

**MEMOIRE  
POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES  
DE PHARMACIE**

**Soutenu publiquement le 06/09/2019  
Par Mme POISSONNET Hélène**

**Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990  
tient lieu de**

**THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

**Respect des nouvelles exigences de prescription et de délivrance du valproate  
et dérivés chez la femme en âge de procréer dans les troubles bipolaires : état  
des lieux dans un établissement de santé mentale**

---

**Membres du jury :**

**Président :**

Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON  
Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien hospitalier  
UFR de Pharmacie, Université de Picardie Jules Verne  
Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

**Directrice de thèse :**

Madame le Docteur Claire POLLET  
Pharmacien, Chef de pôle – Praticien Hospitalier  
Établissement Public de Santé Mentale Lille métropole

**Assesseurs :**

Madame le Docteur Stéphanie GENAY  
Pharmacien, Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille  
Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Monsieur le Docteur Clément GARCETTE  
Médecin spécialiste en psychiatrie – Praticien Hospitalier  
Établissement Public de Santé Mentale Lille Métropole





## Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



### Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

### Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

## ***Faculté de Pharmacie de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**





# REMERCIEMENTS

## ***A mon Président de jury :***

**Monsieur le Professeur Jean-Marc CHILLON,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Soyez assuré de mon profond respect et de toute ma considération.

## ***A ma directrice de thèse :***

**Madame le Docteur Claire POLLET,**

Je vous remercie d'avoir accepté de m'accompagner dans ce travail (bien qu'il n'ait pas été le projet initial) et de m'avoir transmis votre savoir dans le domaine de la psychiatrie. Je suis très heureuse d'avoir pu travailler dans votre établissement, cette année fut riche en expériences. Je vous souhaite de réussir à mettre en place tous les projets de naturopathie.

## ***A mes autres membres de jury :***

**Madame le Docteur Stéphanie GENAY,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude.

**Monsieur le Docteur Clément GARCETTE,**

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury et de m'avoir accordé votre confiance pour les autres projets qui m'ont apporté beaucoup d'expérience personnelle et professionnelle.

**A Madame Claire PINCON,**

Je vous remercie d'avoir réalisé les statistiques permettant d'obtenir les résultats de cette étude.

**A l'équipe de la pharmacie de l'EPSM,**

Merci pour votre accueil, votre gentillesse, et votre soutien dans mes projets ; ce fut un plaisir de travailler avec vous !

### **À mes Parents,**

Pour m'avoir soutenue, moralement et financièrement pendant ces neuf années d'étude. Je suis reconnaissante de tous les efforts que vous avez fait pour moi et j'espère vous rendre fiers aujourd'hui.

### **A mon Polochon,**

Pour ta bonne humeur et ta positive attitude qui m'ont remonté le moral tout le long de ces années pas toujours faciles. Je te souhaite tout autant de réussite !

### **A toute ma petite famille,**

Pour vos encouragements, votre soutien, votre humour et tout simplement votre présence ; merci pour ces moments passés ensemble, à Noël, en vacances ou lors de simples repas qui m'ont fait beaucoup de bien. Que ceux à venir n'en soient que meilleurs !

### **A Arthur,**

Pour ton amour, ta patience, et tous les efforts que tu as fait pour me supporter et m'aider au quotidien. Et maintenant à nous la grande aventure !

### **A Danièle et Alexis,**

Pour votre gentillesse, votre générosité et tous ces vendredis soirs passés en votre compagnie pour bien commencer le weekend.

### **A mes co-internes :**

Pour tous ces moments de rigolade lors des stages, sorties AIPBL ou autres soirées : j'ai fait de super rencontres et ces quatre années sont passées très vite avec vous.

### **A mes amis :**

Pour tous ces moments de partage et de souvenirs qui, même s'ils se font rares, sont toujours des échappatoires.

# TABLE DES MATIÈRES

<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>13</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX.....</b>	<b>15</b>
<b>LISTE DES ANNEXES.....</b>	<b>15</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES.....</b>	<b>17</b>
<b>1 INTRODUCTION.....</b>	<b>19</b>
<b>2 CONTEXTE.....</b>	<b>21</b>
2.1 LES TROUBLES BIPOLAIRES .....	21
2.1.1 Définition.....	21
2.1.2 Classification.....	21
2.1.3 Épidémiologie .....	22
2.1.4 Comorbidités et impacts sur la qualité de vie .....	23
2.1.4.1 Morbidité et mortalité.....	23
2.1.4.2 Conséquences psycho-sociales.....	23
2.1.5 Prise en charge.....	24
2.1.5.1 Stratégie thérapeutique globale.....	24
2.1.5.2 Traitement médicamenteux.....	24
2.1.5.3 Traitements adjuvants .....	25
2.1.5.4 Thérapies non médicamenteuses.....	26
2.2 TÉRATOGÉNICITÉ DU VALPROATE .....	27
2.2.1 Définition.....	27
2.2.2 Historique .....	28
2.2.2.1 De la découverte à la mise sur le marché.....	28
2.2.2.2 Études sur la tératogénicité.....	29
2.2.2.3 Évolution des recommandations .....	32
2.2.3 Le valproate chez la femme en âge de procréer : nouvelles exigences de 2015 .....	33
2.2.3.1 Utilisation en dernier recours .....	33
2.2.3.2 Prescription et accord de soin annuels .....	33
2.2.3.3 Tests de grossesse et contraception.....	34
2.2.4 Pharmacovigilance - évolution de la réglementation depuis 2015 .....	35
<b>3 PATIENTS ET MÉTHODE .....</b>	<b>37</b>
3.1 RECUEIL DE DONNÉES .....	37
3.2 CRITÈRES D'ÉTUDE .....	37
3.2.1 Critères d'inclusion .....	37
3.2.2 Critères de non inclusion .....	37
3.2.3 Critères d'exclusion .....	38

3.3	DONNÉES COLLECTÉES.....	38
3.3.1	Pour toutes les patientes.....	38
3.3.1.1	<i>Données physiologiques.....</i>	38
3.3.1.2	<i>Modalités de suivi.....</i>	38
3.3.1.3	<i>Indications.....</i>	39
3.3.2	Pour les patientes suivies en 2018.....	39
3.3.2.1	<i>Recherche des alternatives.....</i>	39
3.3.2.2	<i>Prévention du risque de grossesse.....</i>	39
3.3.2.3	<i>Prescription et accord de soin annuels.....</i>	40
3.3.2.4	<i>Avis pharmaceutique.....</i>	40
3.3.3	Pour les patientes suivies uniquement en 2014.....	40
3.4	STATISTIQUES.....	41
<b>4</b>	<b>RÉSULTATS.....</b>	<b>43</b>
4.1	DONNÉES GÉNÉRALES.....	43
4.1.1	Échantillons.....	43
4.1.2	Secteurs.....	43
4.1.3	Suivi.....	44
4.1.4	Indications et molécules.....	44
4.2	RESPECT DES NOUVELLES EXIGENCES.....	46
4.3	MOTIFS D'ARRÊT DES PRESCRIPTIONS.....	50
<b>5</b>	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>51</b>
5.1	VALIDATION DES HYPOTHÈSES.....	51
5.1.1	Objectif primaire.....	51
5.1.1.1	<i>Accord de soin et contraception.....</i>	51
5.1.1.2	<i>Niveau d'intention et alternatives.....</i>	52
5.1.1.3	<i>Indication des troubles bipolaires.....</i>	52
5.1.1.4	<i>Autres critères.....</i>	53
5.1.2	Objectif secondaire.....	53
5.2	DIFFICULTÉS RENCONTRÉES.....	54
5.2.1	Limites de l'étude.....	54
5.2.2	Difficultés en pratique.....	55
5.3	ACTIONS D'AMÉLIORATION.....	56
<b>6</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>59</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>61</b>
	<b>ANNEXES.....</b>	<b>69</b>

# LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Schéma des différentes formes des troubles de l'humeur (8) .....	21
Figure 2 : Formules topologiques des molécules .....	28
Figure 3 : Évolution du nombre de femmes en âge de procréer avec au moins une délivrance d'acide valproïque ou dérivés (70) .....	35
Figure 4 : Exemple de pictogramme apposé sur la spécialité DEPAKOTE® .....	36
Figure 5 : Spécialités à base de valproate prescrites .....	45
Figure 6 : Proportions des patientes ayant eu une contraception efficace et/ou un accord de soin signé selon a) la date d'instauration du valproate b) le type de suivi et c) l'âge de la patiente .....	48
Figure 7 : Justifications de l'absence de prescription en 2018 pour les patientes du groupe A, selon l'année d'arrêt .....	50



## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Nombre de femmes en âge de procréer ayant eu une prescription de valproate selon leur secteur d'hospitalisation .....	43
Tableau 2 : Nombre de femmes en âge de procréer ayant eu une prescription de valproate selon le type de suivi.....	44
Tableau 3 : Indication du traitement par valproate.....	45
Tableau 4 : Molécules utilisées et nombre total d'alternatives prescrites dans le traitement des troubles bipolaires avant l'instauration du valproate .....	46
Tableau 5 : Différentes mesures à réaliser avant tout traitement par valproate chez la femme en âge de procréer.....	47
Tableau 6 : Rédaction des avis pharmaceutiques selon l'absence des critères « accord de soin » et/ou « contraception » chez les femmes du groupe B hospitalisées .....	49
Tableau 7 : Motifs d'arrêt de traitement* ou de perte de vue** pour les patientes du groupe A .....	50

## **LISTE DES ANNEXES**

Annexe 1 : Carte d'information donnée aux patientes .....	69
Annexe 2 : Formulaire d'accord de soin Valproate (version 3 – septembre 2018) ....	70
Annexe 3 : Fiche de bon usage "Médicament à risque : valproate et dérivés".....	71





# LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ACRONYMES

<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANSM</b>	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
<b>CATTP</b>	Centre d'Activité Thérapeutique à Temps Partiel
<b>CNAM</b>	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
<b>CPD</b>	Conditions de Prescription et de Délivrance
<b>CRAT</b>	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
<b>CSST</b>	Comité Spécifique Spécialisé Temporaire
<b>DPI</b>	Dossier Patient Informatisé
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>EPSM-LM</b>	Établissement Public de Santé Mentale Lille Métropole
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HCG</b>	Hormone Chorionique Gonadotrope
<b>HDJ</b>	Hôpital De Jour
<b>IGAS</b>	Inspection Générale des Affaires Sociales
<b>NEAD</b>	Neurodevelopmental Effects of Antiepileptics Drugs
<b>NIMH</b>	National Institute of Mental Health
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>QI</b>	Quotient Intellectuel
<b>RCP</b>	Résumé des Caractéristiques du Produit



# 1 INTRODUCTION

Le trouble bipolaire, auparavant appelé « psychose maniaco-dépressive », est une pathologie psychiatrique chronique qui touche environ soixante millions de personnes dans le monde (1). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le trouble bipolaire fait partie des vingt maladies internationales les plus invalidantes (2). En effet, les patients atteints de trouble bipolaire ont une espérance de vie diminuée d'une dizaine d'années par rapport à la population générale (3), qui peut être expliquée par un risque de suicide plus élevé, des comorbidités associées, et des conduites à risque (sexualité, addictions, dépenses etc.). Les conséquences sociales et psychiques de la maladie ne sont pas négligeables, et la prise en charge des patients doit être globale et pluridisciplinaire. L'impact économique est majeur, à la fois par le coût direct des hospitalisations et des traitements, mais aussi par le coût indirect du temps de travail des professionnels, des arrêts de travail ou des conséquences judiciaires (4). Le trouble bipolaire se présente sous différentes formes cliniques mais il est généralement caractérisé par une alternance d'épisodes maniaques avec exaltation de l'humeur et d'épisodes dépressifs, entrecoupés par des intervalles de rémission (1,3). Ces variations extrêmes peuvent être atténuées par des traitements psychotropes, notamment thymorégulateurs et neuroleptiques. Parmi ces molécules, l'acide valproïque et ses dérivés ont démontré leur efficacité depuis des décennies. Ces spécialités sont bien tolérées sur le long terme et ne nécessitent pas de suivi particulier, ce qui permet d'améliorer l'observance médicamenteuse dans cette pathologie où l'alliance thérapeutique est nécessaire. Malheureusement, leur administration lors de la grossesse engendre un risque tératogène significatif, ayant pour conséquences des troubles cognitifs et des troubles du développement importants chez les enfants exposés (5). Au vu de ces risques, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a interdit en 2015 l'utilisation de ces molécules chez les femmes enceintes, ainsi que chez les filles, adolescentes et femmes en âge de procréer si d'autres alternatives sont possibles (5). Le trouble bipolaire étant une pathologie qui touche principalement les jeunes patients, la décision de prescrire ces molécules chez la femme en âge de procréer se base donc sur la balance bénéfique/risque, après explication à la patiente, signature d'un accord de soin et mise en place d'une contraception efficace.

L'objectif primaire de cette étude est de vérifier la bonne application de la réglementation actuelle concernant les dérivés d'acide valproïque chez la femme en âge de procréer dans les troubles bipolaires, en faisant l'hypothèse que tous les critères nécessaires à l'utilisation de ces molécules sont remplis. L'objectif secondaire est d'évaluer l'impact qu'a pu avoir cette réglementation sur les prescriptions antérieures, en supposant une diminution du nombre de prescriptions chez la femme en âge de procréer grâce à l'application de ces nouvelles recommandations.

