés.** *Exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures en France [En ligne]*. Juillet 2017. ansm.sante.fr.

86. **Weston J., Bromley R., Jackson C.F., Adab N., Clayton-Smith J., Greenhalgh J., Hounscome J., McKay A.J., Tudur Smith C., Marson A.G.** *Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child (review)*. The Cochrane database of systematic reviews, novembre 2016. Numéro 11, article CD010224.
87. **Petersen I., Collings S.L., McCrea R.L., Nazareth I., Osborn D.P., Cowen P.J., Sammon C.J.** *Antiepileptic drugs prescribed in pregnancy and prevalence of major congenital malformations: comparative prevalence studies*. Clinical epidemiology, février 2017. Volume 9, p.95-103.
88. **Veroniki A.A., Cogo E., Rios P., Straus S.E., Finkelstein Y., Kealey R., Reynen E., Soobiah C., Thavorn K., Hutton B., Hemmelgarn B.R., Yazdi F., D'Souza J., MacDonald H., Tricco A.C.** *Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes*. BMC medicine, mai 2017. Volume 15, article 95.
89. **Kaneko S., Battino D., Andermann E., Wada K., Kan R., Takeda A., Nakane Y., Ogawa Y., Avanzini G., Fumarola C., Granata T., Molteni F., Pardi G., Minotti L., Canger R., Dansky L., Oguni M., Lopes-Cendas I., Sherwin A., Andermann F., Seni M.H., Okada M., Teranishi T.** *Congenital malformations due to antiepileptic drugs*. Epilepsy research, février 1999. Volume 33, numéro 2-3, p.145-158.
90. **Samrén E.B., Van Duijn C.M., Christiaens G.C., Hofman A., Lindhout D.** *Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring*. Annals of neurology, novembre 1999. Volume 46, numéro 5, p.739-746.
91. **Mawhinney E., Campbell J., Craig J., Russell A., Smithson W., Parsons L., Robertson I., Irwin B., Morrison P., Liggan B., Delanty N., Hunt S., Morrow J.** *Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important?* Seizure, avril 2012. Volume 21, numéro 3, p.215-218.
92. **Patel S.I., Pennell P.B.** *Management of epilepsy during pregnancy: an update*. Therapeutic advances in neurological disorders, mars 2016. Volume 9, numéro 2, p.118-119.
93. **Fathe K., Palacios A., Finnell R.H.** *Novel mechanism for valproate-induced teratogenicity*. Birth defects research part A: clinical and molecular teratology, juillet 2014. Volume 100, numéro 8, p.592-597.
94. **Giavini E., Menegola E.** *Teratogenic activity of HDAC inhibitors*. Current pharmaceutical design, octobre 2014. Volume 20, numéro 34, p. 5438-5442.
95. **Morrow J.I., Hunt S.J., Russell A.J., Smithson W.H., Parsons L., Robertson I., Waddell R., Irwin B., Morrison P.J., Craig J.J.** *Folic acid use and major congenital*

malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy register. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, mai 2009. Volume 80, numéro 5, p.506-511.

96. **Ban L., Fleming K.M., Doyle P., Smeeth L., Hubbard R.B., Fiaschi L., Tata L.J.** *Congenital anomalies in children of mothers taking antiepileptic drugs with and without periconceptional high dose folic acid use: a population-based cohort study.* PLoS One, juillet 2015. Volume 10, numéro 7, article e0131130.

97. **Christianson A.L., Chesler N., Kromberg J.G.** *Fetal valproate syndrome: clinical and neuro-developmental features in two sibling pairs.* Developmental medicine and child neurology, avril 1994. Volume 36, numéro 4, p.361-369.

98. **Moore S.J., Turnpenny P., Quinn A., Glover S., Lloyd D.J., Montgomery T., Dean J.C.** *A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes.* Journal of medical genetics, juillet 2000. Volume 37, numéro 7, p.489-497.

99. **Adab N., Jacoby A., Smith D., Chadwick D.** *Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy.* Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, janvier 2001. Volume 70, numéro 1, p.15-21.

100. **Dean J.C., Hailey H., Moore S.J., Lloyd D.J., Turnpenny P.D., Little J.** *Long term health and neurodevelopment in children exposed to antiepileptic drugs before birth.* Journal of medical genetics, avril 2002. Volume 39, numéro 4, p.251-259.

101. **Vinten J., Adab N., Kini U., Gorry J., Gregg J., Baker G.A.** *Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero.* Neurology, mars 2005. Volume 64, numéro 6, p.949-954.

102. **Kini U., Adab N., Vinten J., Fryer A., Clayton-Smith J.** *Dysmorphic features: an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes.* Archives of disease in childhood fetal and neonatal edition, mars 2006. Volume 91, numéro 2, p.90-95.

103. **Meador K.J., Baker G.A., Browning N., Cohen M.J., Bromley R.L., Clayton-Smith J., Kalayjian L.A., Kanner A., Liporace J.D., Pennell P.B., Privitera M., Loring D.W.** *Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study.* The lancet neurology, mars 2013. Volume 12, numéro 3, p.244-252.

104. **Veroniki A.A., Rios P., Cogo E., Straus S.E., Finkelstein Y., Kealey R., Reynen E., Soobiah C., Thavorn K., Hutton B., Hemmelgarn B.R., Yazdi F., D'Souza J., MacDonald H., Tricco A.C.** *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, juillet 2017. Volume 7, numéro 7, article e017248.

105. **Baker G.A., Bromley R.L., Briggs M., Cheyne C.P., Cohen M.J., García-Fiñana M., Gummery A., Kneen R., Loring D.W., Mawer G., Meador K.J., Shallcross R., Clayton-Smith J.** *IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study.* Neurology, janvier 2015. Volume 84, numéro 4, p.382-390.

106. **Meador K.J., Baker G., Cohen M.J., Gaily E., Westerveld M.** *Cognitive/behavioral teratogenic effects of antiepileptic drugs.* Epilepsy & behavior, novembre 2007. Volume 11, numéro 3, p.292-302.

107. **Chatzi L., Papadopoulou E., Koutra K., Roumeliotaki T., Georgiou V., Stratakis N., Lebentakou V., Karachaliou M., Vassilaki M., Kogevinas M.** *Effect of high doses of folic acid supplementation in early pregnancy on child neurodevelopment at 18 months of age: the mother-child cohort 'Rhea' study in Crete, Greece.* Public health nutrition, septembre 2012. Volume 15, numéro 9, p.1728-1736.

108. **Chabrol B., Gressens P.** *Neurologie pédiatrique : chapitre embryofœtopathies environnementales.* Paris : Lavoisier, 2010. p.194-195.

109. **Wood A.G., Chen J., Barton S., Nadebaum C., Anderson V.A., Catroppa C., Reutens D.C., O'Brien T.J., Vajda F.** *Altered cortical thickness following prenatal sodium valproate exposure.* Annals of clinical and translational neurology, juillet 2014. Volume 1, numéro 7, p.497-501.

110. **Roth C., Magnus P., Schjølberg S., Stoltenberg C., Surén P., McKeague I.W., Davey Smith G., Reichborn-Kjennerud T., Susser E.** *Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children.* JAMA, octobre 2011. Volume 306, numéro 14, p.1566-1573.

111. **Williams P.G., Hersh J.H.** *A male with fetal valproate syndrome and autism.* Developmental medicine and child neurology, septembre 1997. Volume 39, numéro 9, p.632-634.

112. **Williams G., King J., Cunningham M., Stephan M., Kerr B., Hersh J.H.** *Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association.* Developmental medicine and child neurology, mars 2001. Volume 43, numéro 3, p.202-206.

113. **Rasalam A.D., Hailey H., Williams J.H., Moore S.J., Turnpenny P.D., Lloyd D.J., Dean J.C.** *Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder.* Developmental medicine and child neurology, août 2005. Volume 47, numéro 8, p.551-555.

114. **Bromley R.L., Mawer G.E., Briggs M., Cheyne C., Clayton-Smith J., García-Fiñana M., Kneen R., Lucas S.B., Shallcross R., Baker G.A.** *The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs.* Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, juin 2013. Volume 84, numéro 6, p.637-643.
115. **Christensen J., Grønborg T.K., Sørensen M.J., Schendel D., Parner E.T., Pedersen L.H., Vestergaard M.** *Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism.* JAMA, avril 2013. Volume 309, numéro 16, p.1696-1703.
116. **Wood A.G., Nadebaum C., Anderson V., Reutens D., Barton S., O'Brien T.J., Vajda F.** *Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy.* Epilepsia, juillet 2015. Volume 56, numéro 7, p.1047-1055.
117. **Main S.L., Kulesza R.J.** *Repeated prenatal exposure to valproic acid results in cerebellar hypoplasia and ataxia.* Neuroscience, janvier 2017. Volume 340, p.34-47.
118. **Cohen M.J., Meador K.J., Browning N., May R., Baker G.A., Clayton-Smith J., Kalayjian L.A., Kanner A., Liporace J.D., Pennell P.B., Privitera M., Loring D.W.** *Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years.* Epilepsy & behavior, novembre 2013. Volume 29, numéro 2, p.308-315.
119. **Food and drug administration.** *FDA drug safety communication: valproate anti seizure products contraindicated for migraine prevention in pregnant women due to decreased intellectual quotient scores in exposed children [En ligne].* Mai 2013. www.fda.gov.
120. **Haute autorité de santé, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** *Fiche mémo : alternatives à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie [En ligne].* Décembre 2016. www.has-sante.fr.
121. **Herzog A.G., Mandle H.B., Cahill K.E., Fowler K.M., Hauser W.A., Davis A.R.** *Contraceptive practices of women with epilepsy: findings of the epilepsy birth control registry.* Epilepsia, avril 2016. Volume 57, numéro 4, p.630-637.
122. **Titulaires d'AMM sous l'autorité de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** *Guide à destination des médecins prescripteurs version 2 : traitement des patientes épileptiques par les spécialités DÉPAKINE® (valproate de sodium), DÉPAKINE CHRONO® (valproate de sodium + acide valproïque), MICROPAKINE® (valproate de sodium + acide valproïque) et génériques à base de valproate de sodium [En ligne].* Juillet 2017. ansm.sante.fr.
123. **Titulaires d'AMM sous l'autorité de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** *Guide à destination des médecins prescripteurs version 2 : prise*

en charge des femmes en âge de procréer susceptibles d'être traitées par DÉPAKOTE® (divalproate de sodium) ou DÉPAMIDE® (valpromide) [En ligne]. Juillet 2017. ansm.sante.fr.

124. **Centre de référence sur les agents tératogènes.** *Acide valproïque dans l'épilepsie* [En ligne]. Septembre 2016. lecrat.fr.

125. **Centre de référence sur les agents tératogènes.** *Pas d'intérêt de l'acide folique chez les femmes enceintes traitées par anticonvulsivants (épileptiques ou non)* [En ligne]. Septembre 2016. lecrat.fr.

126. **Odent S., Journal H.** *Protocole national de diagnostic et de soins : embryo-fœtopathie au valproate.* Centre de référence anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'Ouest, mai 2017.

127. **Vidal.** *Épilepsie de l'adulte : prise en charge* [En ligne]. Août 2017. www.vidal.fr.

128. **Vajda F.J., Dodd S., Horgan D.** *Lamotrigine in epilepsy, pregnancy and psychiatry: a drug for all seasons?* Journal of clinical neuroscience, janvier 2013. Volume 20, numéro 1, p.13-16.

129. **Mawhinney E., Craig J., Morrow J., Russell A., Smithson W.H., Parsons L., Morrison P.J., Liggan B., Irwin B., Delanty N., Hunt S.J.** *Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers.* Neurology, janvier 2013. Volume 80, numéro 4, p.400-405.

130. **Vajda F.J., O'Brien T., Lander C., Graham J., Eadie M.** *The efficacy of the newer antiepileptic drugs in controlling seizures in pregnancy.* Epilepsia, août 2014. Volume 55, numéro 8, p.1229-1234.

131. **Patel S.I., Pennell P.B.** *Management of epilepsy during pregnancy: an update.* Therapeutic advances in neurological disorders, mars 2016. Volume 9, numéro 2, p.118-129.

132. **Matlow J., Koren G.** *Is carbamazepine safe to take during pregnancy?* Canadian family physician, février 2012. Volume 58, numéro 2, p.163-164.

133. **Vajda F.J., O'Brien T.J., Lander C.M., Graham J., Eadie M.J.** *Antiepileptic drug combinations not involving valproate and the risk of fetal malformations.* Epilepsia, juillet 2016. Volume 57, numéro 7, p.1048-1052.

134. **Laganà A.S., Triolo O., D'Amico V., Cartella S.M., Sofo V., Salmeri F.M., Vrtačnik Bokal E., Spina E.** *Management of women with epilepsy: from preconception to post-partum.* Archives of gynecology and obstetrics, mars 2016. Volume 293, numéro 3, p.493-503.