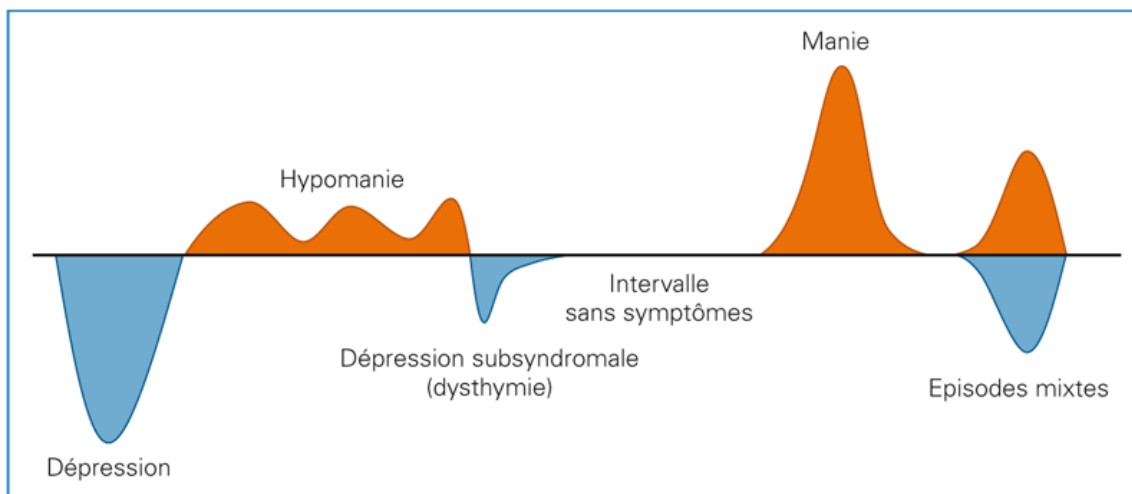


## 2 CONTEXTE

### 2.1 LES TROUBLES BIPOLAIRES

#### 2.1.1 DÉFINITION

Le NIMH (National Institute of Mental Health) définit le trouble bipolaire comme une pathologie mentale qui provoque des changements inhabituels d'humeur, d'énergie, d'activité et de capacité à effectuer les tâches quotidiennes (6). Ces changements sont souvent intenses et extrêmes : ils vont d'un état exalté, avec hyperactivité, irritabilité et/ou des idées parfois incontrôlables et des comportements à risques (épisode maniaque) à un état triste et sans espoir, avec perte de d'énergie et d'appétit, troubles du sommeil, idées noires voire suicidaires (épisode dépressif), en passant parfois par un état normal. Les périodes maniaques présentant des symptômes moins sévères et d'une plus courte durée sont appelées épisodes hypomaniaques (figure 1). Ces symptômes peuvent également s'accompagner de délires ou hallucinations (7).



*Figure 1 : Schéma des différentes formes des troubles de l'humeur (8)*

#### 2.1.2 CLASSIFICATION

Il existe plusieurs catégories de trouble bipolaire selon la présentation clinique (6,9) :

- Trouble bipolaire de type 1 : au moins un épisode maniaque durant une semaine, qui nécessite souvent une hospitalisation, en alternance avec des épisodes dépressifs d'une durée minimale de deux semaines. Des épisodes mixtes sont aussi possibles.

- Trouble bipolaire de type 2 : plusieurs épisodes dépressifs majeurs et au moins un épisode d'hypomanie.
- Trouble cyclothymique (changements d'humeur fréquents mais moins sévères) : alternance de symptômes hypomaniaques et dépressifs avec des périodes normales de deux mois maximum, pendant au moins deux ans. Ces symptômes ne durent pas assez longtemps pour être qualifiés d'épisodes.
- Trouble bipolaire induit par une substance ou un médicament
- Trouble bipolaire ou apparenté dû à une autre affection médicale
- Autre trouble bipolaire ou apparenté spécifié : le tableau clinique oriente vers un trouble bipolaire, mais sans répondre aux critères des classes ci-dessus (insuffisance de durée, sévérité des symptômes...)
- Trouble bipolaire ou apparenté non spécifié : manque d'informations permettant de confirmer le diagnostic (exemple : en urgence)

### 2.1.3 ÉPIDÉMIOLOGIE

L'étiologie des troubles bipolaires est multifactorielle (6,9) : la cause génétique est la plus importante (80 à 90% des patients ont un proche dépressif ou bipolaire), mais il y a également une part traumatique (vulnérabilité, mauvaise qualité de développement psychoaffectif dans l'enfance) et environnementale (stress, drogues, alcool, certains médicaments, manque de sommeil etc.). Les traumatismes et l'environnement sont des éléments souvent déclencheurs chez les personnes prédisposées génétiquement.

En France, la prévalence des formes typiques est estimée entre 1 et 2,5% de la population générale, mais elle est certainement sous-estimée (10). Au niveau mondial, environ 60 millions de personnes seraient atteintes selon l'OMS (1). Le trouble bipolaire est donc une pathologie fréquente, qui touche aussi bien les hommes que les femmes, quels que soient leur classe sociale ou leur lieu de résidence (11). Il s'agit également d'une maladie potentiellement récurrente : la moitié des patients ayant présenté un épisode thymique risque d'en connaître un deuxième dans l'année (12), et les intervalles de rémission entre chaque épisode deviennent de plus en plus courts en l'absence de traitement.

Les premiers symptômes débutent majoritairement entre 15 et 25 ans mais il peut s'écouler une dizaine d'années avant que le diagnostic de trouble bipolaire ne soit posé et que le traitement prescrit soit approprié (3). En effet il est parfois difficile de le différencier des autres troubles psychiques (addictions, dépression, troubles anxieux...), notamment chez les adolescents. Ce retard de diagnostic est un problème de santé publique majeur car cela oriente vers un mauvais pronostic de la maladie, avec des répercussions sociales, familiales et professionnelles sévères (7).

## 2.1.4 COMORBIDITÉS ET IMPACTS SUR LA QUALITÉ DE VIE

### 2.1.4.1 *Morbidité et mortalité*

L'évolution à long terme de la maladie est marquée par une morbidité et une mortalité importantes, prédisposant à une espérance de vie inférieure d'environ dix ans par rapport à la population générale (13). En effet, le trouble bipolaire est une pathologie hautement suicidogène : la moitié des patients fera au moins une tentative de suicide dans sa vie, et environ 15% des patients non traités décéderont par suicide (3). Si toutes les tentatives ne mènent pas toujours au décès du patient, elles ne sont pas sans conséquences : un manque d'oxygène ou une iatrogénie suite à une ingestion médicamenteuse volontaire peuvent provoquer des séquelles importantes au niveau somatique. Dans leur revue de littérature, Roshanaei-Moghddam et Katon (14) rapportent d'ailleurs que ce taux de mortalité significativement plus élevé serait principalement dû aux comorbidités associées (troubles cardiovasculaires, respiratoires, cérébraux et endocriniens) et aux disparités de prise en charge. Les addictions à l'alcool et aux substances illicites, les effets secondaires des médicaments et les accidents survenant lors des phases maniaques sont aussi des facteurs de risque sous-jacents de mortalité précoce (11).

### 2.1.4.2 *Conséquences psycho-sociales*

Le trouble bipolaire a une importante répercussion sur la qualité de vie des patients et celle de leur entourage : risque de divorce multiplié par trois (11) et détresse sévère des proches dans la moitié des cas (4). Les épisodes maniaques sont souvent les plus destructeurs des liens familiaux et amicaux, à cause de la désinhibition du comportement et de la parole, des dépenses inconsidérées, voire des agressions physiques et/ou verbales. Ces actes peuvent aboutir à des poursuites judiciaires.

Au niveau professionnel, les patients sont rarement épanouis. Les niveaux d'emplois sont généralement bas avec des revenus faibles (15). L'anxiété associée limite les interactions sociales et la prise de responsabilité ; les arrêts maladies sont nombreux. Les relations avec les employeurs sont souvent tendues et l'insertion professionnelle difficile. Ces crises sont aggravées par un environnement social défavorable, des conduites addictives associées et/ou une mauvaise observance du traitement.

Ces facteurs augmentent le taux d'incapacité physique et psychique, ce qui fait du trouble bipolaire une des vingt premières causes de handicap au niveau mondial (2). Une méta-analyse le classe même au 21<sup>ème</sup> rang des étiologies (toutes confondues) responsables du plus grand nombre d'années vécues avec de l'incapacité (AVI), devant même les maladies cardiovasculaires (16). Les oscillations extrêmes de l'humeur entraînent une vulnérabilité chronique du patient, requièrent souvent une hospitalisation pour la stabiliser et nécessitent une prise en charge à vie.

## 2.1.5 PRISE EN CHARGE

### 2.1.5.1 *Stratégie thérapeutique globale*

La prise en charge du trouble bipolaire doit être globale : elle concerne à la fois le traitement, le suivi du patient et l'aide à l'insertion sociale. Afin de favoriser l'alliance thérapeutique, une prise en charge ambulatoire (Centre Médico-Psychologique, Centre d'Activité Thérapeutique à Temps Partiel (CATTP) ou Hôpital De Jour (HDJ)) est à privilégier (17). Ces structures proposent différentes activités aux patients dans le but d'améliorer les relations sociales et d'avoir une prise en charge continue. En cas de rechute une hospitalisation est souvent nécessaire, parfois même sans le consentement du patient. La collaboration entre les différents professionnels (médecin traitant, psychiatre, pharmacien, infirmier, psychologue, assistant social, éducateur...) est importante pour assurer une bonne prise en charge du patient.

### 2.1.5.2 *Traitement médicamenteux*

Le trouble bipolaire étant une pathologie chronique, son traitement médicamenteux se prend au long cours et repose principalement sur le traitement curatif des crises et sur le traitement préventif des rechutes. En règle générale, une monothérapie est à privilégier pour faciliter l'observance et éviter les interactions. Les molécules recommandées en première intention sont des thymorégulateurs : le carbonate de lithium, ou les dérivés d'acide valproïque (divalproate de sodium et valpromide) en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. Les antipsychotiques atypiques tels que l'aripiprazole, l'olanzapine ou la rispéridone peuvent aussi être utilisés dans le traitement des épisodes maniaques ainsi que la carbamazépine en deuxième intention. La lamotrigine ou la quétiapine sont, quant à elles, plutôt utilisées en cas d'épisode dépressif majeur (17,18).

En cas d'échec, il est possible de réaliser le dosage plasmatique de la molécule afin d'écartier la mauvaise observance du patient ou un sous dosage et d'augmenter les posologies le cas échéant, sachant qu'il faut parfois attendre plusieurs semaines avant d'obtenir une efficacité (7). Si le patient ne répond toujours pas au traitement ou y est intolérant, il est recommandé de changer de traitement ou de prescrire une association. D'autres molécules peuvent être utilisées hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : l'oxcarbazépine, les autres antipsychotiques atypiques tels que l'amisulpride ou la clozapine, et les neuroleptiques conventionnels. L'utilisation des antidépresseurs dans les phases dépressives est controversée en raison du risque de virage maniaque et risque suicidaire élevés. Ils ne doivent donc pas être utilisés dans les troubles cyclothymiques et les états mixtes. S'il est nécessaire d'ajouter un antidépresseur, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont à préférer aux autres classes mais jamais en monothérapie (19).



Le choix des molécules doit prendre en compte leur efficacité antérieure le cas échéant, leurs effets secondaires, leurs contre-indications mais aussi la sévérité des troubles, les comorbidités du patient (notamment insuffisance rénale, insuffisance hépatique, diabète), son âge, son souhait ou encore le désir de grossesse (17). La thérapie la plus efficace en traitement curatif des crises doit être poursuivie en traitement préventif et réévaluée lors des rechutes (18). Le traitement peut être arrêté si l'humeur est parfaitement stabilisée depuis au moins deux ans et sous surveillance médicale stricte (7).

#### *Cas particulier de la femme en âge de procréer (5) :*

En raison du risque accru de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero, les médicaments dérivés du valproate de sodium (sel de l'acide valproïque) sont désormais contre-indiqués chez les filles, adolescentes et femmes en âge de procréer sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Dans ce cas, toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse doivent être respectées car l'utilisation du valproate est interdite chez les femmes enceintes. Le lithium et la carbamazépine, quant à eux, peuvent être prescrits chez les femmes en âge de procréer mais sont toutefois déconseillés pendant la grossesse. Les alternatives existantes sont donc les antipsychotiques atypiques (olanzapine, rispéridone, aripiprazole, quétiapine) en première intention, puis les neuroleptiques conventionnels (certains hors AMM) et l'oxcarbazépine (hors AMM, toutefois déconseillée au vu de son interaction avec les contraceptifs oraux).

#### *2.1.5.3 Traitements adjuvants*

D'autres traitements sont souvent prescrits en parallèle pour la prise en charge des troubles associés à la maladie ou des effets secondaires des molécules citées précédemment (20) :

- L'anxiété → benzodiazépines (lorazepam, oxazepam etc.)
- L'insomnie → hypnotiques (zopiclone, zolpidem, lormetazepam etc.)
- Les conduites addictives → médicaments de la dépendance à l'alcool (diazepam, acamprosate, naltrexone etc.), traitement de substitution aux opiacées (méthadone, buprénorphine, naltrexone), substitution nicotinique (patch de nicotine)
- Les effets secondaires des traitements → anticholinergiques contre les dyskynésies (trihexyphénidyle, tropatépine), correcteurs de la sialorrhée (AEQUASYAL®, ARTISIAL®, anétholtrihione), correcteurs du transit (macrogol), traitement contraceptif en cas d'effet tératogène (estroprogestatif)

#### 2.1.5.4 Thérapies non médicamenteuses

Le traitement médicamenteux est nécessaire et ne peut pas être substitué par des thérapies non médicamenteuses. Cependant, ces différentes méthodes sont tout à fait complémentaires dans la prise en charge globale du patient bipolaire (7,17) :

##### Règles hygiéno-diététiques :

Des conseils diététiques sur l'alimentation, l'exercice physique ou le rythme de sommeil peuvent améliorer le bien-être des patients et éviter l'abus de médicaments. Un suivi addictologique peut également être mis en place afin d'informer sur les risques liés à la consommation de substances psychoactives (alcool, tabac, drogues), d'accompagner l'arrêt et de prévenir le stress qui en découle.

##### Psychothérapies :

L'objectif des psychothérapies est d'apporter un soutien au patient et à son entourage, de l'aider à accepter sa maladie et de lutter contre le découragement et le sentiment d'échec. Il existe plusieurs types de psychothérapies :

- La thérapie cognitivo-comportementale : elle permet d'identifier les difficultés concrètes du patient liées aux épisodes dépressifs ou maniaques, afin d'aider le patient à lutter contre les pensées négatives, à retrouver l'estime de soi et à mieux appréhender une situation problématique.
- La psychanalyse : elle consiste en un travail sur le passé afin de faire ressortir l'inconscient et retrouver l'origine d'une culpabilité ou d'une fragilité pour mieux appréhender ses faiblesses dans le futur.
- La thérapie axée sur la famille : elle aide l'entourage du patient à comprendre et mieux gérer sa maladie, et à réduire les conflits.
- Les associations de patients et pairs aidants : ils permettent de soutenir, informer et accompagner le patient ; le partage d'expérience et l'effet de groupe amènent une entraide et améliorent l'insertion sociale.

##### Psychoéducation :

La psychoéducation, ou éducation thérapeutique, repose sur des programmes d'information structurée et adaptée au patient et à ses proches. Elle améliore la prise en charge du patient, notamment en lui apprenant à reconnaître les symptômes de la maladie bipolaire, à identifier les bénéfices des traitements ou les éventuels signes de surdosage et à gérer les facteurs de stress. Les professionnels peuvent intervenir afin de répondre aux questions des patients et de les encourager à la régularité

(observance médicamenteuse et rythme de vie). L'effet de groupe permet aux patients de s'identifier aux autres et de renouer des liens sociaux. Les objectifs de l'éducation thérapeutique sont de consolider l'alliance thérapeutique et réduire les risques associés à la pathologie, de manière à améliorer la qualité de vie des patients en prévenant les rechutes et les hospitalisations.

### Électroconvulsivothérapie :

L'électroconvulsivothérapie, ou sismothérapie, consiste en l'administration de décharges électriques au niveau du cerveau, sous anesthésie générale, dans l'intention de provoquer une crise convulsive. Cette technique est utilisée uniquement en cas d'échec des thérapeutiques dans les épisodes sévères afin d'obtenir une amélioration rapide et à court terme. Elle est efficace et n'occasionne aucune douleur, mais peut néanmoins provoquer des effets indésirables tels qu'un déficit mnésique ou une paralysie musculaire. Il est donc conseillé d'interrompre les traitements afin de ne pas aggraver ces effets.

## 2.2 TÉRATOGENICITÉ DU VALPROATE

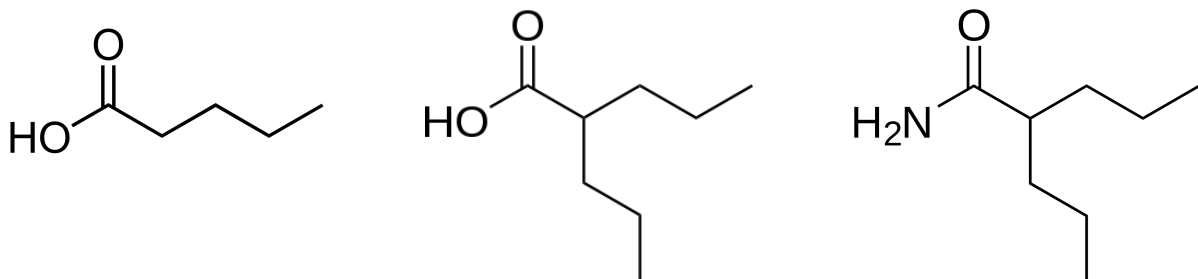
### 2.2.1 DÉFINITION

Du grec *teratos* et *genos*, signifiant respectivement « monstre » et « origine », une substance est dite tératogène lorsqu'elle est susceptible de provoquer des malformations chez les enfants dont la mère a été exposée pendant la grossesse. Cet effet est souvent dose-dépendant : plus la dose administrée est importante, plus les atteintes seront sévères. Dans la population générale, 2% des enfants naissent avec une malformation congénitale majeure, mais cette fréquence augmente lorsqu'il y a eu une exposition à une substance tératogène. La période où les risques de malformations sont les plus importants se situe au cours des deux premiers mois de grossesse, lors de l'organogenèse (période embryonnaire). D'autre part, l'exposition en fin de grossesse peut imprégner le fœtus qui éliminera difficilement la molécule, pouvant entraîner un syndrome de sevrage à la naissance (21). Le choix du traitement doit donc être judicieusement effectué en collaboration pluridisciplinaire. Ainsi, le valproate est l'un des médicaments les plus tératogènes : il expose à un risque élevé de malformations congénitales (10 % des cas) et de troubles du développement moteur, intellectuel et comportemental (jusqu'à 30 à 40 % des cas) (22).

## 2.2.2 HISTORIQUE

### 2.2.2.1 De la découverte à la mise sur le marché

L'acide valproïque, ou acide 2-propylpentanoïque a été synthétisé en 1882 par un chimiste américain, Beverly S. Burton, afin de créer un analogue de synthèse à l'acide valérique présent naturellement dans la valériane (23). Ce produit étant liquide, il a longtemps été utilisé comme solvant lipophile dans l'industrie pharmaceutique. C'est d'ailleurs des décennies plus tard, en 1962, que Meunier et Eymard, chercheurs français à Grenoble, ont découvert de façon fortuite les propriétés anticonvulsivantes de l'acide valproïque (24) : utilisé comme solvant afin de dissoudre d'autres molécules sélectionnées pour leur activité antiépileptique, ils ont pu mettre en évidence une réduction du nombre de crises d'épilepsie induites par le pentylènetétrazole (PTZ) même lorsque l'acide valproïque était utilisé seul, sous la forme de son sel, le valproate de sodium. Ils ont alors continué les recherches lors d'études précliniques sous la direction de George Carraz, investigateur des laboratoires Berthier. En 1964, les premiers résultats d'une étude clinique montraient l'efficacité de l'acide valproïque dans l'épilepsie (25). La molécule obtint par la suite son AMM dans le traitement de l'épilepsie en France en 1967 pour le laboratoire Sanofi (anciennement Labaz) sous le nom de DEPAKINE®. Elle fut ensuite commercialisée dans une centaine d'autres pays et devint un antiépileptique majeur (26).



**Acide valérique**

**Acide valproïque**

**Valpromide**

*Figure 2 : Formules topologiques des molécules*

Dans le même temps, Carraz synthétisa, en collaboration avec Sergio Borselli, stagiaire du psychiatre Pierre Lambert à l'hôpital psychiatrique de Bassens (Rhône-Alpes), un autre dérivé : le valpromide (27). Ce dernier ayant une fonction amine (figure 2), il traversait mieux la barrière hémato-encéphalique et montra une meilleure efficacité que le valproate dans la prévention des crises induites par la strychnine (28). Lambert poursuivit ces études chez les patients épileptiques hospitalisés en santé mentale : en 1966 il mit alors en évidence un effet sédatif et stabilisateur de l'humeur

du valpromide, plus important par rapport aux autres antiépileptiques (29,30) ; il s'agissait des premiers résultats sur l'effet anti-maniaque des dérivés d'acide valproïque. Après les conclusions de Lambert sur son efficacité dans le traitement des troubles bipolaires (31,32), le DEPAMIDE® obtint son AMM en 1977. Les allemands Enrich et Von Zerssen ont ensuite repris les études de Lambert et ont confirmé l'efficacité du valpromide dans les phases maniaques lors d'une étude randomisée versus placebo en double aveugle (33). Ils estimaient cependant que cette molécule ne devait être utilisée que chez les patients ne répondant pas au lithium, et sous une surveillance hépatique régulière.

En parallèle, aux États-Unis, un nouveau dérivé constitué d'une combinaison équimolaire d'acide valproïque et valproate de sodium (appelé divalproate de sodium) était testé versus le valproate seul : les biodisponibilités des deux spécialités étaient les mêmes, toutefois le divalproate diminuait les troubles digestifs grâce à son enrobage gastrorésistant (34). Cette formule avait également l'avantage de libérer le principe actif plus lentement, permettant de l'administrer en seulement deux prises par jour (35). Par la suite, la plupart des études contrôlées ont été réalisées avec le divalproate. Son efficacité en monothérapie dans l'accès maniaque chez les patients ne répondant pas au lithium fut confirmée (36). Elle était même supérieure au lithium sur les symptômes de dépression subsyndromale, ainsi que dans la prévention des récurrences où le valproate montra une meilleure stabilité (37). Cependant, malgré l'obtention de son AMM en 1985, le DEPAKOTE n'a été commercialisé en France qu'en 2001 (38) dans le « traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium ». Le traitement peut être poursuivi s'il a été efficace lors de l'épisode aigu.

Aujourd'hui, plus de cinq mille publications sont disponibles dans la littérature sur le valproate et ses dérivés (26) : il s'agit souvent d'études pour améliorer la galénique (meilleure tolérance et diminution du nombre de prises), ou d'études d'efficacité dans d'autres indications, telles que la migraine, certains cancers, la maladie d'Alzheimer ou même le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) (39).

#### *2.2.2.2 Études sur la tératogénicité*

##### Premiers cas de malformations rapportés :

Peu après la mise sur le marché de l'acide valproïque, Meadow décrit les premiers cas de malformations physiques (notamment bec de lièvre et fente palatine) chez les nourrissons exposés aux antiépileptiques lors de la grossesse. Il estima que le risque de développer ces malformations était deux à trois fois supérieur à celui de la population générale (40). En 1979, Dickinson s'intéressa principalement au valproate : il démontra que le valproate traversait la barrière placentaire car les concentrations

retrouvées chez le nouveau-né étaient bien plus élevées que celles retrouvées chez la mère (41). Il recommanda alors de la prudence quant à l'utilisation de cette molécule lors du premier trimestre de grossesse. Malgré la mise en évidence du caractère tératogène du valproate chez les animaux, celui-ci était toujours utilisé chez la femme enceinte, même s'il était plutôt recommandé en monothérapie (42).

Pourtant, les premiers cas de tératogénicité ont été décrits dès le début des années quatre-vingt (43,44) : Elisabeth Robert, généticienne, identifiait notamment une proportion anormale de spina bifida (anomalie de la colonne vertébrale due à un défaut de fermeture du tube neural) chez les enfants nés de mères épileptiques sous valproate. Elle confirma deux ans plus tard la relation cause-effet entre l'exposition des enfants au valproate et la naissance avec une spina bifida (40). Bien que ses résultats aient été remis en question dans d'autres études, Lindhout vint appuyer les conclusions de Robert en mettant en évidence un taux significativement plus élevé de spina bifida chez les enfants exposés au valproate seul que chez ceux exposés à d'autres anticonvulsivants lors du premier trimestre de grossesse (42). Il en conclut que le traitement devrait être évité chez les femmes enceintes, ou à défaut, qu'un bilan prénatal (analyse du liquide amniotique et échographie) devrait être réalisé.

DiLiberti fut le premier en 1984 à décrire l'embryofoetopathie au valproate (ou syndrome foetal au valproate) (48). Il s'aperçut que les enfants exposés au valproate pendant la grossesse présentaient souvent le même tableau de malformations physiques : faible poids de naissance, spina bifida, malformations cranio-faciales, génitales et cardiaques congénitales. Ses résultats furent confirmés et un phénotype caractéristique du syndrome fut établi (49–51). Une plus grande étude de cohorte ajouta qu'il existait une relation dose-effet entre l'exposition au valproate et le risque de malformations congénitales, et que ce risque était plus élevé lorsqu'il était associé à la carbamazépine (52).

### Troubles cognitifs et retard de développement

Ardinger mit en avant que les malformations physiques n'étaient pas les seules manifestations de l'exposition au valproate (50) : il existait également des troubles neurologiques et/ou un retard de développement, plus fréquents si la mère était sous polythérapie anticonvulsivante (90% des cas contre 71% pour une monothérapie au valproate). Adab précisa que les besoins d'accompagnement éducatif étaient significativement plus élevés pour les enfants exposés au valproate (odd ratio : 3,4), que ceux exposés à la carbamazépine (odd ratio : 0,26) (53). Dans une deuxième étude, il mit en évidence une corrélation entre la diminution du quotient intellectuel et l'augmentation des caractéristiques dysmorphiques (54) et justifia ainsi le lien entre l'exposition au valproate et le risque de troubles cognitifs et/ou de retard de développement.

## Autisme :

Le modèle animal a été étudié de nombreuses années pour décrire la tératogénicité du valproate (55) mais c'est seulement dans les années quatre-vingt-dix que les troubles du comportement observés chez les rats ont montré des similitudes avec ceux observés chez les patients autistes (diminution des interactions sociales, anxiété, trouble de sensibilité à la douleur, activité répétitive...) (56). Chez l'homme, la première relation entre l'exposition au valproate et les troubles du spectre autistique a été décrite en 1994 (57), et fut ensuite identifiée dans plusieurs études (58,59). Ces troubles étaient d'ailleurs retrouvés chez les patients qui présentaient déjà le phénotype physique imputé au valproate, suggérant un autre effet du syndrome fœtal au valproate (60). Seulement, le faible nombre de cas rapportés ne permit pas de conclure à une relation cause-effet.

## Développement d'études prospectives :

Les études rétrospectives précédentes signalaient les effets délétères du valproate sur le développement cognitif et comportemental des enfants exposés ; seulement, ces effets secondaires étaient observés plus tardivement que les malformations physiques et les enfants étaient rarement suivis après l'accouchement. De plus, il existait plusieurs biais à ces résultats, tels que la consommation de tabac, d'alcool ou de drogues pendant la grossesse, du nombre de crises d'épilepsie ou des autres médicaments que pouvaient prendre les patientes. L'imputabilité du traitement antiépileptique était donc difficile à établir. Ces publications ont justifié le lancement d'études prospectives dans les années 2000, afin d'évaluer la responsabilité du valproate dans ces troubles neurologiques.

L'étude NEAD (Neurodevelopmental Effects of Antiepileptics Drugs) a donc été lancée afin de comparer les avantages et les risques de l'utilisation de certains anticonvulsivants (valproate, lamotrigine, carbamazépine et phénytoïne) chez la femme en âge de procréer. Cette étude multicentrique a suivi les enfants exposés sur plusieurs années, avec des résultats intermédiaires. Ainsi en 2006, ils ont confirmé que le valproate était le plus tératogène des quatre anticonvulsivants avec 20,3% d'effets indésirables graves sur le fœtus et un effet dose dépendant (61). Sept ans plus tard, ils ont pu démontrer que le quotient intellectuel, les capacités de mémorisation et de communication verbale étaient significativement plus faibles pour les expositions au valproate que pour les autres. Le risque de troubles de l'attention et d'hyperactivité était plus élevé. L'atteinte cognitive entraînait des difficultés d'apprentissage et rendait l'insertion sociale de ces enfants difficile.

Dans le même temps, deux autres équipes publièrent les résultats de leurs propres études prospectives : bien que réalisées indépendamment, elles montraient toutes

deux un risque significativement élevé de développer des troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés au valproate (62,63). La seconde étude a été réalisée sur une cohorte de plus de 650 000 enfants, ce qui a permis d'objectiver les résultats : le risque de développer un trouble autistique était notamment trois fois plus élevé que dans la population générale (63). Toutefois, ces études conseillaient de ne pas arrêter le traitement par valproate car la balance bénéfico-risque entre le risque de tératogénicité du traitement et l'absence de traitement doit être prise en compte. Elles suggéraient en revanche d'informer les patientes sur les risques encourus lors de la prise de valproate pendant la grossesse.

### *2.2.2.3 Évolution des recommandations*

En 1994, la revue *Epilepsia* conseillait aux médecins de prescrire une monothérapie dans la mesure du possible, avec la dose efficace la plus faible possible et une supplémentation en folates, afin de limiter les risques de survenue d'effet tératogène. Elle proposait également une surveillance échographique et un dosage de l'alphafoetoprotéine du liquide amniotique afin de discuter d'une interruption thérapeutique de grossesse si nécessaire (64). Cependant, aucune autre instruction n'a été donnée par les autorités pendant des années.