135. **Centre de référence sur les agents tératogènes.** *Antiépileptiques et grossesse [En ligne]*. Août 2017. lecrat.fr.
136. **Tomson T., Marson A., Boon P., Canevini M.P., Covanis A., Gaily E., Kälviäinen R., Trinkka E.** *Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential.* *Epilepsia*, juillet 2015. Volume 56, numéro 7, p.1006-1019.
137. **Vidal.** *Trouble bipolaire : prise en charge [En ligne]*. Août 2017. www.vidal.fr.
138. **Gentile S.** *Lithium in pregnancy: the need to treat, the duty to ensure safety.* *Expert opinion on drug safety*, mai 2012. Volume 11, numéro 3, p.425-437.
139. **Khan S.J., Fersh M.E., Ernst C., Klipstein K., Albertini E.S., Lusskin S.I.** *Bipolar disorder in pregnancy and postpartum: principles of management.* *Current psychiatry reports*, février 2016. Volume 18, numéro 2, article 13.
140. **Larsen E.R., Damkier P., Pedersen L.H., Fenger-Gron J., Mikkelsen R.L., Nielsen R.E., Linde V.J. Knudsen H.E.D., Skaarup L., Videbech P.** *Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding.* *Acta psychiatrica scandinavica*, septembre 2015. Volume 132, numéro S445, p.1-28.
141. **Centre de référence sur les agents tératogènes.** *Thymorégulateurs et grossesse [En ligne]*. Novembre 2016. lecrat.fr.
142. **Centre de référence sur les agents tératogènes.** *Lithium [En ligne]*. Juillet 2017. lecrat.fr.
143. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** *Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse [En ligne]*. Mai 2015. ansm.sante.fr.
144. **Titulaires d'AMM sous l'autorité de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** *Formulaire d'accord de soins version 2 : traitement des patientes épileptiques par les spécialités Dépakine®, Dépakine Chrono®, Micropakine® et génériques à base de valproate de sodium [En ligne]*. Juillet 2017. ansm.sante.fr.
145. **Titulaires d'AMM sous l'autorité de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** *Formulaire d'accord de soins version 2 : épisode maniaque du trouble bipolaire [En ligne]*. Juillet 2017. ansm.sante.fr.
146. **Titulaires d'AMM sous l'autorité de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** *Brochure d'information à l'attention de la patiente et/ou de son représentant légal version 2 : traitement par les spécialités DÉPAKINE® (valproate de*

sodium), DÉPAKINE CHRONO® (valproate de sodium + acide valproïque), MICROPAKINE® (valproate de sodium + acide valproïque) et génériques à base de valproate de sodium [En ligne]. Juillet 2017. ansm.sante.fr.

147. **Titulaires d'AMM sous l'autorité de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** Brochure d'information à l'attention de la patiente et/ou de son représentant légal version 2 : traitement par DÉPAKOTE® (divalproate de sodium) ou DÉPAMIDE® (valpromide) [En ligne]. Juillet 2017. ansm.sante.fr.

148. **Titulaires d'AMM sous l'autorité de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** Carte patiente : valproate et grossesse – éléments essentiels à retenir [En ligne]. Février 2017. ansm.sante.fr.

149. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** Dossier valproate et dérivés [En ligne]. Août 2017. ansm.sante.fr.

150. **Chastel X., Essid A., Lesteven P.** Rapport de l'enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium. Inspection générale des affaires sociales, février 2016.

151. **Perier N., Lebrun L.** Rapport de la mission d'audit suite au rapport de l'inspection générale des affaires sociales sur les spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium. Direction de l'inspection et de l'audit, janvier 2017.

152. **Rédaction Prescrire.** Alternatives à l'acide valproïque chez les femmes : un document confus et dangereux. La revue Prescrire, juillet 2016. Tome 36, numéro 393, p.547.

153. **Hill C.** Dépakine et Mediator : repensons la pharmacovigilance. Science et pseudo-sciences – association française pour l'information scientifique, octobre 2016. Numéro 318.

154. **Unité médicaments, grossesse et allaitements de Toulouse.** Présentation de l'étude EFEMERIS [En ligne]. Centre régional de pharmacovigilance de Toulouse. www.efemeris.fr.

155. **Bégaud B.** Interview : six ans après le scandale du Mediator, rien n'a bougé [En ligne]. Libération, avril 2016. www.liberation.fr.

156. **Meador K.J., Loring D.W.** Developmental effects of antiepileptic drugs and the need for improved regulations. Neurology, janvier 2016. Volume 86, numéro 3, p.297-306.

157. **Lavi-Blau T., Ekstein D., Neufeld M.Y., Eyal S.** Use of antiepileptic drugs during pregnancy and lactation: type of information provided by searching Google. Epilepsy and behavior, février 2016. Volume 55, p.113-119.

158. **Association d'aide aux parents d'enfants souffrant du syndrome de l'anticonvulsivant.** Démarches de l'APESAC [En ligne]. www.apesac.org.

159. **Sueur J.P.** *Reconnaissance et réparation du préjudice subi par les victimes de médicaments*. Journal officiel débats parlementaires Sénat, novembre 2016. P.5042.
160. **Conseil national de l'ordre des pharmaciens.** *Valproate et dérivés : premiers résultats de l'enquête de l'IGAS*. La lettre de l'ordre national des pharmaciens, mars 2016. Numéro 65.
161. **Vial A.** *Santé, le trésor menacé : chapitre la maladie mortelle des médicaments*. Nantes : Éditions Atalante, janvier 2017.
162. **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** *Déclarer un effet indésirable : mode d'emploi [En ligne]*. Mars 2017. ansm.sante.fr.
163. **Titulaires d'AMM sous l'autorité de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** *Évaluation auprès des pharmaciens d'officine des mesures de minimisation du risque consistant en des nouvelles conditions de prescription et de délivrance (CPD) du valproate [En ligne]*. Octobre 2017. ansm.sante.fr.
164. **Ministère du travail, de l'emploi et de la santé.** *Convention nationale des pharmaciens titulaires d'officine*. Journal officiel de la république française, mai 2012. Texte n°34.
165. **Ordre national des pharmaciens.** *Coopération interprofessionnelle – Décloisonner pour améliorer le parcours de soins : 10 exemples concrets*. Les cahiers de l'ordre national des pharmaciens, décembre 2016. Cahier thématique n°10.

Documents annexes

Annexe 1 : Critères DSM-5 des troubles bipolaires (54)

Critères diagnostiques d'un épisode maniaque

A

Un épisode maniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable ou d'une augmentation de l'activité ou de l'énergie orientée vers un but.

Cette période doit durer au moins une semaine, être présente tout le long de la journée presque tous les jours ou moins si une hospitalisation est nécessaire.

B

Au moins 3 des symptômes suivants doivent être présents à un degré significatif et constituent un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable).

- Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
- Réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil).
- Plus grande communicabilité que l'habitude ou désir de parler constamment.
- Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
- Distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).
- Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.
- Engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).
- Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.

C

La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, ou des relations

Critères diagnostiques d'un épisode maniaque

interpersonnelles, ou, pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir les conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui ou bien, s'il existe des caractéristiques psychotiques.

D

Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (donnant lieu à un abus, médicament) ou d'une affection médicale généralisée (hyperthyroïdie).

Les critères A à D constituent un épisode maniaque. La présence d'au moins un épisode maniaque est nécessaire pour le diagnostic d'un épisode bipolaire de type I.

Critères diagnostiques d'un épisode hypomaniaque

A

Un épisode hypomaniaque est défini comme une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable et d'une augmentation persistante de l'activité ou de l'énergie. Cette période doit durer au moins 4 jours consécutifs et être présente toute la journée, presque tous les jours.

B

Durant la période de trouble de l'humeur et d'augmentation de l'énergie et de l'activité au moins 3 des symptômes suivants ont persisté, constituent un changement notable du comportement habituel (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable) et ont été présents à un degré significatif.

- Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur.
- Réduction du besoin de sommeil (se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil).
- Plus grande communicabilité que l'habitude ou désir de parler constamment.
- Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
- Distractibilité (l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).
- Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.

Critères diagnostiques d'un épisode hypomaniaque

- Engagement excessif dans les activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (par exemple la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

C

L'épisode est associé sans équivoque à un fonctionnement qui est inhabituel chez l'individu quand il n'est pas symptomatique.

D

La perturbation de l'humeur et le changement du fonctionnement sont perceptibles par autrui.

E

La perturbation de l'humeur n'est pas assez sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales, ou des relations interpersonnelles, ou, pour nécessiter l'hospitalisation. S'il existe des caractéristiques psychotiques l'épisode est par définition considéré comme maniaque.

F

Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (donnant lieu à un abus, médicament) ou d'une affection médicale généralisée (hyperthyroïdie).

Les critères A à F constituent un épisode hypomaniaque. Les épisodes hypomaniaques sont courants dans le trouble bipolaire de type I mais ne sont pas nécessaires pour établir un diagnostic du trouble bipolaire de type I.

Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur d'un trouble bipolaire

A

Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit 1) une humeur dépressive, soit 2) une perte d'intérêt ou de plaisir. NB : Ne pas inclure les symptômes manifestement attribuables à une autre affection médicale.

1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours

Critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur d'un trouble bipolaire

signalée par le sujet (ex. : se sent vide ou triste ou désespéré) ou observée par les autres (ex. : pleure ou est au bord des larmes). NB : Eventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent.

2) Diminution marquée du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (ex. : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours. NB : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.

4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

7) Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).

8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

9) Pensées de mort récurrentes (pas seulement la peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentatives de suicide ou plan précis pour se suicider.

B

Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

C

Les symptômes ne sont pas attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou d'une autre affection médicale.

Les critères A à C caractérisent l'épisode dépressif majeur (ou épisode dépressif caractérisé). Les épisodes dépressifs majeurs sont courants dans le trouble bipolaire de type I mais ne sont pas nécessaires pour établir un diagnostic du trouble bipolaire de type I.

Critères diagnostiques du trouble bipolaire de type 1

A

Les critères (critères A à D de l'épisode maniaque) ont été respectés pour au moins un épisode maniaque.

B

L'occurrence d'un épisode maniaque et d'un épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou par un autre trouble psychotique.

L'épisode maniaque peut avoir été précédé et suivi par un épisode hypomaniaque ou par un épisode dépressif caractérisé.

Critères diagnostiques du trouble bipolaire de type 2

A

Les critères (critères A à F de l'épisode hypomaniaque et critères A à C de l'épisode dépressif majeur d'un trouble bipolaire) ont été respectés pour au moins un épisode hypomaniaque et pour au moins un épisode dépressif.

B

Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque.

C

L'occurrence d'un épisode hypomaniaque et d'un épisode dépressif majeur n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou par un autre trouble psychotique.

Les symptômes de dépression ou le caractère imprévisible provoqué par l'alternance fréquente des périodes de dépression et des périodes d'hypomanie entraînent une détresse cliniquement significative ou une détérioration des activités sociales, du fonctionnement professionnel, ou dans d'autres domaines importants de fonctionnement.

Annexe 2 : Critères CIM-10 des troubles de l'humeur (54)

Critères diagnostiques
<p>Troubles de l'humeur [affectifs] (F30-F39)</p> <p>Ce groupe réunit les troubles dans lesquels la perturbation fondamentale est un changement des affects ou de l'humeur, dans le sens d'une dépression (avec ou sans anxiété associée) ou d'une élation. Le changement de l'humeur est habituellement accompagné d'une modification du niveau global d'activité, et la plupart des autres symptômes sont soit secondaires à ces changements de l'humeur et de l'activité, soit facilement compréhensibles dans leur contexte. La plupart de ces troubles ont tendance à être récurrents et la survenue des épisodes individuels peut souvent être mise en relation avec des situations ou des événements stressants.</p>
<p>F30 Épisode maniaque</p> <p>Toutes les subdivisions de cette catégorie s'appliquent exclusivement à un épisode isolé. Un épisode hypomaniaque ou maniaque survenant chez un sujet ayant présenté un ou plusieurs épisodes affectifs dans le passé (dépressif, hypomaniaque, maniaque, ou mixte) doit conduire à un diagnostic de trouble affectif bipolaire (F31.-).</p>
<p>F30.0 Hypomanie</p> <p>Trouble caractérisé par la présence d'une élévation légère, mais persistante de l'humeur, de l'énergie et de l'activité, associé habituellement à un sentiment intense de bien-être et d'efficacité physique et psychique. Il existe souvent une augmentation de la sociabilité, du désir de parler, de la familiarité, ou de l'énergie sexuelle et une réduction du besoin de sommeil ; ces symptômes ne sont toutefois pas assez marqués pour entraver le fonctionnement professionnel ou pour entraîner un rejet social. L'euphorie et la sociabilité sont parfois remplacées par une irritabilité ou des attitudes vaniteuses ou grossières. Les perturbations de l'humeur et du comportement ne sont pas accompagnées d'hallucinations ou d'idées délirantes.</p>
<p>F30.1 Manie sans symptômes psychotiques</p> <p>Présence d'une élévation de l'humeur hors de proportion avec la situation du sujet, pouvant aller d'une jovialité insouciance à une agitation pratiquement incontrôlable. Cette élation s'accompagne d'une augmentation d'énergie, entraînant une hyperactivité, un désir de parler, et une réduction du besoin de sommeil. L'attention ne peut être soutenue et il existe souvent une distractibilité importante. Le sujet</p>

Critères diagnostiques

présente souvent une augmentation de l'estime de soi avec idées de grandeur et surestimation de ses capacités. La levée des inhibitions sociales normales peut entraîner des conduites imprudentes, déraisonnables, inappropriées ou déplacées.

F30.2 Manie avec symptômes psychotiques

Présence, associée au tableau clinique décrit en F30.1, d'idées délirantes (habituellement de grandeur) ou d'hallucinations (habituellement à type de voix parlant directement au sujet), ou d'une agitation, d'une activité motrice excessive et d'une fuite des idées d'une gravité telle que le sujet devient incompréhensible ou hors d'état de communiquer normalement.

F30.8 Autres épisodes maniaques

F30.9 Épisode maniaque, sans précision

Manie SAI.