C'est la Suède qui alerta l'European Medicine Agency (EMA) en 2003 sur la nécessité de revoir les résumés des caractéristiques du produit (RCP) afin de prévenir du risque de l'utilisation du valproate de sodium chez la femme enceinte. L'EMA proposa alors d'harmoniser les RCP des états membres et d'informer sur les malformations physiques, d'ailleurs plus importants avec le valproate qu'avec les autres antiépileptiques. Cela justifia la nécessité de ne prescrire cette molécule chez les femmes en âge de procréer qu'après épuisement des alternatives thérapeutiques. Cependant, le valproate ne fut déconseillé en cas de grossesse en France qu'en 2006, au vu des délais importants de traduction des RCP (38). Les modifications décrivaient également la diminution des capacités verbales, le retard mental ainsi que des cas isolés d'autisme. Il fallut attendre 2010 pour que les laboratoires intègrent les risques de malformation, d'autisme et les troubles du développement dans la notice.

#### Le scandale DEPAKINE® :

C'est Marine Martin, une patiente épileptique dont les enfants ont eux-mêmes été victimes du syndrome fœtal au valproate, qui reprocha le manque d'information aux patients et aux professionnels de santé. Elle fonda alors en 2011 l'association APESAC (Association des Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant) afin d'alerter et d'informer les femmes sous valproate et dérivés des risques de sa prise pendant la grossesse (65). En 2014, elle saisit l'EMA pour



demander une réévaluation du bénéfice/risque de ces traitements et une mise à jour des notices. L'EMA rédigea alors un rapport sur le risque tératogène et conclut qu'il ne devrait pas être utilisé chez la fille, femme en âge de procréer et femme enceinte, à moins que les molécules alternatives soient inefficaces ou mal tolérées (66). En parallèle, Marine Martin réunit 250 dossiers de plaintes et demanda au ministère de la santé de lancer une enquête via l'Inspection Générale des Affaires Sociales (IGAS) : la presse s'empara de l'affaire et le scandale éclata. En réaction à la polémique, l'ANSM dressa alors en mai 2015 un plan d'action reprenant les mesures prescrites par l'Europe et établit des nouvelles conditions de prescription et de délivrance (CPD) des spécialités à base de valproate et dérivés (67). L'AMM, le RCP et les notices ont été modifiées en conséquence. Différents supports d'informations ont relayé les nouvelles recommandations : les médias, le site du Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT), le site de l'ANSM avec les lettres destinées aux professionnels de santé et aux patientes, ou encore des fiches mémos établies en association avec la Haute Autorité de Santé (HAS) (68). Cette campagne avait pour objectif de limiter le nombre de grossesses sous valproate et minimiser le risque tératogène.

## 2.2.3 LE VALPROATE CHEZ LA FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER : NOUVELLES EXIGENCES DE 2015

### 2.2.3.1 *Utilisation en dernier recours*

Les alternatives au traitement par valproate chez la femme en âge de procréer sont les autres molécules indiquées dans le traitement des troubles bipolaires : le lithium, les antipsychotiques atypiques (olanzapine, rispéridone, aripiprazole, quétiapine), les anticonvulsivants (lamotrigine, carbamazépine, oxcarbamazépine) voire les spécialités hors AMM (5,18). Le valproate ne doit être utilisé qu'en cas de contre-indication, inefficacité ou intolérance à ces molécules.

### 2.2.3.2 *Prescription et accord de soin annuels*

La prescription initiale est désormais réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie (selon l'indication). Le renouvellement de la prescription peut être effectué par tout médecin dans la limite d'un an, au terme duquel une réévaluation par le spécialiste est requise. Lors de l'instauration ou de la réévaluation médicale, le médecin spécialiste doit informer la patiente du risque de malformations congénitales, de troubles du développement et du comportement chez l'enfant à naître. Une brochure d'information (69) et une carte (annexe 1) sont remises à la patiente pour

rappel. Si le valproate est la seule option, un formulaire d'accord de soins doit être complété et signé (annexe 2). Ce formulaire est composé de deux parties : la première est réservée au psychiatre (dans le cas des troubles bipolaires) et la seconde pour la patiente ou son représentant légal. Il s'agit d'items à cocher pour confirmer que les informations relatives aux risques du traitement ont bien été transmises et comprises. On y retrouve :

- La confirmation de la nécessité de ce traitement par le psychiatre au vu de la non réponse ou non tolérance de la patiente aux autres traitements
- Les informations sur les risques encourus en cas de grossesse et donc la nécessité d'une contraception efficace et de contrôles par tests de grossesse plasmatiques
- La nécessité d'une réévaluation annuelle du traitement par le spécialiste
- La confirmation de la remise et réception d'un exemplaire de la brochure patiente et d'une carte patiente
- La nécessité pour la patiente de consulter son spécialiste en cas de grossesse ou de désir de grossesse

Pour être valide, ce formulaire doit être signé à l'initiation du traitement, puis au moins une fois par an. Un exemplaire est conservé dans le dossier patient, un autre est donné à la patiente et une copie est envoyée au médecin traitant. Sa présentation est nécessaire pour toute délivrance du traitement en pharmacie.

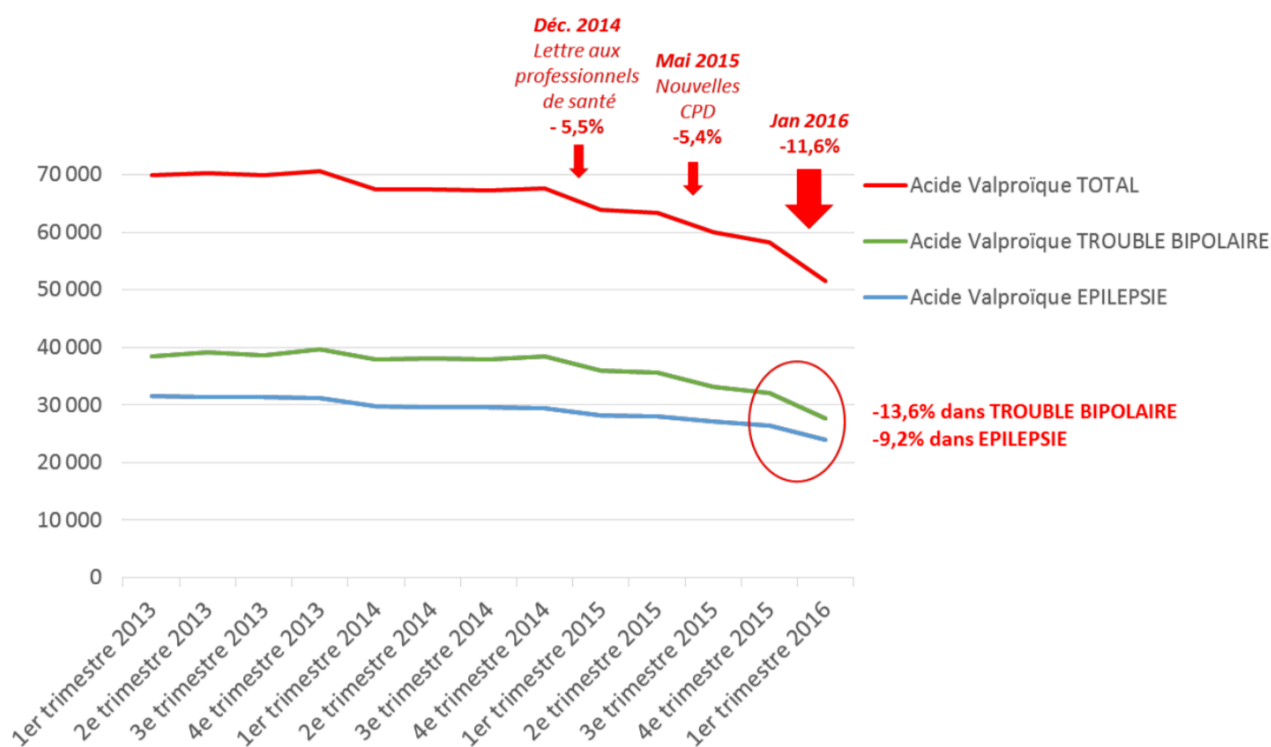
### *2.2.3.3 Tests de grossesse et contraception*

L'hormone chorionique gonadotrope (HCG) est une hormone produite par le placenta lors de la grossesse. Le dosage plasmatique de sa chaîne bêta est utilisé en tant que marqueur positif de grossesse. Chez la femme en âge de procréer, un dosage des bêta-HCG doit être réalisé avant la mise en route du traitement par valproate : les résultats doivent être négatifs avec une sensibilité minimale de 25 mUI/mL. Pendant le traitement, des tests de grossesse plasmatiques ou urinaires sont à réaliser à intervalles réguliers (recommandés tous les mois). En parallèle, la patiente doit utiliser une méthode de contraception efficace tout le temps du traitement, sans interruption, et jusqu'à un mois après l'arrêt. Les méthodes efficaces recommandées sont celles dont l'efficacité ne dépend pas de l'utilisateur, tel qu'un dispositif intra-utérin ou un implant contraceptif. En cas d'absence ou de refus de ces méthodes de contraception, l'utilisation d'au moins deux méthodes complémentaires, dont au moins une barrière, est possible (par exemple, une pilule hormonale et un préservatif). Cette contraception est obligatoire, même en l'absence de règles avec test de grossesse négatif ou chez les femmes qui ne sont pas sexuellement actives (sauf en cas de raison incontestable justifiant l'absence totale de risque : ex : hystérectomie, castration...) (22,69)

## 2.2.4 PHARMACOVIGILANCE - ÉVOLUTION DE LA RÉGLEMENTATION DEPUIS 2015

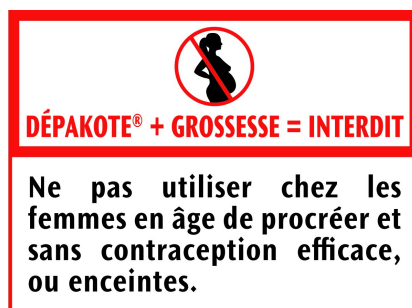
Bien que la nouvelle réglementation soit applicable depuis mai 2015, une étude de l'ANSM en association avec la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) révéla que le niveau d'exposition à l'acide valproïque parmi les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer restait élevé en France (70). Ainsi, malgré une diminution de la fréquence d'exposition chez les femmes enceintes (-42%) et les femmes en âge de procréer (-32%) depuis 2007, ces dernières étaient encore plus de 50 000 sous traitement par valproate et dérivés au premier trimestre 2016 (figure 3).

L'ANSM missionna alors le laboratoire Sanofi-Aventis de mener l'enquête auprès des pharmacies d'officine afin de s'assurer du respect des nouvelles CPD (71). Les résultats montrèrent que 47% des délivrances avaient eu lieu en présence d'un formulaire d'accord de soin et d'une ordonnance d'un spécialiste en 2017, contre 31% en 2016. Une amélioration était donc constatée, plus marquée dans l'épilepsie que dans les troubles bipolaires, cependant elle n'était pas encore suffisante.



*Figure 3 : Évolution du nombre de femmes en âge de procréer avec au moins une délivrance d'acide valproïque ou dérivés (70)*

Au vu de ces résultats, l'ANSM a décidé en juillet 2017 de renforcer les mesures de réduction du risque en contre-indiquant la molécule chez la femme enceinte dans la prise en charge des troubles bipolaires (72). Les laboratoires ont dû mettre en place un nouveau pictogramme sur les boîtes des spécialités concernées, avec la mention « NOM DE SPECIALITE + GROSSESSE = INTERDIT. Ne pas utiliser chez les femmes en âge de procréer et sans contraception efficace, ou enceintes » (figure 4).



*Figure 4 : Exemple de pictogramme apposé sur la spécialité DEPAKOTE®*

En parallèle, l'ANSM a saisi l'EMA pour étendre cette contre-indication ainsi que les mesures de réduction des risques déjà mises en place par l'ANSM à l'ensemble des pays de l'Union Européenne. Cette décision fut validée par la Commission Européenne en juin 2018 et les mesures ont été élargies aux spécialités à base de valproate indiquées dans l'épilepsie (73). Le pictogramme est également apposé sur les blisters, sachets et flacons des spécialités à base de valproate. Un « *Quick Response* (QR) code » sur les boîtes renvoie à un site Internet qui délivre des informations dédiées aux risques liés à l'exposition au valproate au cours de la grossesse. Les documents d'information destinés aux patientes et aux professionnels de santé ainsi que le formulaire d'accord de soin et les autorisations de mises sur le marché sont actualisés. La carte patiente (annexe 1), auparavant remise par le médecin ou le pharmacien, est directement intégrée aux boîtes (74). Ces nouvelles mesures s'inscrivent dans la continuité des actions menées par l'ANSM pour renforcer la prévention et la réduction des risques associés à l'utilisation de valproate au cours de la grossesse.

## 3 PATIENTS ET MÉTHODE

### 3.1 RECUEIL DE DONNÉES

Cette étude a été réalisée de manière monocentrique et rétrospective, dans l'Établissement Public de Santé Mentale Lille Métropole (EPSM-LM) à Armentières. Une extraction de patients a été préalablement réalisée par le Département d'Information à la Recherche Médicale, à partir du logiciel d'aide à la prescription CARIATIDES®. Les données nécessaires à l'étude ont ensuite été recueillies dans les dossiers patients informatisés et analysées dans un tableur EXCEL®. Conformément à la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, modifiée par la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 (75), une déclaration a été effectuée à la Commission Nationale de l'Information et des Libertés sous le numéro 2213078 v0.

### 3.2 CRITÈRES D'ÉTUDE

#### 3.2.1 CRITÈRES D'INCLUSION

Les patients inclus dans cette étude étaient uniquement les femmes en âge de procréer des secteurs adultes de l'EPSM-LM, et pour lesquelles une prescription des spécialités à base de valproate a été réalisée durant l'année 2014 et/ou 2018 dans le cadre d'un trouble bipolaire.

#### 3.2.2 CRITÈRES DE NON INCLUSION

N'ont pas été inclus dans l'étude les patients :

- Traités par valproate dans le cadre d'une épilepsie
- De moins de 18 ans, les spécialités à base de valproate n'étant pas indiquées chez les mineurs dans les troubles bipolaires en raison du risque de syndrome des ovaires polykystiques
- De sexe masculin
- De sexe féminin qui n'étaient plus en âge de procréer :
  - o Soit par mention de ménopause
  - o Soit par mention de stérilité définitive (hystérectomie...)
  - o Soit en fonction de l'âge : selon le bilan démographique de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) (76), le taux de fécondité des femmes de 50 ans est de 0.2‰ femmes en France en 2018. Par extrapolation, on peut supposer qu'à partir de 55 ans la probabilité d'être enceinte est trop faible pour être considérée en âge de procréer.

### 3.2.3 CRITÈRES D'EXCLUSION

Parmi les patientes répondant aux critères d'inclusion, certaines ont été exclues lors de la recherche des indicateurs lorsque :

- Elles étaient résidentes en Maison d'Accueil Spécialisée
- Il n'y a eu aucune administration du médicament
- Elles étaient suivies par un psychiatre libéral en parallèle ; les données n'étaient pas accessibles et cela aurait biaisé les résultats
- Le valproate a été arrêté avant le changement de réglementation, c'est-à-dire avant mai 2015 (pour les patientes suivies uniquement en 2014)

## 3.3 DONNÉES COLLECTÉES

### 3.3.1 POUR TOUTES LES PATIENTES

#### *3.3.1.1 Données physiologiques*

La date de naissance était relevée, car elle permettait de calculer l'âge des patientes selon l'année de suivi (2014 ou 2018). Cet indicateur était aussi utilisé pour déterminer l'inclusion ou la non inclusion dans l'étude. Une recherche était effectuée par mots clés dans le Dossier Patient Informatisé (DPI) afin de déterminer leur statut hormonal et d'exclure les patientes ménopausées. En l'absence de renseignement, les patientes de moins de 55 ans étaient donc considérées en âge de procréer.

#### *3.3.1.2 Modalités de suivi*

Le suivi des patientes pouvait se faire dans le cadre d'une hospitalisation ou en ambulatoire. Lorsque différents types de suivis étaient retrouvés la même année pour une même patiente, c'est l'hospitalisation qui était comptée comme prioritaire. Les données suivantes ont donc été récoltées à la date de la première prescription lors de l'hospitalisation le cas échéant ou de la première prescription ambulatoire sinon. La psychiatrie étant une spécialité sectorielle (secteur de suivi imposé en fonction du lieu d'habitation), les secteurs dont dépendaient les patientes ont été identifiés, quel que soit le type de suivi.

### 3.3.1.3 Indications

L'indication du traitement par valproate et dérivés était retrouvée soit dans les courriers de sortie d'hospitalisation, d'adressage par le médecin traitant, de consultations, soit dans le codage du diagnostic ou lors du bilan d'entrée de la patiente. Les indications ainsi identifiées ont été classées par catégories selon le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, version V (77). Le nom de spécialité des dérivés de valproate indiqués dans les troubles bipolaires était également relevé.

## 3.3.2 POUR LES PATIENTES SUIVIES EN 2018

L'échantillon constitué par les patientes répondant aux critères d'étude et étant encore suivies en 2018 a été nommé groupe « B ». Cet échantillon a pu se diviser en deux parties selon la date d'instauration du valproate : le sous-groupe « B1 » lorsqu'elle a eu lieu avant mai 2015 (date de la mise en place de la nouvelle réglementation) et le sous-groupe « B2 » lorsqu'elle a eu lieu après. Pour cet échantillon ont été recherchés tous les critères auxquels doivent répondre les patientes en âge de procréer pour bénéficier d'un traitement par valproate et dérivés.

### 3.3.2.1 Recherche des alternatives

Toutes les molécules indiquées dans le traitement de fond des troubles bipolaires et utilisées avant l'instauration du valproate ont été relevées lorsque les informations étaient disponibles. Par ailleurs, il était précisé si le valproate était utilisé en monothérapie en 2018 ou associé à ces mêmes traitements.

### 3.3.2.2 Prévention du risque de grossesse

Des preuves concernant la réalisation d'un dosage des bêta-HCG ont été recherchées dans les transmissions du DPI, dans les prescriptions biologiques réalisées en intra-hospitalier ou dans les courriers de liaison. Pour être pris en compte dans l'étude, le dosage devait être réalisé avant l'instauration du traitement si celle-ci a eu lieu en 2018, ou au moins une fois durant l'année 2018 si elle a eu lieu antérieurement. Le type de contraception en place lors du traitement a également été relevé.

### 3.3.2.3 Prescription et accord de soin annuels

Le prescripteur étant identifié sur l'ordonnance, il était vérifié si ce dernier était un spécialiste en psychiatrie. En parallèle, la présence d'un accord de soin signé et valide, c'est à dire avec la date de signature datant de moins d'un an avant la première prescription de valproate en 2018, était recherchée. La présence de ce formulaire était validée s'il était scanné dans le DPI ou au minimum mentionné.

### 3.3.2.4 Avis pharmaceutique

Le rôle du pharmacien est de s'assurer que tous les éléments nécessaires à la dispensation des dérivés de valproate sont bien présents dans le dossier. Lorsqu'il manquait un de ces éléments (au minimum accord de soin et la contraception efficace), un avis pharmaceutique était rédigé lors de l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance afin d'obtenir plus d'informations et/ou de rappeler les règles de prescription et de délivrance au prescripteur. Cet avis a été considéré comme suivi lorsque le prescripteur donnait les informations manquantes ou les intégrait directement au DPI par la suite. Ces données ne concernaient que les patientes hospitalisées car les prescriptions ambulatoires n'étaient pas analysées par le pharmacien hospitalier.

## 3.3.3 POUR LES PATIENTES SUIVIES UNIQUEMENT EN 2014

L'échantillon constitué par les patientes répondant aux critères d'étude et étant suivies uniquement en 2014 a été nommé groupe « A ». Celles-ci étaient encore sous valproate après la mise en place de la réglementation mais n'étaient pas présentes dans l'extraction de 2018. Le motif justifiant cette absence a donc été recherché dans les dossiers, notamment s'il s'agissait d'un patient perdu de vue ou d'un arrêt de la molécule, et si ce dernier était dû au respect de la réglementation. L'année de rupture était également relevée.



## 3.4 STATISTIQUES

Les analyses ont été prises en charge par la plateforme PROSERPINE de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lille et ont été effectuées avec le logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Les données sont présentées sous forme de médiane [intervalle interquartile] pour les variables continues et sous forme d'effectifs (proportions) pour les variables catégorielles. Les caractéristiques selon l'année d'instauration du traitement ont été comparées par des tests du khi-deux ou de Fisher. La comparaison des proportions de traitements instaurés avant versus après 2015 a été effectuée avec un test de comparaison d'une proportion observée à une proportion théorique avec approximation normale. Les facteurs de risques de l'absence de contraception ou de l'accord de soin ont été mis en évidence par des tests de comparaison d'une proportion observée à une autre proportion observée avec approximation normale. Pour toutes les analyses, le risque de première espèce était fixé à 5%.



## 4 RÉSULTATS

### 4.1 DONNÉES GÉNÉRALES

#### 4.1.1 ÉCHANTILLONS

Parmi les patientes répondant aux critères d'inclusion, 88 ont été exclues du tableau 2014 (85 ayant arrêté le traitement avant mai 2015, 1 absence d'administration et 2 patientes mineures) et 8 du tableau 2018 (2 erreurs de prescription, 2 absences d'administration, 2 suivies par un psychiatre libéral et 2 définitivement stériles). Au total, 46 femmes en âge de procréer sous valproate ont donc été incluses dans le groupe A (suivies en 2014 uniquement) et 75 dans le groupe B (suivies en 2018). Dans le groupe B, 42 (56%) et 33 (44%) patientes ont respectivement commencé leur traitement avant (groupe B1) et après (groupe B2) la mise en place de la nouvelle réglementation en mai 2015. La proportion de traitements instaurés après mai 2015 n'était pas statistiquement inférieure à celle des traitements instaurés avant (p-value du test à 15%). L'âge médian des patientes sous valproate en 2014 et 2018 étaient respectivement de 38 ans [34 ; 43] et 44 ans [37 ; 49].

#### 4.1.2 SECTEURS

Les prescriptions de valproate chez les femmes en âge de procréer ont été retrouvées dans neuf secteurs différents (tableau 1).

Secteur	Groupe A (n=46)	Groupe B (B1+B2) (n=75)	Groupe B1 (n=42)	Groupe B2 (n=33)
G07 (Armentières)	8 (17%)	21 (28%)	9 (21%)	12 (36%)
G09 (Seclin)	3 (7%)	2 (3%)	2 (5%)	0 (0%)
G10 (Templeuve)	3 (7%)	11 (15%)	5 (12%)	6 (18%)
G16 (Tourcoing)	3 (7%)	2 (3%)	1 (2%)	1 (3%)
G17 (Tourcoing)	7 (15%)	8 (11%)	5 (12%)	3 (9%)
G18 (Vallée de la Lys)	2 (4%)	5 (7%)	4 (10%)	1 (3%)
G19 (Marcq-en-Baroeul)	3 (7%)	9 (12%)	7 (17%)	2 (6%)
G20 (Lomme/Lambersart)	2 (4%)	6 (8%)	2 (5%)	4 (12%)
G21 (Sud-est de Lille)	15 (33%)	11 (15%)	7 (17%)	4 (12%)

*Tableau 1 : Nombre de femmes en âge de procréer ayant eu une prescription de valproate selon leur secteur d'hospitalisation*

Le secteur ayant réalisé le plus de prescriptions en 2018 était celui d'Armentières (G07) avec 21 ordonnances (28%) dont 12 (57%) instaurations de valproate après la réglementation. Tourcoing (G16) et Seclin (G09) étaient les secteurs ayant le moins prescrit en 2018 (3% chacun). Ce dernier n'avait d'ailleurs réalisé aucune instauration de traitement après mai 2015. Le secteur du sud-est de Lille (G21) est passé de 33% des prescriptions en 2014 à 15% en 2018.

### 4.1.3 SUIVI

Les différents types de suivi étaient soit une hospitalisation à temps complet, soit une hospitalisation à temps partiel (hôpital de jour), soit un suivi ambulatoire (consultation). Le nombre de patientes sous valproate en suivi ambulatoire a presque doublé entre 2014 et 2018 en passant de 37% à 67% (tableau 2). A l'inverse, le suivi en hospitalisation complète a diminué de moitié (59% à 29%). L'hospitalisation partielle est restée stable à 4%. Les femmes ayant eu une instauration de valproate après mai 2015 sont le plus souvent suivies en ambulatoire (55%), cependant moins que les femmes ayant eu une instauration du traitement avant mai 2015 (76%).

Suivi	Groupe A (n=46)	Groupe B (B1+B2) (n=75)	Groupe B1 (n=42)	Groupe B2 (n=33)
Ambulatoire	17 (37%)	50 (67%)	32 (76%)	18 (55%)
Hospitalisation complète	27 (59%)	22 (29%)	9 (21%)	13 (39%)
Hospitalisation partielle	2 (4%)	3 (4%)	1 (2%)	2 (6%)

*Tableau 2 : Nombre de femmes en âge de procréer ayant eu une prescription de valproate selon le type de suivi*

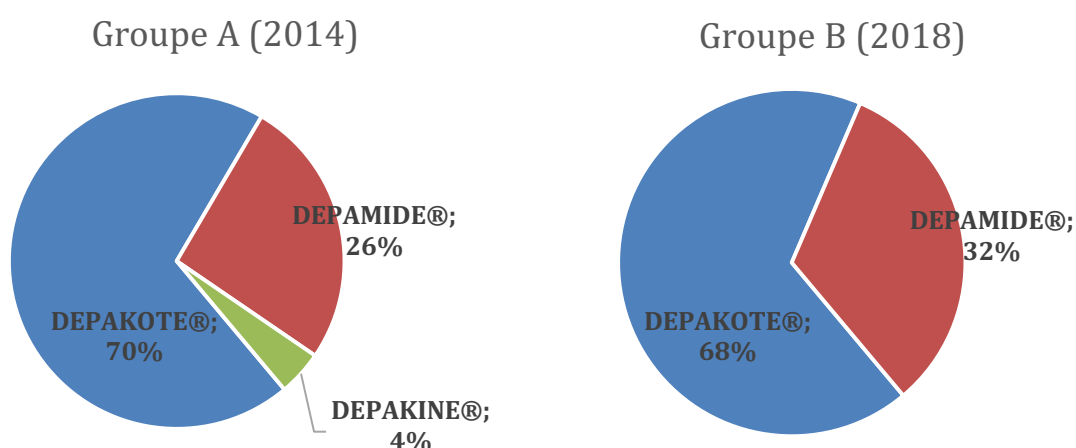
### 4.1.4 INDICATIONS ET MOLÉCULES

L'indication des troubles bipolaires étaient respectée chez 61% des patientes en 2014 contre 35% en 2018 (tableau 3). Chez les 33 patientes ayant eu une instauration de valproate malgré le renforcement des conditions de prescription, seulement 10 (30%) souffraient d'un trouble bipolaire. Les autres affections principales étaient les troubles dépressifs (7 ; 21%), les troubles du spectre de la schizophrénie (6 ; 18%) et les troubles de la personnalité (5 ; 15%).

	Groupe A (n=46)	Groupe B (B1+B2) (n=75)	Groupe B1 (n=42)	Groupe B2 (n=33)
Troubles bipolaires et apparentés	28 (61%)	26 (35%)	16 (38%)	10 (30%)
Troubles du spectre de la schizophrénie	7 (15%)	23 (31%)	17 (40%)	6 (18%)
Troubles de la personnalité	4 (9%)	6 (8%)	1 (2%)	5 (15%)
Troubles dépressifs	4 (9%)	10 (13%)	3 (7%)	7 (21%)
Troubles liés aux traumatismes et au stress	2 (4%)	5 (7%)	4 (9%)	1 (3%)
Troubles neurocognitifs	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (3%)
Troubles neurodéveloppementaux	1 (2%)	4 (5%)	1 (2%)	3 (9%)

**Tableau 3 : Indication du traitement par valproate**

Les noms de spécialités à base de valproate retrouvées étaient DEPAKOTE®, DEPAMIDE® et DEPAKINE®. Entre 2014 et 2018, les proportions de chaque spécialité étaient restées stables et le DEPAKOTE® était prescrit dans deux tiers des cas. Deux patientes (4% des prescriptions) non épileptiques ont eu une prescription de DEPAKINE® comprimés en 2014 (figure 5). Quelle que soit la spécialité à base de valproate, elle était prescrite en association avec une autre molécule indiquée dans les troubles bipolaires dans 71% des cas pour le groupe B1 et 48% des cas pour le groupe B2.