F31 Trouble affectif bipolaire

Trouble caractérisé par deux ou plusieurs épisodes au cours desquels l'humeur et le niveau d'activité du sujet sont profondément perturbés, tantôt dans le sens d'une élévation de l'humeur et d'une augmentation de l'énergie et de l'activité (hypomanie ou manie), tantôt dans le sens d'un abaissement de l'humeur et d'une réduction de l'énergie et de l'activité (dépression). Les épisodes récurrents d'hypomanie ou de manie sont classés comme bipolaires.

F31.0 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel hypomaniaque

Le sujet est actuellement hypomaniaque, et a eu, dans le passé, au moins un autre épisode affectif (hypomaniaque, maniaque, dépressif, ou mixte).

F31.1 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel maniaque sans symptômes psychotiques

Le sujet est actuellement maniaque, sans symptômes psychotiques (comme sous F30.1), et a eu, dans le passé, au moins un autre épisode affectif (hypomaniaque, maniaque, dépressif, ou mixte).

F31.2 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel maniaque avec symptômes psychotiques

Le sujet est actuellement maniaque, avec symptômes psychotiques (comme sous F30.2), et a eu, dans le passé, au moins un autre épisode affectif (hypomaniaque, maniaque, dépressif, ou mixte).

Critères diagnostiques

F31.3 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression légère ou moyenne

Le sujet est actuellement déprimé, comme au cours d'un épisode dépressif d'intensité légère ou moyenne (F32.0 ou F32.1), et a eu, dans le passé, au moins un épisode hypomaniaque, maniaque ou mixte bien documenté.

F31.4 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression sévère sans symptômes psychotiques

Le sujet est actuellement déprimé, comme au cours d'un épisode dépressif d'intensité sévère sans symptômes psychotiques (F32.2), et a eu, dans le passé, au moins un épisode hypomaniaque, maniaque ou mixte bien documenté.

F31.5 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel de dépression sévère avec symptômes psychotiques

Le sujet est actuellement déprimé, comme au cours d'un épisode dépressif d'intensité sévère avec symptômes psychotiques (F32.3), et a eu, dans le passé, au moins un épisode hypomaniaque, maniaque ou mixte bien documenté.

F31.6 Trouble affectif bipolaire, épisode actuel mixte

Le sujet a eu, dans le passé, au moins un épisode hypomaniaque, maniaque, dépressif ou mixte bien documenté, et l'épisode actuel est caractérisé soit par la présence simultanée de symptômes maniaques et dépressifs, soit par une alternance rapide de symptômes maniaques et dépressifs.

F31.7 Trouble affectif bipolaire, actuellement en rémission

Le sujet a eu, dans le passé, au moins un épisode hypomaniaque, maniaque ou mixte bien documenté, et au moins un autre épisode affectif (hypomaniaque, maniaque, dépressif ou mixte), mais sans aucune perturbation significative de l'humeur, ni actuellement, ni au cours des derniers mois. Les rémissions sous traitement prophylactique doivent être classées ici.

F31.8 Autres troubles affectifs bipolaires

Épisodes maniaques récurrents SAI.

Trouble bipolaire II.

F31.9 Trouble affectif bipolaire, sans précision

F32 Épisodes dépressifs

Dans les épisodes typiques de chacun des trois degrés de dépression : léger, moyen

Critères diagnostiques

ou sévère, le sujet présente un abaissement de l'humeur, une réduction de l'énergie et une diminution de l'activité. Il existe une altération de la capacité à éprouver du plaisir, une perte d'intérêt, une diminution de l'aptitude à se concentrer, associées couramment à une fatigue importante, même après un effort minime. On observe habituellement des troubles du sommeil, et une diminution de l'appétit. Il existe presque toujours une diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi et, fréquemment, des idées de culpabilité ou de dévalorisation, même dans les formes légères. L'humeur dépressive ne varie guère d'un jour à l'autre ou selon les circonstances, et peut s'accompagner de symptômes dits « somatiques », par exemple d'une perte d'intérêt ou de plaisir, d'un réveil matinal précoce, plusieurs heures avant l'heure habituelle, d'une aggravation matinale de la dépression, d'un ralentissement psychomoteur important, d'une agitation, d'une perte d'appétit, d'une perte de poids et d'une perte de la libido. Le nombre et la sévérité des symptômes permettent de déterminer trois degrés de sévérité d'un épisode dépressif : léger, moyen et sévère.

F32.0 Épisode dépressif léger

Au moins deux ou trois des symptômes cités plus haut sont habituellement présents. Ces symptômes s'accompagnent généralement d'un sentiment de détresse, mais le sujet reste, le plus souvent, capable de poursuivre la plupart de ses activités.

F32.1 Épisode dépressif moyen

Au moins quatre des symptômes cités plus haut sont habituellement présents et le sujet éprouve des difficultés considérables à poursuivre ses activités usuelles.

F32.2 Épisode dépressif sévère sans symptômes psychotiques

Épisode dépressif dans lequel plusieurs des symptômes dépressifs mentionnés ci-dessus, concernant typiquement une perte de l'estime de soi et des idées de dévalorisation ou de culpabilité, sont marqués et pénibles. Les idées et les gestes suicidaires sont fréquents et plusieurs symptômes « somatiques » sont habituellement présents.

F32.3 Épisode dépressif sévère avec symptômes psychotiques

Épisode dépressif correspondant à la description d'un épisode dépressif sévère (F32.2) mais s'accompagnant, par ailleurs, d'hallucinations, d'idées délirantes, ou d'un ralentissement psychomoteur ou d'une stupeur d'une gravité telle que les

Critères diagnostiques

activités sociales habituelles sont impossibles ; il peut exister un danger vital en raison d'un suicide, d'une déshydratation ou d'une dénutrition. Les hallucinations et les idées délirantes peuvent être congruentes ou non congruentes à l'humeur.

F32.8 Autres épisodes dépressifs

Dépression atypique.

Épisodes isolés d'une dépression « masquée » SAI.

F32.9 Épisode dépressif, sans précision

Dépression SAI.

Trouble dépressif SAI.

F33 Trouble dépressif récurrent

Trouble caractérisé par la survenue répétée d'épisodes dépressifs correspondant à la description d'un tel épisode (F32.-), en l'absence de tout antécédent d'épisodes indépendants d'exaltation de l'humeur et d'augmentation de l'énergie (manie). Le trouble peut toutefois comporter de brefs épisodes caractérisés par une légère élévation de l'humeur et une augmentation de l'activité (hypomanie), succédant immédiatement à un épisode dépressif, et parfois déclenchés par un traitement antidépresseur. Les formes graves du trouble dépressif récurrent (F33.2 et F33.3) présentent de nombreux points communs avec des concepts antérieurs comme ceux de dépression maniaco-dépressive, de mélancolie, de dépression vitale et de dépression endogène. Le premier épisode peut survenir à n'importe quel âge, de l'enfance à la vieillesse, le début peut être aigu ou insidieux et la durée peut varier de quelques semaines à de nombreux mois. Le risque de survenue d'un épisode maniaque ne peut jamais être complètement écarté chez un patient présentant un trouble dépressif récurrent, quel que soit le nombre d'épisodes dépressifs déjà survenus. Si un tel épisode maniaque se produit, le diagnostic doit être changé pour celui de trouble affectif bipolaire (F31.-).

F33.0 Trouble dépressif récurrent, épisode actuel léger

Trouble caractérisé par la survenue répétée d'épisodes dépressifs, l'épisode actuel étant léger (F32.0), en l'absence de tout antécédent de manie.

F33.1 Trouble dépressif récurrent, épisode actuel moyen

Trouble caractérisé par la survenue répétée d'épisodes dépressifs, l'épisode actuel étant moyen (F32.1), en l'absence de tout antécédent de manie.

Critères diagnostiques

F33.2 Trouble dépressif récurrent, épisode actuel sévère sans symptômes psychotiques

Trouble caractérisé par la survenue répétée d'épisodes dépressifs, l'épisode actuel étant sévère, sans symptômes psychotiques (F32.2), en l'absence de tout antécédent de manie.

F33.3 Trouble dépressif récurrent, épisode actuel sévère avec symptômes psychotiques

Trouble caractérisé par la survenue répétée d'épisodes dépressifs, l'épisode actuel étant sévère, avec symptômes psychotiques (F32.3), en l'absence de tout épisode précédent de manie.

F33.4 Trouble dépressif récurrent, actuellement en rémission

Le sujet a eu, dans le passé, au moins deux épisodes dépressifs répondant aux descriptions données en F33.0-F33.3, mais ne présente aucun symptôme dépressif depuis plusieurs mois.

F33.8 Autres troubles dépressifs récurrents

F33.9 Trouble dépressif récurrent, sans précision

Dépression unipolaire SAI.

F34 Troubles de l'humeur [affectifs] persistants

Troubles de l'humeur persistants et habituellement fluctuants, dans lesquels la plupart des épisodes individuels ne sont pas suffisamment sévères pour justifier un diagnostic d'épisode hypomaniaque ou d'épisode dépressif léger. Toutefois, étant donné qu'ils persistent pendant des années et parfois pendant la plus grande partie de la vie adulte du sujet, ils entraînent une souffrance et une incapacité considérables. Dans certains cas, des épisodes maniaques ou dépressifs récurrents ou isolés peuvent se surajouter à un état affectif persistant.

F34.0 Cyclothymie

Instabilité persistante de l'humeur, comportant de nombreuses périodes de dépression ou d'exaltation légère (hypomanie), mais dont aucune n'est suffisamment sévère ou prolongée pour justifier un diagnostic de trouble affectif bipolaire (F31.-) ou de trouble dépressif récurrent (F33.-). Le trouble se rencontre fréquemment dans la famille de sujets ayant un trouble affectif bipolaire et certains sujets cyclothymiques sont eux-mêmes atteints ultérieurement d'un trouble affectif bipolaire.

Critères diagnostiques

F34.1 Dysthymie

Abaissement chronique de l'humeur, persistant au moins plusieurs années, mais dont la sévérité est insuffisante, ou dont la durée des différents épisodes est trop brève, pour justifier un diagnostic de trouble dépressif récurrent, sévère, moyen ou léger (F33.-).

F34.8 Autres troubles de l'humeur [affectifs] persistants

F34.9 Trouble de l'humeur [affectif] persistant, sans précision

F38 Autres troubles de l'humeur [affectifs]

Tous les autres troubles de l'humeur dont la sévérité ou la durée est insuffisante pour justifier un classement en F30-F34.

F38.0 Autres troubles de l'humeur [affectifs] isolés

Épisode affectif mixte isolé.

F38.1 Autres troubles de l'humeur [affectifs] récurrents

Épisodes dépressifs récurrents de courte durée.

F38.8 Autres troubles de l'humeur [affectifs] précisés

F39 Trouble de l'humeur [affectif], sans précision

Annexe 3 : Lexique du tableau malformatif de l'acide valproïque (77) (78)

TERMINOLOGIES	DÉFINITIONS
ANENCÉPHALIE	Anomalie du tube neural caractérisée par l'absence totale ou partielle du cerveau, de la voûte crânienne et du cuir chevelu.
APLASIE DES MEMBRES	Absence d'une partie d'un membre, à type d'amputation dans le sens transversal.
ATRÉSIE ANORECTALE	Absence de continuité entre le rectum et l'anus causée par une fermeture rectale aveugle.
CARENCE DE LA CRÊTE ORBITALE	Aplatissement du relief des bourrelets sus-orbitaires.
CRÂNIOSTÉNOSE	Fermeture prématurée d'une ou plusieurs sutures crâniennes entraînant une déformation du squelette crâniofacial.
CRYPTORCHIDIE	Absence de descente d'un ou des deux testicules dans le scrotum (cryptorchidie unilatérale ou bilatérale).
ÉPICANTHUS	Plis cutanés incurvés vers le bas de l'angle interne de l'œil.
FENTE LABIALE	Fente partielle ou totale de la lèvre supérieure pouvant être unilatérale ou bilatérale et associée à une fente gingivale.
FENTE LABIO-PALATINE	Fente partielle ou totale de la lèvre supérieure pouvant être unilatérale ou bilatérale s'étendant à travers les palais primaire et secondaire, avec ou sans atteinte du voile du palais.
FENTE PALATINE	Fente partielle ou totale du palais secondaire pouvant toucher à la fois la voûte du palais et le voile du palais ou seulement le voile du palais, et aboutissant à une communication entre les cavités nasale et buccale.
HYPERLAXITÉ ARTICULAIRE	Augmentation exagérée de la mobilité des articulations entraînant une instabilité des tendons et des ligaments.

TERMINOLOGIES	DÉFINITIONS
HYPERTÉLORISME	Augmentation anormale de la distance inter-orbitaire due à un élargissement de la petite aile du sphénoïde.
HYPOPLASIE MÉDIO-FACIALE	Aplatissement de la partie médiane de la face causé par un sous-développement de cette zone.
HYPOPLASIE ONGULAIRE	Sous-développement des ongles.
HYPOSPADIAS	Déplacement du méat urétral en direction ventrale et proximale à partir de la pointe du pénis.
MICROCÉPHALIE	Diminution du périmètre crânien de deux écarts-types ou plus, par rapport à la moyenne pour le sexe et pour l'âge, associée à une micro-encéphalie et souvent accompagnée d'une altération de la structure du cerveau et de troubles du développement neurologique.
MICROGNATHIE	Diminution de la taille de la mâchoire.
MICROSTOMIE	Diminution de la taille de la bouche.
MYÉLOMÉNINGOCÈLE LOMBO-SACRÉE	Protrusion des méninges et de la moelle épinière à travers une ouverture anormale dans la colonne vertébrale au niveau de la région lombo-sacrée. Type et localisation les plus courants de spina bifida (90% des cas).
NARINES ANTÉVERSÉES	Anomalie du positionnement des fosses nasales orientées exagérément vers l'avant.
NYSTAGMUS	Oscillation involontaire et saccadée du globe oculaire causée par une perturbation de la coordination des muscles de l'œil.
ONGLES HYPERCONVEXES	Déformation des ongles.
PHILTRUM LONG ET PEU PROFOND	Anomalie du repli entre la base du nez et la lèvre supérieure avec un sillon plus long et moins creusé.
PHOCOMÉLIE	Absence totale ou partielle de la partie proximale ou médiane d'un membre, les parties distales étant présentes.