**Figure 5 : Spécialités à base de valproate prescrites**

## 4.2 RESPECT DES NOUVELLES EXIGENCES

Concernant les molécules alternatives utilisées antérieurement au valproate, les données de huit patientes n'ont pas été comptabilisées dans les résultats suivants par manque d'informations. D'autres données étaient incomplètes pour neuf autres patientes, mais les traitements antérieurs documentés ont tout de même été pris en compte pour ces dernières.

	Groupe B (B1+B2) (n = 67*)	Groupe B1 (n = 35)	Groupe B2 (n = 32)
Nombre de traitements antérieurs documentés ?*			
0	17 (25%)	11 (31%)	6 (19%)
1	23 (34%)	15 (43%)	8 (25%)
2	14 (21%)	4 (11%)	10 (31%)
3	8 (12%)	3 (9%)	5 (16%)
4 ou plus	5 (7%)	2 (6%)	3 (9%)
Molécules prescrites avant instauration du valproate**			
Lithium	5 (9%)	1 (4%)	4 (13%)
Rispéridone	21 (35%)	11 (38%)	10 (32%)
Aripiprazole	17 (28%)	6 (20%)	11 (35%)
Olanzapine	13 (21%)	4 (14%)	9 (28%)
Quétiapine	15 (26%)	3 (11%)	12 (39%)
Lamotrigine	3 (5%)	0 (0%)	3 (10%)
Carbamazépine	3 (5%)	1 (4%)	2 (6%)
Zuclopenthixol	5 (8%)	4 (14%)	1 (3%)
Halopéridol	6 (10%)	4 (14%)	2 (6%)
Amisulpride	7 (12%)	5 (19%)	2 (6%)
Clozapine	1 (2%)	0 (0%)	1 (3%)
Palipéridone injectable	2 (3%)	0 (0%)	2 (6%)
Fluphénazine injectable	1 (2%)	1 (4%)	0 (0%)

\*Huit patientes ont été retirées de ces résultats car les données étaient manquantes.

\*\*Au vu des données manquantes (8 patientes) ou incomplètes (9 patientes), le nombre réel de traitements antérieurs est au moins égal à la valeur indiquée.

*Tableau 4 : Molécules utilisées et nombre total d'alternatives prescrites dans le traitement des troubles bipolaires avant l'instauration du valproate*

La plupart des patientes du groupe B2 ont bénéficié d'au moins deux traitements avant la mise en place du valproate (18 patientes soit 56%) tandis que dans le groupe B1 elles n'ont bénéficié que d'un seul traitement (43%) (tableau 4). Les molécules les plus utilisées avant l'initiation de valproate dans le groupe B2 étaient la quétiapine

(39% des patientes), l'aripiprazole (35%), la rispéridone (32%) et l'olanzapine (28%). Le lithium était retrouvé en cinquième position avec une prescription chez 13% des patientes, et encore plus loin dans le classement des molécules utilisées chez les femmes du groupe B1 (huitième position avec 4%, une seule patiente), derrière les autres neuroleptiques. Plusieurs molécules ont été prescrites hors AMM : le zuclophénoxol, l'halopéridol, l'amisulpride, la clozapine, la palipéridone injectable et fluphénazine injectable. Les patientes ayant bénéficié d'aucun de ces traitements avant l'instauration du valproate étaient moins nombreuses dans le groupe B2 (6 ; 19%) que dans le groupe B1 (11 ; 31%).

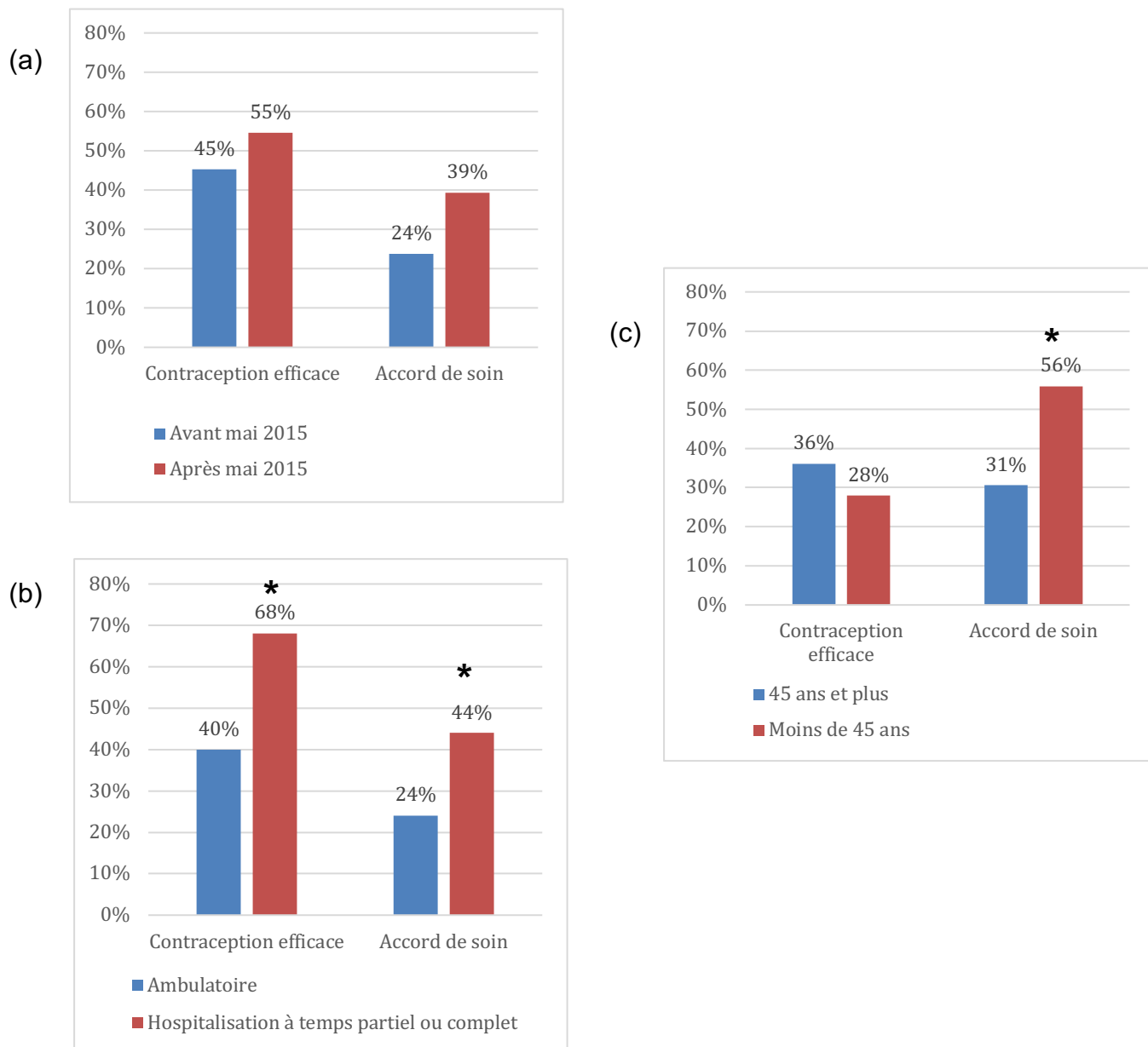
Respect des nouvelles exigences de prescription et dispensation du valproate	Groupe B (B1 + B2) (n=75)	Groupe B1 (n=42)	Groupe B2 (n=33)	p
Indication pour troubles bipolaires	26 (35%)	16 (38%)	10 (30%)	0.48
Traitement non de première ligne	50 (75%)	24 (69%)	26 (81%)	0.23
β-HCG réalisé	14 (19%)	5 (12%)	9 (27%)	0.09
Contraception efficace*	37 (49%)	19 (45%)	18 (55%)	0.42
Prescription annuelle par le psychiatre	72 (96%)	39 (93%)	33 (100%)	0.25
Accord de soin actuel	23 (31%)	10 (24%)	13 (39%)	0.15
<i>Contraception efficace + accord de soin actuel</i>	14 (19%)	7 (17%)	7 (21%)	0,93
Nombre de critères vérifiés*				0.47
	0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	1	4 (6%)	3 (9%)	1 (3%)
	2	17 (25%)	11 (31%)	6 (19%)
	3	25 (37%)	13 (37%)	12 (38%)
	4	13 (19%)	5 (14%)	8 (25%)
	5	8 (12%)	3 (9%)	5 (16%)
	6	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

\*Vingt-quatre patientes n'avaient aucune information renseignée concernant leur contraception et ont donc été considérées comme n'ayant pas de contraception efficace.

**Tableau 5 : Différentes mesures à réaliser avant tout traitement par valproate chez la femme en âge de procréer**

Toutes les patientes présentaient au moins un des critères des nouvelles exigences de prescription et dispensation du valproate, cependant, aucune ne présentait les six critères à la fois (tableau 5). Les critères les plus respectés étaient la prescription annuelle du spécialiste (96%), la présence d'au moins une molécule utilisée avant la prescription du valproate (75%) et la présence d'une contraception efficace (49%). Cependant, aucune information concernant la contraception n'a été retrouvée chez 16 femmes dans le groupe B1 et 8 femmes dans le groupe B2 : elles ont donc été considérées comme n'ayant pas de contraception efficace. Le critère le moins suivi

était le test de grossesse par dosage des bêta-HCG, bien qu'il ait doublé pour les nouvelles instaurations par rapport aux antérieures (respectivement 27% et 12%). Les nouvelles exigences étaient globalement mieux respectées dans le groupe B2 que le groupe B1, sauf l'indication des troubles bipolaires, qui n'était d'ailleurs honorée que dans un tiers des cas. Le critère rassemblant à la fois l'accord de soin et la contraception était respecté pour 19% des patientes et était relativement stable entre les deux groupes.



\* Augmentation significative par rapport à la première proportion ( $p < 0,05$ )

**Figure 6 :** Proportions des patientes ayant eu une contraception efficace et/ou un accord de soin signé selon a) la date d'instauration du valproate b) le type de suivi et c) l'âge de la patiente



Pour les patientes du groupe B2, une contraception efficace était présente chez 18 femmes (55%) et l'accord de soin chez 13 femmes (39%), alors qu'ils l'étaient respectivement à 19 (45%) et 10 (24%) dans le groupe B1. L'augmentation du respect de ces critères pour les instaurations récentes n'était pour autant pas significative (figure 6). A l'inverse, ces critères étaient significativement plus respectés chez les femmes hospitalisées (68% et 44%) que les chez les femmes suivies en ambulatoire (40% et 24%). L'accord de soin était également plus fréquemment retrouvé chez les femmes de moins de 45 ans (56% versus 31%), de manière significative au risque de 5%. Cependant la contraception était moins respectée pour ces dernières (28%) que chez les femmes plus âgées (36%).

Les avis pharmaceutiques ont été vérifiés uniquement pour les patientes du groupe B étant suivies en hospitalisation complète ou partielle, soit 25 patientes (tableau 2). Un avis a été rédigé pour 16 patientes, non rédigé pour 8 autres et 1 patiente a été exclue car l'accès à l'historique des interventions pharmaceutiques n'était pas possible (problème informatique) (tableau 6).

	Avis non rédigé (n=8)	Avis rédigé (n=16)	p
Critères manquants			0.01
Aucun	4 (50%)	2 (13%)	
Accord	1 (13%)	9 (56%)	
Contraception	3 (38%)	1 (6%)	
Les deux	0 (0%)	4 (25%)	

*Tableau 6 : Rédaction des avis pharmaceutiques selon l'absence des critères « accord de soin » et/ou « contraception » chez les femmes du groupe B hospitalisées*

Parmi les 24 patientes restantes, 6 ont répondu au critère « accord + contraception » (25%), tandis que 4 ne présentaient aucun des deux (17%). Pour ces dernières, un avis pharmaceutique était systématiquement rédigé. La p-value du test de Fisher étant de 0,01, il existait un lien entre la rédaction d'un avis pharmaceutique et le nombre de critères manquants au risque de 5% (tableau 6). Sur les 16 avis réalisés, 11 ont été pris en compte par le prescripteur (69%), dont 3 portaient sur les 4 patientes qui ne répondaient à aucun des deux critères.

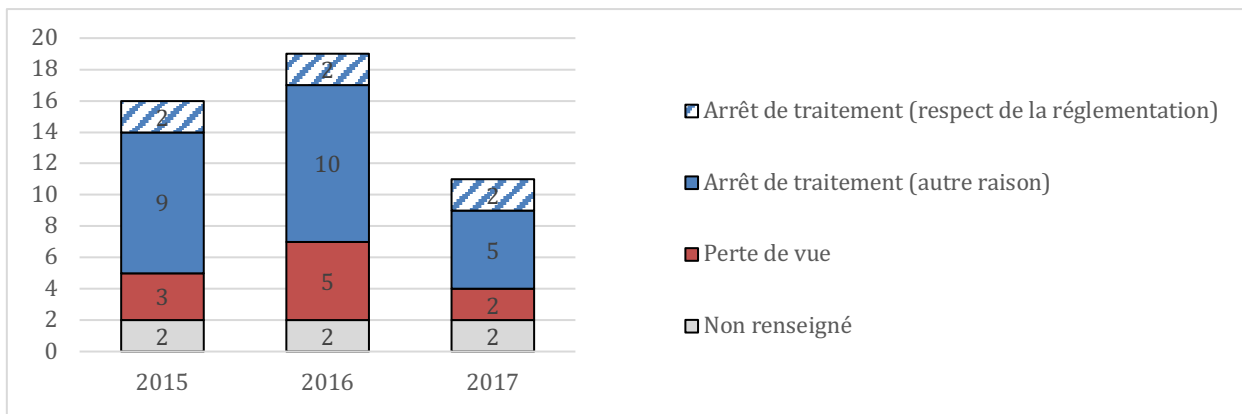
### 4.3 MOTIFS D'ARRÊT DES PRESCRIPTIONS

Les motifs expliquant la non présence des patientes du groupe A en 2018 ont été séparés en différentes catégories. Chez ces patientes il y a donc eu 30 arrêts de traitement (64%), 9 pertes de vue (21%) et 6 motifs non renseignés (13%). L'inefficacité, l'inobservance ou l'intolérance du traitement représentaient respectivement 17%, 17% et 13% des justifications d'absence en 2018 (tableau 7), soit 73% des arrêts de traitement. Le valproate a également été arrêté chez une patiente suite à la réévaluation de l'indication du traitement. Parmi les 9 patientes perdues de vue, la plupart (56%) le sont par rupture de suivi.