TERMINOLOGIES	DÉFINITIONS
PIED BOT VARUS ÉQUIN	Adduction de l'avant-pied et de la partie centrale du pied, adduction de l'arrière-pied ou du talon et flexion plantaire fixe de la cheville (position en équin) suite à un mauvais alignement des articulations talo-calcaneo-naviculaires.
POLYDACTYLIE	Présence de doigts ou de parties de doigts surnuméraires au niveau des mains et/ou des pieds. Polydactylie pré-axiale si côté radius ou tibia. Polydactylie post-axiale si côté ulna ou fibula.
SAILLIE DE LA CRÊTE MÉTOPIQUE	Crête métopique pointant vers l'avant au niveau du front (dite en « proue de bateau ») souvent associée à une trigonocéphalie.
SPINA BIFIDA	Anomalie du tube neural intéressant la colonne vertébrale dans laquelle une partie des méninges et/ou de la moelle épinière fait protrusion à travers une ouverture dans la colonne vertébrale suite à un défaut de fermeture des éléments postérieurs des vertèbres. Terme général regroupant le méningocèle, le myéломéningocèle et le myélocèle.
TRIGONOCÉPHALIE	Crâne de forme triangulaire résultant de la fermeture prématurée de la suture interfrontale qui comprime les hémisphères cérébraux en cours de développement. Type de crâniosténose.

Annexe 4 : Supports d'information à destination des patientes et des professionnels de santé

1. Brochures d'information patientes (146) (147)

CE DOCUMENT EST DIFFUSÉ SOUS L'AUTORITÉ DE L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ (ANSM)

TRAITEMENT PAR LES SPÉCIALITÉS

Dépakine® (valproate de sodium), Depakine Chrono®
(valproate de sodium + acide valproïque),
Micropakine® (valproate de sodium + acide valproïque)
et génériques à base de valproate de sodium



BROCHURE D'INFORMATION À L'ATTENTION DE LA PATIENTE ET/OU DE SON REPRESENTANT*

Cette brochure s'adresse aux patientes épileptiques à qui du valproate est prescrit et qui sont en âge ou vont être en âge d'être enceintes (en âge de procréer).

Elle contient des informations importantes concernant les risques associés à votre traitement, pour l'enfant à naître, s'il est pris pendant la grossesse. Lisez-la attentivement ainsi que la notice contenue dans la boîte de votre médicament, également consultable sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>. Si vous avez des questions, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Cette brochure regroupe beaucoup d'informations : il est conseillé de la montrer à vos proches afin de discuter et de bien comprendre votre traitement.

Veuillez conserver cette brochure, vous pourriez avoir besoin de la relire.

Version 2 - juillet 2017

*Pour les patientes mineures, le/les titulaire(s) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi, représentant légal.

ATTENTION

Parmi les médicaments à base de valproate, seuls les médicaments DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO, MICROPAKINE et médicaments génériques à base de valproate de sodium sont indiqués dans le traitement de l'épilepsie.

Les médicaments DEPAKOTE et DEPAMIDE sont indiqués dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium chez l'adulte.

Vous prenez ou votre médecin souhaite vous prescrire un traitement par un médicament à base de valproate. Le valproate peut avoir des effets graves sur l'enfant à naître s'il est pris pendant la grossesse.

Conditions de prescription et de délivrance chez les enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes :

La prescription de valproate ne peut se faire qu'en cas d'échec des autres traitements (réponse insuffisante ou intolérance).

La prescription de valproate est réservée à certains médecins spécialistes (en neurologie ou pédiatrie) qui pourront initier le traitement et devront le réévaluer régulièrement et au moins une fois par an.

Votre médecin généraliste pourra renouveler la prescription entre deux consultations chez votre spécialiste.

Le traitement est délivré tous les mois en pharmacie de ville, sur présentation de l'ordonnance de votre médecin spécialiste, accompagnée de celle de votre généraliste en cas de renouvellement de la prescription. Le pharmacien vérifiera également que vous avez bien signé un accord de soins.

■ En pratique :

● Prescription par le médecin :

Si vous êtes une fille, une adolescente, une femme en âge de procréer ou une femme enceinte, votre médecin spécialiste (en neurologie ou pédiatrie) ne pourra vous prescrire le valproate qu'en cas d'échec des autres traitements.

Si vous êtes une femme en âge de procréer et que le valproate est la seule option thérapeutique :

Avant de vous prescrire ce médicament, votre médecin spécialiste devra vous avoir expliqué les risques pour un enfant à naître en cas de grossesse.

Après en avoir parlé avec lui et si vous en êtes d'accord, lisez attentivement et signez le formulaire d'accord de soins qui vous sera remis par votre médecin spécialiste.

Conservez ce formulaire d'accord de soins dans cette brochure, vous devrez le présenter à votre pharmacien pour toute délivrance de votre médicament.

Vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement.

Les médecins généralistes, les gynécologues, les sages-femmes sont là pour vous renseigner, vous aider à déterminer la contraception qui vous convient et vous la prescrire. Vous pouvez également vous rendre dans un centre de planning familial.

Si par la suite vous envisagez une grossesse, vous ne devez pas interrompre votre traitement et votre contraception sans en avoir parlé au préalable avec votre médecin spécialiste et convenu d'un autre traitement si cela est possible.

- Dispensation par le pharmacien :

Pour obtenir votre traitement auprès de votre pharmacien, vous devrez lui présenter, pour chaque délivrance :

- le formulaire d'accord de soins
- l'ordonnance de votre médecin spécialiste (en neurologie ou pédiatrie)
- et l'ordonnance de votre généraliste en cas de renouvellement de prescription.

A

RISQUES POUR L'ENFANT À NAÎTRE

Les enfants nés de femmes ayant pris du valproate pendant la grossesse présentent un risque élevé de troubles graves du développement (jusqu'à 30 à 40 % des cas) et/ou de malformations (environ 10,7 % des cas).

Qu'il soit pris seul ou avec un autre antiépileptique, le valproate comporte un risque plus élevé que les autres antiépileptiques s'il est pris pendant la grossesse. Plus la dose est élevée, plus les risques sont importants. Toutefois, toutes les doses exposent à ce risque.

Si vous prenez du valproate pendant la grossesse, vous avez un risque plus élevé que les autres femmes d'avoir un enfant atteint de malformations. Le valproate étant utilisé depuis de nombreuses années, il est établi que environ 10,7 % des enfants⁽¹⁾ nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse présentent des malformations, contre 2 à 3 % des enfants dans la population générale. Ces malformations peuvent être le spina bifida (malformation osseuse de la colonne vertébrale), des malformations de la face, de la lèvre supérieure et du palais, du crâne, du cœur, des reins, des voies urinaires et des organes génitaux, ainsi que des membres.

On estime que jusqu'à 30 % à 40 % des enfants d'âge préscolaire dont les mères ont pris du valproate pendant la grossesse présentent des troubles du développement (intellectuel, moteur et comportemental) dans leur petite enfance. Les enfants concernés marchent et/ou parlent plus tardivement et/ou ont des capacités intellectuelles plus faibles que les autres enfants et/ou ont des difficultés de langage et de mémoire.

De plus, des troubles du spectre autistique et de l'autisme infantile sont plus souvent diagnostiqués chez les enfants exposés au valproate durant la grossesse.

Des données limitées à ce jour indiquent que les enfants sont plus susceptibles de développer des symptômes du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).

Si vous essayez d'avoir un enfant, interrogez votre médecin sur la prise d'acide folique. L'acide folique pourrait diminuer le risque général de spina bifida et de fausse couche précoce possible au cours de la grossesse. Néanmoins, il est peu probable qu'il diminue le risque de malformations liées à l'utilisation de valproate.

⁽¹⁾ Soit 1 enfant sur 10

B

PREMIÈRE PRESCRIPTION

■ Messages clés :

- Vous ne devez prendre ce traitement que si votre médecin spécialiste s'est assuré que le valproate est la seule option thérapeutique (inefficacité ou intolérance des autres traitements)
- Si vous êtes en âge de procréer vous devez utiliser une méthode de **contraception efficace** pendant votre traitement. Pour obtenir des conseils sur la contraception, adressez-vous à votre médecin généraliste ou gynécologue ou à un centre de planning familial
- Si vous souhaitez avoir un enfant, discutez-en d'abord avec votre médecin spécialiste qui vous expliquera les risques pour l'enfant à naître en cas de grossesse.
- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, consultez en urgence votre médecin spécialiste.

C

POURSUITE DU TRAITEMENT ET ABSENCE DE DÉSIR DE GROSSESSE

■ Messages clés :

- Vous ne devez prendre ce traitement que si votre médecin spécialiste s'est assuré que le valproate est la seule option thérapeutique (inefficacité ou intolérance des autres traitements).

En l'absence d'un désir de grossesse, votre médecin spécialiste devra réévaluer votre traitement régulièrement et au moins une fois par an pour s'assurer que le valproate est toujours la seule option thérapeutique

- Si vous êtes en âge de procréer vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement. Pour obtenir des conseils sur la contraception, adressez-vous à votre médecin généraliste ou gynécologue ou à un centre de planning familial.
- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, consultez en urgence votre médecin spécialiste.

D

POURSUITE DU TRAITEMENT ET GROSSESSE ENVISAGÉE

■ Messages clés :

- Consultez votre médecin spécialiste qui mettra tout en œuvre pour vous prescrire un autre traitement que le valproate avant que vous n'essayiez de concevoir un enfant.
- N'arrêtez pas votre contraception ni votre traitement par le valproate avant d'en avoir discuté au préalable avec votre médecin spécialiste et convenu d'un traitement adapté pour contrôler votre épilepsie et réduire les risques pour votre bébé.
- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, consultez en urgence votre médecin spécialiste.

Les enfants nés de mères traitées par valproate ont un risque important de présenter des malformations et des troubles graves du développement qui peuvent se révéler lourdement handicapants.

Si vous continuez votre traitement par valproate et que vous envisagez une grossesse, vous ne devez interrompre ni votre traitement par le valproate ni votre contraceptif avant d'en avoir parlé au préalable avec votre médecin spécialiste.

Avant une grossesse, vous devez discuter avec votre médecin spécialiste de façon à pouvoir mettre en place les mesures nécessaires pour que votre grossesse soit surveillée étroitement.

Votre médecin spécialiste mettra tout en œuvre pour vous prescrire un autre traitement que le valproate avant que vous n'essayiez de concevoir un enfant. Si le traitement par valproate devait absolument être maintenu, votre médecin spécialiste vous prescrira alors la dose minimale efficace.

En cas de grossesse, vous serez suivie étroitement, à la fois pour le traitement de votre épilepsie et pour la surveillance prénatale.

Si vous envisagez une grossesse, interrogez votre médecin spécialiste sur la prise d'acide folique. Une supplémentation en acide folique avant la grossesse pourrait diminuer le risque d'anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida) et de fausse couche précoce inhérent à toute grossesse. Cependant, la prévention par l'acide folique des malformations liées au valproate n'est pas prouvée à ce jour.

Après la naissance, vous devrez prévenir le(s) médecin(s) qui suivra(ont) votre enfant que vous avez été traitée par valproate durant votre grossesse.

Vous ne devez pas allaiter si vous prenez ce médicament sauf avis contraire de votre médecin.

E

GROSSESSE NON PRÉVUE AU COURS DU TRAITEMENT

Messages clés :

- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, consultez en urgence votre médecin spécialiste.
- N'arrêtez pas votre traitement sans que votre médecin spécialiste ne vous l'ait demandé.
- Si vous décidez de poursuivre votre grossesse, votre médecin spécialiste mettra tout en œuvre pour vous prescrire un autre médicament.

Les enfants nés de mères traitées par valproate ont un risque important de présenter des malformations et des troubles graves du développement qui peuvent se révéler lourdement handicapants.

Si vous prenez du valproate et pensez être enceinte, consultez en urgence votre médecin spécialiste qui envisagera avec vous les solutions relatives à la poursuite ou non de cette grossesse. N'arrêtez pas votre traitement de l'épilepsie sans que votre médecin ne vous l'ait demandé.

Si vous décidez de poursuivre votre grossesse, votre médecin mettra tout en œuvre pour vous prescrire un autre traitement que le valproate. Si le traitement par valproate devait absolument être maintenu (inefficacité ou intolérance des autres traitements), vous serez suivie étroitement, à la fois pour le traitement de votre épilepsie et pour la surveillance prénatale.

Interrogez votre médecin sur la prise d'acide folique. L'acide folique peut diminuer le risque général de spina bifida et de fausse couche précoce inhérent à toute grossesse. Néanmoins, il est peu probable qu'il diminue le risque de malformations associées à l'utilisation de valproate.

Après la naissance, vous devrez prévenir le(s) médecin(s) qui suivra(ont) votre enfant que vous avez été traitée par Valproate durant votre grossesse.

Vous ne devez pas allaiter si vous prenez ce médicament sauf avis contraire de votre médecin.

Déclaration des effets indésirables

▼ *Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité*

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable ou si vous constatez un effet indésirable chez votre enfant, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance www.ansm.sante.fr.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

COORDONNÉES DE LA PATIENTE :

Nom :

Adresse :

Téléphone :

COORDONNÉES DE VOTRE MÉDECIN SPÉCIALISTE EN NEUROLOGIE OU PÉDIATRIE :

Autre médecin (généraliste, gynécologue...)

Assurez-vous de signer le formulaire d'accord de soins qui vous sera remis par votre médecin spécialiste en neurologie ou pédiatrie, après en avoir parlé avec lui.



BROCHURE D'INFORMATION
À L'ATTENTION DE LA PATIENTE.

**Veillez conserver cette brochure.
Vous pourriez avoir besoin de la relire.**

TRAITEMENT PAR DEPAKOTE® (Divalproate de sodium) ou DEPAMIDE® (Valpromide)



BROCHURE D'INFORMATION À L'ATTENTION DE LA PATIENTE ET/OU DE SON REPRESENTANT*

Cette brochure vous concerne si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants.

Elle contient des informations importantes concernant les risques pour l'enfant à naître, associés à votre traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide), si ces médicaments étaient pris pendant la grossesse. Lisez-la attentivement ainsi que la notice contenue dans la boîte de votre médicament. Si vous avez des questions, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Cette brochure regroupe beaucoup d'informations : il est conseillé de la montrer à vos proches afin de discuter et de bien comprendre votre traitement.

Veuillez conserver cette brochure, vous pourriez avoir besoin de la relire.

Version 2 - juillet 2017

* Pour les patientes mineures : le/les titulaire(s) de l'autorité parentale ;
Pour les patientes majeures protégées par la loi : le représentant légal.

ATTENTION

Parmi les médicaments à base de valproate, **SEULS** les médicaments DEPAKOTE et DEPAMIDE sont indiqués dans le traitement de l'épisode maniaque du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium chez l'adulte.

Les autres médicaments à base de valproate (DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO, MICROPAKINE et les spécialités génériques à base de valproate de sodium), sont indiqués uniquement dans le traitement de l'épilepsie.

Vous prenez ou votre médecin souhaite vous prescrire DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide).

Ces médicaments sont des médicaments dérivés du valproate.

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par valproate de sodium (spécialités DEPAKOTE et DEPAMIDE) est contre-indiqué chez les patientes présentant un épisode maniaque du trouble bipolaire **sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses, et ne peut être instauré qu'à condition :**

- qu'elles ne soient pas enceintes (test de grossesse plasmatique négatif) ;
- et qu'elles utilisent une contraception efficace.



Le valproate (y compris les dérivés suivants : valpromide et divalproate de sodium) peut avoir des effets graves sur l'enfant à naître s'il est pris pendant la grossesse : en effet, les enfants exposés in utero au valproate présentent un risque élevé de troubles graves du développement (intellectuel et moteur) et du comportement (jusqu'à 30 à 40 % des cas) et/ou de malformations (environ 10,7 % des cas).

Votre psychiatre ne doit pas vous prescrire DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) :

- pendant la grossesse
- si vous êtes en âge d'avoir des enfants et que vous n'utilisez pas de méthode de contraception efficace.

Si vous êtes enceinte ou pensez que vous pouvez l'être consultez en urgence votre médecin.

- Si vous êtes une femme en âge d'avoir des enfants, votre psychiatre ne pourra vous prescrire DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) qu'en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements. Vous devrez alors utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement et votre médecin devra s'assurer que vous n'êtes pas enceinte. Si vous envisagez une grossesse, votre médecin devra interrompre votre traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) avant que vous n'essayiez de concevoir.

Les médecins généralistes, les gynécologues, les sages-femmes sont là pour vous renseigner, vous aider à choisir la contraception qui vous convient et vous la prescrire. Vous pouvez également vous rendre dans un centre de planning familial.

Prescription et délivrance de DEPAKOTE (divalproate de sodium) et DEPAMIDE (valpromide)

■ En pratique :

● Prescription par le médecin :

C'est votre psychiatre qui pourra initier le traitement et qui devra le réévaluer régulièrement et au moins une fois par an.

Avant de vous prescrire ce médicament, votre psychiatre devra vous avoir expliqué :

- que ce médicament est contre-indiqué chez la femme enceinte et en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace
- les risques possibles pour votre enfant en cas de grossesse pendant la prise de ce médicament.

Vous devrez, lors de chaque prescription annuelle, lire attentivement et signer le formulaire d'accord de soins qui vous sera remis par votre psychiatre.

Votre médecin généraliste pourra renouveler ce traitement entre deux consultations chez votre psychiatre.

● Dispensation par le pharmacien :

Pour obtenir votre traitement auprès de votre pharmacien, vous devrez lui présenter, pour chaque délivrance :

- le formulaire d'accord de soins,
- l'ordonnance de votre psychiatre,
- et l'ordonnance de votre généraliste en cas de renouvellement de prescription.

A

RISQUES POUR L'ENFANT À NAÎTRE

Les enfants nés de femmes ayant pris du valproate (y compris les dérivés suivants : valpromide et divalproate de sodium) pendant la grossesse présentent un risque élevé de troubles graves du développement (intellectuel et moteur) et du comportement (jusqu'à 30 à 40 % des cas) et/ou de malformations (environ 10,7 % des cas).

S'il est pris pendant la grossesse, le valproate présente un risque plus élevé pour l'enfant à naître que les autres traitements envisageables pour traiter votre maladie.

Si vous prenez du valproate pendant la grossesse, vous avez un risque plus élevé que les autres femmes d'avoir un enfant atteint de malformations. Le valproate étant utilisé depuis de nombreuses années, il est établi que environ 10,7 % des enfants nés de mères traitées par valproate pendant la grossesse présentent des malformations, contre 2 à 3 % des enfants dans la population générale. Ces malformations peuvent être le spina bifida (malformation osseuse de la colonne vertébrale), des malformations de la face, de la lèvre supérieure et du palais, du crâne, du cœur, des reins, des voies urinaires et des organes génitaux, ainsi que des membres.

On estime que jusqu'à 30 % à 40 % des enfants d'âge préscolaire dont les mères ont pris du valproate pendant la grossesse présentent des troubles de développement (intellectuel, moteur et comportemental) dans leur petite enfance. Les enfants concernés marchent plus tardivement et/ou parlent plus tardivement et/ou ont des capacités intellectuelles plus faibles que les autres enfants et/ou ont des difficultés de langage et/ou de mémoire.

De plus, des troubles du spectre autistique et de l'autisme infantile sont plus souvent diagnostiqués chez les enfants exposés au valproate durant la grossesse.

Enfin, des données limitées à ce jour indiquent que les enfants sont plus susceptibles de développer

des symptômes du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).

Avant de vous prescrire ce médicament, **votre psychiatre devra vous avoir expliqué les risques possibles pour votre enfant en cas de grossesse pendant la prise de DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide).**

Si vous envisagez une grossesse, prévenez votre psychiatre, il devra interrompre votre traitement. Vous ne devez pas interrompre votre contraception sans en avoir parlé avec votre psychiatre.

B

PREMIÈRE PRESCRIPTION

■ Messages clés :

S'il s'agit de votre première prescription de DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide), votre psychiatre devra s'être assuré :

- **que vous n'êtes pas enceinte (test de grossesse plasmatique négatif)**
- **que ce traitement est la seule option thérapeutique et qu'il est prescrit à la dose efficace la plus faible possible**
- **que si vous êtes en âge d'avoir des enfants, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace.**

Il devra vous avoir expliqué que ce médicament est contre-indiqué pendant la grossesse, les risques pour l'enfant à naître en cas de grossesse et la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement.

Pour obtenir des conseils sur la contraception, adressez-vous à votre médecin généraliste ou gynécologue ou à un centre de planning familial.

- **Si vous souhaitez avoir un enfant, discutez-en d'abord avec votre psychiatre qui devra arrêter votre traitement.**
- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, consultez en urgence votre médecin.

C

POURSUITE DU TRAITEMENT ET ABSENCE DE DÉSIR DE GROSSESSE

■ Messages clés :

- Si vous continuez votre traitement et que vous n'envisagez pas une grossesse, votre médecin devra s'assurer que vous utilisez une **méthode de contraception efficace.**

Pour obtenir des conseils sur la contraception, adressez-vous à votre médecin généraliste ou gynécologue ou à un centre de planning familial.

- Votre médecin devra s'assurer à intervalles réguliers que vous n'êtes pas enceinte.
- Votre psychiatre devra réévaluer votre traitement régulièrement et au moins une fois par an pour vérifier que le traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) est la seule option thérapeutique.
- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, consultez en urgence votre médecin.

D

QUE FAIRE SI UNE GROSSESSE EST ENVISAGÉE ?



Les enfants nés de mères traitées par valproate (y compris les dérivés suivants : valpromide et divalproate de sodium) ont un risque important de présenter des malformations et des troubles graves du développement intellectuel et moteur et du comportement qui peuvent se révéler lourdement handicapants.

■ Messages clés :

- Si vous souhaitez avoir un enfant et que vous êtes traitée par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide), votre psychiatre devra interrompre votre traitement avant que vous n'essayiez de concevoir.
- Vous ne devez pas interrompre votre traitement ou votre contraceptif avant d'en avoir parlé avec votre psychiatre.
- Si vous découvrez que vous êtes enceinte, contactez en urgence votre médecin qui devra interrompre votre traitement (reportez-vous à la rubrique ci-dessous « Grossesse non prévue pendant le traitement »).
- Vous ne devez pas allaiter si vous prenez ce médicament sauf avis contraire de votre médecin.

E

GROSSESSE NON PRÉVUE PENDANT LE TRAITEMENT



Les enfants nés de mères traitées par valproate ont un risque important de présenter des malformations et des troubles graves du développement intellectuel et moteur et du comportement qui peuvent se révéler lourdement handicapants.

■ Messages clés :

- Si vous êtes traitée par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) et pensez être enceinte, consultez en urgence votre médecin qui devra interrompre votre traitement.
- Si vous choisissez de poursuivre cette grossesse, vous serez suivie étroitement, à la fois pour le traitement de votre maladie et pour la surveillance du développement de l'enfant à naître.
- Après la naissance, prévenez le(s) médecin(s) qui suivra(ont) votre enfant que vous avez été traitée par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) pendant votre grossesse.
- Vous ne devez pas allaiter si vous prenez ce médicament sauf avis contraire de votre médecin.

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable ou si vous constatez un effet indésirable chez votre enfant, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmière. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance www.ansm.sante.fr.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

COORDONNÉES DE LA PATIENTE :

Nom :

Adresse :

Telephone :

COORDONNÉES DE VOTRE PSYCHIATRE :

Autre medecin (generaliste, gynecologue...)

Assurez-vous de signer le formulaire d'accord de soins qui vous sera remis par votre psychiatre, après en avoir parlé avec lui.



BROCHURE D'INFORMATION
À L'ATTENTION DE LA PATIENTE.

**Veillez conserver cette brochure.
Vous pourriez avoir besoin de la relire.**

2. Formulaire d'accord de soins (144) (145)

FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS TRAITEMENT DES PATIENTES EPILEPTIQUES PAR LES SPECIALITES DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO, MICROPAKINE ET GENERIQUES A BASE DE VALPROATE DE SODIUM

Version 2 – Juillet 2017

Document à remplir et à signer

L'objectif de l'accord de soins est de garantir que les patientes qui sont en âge ou qui vont être en âge d'être enceintes (en âge de procréer) sont pleinement informées et comprennent les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de femmes ayant pris un médicament à base de valproate pendant la grossesse.

Cet accord de soins doit être complété par le médecin spécialiste (neurologue ou pédiatre expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie) et par la patiente (ou son représentant légal*), avant d'instaurer un traitement par valproate et à chaque réévaluation de celui-ci (au minimum lors de chaque prescription annuelle).

Il doit impérativement être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament.

Informations sur la patiente

Nom : _____ Prénom : _____

Si patiente mineure et/ou protégée par la loi, nom de son représentant légal* : _____

A

CONFIRMATION PAR LE MEDECIN SPECIALISTE PRESCRIPTEUR

- Je confirme que la patiente susnommée présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique.

Tout spécialiste :

J'ai discuté des points suivants avec la patiente susnommée/son représentant légal* :

- Les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse, présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10,7 %) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 à 40%) susceptibles d'entraîner des troubles importants de l'apprentissage.
- La nécessité d'utiliser la dose minimale efficace.
- La nécessité d'utiliser une contraception efficace (si la patiente est en âge de procréer).
- La nécessité de réévaluer régulièrement le traitement (au moins une fois par an), et impérativement si la patiente envisage une grossesse.
- La nécessité de consulter en urgence si la patiente est enceinte ou pense l'être pendant le traitement.
- J'ai remis un exemplaire de la brochure d'information et de la carte patiente à la patiente elle-même/son représentant légal*.

Nom du prescripteur : _____ Date : _____

Signature et tampon : _____

B

POUR LA PATIENTE/SOIN REPRESENTANT LEGAL :

Veillez lire attentivement ce qui suit et cocher la case correspondante pour confirmer votre accord.