Motif de non présence en 2018	Groupe A (n=46)
Réglementation*	6 (13%)
Absence d'indication*	1 (2%)
Inefficacité*	8 (17%)
Inobservance*	8 (17%)
Intolérance*	6 (13%)
Rupture de stock*	1 (2%)
Décès**	1 (2%)
Changement de secteur**	3 (7%)
Passage en libéral**	1 (2%)
Rupture suivi**	5 (11%)
Non renseigné	6 (13%)

*Tableau 7 : Motifs d'arrêt de traitement\* ou de perte de vue\*\* pour les patientes du groupe A*

Les nouvelles conditions de prescription ont engendré un arrêt de traitement chez 6 des femmes en âge de procréer (soit 20% des motifs d'arrêt de traitement ou 13% de la cohorte totale), dont 2 en 2015, 2 en 2016 et 2 en 2017 (figure 7).



*Figure 7 : Justifications de l'absence de prescription en 2018 pour les patientes du groupe A, selon l'année d'arrêt*

## 5 DISCUSSION

### 5.1 VALIDATION DES HYPOTHÈSES

#### 5.1.1 OBJECTIF PRIMAIRE

##### 5.1.1.1 *Accord de soin et contraception*

Les deux critères principaux de la nouvelle réglementation (accord de soin et contraception) sont encore très peu respectés, avec seulement un sixième des femmes en âge de procréer qui répondaient aux deux critères. Ceux-ci sont globalement mieux respectés pour les initiations de traitement après 2015, résultat qui est aussi retrouvé dans l'étude de l'ANSM (71), toutefois cette amélioration n'est pas significative. En effet, les patientes du groupe B2 sont plus suivies en hospitalisation que celles du groupe B1, probablement car l'instauration récente du valproate nécessite une surveillance renforcée ; or les critères sont également mieux respectés chez les femmes hospitalisées que chez les femmes suivies en ambulatoire. En effet les observations médicales sont plus détaillées lors des hospitalisations et les documents peuvent être scannés, ou réclamés par le pharmacien. La proportion d'instauration de valproate après la réglementation n'est d'ailleurs pas inférieure à la proportion d'instauration avant la réglementation : ce résultat suggère que les nouvelles exigences n'impactent pas le nombre d'initiations de valproate.

D'autre part, la médiane d'âge des patientes sous valproate a augmenté de 6 ans entre 2014 et 2018, supposant que le valproate est prescrit chez des femmes en âge de procréer plus proches de la ménopause, et pour lesquelles le risque de grossesse est plus faible. Étonnamment, la contraception est plus souvent prescrite à ces dernières qu'aux femmes plus jeunes. L'accord de soin est moins présent dans cette étude (31%) que dans celle de l'ANSM (50% en 2017). Malgré une amélioration de ce chiffre par rapport à 2016, l'ANSM a mis en évidence que celle-ci apparaissait moins marquée à l'officine lorsque le prescripteur était un psychiatre et/ou lorsque la spécialité délivrée était indiquée dans les troubles bipolaires (71).

Le pharmacien tient un rôle important dans le respect de ces exigences et permet de limiter le risque de tératogénicité. Il rappelle notamment au prescripteur la nécessité de signer un formulaire d'accord de soin avec la patiente et de lui prescrire une contraception efficace pour toute délivrance de valproate ou dérivé. Il existe en effet un lien entre la rédaction d'un avis pharmaceutique et l'absence de ces critères. Deux tiers de ces avis ont été suivis et ont permis de réduire le risque de grossesse sous valproate chez ces patientes. Les interventions du pharmacien hospitalier ont donc un impact positif sur le respect de la réglementation et la prise en charge des patientes. Cela dépend toutefois des relations qu'ont les pharmaciens avec les prescripteurs.

### 5.1.1.2 Niveau d'intention et alternatives

Bien qu'il soit moins prescrit en première intention pour les instaurations récentes que pour les plus anciennes (19% versus 39%), le valproate est encore trop utilisé en première intention. D'autant plus qu'avant 2015, le valproate était déjà indiqué en cas de contre-indication ou intolérance au lithium alors que ce dernier était très peu prescrit chez ces patientes. De plus, il est dorénavant nécessaire d'essayer plusieurs molécules alternatives avant le valproate chez la femme en âge de procréer, critère qui n'existait pas auparavant. Toutefois, le valproate présente d'autres avantages par rapport au lithium (spectre d'action plus large, surveillance moins complexe), ce qui peut faciliter l'adhésion des patientes au traitement. Ces arguments peuvent expliquer qu'il y ait encore recours au valproate en première intention.

Les patientes dont l'instauration du valproate est récente ont plutôt bénéficié de molécules indiquées dans les troubles bipolaires, contrairement aux instaurations avant 2015. En effet, le lithium et les antipsychotiques atypiques sont actuellement plus prescrits qu'auparavant : cela est probablement dû à une augmentation de l'utilisation de la quétiapine, arrivée sur le marché récemment (2011), et au rappel des alternatives disponibles fait aux prescripteurs par les autorités. Cependant les molécules hors AMM dans les troubles bipolaires étaient en réalité prescrites chez des patientes qui souffraient de troubles du spectre de la schizophrénie. Il s'agissait donc d'une utilisation hors AMM du valproate plutôt que l'inverse.

Les nouvelles exigences semblent donc avoir eu un impact positif au vu de l'augmentation du nombre d'alternatives utilisées. Cependant cela n'est pas suffisant car encore une femme sur cinq a eu du valproate comme traitement de première intention.

### 5.1.1.3 Indication des troubles bipolaires

Les initiations de valproate après la mise en place de la réglementation ne sont indiquées dans les troubles bipolaires que dans un tiers des cas, soit deux fois moins que celles de 2014. Cela peut s'expliquer par le délai de confirmation du diagnostic des troubles bipolaires. Des dérives par rapport aux indications de l'AMM sont donc observées : le valproate est souvent utilisé en tant que thymorégulateur dans d'autres indications, tels que les troubles dépressifs. Cette dérive peut s'expliquer par le désaccord entre les recommandations de la HAS (17) et de l'AMM . Toutefois, chez la femme en âge de procréer, il ne devrait être utilisé qu'en dernière intention uniquement dans les troubles bipolaires. Ce critère n'est donc pas respecté.

#### 5.1.1.4 Autres critères

Malgré une augmentation du nombre de dosages des bêta-HCG pour les nouvelles instaurations par rapport aux anciennes, ils sont très peu réalisés lors de l'hospitalisation. En effet, ces actes biologiques sont coûteux et souvent contraignants (acte invasif pour le dosage plasmatique). Les psychiatres interrogent alors leurs patientes sur leur potentielle envie de grossesse ou leurs conduites à risque et ne leur prescrivent un dosage qu'en cas de doute pour confirmer l'absence de grossesse. De même, le dosage est difficilement réalisable lors des consultations ambulatoires : les patientes sont invitées à consulter leur médecin traitant pour le suivi de la contraception et des tests de grossesse. Le suivi réalisé en ville n'étant pas forcément intégré au dossier patient de l'hôpital, ces informations peuvent donc manquer dans le DPI. Il en est de même pour les tests urinaires qui peuvent être faits directement à domicile.

Concernant les prescriptions, aucune n'a été réalisée par un médecin généraliste de l'hôpital. Le taux de prescription par un spécialiste, en l'occurrence un psychiatre, s'approche des 100% et ce critère est donc bien suivi. Les trois patientes n'ayant pas eu de prescription d'un spécialiste étaient pourtant bien suivies par un psychiatre de l'EPSM-LM : il devait s'agir soit d'une ordonnance manuscrite, soit d'une ordonnance du médecin traitant non revue annuellement par le psychiatre.

### 5.1.2 OBJECTIF SECONDAIRE

Une patiente sur cinq a vu son traitement par valproate suspendu suite à la publication des nouvelles exigences. Cependant ces arrêts étaient plutôt répartis dans le temps (2015 à 2017), ce qui suppose une sensibilisation progressive des prescripteurs. Les autres suspensions de traitement, bien qu'elles ne soient pas directement imputées à la réglementation, découlaient principalement d'un bénéfice/risque défavorable. Ces résultats sont probablement sous-estimés car les patientes perdues de vue pourraient également avoir arrêté leur traitement dans un autre établissement. La proportion de prescriptions de valproate n'est d'ailleurs pas homogène entre les différents secteurs : elle dépend probablement de la répartition des patientes bipolaires dans chaque secteur et des habitudes de prescription des psychiatres. En effet, dans les secteurs de Seclin (G09) et Tourcoing (G16), il y avait déjà peu de prescriptions en 2014, contrairement au secteur de Lille Sud (G21), qui représentait à lui seul un tiers des ordonnances de valproate en 2014. Cependant, celui-ci a grandement diminué son nombre de prescriptions en 2018, probablement grâce à l'arrivée de jeunes médecins plus sensibilisés aux nouvelles CPD du valproate lors de leurs études. A l'inverse, le

secteur d'Armentières (G07) a augmenté son nombre de prescriptions, les psychiatres estimant le bénéfice/risque plutôt favorable. L'application de la réglementation a donc engendré un arrêt ou un switch de traitement chez certaines patientes. Cependant son impact dépend du secteur de suivi et est difficilement quantifiable.

Les nouvelles CPD ne semblent néanmoins pas avoir impacté le type de spécialité prescrite : même si le DEPAKOTE® est deux fois plus prescrit que le DEPAMIDE®, cette proportion n'a pas évolué entre 2014 et 2018. Les critères de choix entre ces deux spécialités n'ont pas pu être mis en évidence puisqu'elles ont les mêmes indications de traitement. Le DEPAMIDE® présente toutefois peu d'intérêt par rapport au DEPAKOTE® : sa demi-vie étant plus courte que celle du DEPAKOTE®, il nécessite un nombre de prises quotidiennes plus important. La DEPAKINE® peut être utilisée dans les troubles bipolaires sous sa forme buvable ou sachet, hors AMM, lorsque les patientes présentent des troubles de la déglutition, mais ce n'était pas le cas des deux patientes concernées par l'étude. Ces ordonnances doivent tout de même respecter les mêmes CPD que les autres spécialités.

## 5.2 DIFFICULTÉS RENCONTRÉES

### 5.2.1 LIMITES DE L'ÉTUDE

Cette étude présente néanmoins différents biais, ne rendant pas les résultats toujours fiables. Tout d'abord, l'échantillon du groupe A n'était pas représentatif de toutes les femmes ayant eu du valproate en 2014 car les prescriptions comptées étaient uniquement celles qui étaient arrêtées après la réglementation. En effet, celles qui avaient arrêté leur traitement entre décembre 2014 et mai 2015 étaient exclues, et celles qui avaient continué leur traitement se retrouvaient dans le groupe B (échantillons indépendants). Les groupes A et B étaient donc difficilement comparables, d'autant plus que les critères d'évaluation étaient différents. Il était de ce fait difficile de conclure à une réelle diminution du nombre de prescriptions.

D'autre part, l'extension de l'interdiction en juin 2018 du valproate chez la femme en âge de procréer à toutes les indications a permis de faire un rappel de la réglementation auprès des prescripteurs et pourrait impacter les résultats. Un changement d'équipe médicale en cours d'année (par exemple le *turn-over* des internes de psychiatrie) aurait également pu influencer les prescriptions, selon les pratiques ou les connaissances de chacun.

Pour finir, le suivi ambulatoire est un biais en lui-même car très peu d'informations sont intégrées aux dossiers patients (notamment les documents à scanner) et les

ordonnances ambulatoires ne sont pas analysées par le pharmacien hospitalier mais par les pharmaciens d'officine. Il n'est donc pas possible de donner un avis pharmaceutique pour ces patientes. L'absence de certaines informations telles que la présence d'une contraception efficace ou des traitements antérieurs sous-estimaient d'ailleurs les résultats. A l'inverse, le taux de prescriptions réalisées par un spécialiste est fortement surestimé par le fait de réaliser l'étude dans un établissement de santé mentale (96% dans cette étude contre 55% à l'officine d'après l'ANSM (73)).

## 5.2.2 DIFFICULTÉS EN PRATIQUE

Le premier obstacle au respect de la nouvelle réglementation est le risque que peut induire l'arrêt du traitement par valproate chez la patiente. En effet, même s'il est prescrit en première intention, le traitement n'est pas modifié lorsqu'il est stable sous peine de risquer une rechute ou une inefficacité avec les autres molécules. Il en est de même si le valproate est utilisé hors AMM dans une autre pathologie suite à un changement d'indication. Le traitement peut donc être poursuivi malgré l'absence d'indication ou de traitement antérieur.

La deuxième difficulté est le manque de précision concernant le statut de « femme en âge de procréer ». En effet, un psychiatre avait refusé de répondre aux nouvelles exigences de prescription, justifiant que sa patiente avait 50 ans et qu'il n'y avait donc pas de risques. De plus, la recherche biologique de la ménopause ne fait pas partie des examens prioritaires lorsque les patientes sont hospitalisées. Même durant la phase de pré-ménopause, il est impossible de savoir si elle est toujours susceptible d'être enceinte ou non. Lorsque le pharmacien ne retrouve pas l'information dans le dossier de la patiente, il demande confirmation du statut hormonal au prescripteur et lui rappelle la réglementation lors d'un avis pharmaceutique

De la même façon, la définition d'une « contraception efficace » n'est pas très bien établie, d'autant plus que la prise quotidienne de la pilule ou le port du préservatif ne sont pas vérifiables. L'utilisation de ce dernier est d'ailleurs très peu souvent mentionnée dans les dossiers. Des avis pharmaceutiques sont parfois réalisés alors que les informations sont bien présentes mais difficiles d'accès (trop anciennes, mal orthographiées, implicites, ...) et occasionnent une perte de temps pour le pharmacien. En cas de non réponse du prescripteur et d'absence d'accord de soin et de contraception, la dispensation de valproate n'est pas réalisée. Seulement, devant le risque de rupture du traitement, les infirmiers utilisent parfois le stock de la dotation d'urgence afin de l'administrer mais ils engagent dans ce cas leur responsabilité.

Lors de son étude (71), l'ANSM a elle-même mis en évidence que 98% des traitements étaient dispensés en officine malgré l'absence du formulaire d'accord de soin et de l'ordonnance d'un spécialiste. Les principales raisons de cette délivrance non conforme étaient d'éviter une rupture brutale de traitement (60%) et la confirmation orale de la prescription par le médecin (20%). En effet l'accord de soin était parfois oublié par la patiente ou incomplet et le prescripteur n'était pas toujours joignable. Certains spécialistes soulèvent des réticences à signer l'accord de soin car ils estiment que le valproate peut être la meilleure option thérapeutique sans pour autant être la seule, et ne veulent pas tester d'autres traitements (38).