- Je soussigné(e) _____ comprends :
- Que le traitement par valproate m'est prescrit car je présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique.
- Que les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10,7 %) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 % à 40 %).
- Que si je suis en âge de procréer je dois utiliser une contraception efficace.
- Que je n'envisage pas de grossesse.
- Que mon traitement sera réévalué régulièrement et au moins une fois par an par le médecin spécialiste.
- Que je dois demander une consultation AVANT d'envisager une grossesse.
- Qu'en cas de grossesse ou si je pense être enceinte pendant le traitement par valproate, je dois consulter en urgence mon médecin.
- Que je NE DOIS PAS ARRÊTER de prendre mon traitement de l'épilepsie sans que mon médecin ne me l'ait demandé
- Que je ne DOIS PAS ARRÊTER de prendre ma contraception sans en avoir parlé au préalable à mon médecin
- Que j'ai bien reçu la brochure d'information et la carte patiente.

Nom de la patiente/représentant légal* : _____ Date : _____

Signature : _____

Ce document doit être conservé avec le dossier médical. Une copie doit être remise à la patiente ou à son représentant légal. Une copie doit être transmise au médecin traitant.

*Pour les patientes mineures, le/les titulaire(s) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi, le représentant légal.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité

Les documents d'informations (Résumé des Caractéristiques du Produit et notice) peuvent être consultés sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS EPISODE MANIAQUE DU TROUBLE BIPOLAIRE

Version 2 – juillet 2017

Document à remplir et à signer

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par valproate de sodium (spécialités DEPAKOTE et DEPAMIDE) est contre-indiqué chez les patientes présentant un épisode maniaque du trouble bipolaire sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses, et ne peut être instauré qu'à condition :
- qu'elles ne soient pas enceintes (test de grossesse plasmatique négatif) ;
- et qu'elles utilisent une contraception efficace.

L'objectif de cet accord de soins est de garantir d'une part que ces conditions sont respectées, et d'autre part que ces femmes sont pleinement informées et comprennent les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de femmes ayant pris un médicament à base de valproate pendant la grossesse.

Cet accord de soins doit être complété par le psychiatre et par la patiente (ou son représentant légal*), avant d'instaurer un traitement par DEPAKOTE ou DEPAMIDE, et à chaque réévaluation de celui-ci (au minimum lors de chaque prescription annuelle). Il doit impérativement être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament.

Informations sur la patiente

Nom : _____ Prénom : _____

Si patiente mineure et/ou protégée par la loi, nom de son représentant légal* : _____

A

CONFIRMATION PAR LE PSYCHIATRE

- Je confirme que la patiente susnommée présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que DEPAKOTE ou DEPAMIDE est la seule option thérapeutique.
- et Je confirme que la patiente susnommée n'est pas enceinte (test plasmatique négatif).
- et Je confirme que la patiente utilise une contraception efficace.

J'ai discuté des points suivants avec la patiente susnommée/son représentant légal* :

- Les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse, présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10,7 %) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 à 40%) susceptibles d'entraîner des troubles importants de l'apprentissage.
- La nécessité d'utiliser la dose minimale efficace.
- La nécessité de réévaluer régulièrement le traitement (au moins une fois par an), et impérativement si la patiente envisage une grossesse.
- La nécessité de consulter en urgence si la patiente est enceinte ou pense l'être pendant le traitement.
- J'ai remis un exemplaire de la brochure d'information et de la carte patiente à la patiente elle-même/son représentant légal.

Nom du prescripteur : _____ Date : _____

Signature et tampon : _____

B

POUR LA PATIENTE/SOON REPRÉSENTANT LÉGAL :

Veuillez lire attentivement ce qui suit et cocher la case correspondante pour confirmer votre accord.

- Je soussigné(e) _____ comprends :
- Que le traitement par DEPAKOTE ou DEPAMIDE m'est prescrit car je présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et qu'il s'agit de la seule option thérapeutique.
 - Que les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10,7 %) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 % à 40 %).
 - Que si je suis en âge de procréer je dois utiliser une contraception efficace.
 - Que je n'envisage pas de grossesse.
 - Que mon traitement sera réévalué régulièrement et au moins une fois par an par un psychiatre.
 - Que je dois demander une consultation AVANT d'envisager une grossesse.
 - Qu'en cas de grossesse ou si je pense être enceinte pendant le traitement par DEPAKOTE ou DEPAMIDE, je dois consulter en urgence mon médecin.
 - Que je NE DOIS PAS ARRÊTER de prendre mon traitement sans que mon médecin ne me l'ait demandé
 - Que je ne DOIS PAS ARRÊTER de prendre ma contraception sans en avoir parlé au préalable à mon médecin
 - Que j'ai bien reçu la brochure d'information et la carte patiente

Nom de la patiente/représentant légal* : _____ Date : _____

Signature : _____

Ce document doit être conservé avec le dossier médical. Une copie doit être remise à la patiente ou à son représentant légal. Une copie doit être transmise au médecin traitant.

*Pour les patientes mineures, le/les titulaire(s) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi, le représentant légal.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité

Les documents d'informations (Résumé des Caractéristiques du Produit et notice) peuvent être consultés sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

3. Carte patiente recto/verso (148)

Valproate et grossesse - Éléments essentiels à retenir

Nom:

Date:

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

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

Ce que vous devez faire

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

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

4. Guides d'information prescripteurs (122) (123)

Traitement des patientes épileptiques par les spécialités Dépakine® (valproate de sodium), Depakine Chrono® (valproate de sodium + acide valproïque), Micropakine® (valproate de sodium + acide valproïque) et génériques à base de valproate de sodium

GUIDE A DESTINATION DES MEDECINS PRESCRIPTEURS

Ce guide est fourni dans le cadre des mesures de réduction du risque mises en place pour le valproate, dans le but d'informer les professionnels de santé sur les risques associés à son utilisation par des femmes en âge de procréer et pendant la grossesse.

Ce guide vous fournit notamment des informations sur :

- les risques associés à une exposition in utero au valproate
- les conditions de prescription et de délivrance des spécialités Dépakine® (valproate de sodium), Depakine Chrono® (valproate de sodium + acide valproïque), Micropakine® (valproate de sodium + acide valproïque) et génériques
- la prise en charge des patientes épileptiques susceptibles d'être traitées par ces spécialités

*Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques
du Produit, sur la base de données publique des médicaments
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>*

MESSAGES CLÉS

RAPPEL IMPORTANT

Parmi les spécialités à base de valproate, seules les spécialités DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO, MICROPAKINE et spécialités génériques à base de valproate de sodium sont indiquées dans le traitement de l'épilepsie.

Les spécialités DEPAKOTE et DEPAMIDE sont indiquées dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium chez l'adulte.

1/ Rappel sur le risque d'issues anormales de grossesse

Le valproate est un principe actif aux effets tératogènes connus qui expose à un risque élevé de malformations congénitales. Les nouvelles données disponibles confirment également que l'exposition in utero est associée à un risque accru de troubles neurodéveloppementaux.

Le risque de malformations congénitales est en moyenne de 10,7% (IC à 95 % : 8,16-13,29). Ce risque de malformations majeures est plus élevé que celui de la population générale, qui est de 2 à 3 %.

Troubles neurodéveloppementaux :

- Des études menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés in utero au valproate montrent que jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance. Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) exposés in utero au valproate est en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques.
- Les données disponibles montrent que les enfants exposés in utero au valproate ont un risque accru de présenter des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à celui des populations témoins.
- Des données limitées à ce jour suggèrent que les enfants exposés in utero au valproate sont plus susceptibles de développer des symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).

2/ Conditions de prescription et de délivrance:

Chez les enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes : la prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes en neurologie ou pédiatrie expérimentés dans la prise en charge de l'épilepsie.

Le renouvellement est non restreint et peut donc être effectué par un médecin généraliste.

Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement : la prescription initiale annuelle nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins de la patiente ; la délivrance ne peut se faire qu'après avoir vérifié que cet accord de soins a été recueilli.

3/ Modalités de prise en charge thérapeutique :

A l'attention des médecins spécialistes prescripteurs (neurologues ou pédiatres expérimentés dans la prise en charge de l'épilepsie) :

Le valproate ne doit pas être prescrit aux filles, aux adolescentes, aux femmes en âge de procréer et aux femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance à toutes les autres alternatives médicamenteuses

En cas de prescription, respectez les points suivants :

- les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement
- une information complète doit être délivrée à la patiente et/ou son représentant légal, en s'assurant qu'ils ont bien compris les risques associés au traitement par valproate pendant la grossesse.

Deux documents sont à votre disposition pour vous y aider :

- Une brochure d'information à remettre à la patiente : elle résume les informations de sécurité sur le risque pour l'enfant à naître et souligne les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique
- Un formulaire d'accord de soins :
 - Il doit être complété et signé par vous et par la patiente et/ou son représentant légal* lors de chaque prescription initiale annuelle .
 - Un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente.
 - Un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal* en l'informant que celui-ci devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne toute délivrance du médicament.
 - Un exemplaire signé doit être transmis au médecin traitant.

Le rapport bénéfice/risque du traitement par le valproate devra être réévalué régulièrement et au moins une fois par an, notamment lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, si une femme envisage une grossesse, et urgemment en cas de grossesse.

A l'attention des médecins généralistes :

Vous n'avez pas le droit d'initier un traitement par valproate. Seuls le neurologue ou le pédiatre en ont la possibilité.

Vérifiez que votre patiente, si elle est en âge de procréer, utilise une contraception efficace.

Si votre patiente envisage une grossesse, elle devra consulter rapidement son spécialiste qui devra réévaluer impérativement la nécessité du traitement par valproate : toutes les mesures devront être mises en œuvre pour recourir à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.

*Pour les patientes mineures, le/les titulaire(s) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi, représentant légal.

CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR AU SUJET DES RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DE VALPROATE CHEZ LA FEMME

Le VALPROATE est un principe actif aux effets tératogènes connus, qui expose à un risque élevé de malformations congénitales. Les nouvelles données disponibles confirment également que l'exposition in utero au valproate est associée à un risque accru de troubles neurodéveloppementaux. Ces risques sont décrits ci-dessous.

1 MALFORMATIONS CONGÉNITALES

Les données d'une méta-analyse (incluant des registres et des études de cohortes) montrent que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse est de 10,7% (IC à 95 % : 8,16-13,29). Ce risque de malformations majeures est plus élevé que celui de la population générale, qui est de 2 % à 3 %¹. Les données disponibles montrent que ce risque est dose-dépendant et qu'il est plus élevé pour des doses fortes. Cependant aucune dose excluant ce risque n'a pu être déterminée.

Les malformations le plus souvent rencontrées incluent des anomalies de fermeture du tube neural, des dysmorphies faciales, des fentes labiales et palatines, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales et urogénitales (notamment hypospadias), des malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius) et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps.

2 TROUBLES NEURODEVELOPPEMENTAUX

Les enfants exposés in utero au valproate ont un risque accru de présenter des troubles du développement. Le risque semble dose-dépendant, mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose excluant ce risque. La période à risque pourrait concerner toute la grossesse.

Des études²⁻⁶ menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés in utero au valproate montrent que jusqu'à 30 % à 40 % d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance, tels que des retards dans l'acquisition de la parole et de la marche, des capacités intellectuelles diminuées, des capacités verbales (parole et compréhension) diminuées ainsi que des troubles de la mémoire.

Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (8 ans) exposés in utero au valproate est en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques⁷. Bien que le rôle de facteurs confondants ne puisse être exclu, il est prouvé que cette diminution de QI observée chez les enfants exposés in utero est indépendante du QI maternel.

Les données sur l'évolution de ces troubles à long terme sont limitées.

Les données disponibles montrent que les enfants exposés in utero au valproate ont un risque accru de présenter des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à celui des populations témoins⁸.

Des données limitées à ce jour suggèrent que les enfants exposés in utero au valproate sont plus susceptibles de développer des symptômes du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)⁹.

QUELLE PRISE EN CHARGE POUR VOS PATIENTES ?

Chez les enfants et adolescents de sexe féminin, femmes en âge de procréer et femmes enceintes : la prescription initiale annuelle est réservée aux spécialistes en neurologie, pédiatrie.

Le renouvellement est non restreint et peut donc être effectué par un médecin généraliste.

A

PREMIERE PRESCRIPTION À UN ENFANT OU A UN ADOLESCENT DE SEXE FEMININ

1. Après un examen médical, vous envisagez de prescrire du valproate à une fille (prépubère) :

Confirmez que le traitement par valproate est la seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente : c'est à dire que tous les autres traitements ont échoué.

Pour les patientes en échec avec les traitements alternatifs :

■ Délivrez une information complète à votre patiente et aux membres de sa famille/ses représentants* en discutant des points suivants :

- Risques gravidiques associés à la pathologie sous-jacente.
- Risques associés au valproate au cours de la grossesse.
- Nécessité d'une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse non désirée, à partir de la puberté et avant les premières relations sexuelles.
- Nécessité d'une réévaluation régulière du traitement et au moins une fois par an, et impérativement lorsqu'une jeune fille atteint la puberté.

Pour vous y aider, une brochure d'information et une carte patiente à remettre à la patiente résument les informations de sécurité sur le risque, en cas de grossesse, pour l'enfant à naître et soulignent les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique :

■ Assurez-vous que votre patiente et/ou ses représentants* :

- A/ont bien compris les risques en cas de grossesse.
- A/ont reçu la brochure d'information patiente.
- A/ont reçu la carte patiente
- A/ont reçu, complété et signé le formulaire d'accord de soins (également complété et signé par vos soins) :
 - Un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente.
 - Un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal* en l'informant que celui-ci devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne la délivrance du médicament.
 - Un exemplaire signé doit être transmis au médecin traitant.

■ Prévoyez de réévaluer régulièrement et au moins une fois par an la nécessité du traitement, et notamment lorsque la patiente atteint la puberté.

2. Au moment de la puberté :

Evaluez la nécessité de donner des conseils sur les méthodes de contraception efficaces et adressez votre patiente à un spécialiste si nécessaire.

Demandez à votre patiente de vous consulter en urgence en cas de grossesse ou si elle pense être enceinte.

*Pour les patientes mineures, le/les titulaire(s) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi, représentant légal.

B**PRESCRIPTION CHEZ UNE FEMME EN ÂGE DE PROCREER
QUI N'ENVISAGE PAS DE GROSSESSE**

Après un examen médical, vous envisagez de prescrire du valproate à votre patiente :

Confirmez que le traitement par valproate est la seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente : c'est à dire que tous les autres traitements ont échoué.

Pour les patientes en échec avec les traitements alternatifs :

■ Délivrez une information complète à votre patiente et les membres de sa famille/ses représentants* en discutant des points suivants :

- Risques gravidiques associés à la pathologie sous-jacente.
- Risques associés au valproate au cours de la grossesse.
- Nécessité d'une méthode de contraception efficace pour éviter toute grossesse non désirée.
- Nécessité d'une réévaluation du traitement au moins une fois par an

Pour vous y aider, une brochure d'information et une carte patiente à remettre à la patiente résument les informations de sécurité sur le risque pour l'enfant à naître et soulignent les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique :

■ Assurez-vous que votre patiente et/ou ses représentants* :

- A/ont bien compris les risques pour l'enfant à naître en cas d'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- A/ont bien compris la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement.
- A/ont reçu la brochure d'information patiente.
- A/ont reçu la carte patiente
- A/ont reçu, complété et signé le formulaire d'accord de soins (également complété et signé par vos soins) :
 - un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente.
 - un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal* en l'informant que celui-ci devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne la délivrance du médicament.
 - un exemplaire signé doit être transmis au médecin traitant.

Demandez à votre patiente de vous consulter en amont si elle change d'avis et souhaite envisager une grossesse.

Demandez à votre patiente de vous consulter en urgence en cas de grossesse ou si elle pense être enceinte.



REEVALUATION DU TRAITEMENT CHEZ UNE FEMME EN AGE DE PROCREER QUI ENVISAGE UNE GROSSESSE

Rappelez à vos patientes les risques tératogènes et de troubles du développement susceptibles d'être gravement handicapants chez l'enfant à naître associés à la prise de valproate pendant la grossesse, mais également les risques associés à une épilepsie non traitée.

Pour vous y aider, une brochure d'information et une carte patiente à remettre à la patiente résument les informations de sécurité sur le risque pour l'enfant à naître et soulignent les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique :

■ Réévaluez impérativement la nécessité du traitement par valproate : toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour recourir à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse. De plus, les données disponibles suggèrent qu'une polythérapie antiépileptique, incluant le valproate, est associée à un risque de malformations congénitales plus élevé qu'une monothérapie par valproate.

■ Adressez votre patiente à des spécialistes pour une consultation préconceptionnelle.

■ Si après évaluation attentive, le traitement par valproate devait absolument être maintenu (seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente : c'est à dire que tous les autres traitements ont échoué), il conviendrait :

- d'utiliser la dose minimale efficace et de répartir les prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques.
 - d'envisager une supplémentation en acide folique qui pourrait diminuer le risque général d'anomalies de fermeture du tube neural. Attention, la prévention par l'acide folique des malformations liées au valproate n'est pas étayée à ce jour.
 - d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.
- de suivre spécifiquement l'enfant après sa naissance
- Assurez-vous que votre patiente et/ou ses représentants* :
- A/ont bien compris les risques pour l'enfant à naître en cas d'utilisation du valproate pendant la grossesse.
 - A/ont reçu la brochure d'information patiente.
 - A/ont reçu la carte patiente.
 - A/ont reçu, complété et signé le formulaire d'accord de soins (également complété et signé par vos soins) :
 - Un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente.
 - un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal* en l'informant que celui-ci devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne la délivrance du médicament.
 - Un exemplaire signé doit être transmis au médecin traitant.
- Demandez à votre patiente de vous consulter en urgence en cas de grossesse, ou si elle pense être enceinte, afin d'instaurer une surveillance adéquate : une surveillance prénatale en vue de détecter de possibles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations et un suivi spécifique de l'enfant après sa naissance.



GROSSESSES NON PRÉVUES

- Programmez une consultation en urgence avec votre patiente afin d'envisager les solutions relatives à la poursuite ou non de sa grossesse.
- Dites-lui de ne pas interrompre le traitement jusqu'à sa consultation, sauf si vous êtes en mesure de lui donner un autre conseil en fonction de votre évaluation de la situation.

Dans le cas où la patiente souhaite poursuivre cette grossesse :

- Réévaluez la nécessité ou non du traitement par valproate. Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour recourir à d'autres thérapeutiques compte tenu de cette grossesse. De plus, les données disponibles suggèrent qu'une polythérapie antiépileptique, incluant le valproate, est associée à un risque de malformations congénitales plus élevé qu'une monothérapie par valproate

- Si après évaluation attentive, le traitement par valproate devait absolument être maintenu (seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente : c'est à dire que tous les autres traitements ont échoué), il conviendrait :

- d'utiliser la dose minimale efficace et de répartir les prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques.
- d'envisager une supplémentation en acide folique qui pourrait diminuer le risque général d'anomalies de fermeture du tube neural. Attention, la prévention par l'acide folique des malformations liées au valproate n'est pas étayée à ce jour.
- d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.
 - de suivre spécifiquement l'enfant après sa naissance

- Assurez-vous que votre patiente et/ou ses représentants* :

- A/ont bien compris les risques pour l'enfant à naître en cas d'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- A/ont reçu la brochure d'information patiente.
- A/ont reçu la carte patiente
- A/ont reçu, complété et signé le formulaire d'accord de soins (également complété et signé par vos soins) :
 - un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente.
 - un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal* en l'informant que celui-ci devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne la délivrance du médicament.
 - un exemplaire signé doit être transmis au médecin traitant.

Assurez-vous qu'une surveillance adéquate sera mise en place :

- surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter de possibles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.
- suivi spécifique de l'enfant après sa naissance.

RÉSUMÉ

PREMIÈRE PRESCRIPTION À UN ENFANT OU A UN ADOLESCENT DE SEXE FÉMININ

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

PRESCRIPTION CHEZ UNE FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER QUI N'ENVISAGE PAS DE GROSSESSE

1. Ne prescrivez valproate qu'en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.
2. Informez votre patiente de la nécessité d'utiliser une contraception efficace.
3. Expliquez les risques pour l'enfant à naître associés à l'utilisation de valproate pendant la grossesse et d'une maladie non traitée.
4. Assurez-vous que votre patiente a reçu la brochure d'information et la carte patiente et a signé le formulaire d'accord de soins (conserver ce document dans le dossier médical de la patiente, remettre une copie à la patiente et transmettre une copie au médecin traitant).
6. Demandez à votre patiente de vous consulter en amont si elle change d'avis et souhaite envisager une grossesse.
6. Demandez à votre patiente de vous consulter en urgence en cas de grossesse ou si elle pense être enceinte.

REEVALUATION DU TRAITEMENT CHEZ UNE FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER QUI ENVISAGE UNE GROSSESSE

1. Expliquez les risques potentiels de la pathologie elle-même pour l'enfant à naître, indépendamment des risques propres au valproate.
2. Expliquez les risques pour l'enfant à naître associés à l'utilisation de valproate pendant la grossesse.
3. Réévaluez le rapport bénéfice/risque du traitement de la patiente et mettez tout en œuvre pour recourir à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.
4. Si vous maintenez le traitement (seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente), utilisez la dose minimale efficace à répartir en plusieurs prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques.
6. Assurez-vous que votre patiente a reçu la brochure d'information et la carte patiente et a signé le formulaire d'accord de soins (conserver ce document dans le dossier médical de la patiente, remettre une copie à la patiente et transmettre une copie au médecin traitant).
6. Demandez à votre patiente de vous consulter en urgence en cas de grossesse ou si elle pense être enceinte ; si cette grossesse est poursuivie, assurez-vous qu'une surveillance adéquate sera mise en place (surveillance prénatale et suivi spécifique de l'enfant après sa naissance)

GROSSESSES NON PRÉVUES

1. Programmez une consultation en urgence afin d'envisager les solutions relatives à la poursuite ou non de sa grossesse.
 2. Dites à votre patiente de continuer son traitement jusqu'à sa consultation.
Si la patiente souhaite poursuivre sa grossesse :
 3. Assurez-vous qu'elle a bien compris les risques associés au valproate pendant la grossesse.
 4. Réévaluez le rapport bénéfice/risque de son traitement et mettez tout en œuvre pour recourir à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.
 6. Si vous maintenez le traitement (seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente), utilisez la dose minimale efficace à répartir en plusieurs prises au cours de la journée. L'utilisation d'une formulation à libération prolongée pourrait être préférable afin d'éviter les pics plasmatiques.
 6. Assurez-vous que votre patiente a reçu la brochure d'information et la carte patiente et a signé le formulaire d'accord de soins (conserver ce document dans le dossier médical de la patiente, remettre une copie à la patiente et transmettre une copie au médecin traitant).
 7. Assurez-vous qu'une surveillance adéquate sera mise en place (surveillance prénatale et suivi spécifique de l'enfant après sa naissance)
- ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relative à la sécurité de l'emploi. Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr).

Références

1. Meador K, Reynolds MW, Crean B, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2009;81(1):1-13.
2. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October;51(10):2058-65.
3. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch. Dis. Child* 2011;96:643-647.
4. Meador K et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360(16):1697-1605.
5. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008(13):229-236.
6. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Lipporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. *Neurology.* 2012;78(16):1207-1214.
7. Meador K et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 March;12(3):244-252.
8. Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703
9. Cohen M.J et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive and emotional/behavioural functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246.

Prise en charge des femmes en âge de procréer susceptibles d'être traitées par DEPAKOTE® (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE® (valpromide)

GUIDE A DESTINATION DES MEDECINS PRESCRIPTEURS

Ce guide est fourni dans le cadre des mesures de réduction du risque mises en place pour le divalproate de sodium et le valpromide.

Ce guide vous fournit notamment des informations sur :

- les risques associés à une exposition in utero au valproate
- les conditions de prescription et de délivrance des spécialités DEPAKOTE (divalproate de sodium) et DEPAMIDE (valpromide)
- la prise en charge des femmes en âge de procréer susceptibles d'être traitées par ces spécialités

*Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques
du Produit de DEPAKOTE® ou DEPAMIDE®,
sur la base de données publique des médicaments
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>*

MESSAGES CLÉS

RAPPEL IMPORTANT

Parmi les spécialités à base de valproate, SEULES les spécialités DEPAKOTE et DEPAMIDE sont indiquées dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium chez l'adulte.

Les autres spécialités à base de valproate (DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO, MICROPAKINE et spécialités génériques à base de valproate de sodium), ne sont indiquées que dans le traitement de l'épilepsie.

En raison de leur potentiel tératogène élevé et du risque de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero au valproate (y compris les dérivés suivants : divalproate de sodium et valpromide), et compte tenu de l'existence de prises en charges thérapeutiques alternatives, il ne doit pas y avoir de grossesses sous DEPAKOTE et DEPAMIDE.

1/ Rappel sur le risque d'issues anormales de grossesse

Le valproate (y compris les dérivés suivants : divalproate de sodium et valpromide) est un principe actif aux effets tératogènes connus qui expose à un risque élevé de malformations congénitales. Les nouvelles données disponibles confirment également que l'exposition in utero est associée à un risque accru de troubles neurodéveloppementaux.

Le risque de malformations congénitales est en moyenne de 10,7 % (IC à 95 % : 8,16-13,29). Ce risque de malformations majeures est plus élevé que celui de la population générale, qui est de 2 à 3 %.

Troubles neurodéveloppementaux :

- Des études menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés in utero au valproate montrent que jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance. Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (6 ans) exposés in utero au valproate est en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques.
- Les données disponibles montrent que les enfants exposés in utero au valproate ont un risque accru de présenter des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à celui des populations témoins.
- Des données limitées à ce jour suggèrent que les enfants exposés in utero au valproate sont plus susceptibles de développer des symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).

2/ Nouvelles contre-indications :

Les spécialités DEPAKOTE (divalproate de sodium) et DEPAMIDE (valpromide) sont désormais contre-indiquées :
- chez la femme enceinte
- et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception efficace.

Le traitement par ces spécialités doit être interrompu dès qu'une femme envisage une grossesse et en cas de découverte d'une grossesse.

En cas d'exposition accidentelle pendant la grossesse, il conviendra d'informer pleinement la patiente sur les risques encourus pour le fœtus et d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.

Le traitement thymorégulateur pourra être rétabli au plus tôt après l'accouchement du fait du risque de décompensation dans le post-partum.

3/ Conditions de prescription et de délivrance de DEPAKOTE (divalproate de sodium) et DEPAMIDE (valpromide) :

Chez les femmes en âge de procréer avec contraception efficace : la prescription initiale annuelle des spécialités DEPAKOTE (divalproate de sodium) et DEPAMIDE (valpromide) est réservée aux psychiatres.

Le renouvellement est non restreint et peut donc être effectué par un médecin généraliste.

Ce médicament nécessite une surveillance particulière pendant le traitement : la prescription initiale annuelle nécessite préalablement le recueil de l'accord de soins de la patiente.

La délivrance par le pharmacien ne peut se faire que sur présentation :

- de cet accord de soins
- de l'ordonnance du psychiatre
- et le cas échéant, de l'ordonnance de renouvellement du médecin généraliste.

4/ Modalités de prise en charge thérapeutique :

A l'attention des psychiatres :

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par valproate de sodium (spécialités DEPAKOTE et DEPAMIDE) est contre-indiqué chez les patientes présentant un épisode maniaque du trouble bipolaire sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses, et ne peut être instauré qu'à condition :

- qu'elles ne soient pas enceintes (test de grossesse plasmatique négatif) ;
- et qu'elles utilisent une contraception efficace.

Chez ces femmes, le rapport bénéfice-risque doit être réévalué attentivement et à intervalles réguliers au cours du traitement, au moins une fois par an.

Le traitement doit impérativement être interrompu dès qu'une grossesse est envisagée (ou en cas de découverte d'une grossesse).

Il est fortement recommandé de réaliser un test de grossesse mensuellement.

Assurez-vous que la femme en âge de procréer n'est pas enceinte (test plasmatique d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml) :

- à l'instauration du traitement ;
- et à intervalles réguliers pendant le traitement.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et être complètement informées des risques associés à l'utilisation des spécialités DEPAKOTE (divalproate de sodium) et DEPAMIDE (valpromide) pendant la grossesse.

Chez les femmes envisageant une grossesse, le traitement doit être interrompu avant le début de la grossesse, et toutes les mesures doivent être mises en œuvre avant la conception pour recourir à d'autres thérapeutiques appropriées (non médicamenteuses et/ou médicamenteuses).

Une information complète doit être délivrée à la patiente et/ou son représentant légal*, en s'assurant qu'ils ont bien compris les risques associés à l'utilisation de DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) pendant la grossesse.

Des documents sont à votre disposition pour vous y aider :

- Une brochure d'information à remettre à la patiente : elle résume les informations de sécurité sur le risque pour l'enfant à naître en cas d'exposition pendant la grossesse, et souligne les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique
- Une carte patiente : qui rappelle les éléments essentiels à retenir concernant valproate et grossesse
- Un formulaire d'accord de soins :
 - Il doit être complété et signé par vous et par la patiente et/ou son représentant légal* lors de chaque prescription initiale annuelle
 - Un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente
 - Un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal* en l'informant que celui-ci devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne toute délivrance du médicament
 - Un exemplaire signé doit être transmis au médecin traitant.

A l'attention des médecins généralistes :

Vous n'avez pas le droit d'initier un traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide). **Seul le psychiatre en a la possibilité.**

Si votre patiente envisage une grossesse, elle devra consulter rapidement son psychiatre qui devra interrompre son traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) avant le début de la grossesse et mettre en œuvre toutes les mesures pour recourir à d'autres thérapeutiques (non médicamenteuses et/ou médicamenteuses) appropriées avant la conception.

Une consultation pré-conceptionnelle est fortement recommandée.

*Pour les patientes mineures, le/les titulaire(s) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi, représentant légal.

CE QUE VOUS DEVEZ SAVOIR AU SUJET DES RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DE VALPROATE CHEZ LA FEMME

Le valproate (y compris les dérivés suivants : divalproate de sodium et valpromide), est un principe actif aux effets tératogènes connus, qui expose à un risque élevé de malformations congénitales. L'exposition in utero au valproate est également associée à un risque accru de troubles neurodéveloppementaux. Ces risques sont décrits ci-dessous.

1 MALFORMATIONS CONGÉNITALES

Les données d'une méta-analyse (incluant des registres et des études de cohortes) montrent que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse est en moyenne de 10,7 % (IC à 95 % : 8,16-13,29). Ce risque de malformations majeures est plus élevé que celui de la population générale, qui est de 2 % à 3 %¹. Les données disponibles montrent que ce risque est dose-dépendant et qu'il est plus élevé pour des doses fortes. Cependant aucune dose excluant ce risque n'a pu être déterminée.

Les malformations le plus souvent rencontrées incluent des anomalies de fermeture du tube neural, des dysmorphies faciales, des fentes labiales et palatines, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales et urogénitales (notamment hypospadias), des malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius) et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps.

2 TROUBLES NEURODEVELOPPEMENTAUX

Les enfants exposés in utero au valproate ont un risque accru de présenter des troubles du développement. Le risque semble dose-dépendant, mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose excluant ce risque. La période à risque pourrait concerner toute la grossesse.

Des études²⁻⁶ menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés in utero au valproate montrent que jusqu'à 30 % à 40 % d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance, tels que des retards dans l'acquisition de la parole et de la marche, des capacités intellectuelles diminuées, des capacités verbales (parole et compréhension) diminuées ainsi que des troubles de la mémoire.

Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (8 ans) exposés in utero au valproate est en moyenne de 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres antiépileptiques⁷. Bien que le rôle de facteurs confondants ne puisse être exclu, il est prouvé que cette diminution de QI observée chez les enfants exposés in utero est indépendante du QI maternel.

Les données sur l'évolution de ces troubles à long terme sont limitées.

Les données disponibles montrent que les enfants exposés in utero au valproate ont un risque accru de présenter des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent), par rapport à celui des populations témoins⁸.

Des données limitées à ce jour suggèrent que les enfants exposés in utero au valproate sont plus susceptibles de développer des symptômes du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)⁹.

QUELLE PRISE EN CHARGE POUR VOS PATIENTES ?

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) est contre-indiqué chez les patientes présentant un épisode maniaque du trouble bipolaire sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses, et ne peut être instauré qu'à condition :

- qu'elles ne soient pas enceintes (test de grossesse plasmatique négatif) ;
- et qu'elles utilisent une contraception efficace.

Chez ces femmes, le rapport bénéfice-risque doit être réévalué attentivement et à intervalles réguliers au cours du traitement.

Le traitement doit impérativement être interrompu dès qu'une grossesse est envisagée (ou en cas de découverte d'une grossesse).

Il est fortement recommandé de réaliser un test de grossesse mensuellement.

A

PRESCRIPTION INITIALE ANNUELLE CHEZ UNE FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER QUI N'ENVISAGE PAS DE GROSSESSE

Si vous envisagez de prescrire DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) à votre patiente :

- 1- Confirmez que ce traitement est la seule option thérapeutique appropriée pour votre patiente
- 2- Assurez-vous que la patiente n'est pas enceinte (test plasmatique d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml)
- 3- Délivrez une information complète à votre patiente et aux membres de sa famille/ses représentants* en discutant des points suivants :
 - Risques associés à la prise de DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) au cours de la grossesse
 - Nécessité d'utiliser impérativement une méthode de contraception efficace pendant toute la durée du traitement pour éviter toute grossesse non désirée
 - Nécessité de consulter en urgence si la patiente pense être enceinte
 - Nécessité d'une réévaluation du traitement au moins une fois par an et si la patiente change d'avis et envisage une grossesse

Pour vous y aider, une brochure d'information à remettre à la patiente ainsi qu'une carte patiente résumant les informations de sécurité sur le risque pour l'enfant à naître et soulignent les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique.

■ Assurez-vous que votre patiente et/ou ses représentants* :

- A/ont bien compris la nature et l'importance des risques d'une exposition pendant la grossesse, en particulier des risques tératogènes et des risques de troubles neuro-développementaux
- A/ont bien compris la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement
- A/ont compris la nécessité de consulter en urgence en cas de grossesse
- A/ont reçu la brochure d'information patiente et la carte patiente
- A/ont reçu, complété et signé le formulaire d'accord de soins (également complété et signé par vos soins) :
 - un exemplaire signé doit être conservé dans le dossier médical de la patiente.
 - un exemplaire signé doit être remis à la patiente et/ou son représentant légal* en l'informant que celui-ci devra être conservé et présenté à la pharmacie puisqu'il conditionne la délivrance du médicament.
 - un exemplaire signé doit être transmis au médecin traitant.

Demandez à votre patiente de vous consulter en amont si elle change d'avis et souhaite envisager une grossesse.

B**REEVALUATION DU TRAITEMENT CHEZ UNE FEMME
EN AGE DE PROCREER QUI ENVISAGE UNE GROSSESSE**

- Si une grossesse est envisagée, le traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) doit être interrompu avant le début de la grossesse.

Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour avoir recours à d'autres thérapeutiques (non médicamenteuses et/ou médicamenteuses) avant cette grossesse.



GROSSESSES NON PRÉVUES

■ Le traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) doit être interrompu.

Programmez une consultation en urgence avec votre patiente afin d'envisager les solutions relatives à la poursuite ou non de sa grossesse.

Dans le cas où la patiente souhaite poursuivre cette grossesse, il conviendra d'informer pleinement la patiente sur les risques associés à l'exposition à ce médicament et d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.

Assurez-vous qu'une surveillance adéquate sera mise en place :

- surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter de possibles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations.
- suivi spécifique de l'enfant après sa naissance.

Le cas échéant, une prise en charge médicamenteuse pourra être rétablie au plus tôt après l'accouchement du fait du risque de décompensation dans le post-partum.

La patiente ne doit pas allaiter si elle prend DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide).

RÉSUMÉ

PRESCRIPTION ANNUELLE CHEZ UNE FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER QUI N'ENVISAGE PAS DE GROSSESSE

1. Ne prescrivez DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) qu'en cas d'inefficacité ou d'intolérance à toutes les autres alternatives
2. Assurez-vous que la patiente n'est pas enceinte (test plasmatique d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/ml négatif)
3. Informez votre patiente de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement
4. Expliquez les risques pour l'enfant à naître associés à l'utilisation de DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) pendant la grossesse
5. Assurez-vous que votre patiente a reçu la brochure d'information et la carte patiente, et qu'elle a signé le formulaire d'accord de soins (conserver ce document dans le dossier médical de la patiente, remettre une copie à la patiente et transmettre une copie au médecin traitant)
6. Demandez à votre patiente de vous consulter en amont si elle change d'avis et souhaite envisager une grossesse
7. Demandez à votre patiente de vous consulter en urgence en cas de grossesse ou si elle pense être enceinte

REEVALUATION DU TRAITEMENT CHEZ UNE FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER QUI ENVISAGE UNE GROSSESSE

1. Le traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) doit être interrompu
2. Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour avoir recours à d'autres thérapeutiques (médicamenteuses et/ou non médicamenteuses) avant cette grossesse

GROSSESSES NON PRÉVUES

1. Le traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) doit être interrompu
2. Programmez une consultation en urgence afin d'envisager les solutions relatives à la poursuite ou non de cette grossesse

Si la patiente souhaite poursuivre sa grossesse :

3. Assurez-vous qu'elle a bien compris les risques associés à l'exposition et la nécessité d'instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d'éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d'autres malformations
4. Si aucun traitement thymorégulateur alternatif n'est prescrit pendant la grossesse, le traitement par DEPAKOTE (divalproate de sodium) ou DEPAMIDE (valpromide) pourra être rétabli au plus tôt après l'accouchement ou dès la fin de l'allaitement maternel du fait du risque de décompensation dans le post-partum
5. Assurez-vous qu'un suivi spécifique de l'enfant sera mis en place, après sa naissance

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relative à la sécurité de l'emploi. Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'ANSM : www.ansm.sante.fr).

Références

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.
2. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October;51(10):2058-65.
3. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch. Dis. Child* 2011;96:643-647.
4. Meador K et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360(16):1597-1605.
5. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008(13):229-236.
6. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Lloerace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4.5 years. *Neurology.* 2012;78(16):1207-1214.
7. Meador K et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 March;12(3):244-252.
8. Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703.
9. Cohen M.J et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive and emotional/behavioural functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246.

Risques prénataux de l'acide valproïque et stratégies de traitement de la femme épileptique ou bipolaire en âge de procréer en France

Résumé : L'acide valproïque, médicament très utilisé et à l'efficacité indéniable, est l'antiépileptique et le thymorégulateur le plus toxique sur le développement prénatal. D'importants risques de malformations congénitales et de troubles cognitifs et neurocomportementaux y sont associés et il est raisonnable de s'interroger sur sa place dans la stratégie de prise en charge thérapeutique de la femme en âge de procréer. En cours de réévaluation pour les troubles bipolaires, son efficacité le rend indispensable dans l'épilepsie. En France, sa prescription est restreinte à l'absence d'autres alternatives et son utilisation très encadrée. Cette thèse décrit les données connues à ce jour sur les risques prénataux de l'acide valproïque à l'aide d'une revue de la littérature ainsi que les modalités de traitement et de gestion des risques actuellement en vigueur en France.

Mots-clés : Acide valproïque ; Tératogenèse ; Troubles cognitifs ; Troubles neurocomportementaux ; Traitement de la femme en âge de procréer.

Valproate prenatal risks and treatment strategies for women of childbearing age with epilepsy or bipolar disorders in France

Summary: Valproate, widely used drug with undeniable effectiveness, is the most toxic antiepileptic and mood stabilizer on prenatal development. Significant risks of congenital malformations and cognitive and neurobehavioral disorders are associated with it and it is reasonable to question its place in the therapeutic management strategy of women of childbearing age. Under re-evaluation for bipolar disorders, its effectiveness makes it essential for epilepsy. In France, its prescription is restricted to the lack of alternatives and its use is very supervised. This thesis describes the available data to date on the prenatal risks of valproate using supportive literature review as well as the treatment and risk management modalities currently in force in France.

Key words: Valproate; Teratogenesis; Cognitive disorders; Neurobehavioral disorders; Women of childbearing age treatment.

Discipline administrative : Pharmacie

Directeur de thèse : Mme FALLONE Frédérique

Intitulé et adresse de l'UFR :

Université Paul Sabatier Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35, chemin des Maraîchers
31062 Toulouse Cedex 09