Suite à cette étude l'ANSM a formé un Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST) sur l'utilisation des antiépileptiques au cours de la grossesse et a constaté que les règles de délivrance et prescription des médicaments prescrits dans le cadre d'un programme de prévention de la grossesse sont toutes différentes selon les molécules et entraînent des confusions chez les professionnels de santé.

### 5.3 ACTIONS D'AMÉLIORATION

Au niveau de l'EPSM-LM, les pharmaciens continuent d'intervenir lorsque les CPD ne sont pas remplies. La création d'un fichier EXCEL® permet maintenant de tracer ces avis pharmaceutiques et de suivre les femmes en âge de procréer sous valproate, avec la date de signature de l'accord de soin ou de son renouvellement et la présence ou non d'une contraception efficace. Depuis la dernière mise à jour du logiciel CARIATIDES®, il existe un encart spécifique au statut hormonal de la patiente qui indique plus facilement aux différents professionnels si la patiente est ménopausée et/ou utilise une contraception. Une fiche de bon usage sur le valproate en tant que médicament à risque avait déjà été rédigée en 2015 suite aux nouvelles recommandations (annexe 3). Cette fiche pourrait être mise à jour afin de sensibiliser à nouveau les professionnels, rappeler au prescripteur de remplir l'encadré « statut hormonal » et de justifier le bénéfice/risque du traitement par valproate dans le DPI.

Lors de la réunion du CSST organisé par l'ANSM, l'Ordre des Pharmaciens propose également plusieurs axes d'amélioration afin de renforcer les conditions de prescription et de dispensation ainsi que les mesures d'informations au regard du risque de ce médicament :

- Mettre en place un carnet patiente qui centralise toutes les informations nécessaires à la dispensation dans un même document : l'accord de soin



avec suivi des tests de grossesse, contraception, et signature du médecin et du pharmacien,

- Apposer une mention sur l'ordonnance manuscrite ou directement intégré aux logiciels d'aide à la prescription, comme preuve que l'accord de soin ait bien été signé,
- Mettre à disposition l'accord de soin sur le Dossier Médical Partagé
- Créer un programme d'éducation thérapeutique dédié,
- Passer le valproate sous le statut de réserve hospitalière afin de contrôler la dispensation en rétrocession. Cependant, il émet des réserves sur cette solution car les établissements de santé mentale n'ont pas tous l'autorisation de rétrocéder et cela restreindrait l'accès des patients au médicament.

Et enfin il propose d'harmoniser ces CPD avec celles des autres antiépileptiques tératogènes et avec les autres pays de l'Union Européenne afin de simplifier et sécuriser l'accès à ces médicaments.

En parallèle, l'ANSM et la CNAM ont créé en décembre 2018 un groupement d'intérêt scientifique (GIS), composé d'experts pluridisciplinaires en pharmaco-épidémiologie, nommé Epi-Phare. Ce GIS pilotera des études épidémiologiques afin d'identifier plus précocement et plus précisément les risques liés à certains produits de santé, tels que le valproate, et d'orienter les autorités de santé vers des prises de décision en matière de sécurité sanitaire.



## 6 CONCLUSION

Le valproate est un antiépileptique et un thymorégulateur connu depuis des décennies mais dont les effets tératogènes ont longtemps été controversés. Aujourd'hui son utilisation est à proscrire chez la femme en âge de procréer, sauf s'il n'y a pas d'alternatives médicamenteuses et dans ce cas, sous certaines conditions de prescription et délivrance définies par la HAS et l'ANSM. Mais quatre ans plus tard, les nouvelles exigences sont encore peu respectées. Leur impact sur les prescriptions de valproate antérieures est également minime.

Cette étude révèle de nombreuses difficultés en pratique qui sont autant de freins au respect des nouvelles exigences. Comme les effets du valproate sur le patrimoine génétique des enfants exposés et de leur descendance sont encore mal établis, l'ANSM ouvre des pistes de réflexion pour augmenter le respect des règles de prescription et dispensation du valproate et proposer des solutions aux difficultés évoquées. Une autre étude pourrait être réalisée après la mise à jour des recommandations afin d'évaluer s'il y a eu une amélioration du respect des exigences suite aux solutions apportées. Le rôle des pharmaciens est de veiller à l'application de cette réglementation, cependant tous n'ont pas la même rigueur : l'harmonisation des pratiques entre la ville et l'hôpital est une piste à étudier afin de suivre les mêmes règles et exigences de dispensation.



# BIBLIOGRAPHIE

1. Organisation Mondiale de la Santé. Troubles mentaux [Internet]. 2018 [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
2. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update [Internet]. WHO. 2004 [cité 14 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/2004\\_report\\_update/en/](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/)
3. Haute Autorité de Santé. Patient avec un trouble bipolaire : repérage et prise en charge initiale en premier recours [Internet]. Fiche mémo. 2016 [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003448716301512>
4. Sportiche S, Delavest M, Lépine J-P. Principales données épidémiologiques dans le trouble bipolaire. In: Les troubles bipolaires [Internet]. Lavoisier; 2014 [cité 18 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-troubles-bipolaires--9782257205650-page-251.htm>
5. Haute Autorité de Santé, Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Femmes en âge de procréer ayant un trouble bipolaire : spécialités à base de valproate et alternatives médicamenteuses [Internet]. Fiche mémo. 2018. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-11/fm\\_valproate\\_trouble\\_bi\\_maj\\_oct2018.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-11/fm_valproate_trouble_bi_maj_oct2018.pdf)
6. National Institute of Mental Health. Bipolar Disorder [Internet]. 2016 [cité 21 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/bipolar-disorder/index.shtml>
7. Assurance Maladie. Le traitement du trouble bipolaire [Internet]. 2019 [cité 30 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/trouble-bipolaire/traitement>
8. Trouble bipolaire, le forum des bipotes. [Internet]. Forum d'information, de psychoéducation et d'entraide pour les personnes avec un trouble bipolaire et leurs proches. 2007 [cité 17 juill 2019]. Disponible sur: <http://bipotes.leforum.eu/t198-Bipoquid.htm>
9. American Psychiatric Association. What Are Bipolar Disorders? [Internet]. 2017 [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.psychiatry.org/patients-families/bipolar-disorders/what-are-bipolar-disorders>
10. Llorca PM, Courtet P, Martin P, Abbar M, Gay C, Meynard JA, et al. Dépistage et prise en charge du trouble bipolaire: Résultats. L'Encéphale. 2010;36:S86–S102.
11. Rouillon F. Épidémiologie du trouble bipolaire. Ann Méd-Psychol. 2009;167(10):793-5.

12. Solomon DA, Keitner GI, Miller IW, Shea MT, Keller MB. Course of illness and maintenance treatments for patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(1):5-13.
13. Sentissi O. Espérance de vie des patients bipolaires. *L'Encéphale*. 2007;33:187-91.
14. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv*. 2009;60(2):147-54.
15. Carlborg A, Ferntoft L, Thuresson M, Bodegard J. Population study of disease burden, management, and treatment of bipolar disorder in Sweden: a retrospective observational registry study. *Bipolar Disord*. 2015;17(1):76-85.
16. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. oct 2016;388(10053):1545-602.
17. Haute Autorité de Santé. Troubles bipolaires : Guide médecin - Affection de la longue durée [Internet]. 2009 [cité 24 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.sante-centre.fr/portail/gallery\\_files/site/136/548/2140.pdf](https://www.sante-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/548/2140.pdf)
18. VIDAL recos. Trouble bipolaire - Prise en charge [Internet]. 2019 [cité 12 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.vidal.fr/recommandations/1568/trouble\\_bipolaire/prise\\_en\\_charge/](https://www.vidal.fr/recommandations/1568/trouble_bipolaire/prise_en_charge/)
19. Aubry J-M. Caractéristiques et traitements de la dépression bipolaire. *Rev Médicale Suisse*. 2017;13(547):242.
20. Haute Autorité de Santé. Troubles bipolaires : Actes et prestations - Affection de longue durée [Internet]. 2017 [cité 29 juin 2019]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/ald\\_23\\_\\_lap\\_troubles\\_bipolaires\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/ald_23__lap_troubles_bipolaires_web.pdf)
21. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Les médicaments dangereux pendant la grossesse [Internet]. 2019 [cité 27 juill 2019]. Disponible sur: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=742](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=742)
22. ANSM. Guide à destination des professionnels de santé - Valproate [Internet]. 2018. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/var/anism\\_site/storage/original/application/801632272f899bd63d31dd72bfa15678.pdf](https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/801632272f899bd63d31dd72bfa15678.pdf)
23. Burton BS. On the propyl derivatives and decomposition products of ethylacetoacetate. *Am Chem J*. 1882;3:385–395.

24. Meunier H. Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique le mémoire: propriétés antiépileptiques. *Thérapie*. 1963;18:435–438.
25. Carraz G. Communication à propos des premiers essais cliniques sur l'activité anti-épileptique de l'acide n-dipropylacétique (sel de Na). *Ann Med Psychol Paris*. 1964;122:577–584.
26. Löscher W. The discovery of valproate. In: Valproate [Internet]. Basel: Birkhäuser; 1999 [cité 4 mai 2019]. p. 1-3. Disponible sur: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-0348-8759-5\\_1](http://link.springer.com/10.1007/978-3-0348-8759-5_1)
27. Carraz G. A propos de deux nouveaux antiépileptiques de la série n-dipropylacétique. *L'Encéphale*. 1965;54:458.
28. Harris M, Chandran S, Chakraborty N, Healy D. Mood-stabilizers: the archeology of the concept. *Bipolar Disord*. 2003;5(6):446-52.
29. Lambert PA, Borselli S, Marcou G, Bouchardy M, Carraz G. Propriétés neuro-psychotropes du Dépamide: Action psychique chez les épileptiques et les maladies présentant des troubles caractériels. In: Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française. Paris: Elsevier Masson; 1966. p. 1034–1039.
30. Lambert PA. Action neuro-psychotrope d'un nouvel anti-épileptique: Le dépamide. *Ann Med Psychol*. 1966;1:707-10.
31. Lambert PA. Le dipropylacetamide dans le traitement de la psychose maniaco-dépressive. *L'Encéphale*. 1975;25-31.
32. Lambert PA, Borselli S, Midenet J, Baudrand C, Marcou G, Bouchardy M. L'action favorable du Dépamide sur l'évolution à long terme des psychoses maniaco-dépressives. In: Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française. Paris: Elsevier Masson; 1968. p. 489–495.
33. Emrich HM, Zerssen D, Kissling W, Möller HJ, Windorfer A. Effect of sodium valproate on mania: The GABA-hypothesis of affective disorders. *Arch Für Psychiatr Nervenkrankh*. 1980;229(1):1-16.
34. Wilder BJ, Karas BJ, Penry JK, Asconape J. Gastrointestinal tolerance of divalproex sodium. *Neurology*. 1983;33(6):808-11.
35. Wilder BJ, Karas BJ, Hammond EJ, Perchalski RJ. Twice-daily dosing of valproate with divalproex. *Clin Pharmacol Ther*. 1983;34(4):501-4.
36. Pope HG, McElroy SL, Keck PE, Hudson JI. Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. 1991;48(1):62-8.
37. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(5):481–489.

38. Inspection Générale des Affaires Sociales. Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium [Internet]. 2016. Disponible sur: <http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2015-094R.pdf>
39. Terbach N, Williams RSB. Structure–function studies for the panacea, valproic acid. *Biochem Soc Trans.* 2009;37(5):1126-32.
40. Speidel BD, Meadow SR. Maternal epilepsy and abnormalities of the fetus and newborn. *The Lancet.* 1972;300(7782):839-43.
41. Dickinson RG, Harland RC, Lynn RK, Smith WB, Gerber N. Transmission of valproic acid (Depakene) across the placenta: Half-life of the drug in mother and baby. *J Pediatr.* 1979;94(5):832-5.
42. Epilepsy And Pregnancy. *Br Med J.* 1980;281(6248):1087-8.
43. Gomez MR. Possible teratogenicity of valproic acid. *J Pediatr.* 1981;98(3):508-9.
44. Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *The Lancet.* 1982;320(8304):937.
45. Robert E, Lofkvist E. Valproate and spina bifida. *The Lancet.* 1984;1392.
46. Lindhout D, Meinardi H. Spina bifida and in-utero exposure to valproate. *The Lancet.* 1984;324(8399):396.
47. Lindhout D, Schmidt D. In-utero exposure to valproate and neural tube defects. *The Lancet.* 1986;327(8494):1392-3.
48. DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJR. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet.* 1984;19(3):473-81.
49. Winter RM, Donnai D, Burn J, Tucker SM. Fetal valproate syndrome: is there a recognisable phenotype? *J Med Genet.* 1987;24(11):692-5.
50. Ardinger HH, Atkin JF, Blackston RD, Elsas LJ, Clarren SK, Livingstone S, et al. Verification of the fetal valproate syndrome phenotype. *Am J Med Genet.* 1988;29(1):171-85.
51. Clayton-Smith J, Donnai D. Fetal valproate syndrome. *J Med Genet.* 1995;32(9):724-7.
52. Samren EB, Van Duijn CM, Lieve Christiaens GCM, Hofman A, Lindhout D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol.* 1999;46(5):739-46.
53. Adab N, Jacoby A, Smith DL, Chadwick DP. Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(1):15-21.



54. Adab N. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(11):1575-83.
55. Brown NA, Kao J, Fabro S. Teratogenic potential of valproic acid. *Lancet Lond Engl*. 1980;1(8169):660-1.
56. Chomiak T, Turner N, Hu B. What we have learned about autism spectrum disorder from valproic acid. *Pathol Res Int*. 2013;2013:712-58.
57. Christianson AL, Chester N, Kromberg JGR. Fetal Valproate Syndrome: clinical and neuro-developmental features in two sibling pairs. *Dev Med Child Neurol*. 1994;36(4):361-9.
58. Williams PG, Hersh JH. A male with fetal valproate syndrome and autism. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(9):632-4.
59. Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, Glover S, Lloyd DJ, Montgomery T, et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet*. 2000;37(7):489-97.
60. Williams G, King J, Cunningham M, Stephan M, Kerr B, Hersh JH. Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43(3):202-6.
61. Meador KJ, Baker GA, Finnell RH, Kalayjian LA, Liporace JD, Loring DW, et al. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology*. 2006;67(3):407-12.
62. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, Cheyne C, Clayton-Smith J, García-Fiñana M, et al. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 2013;84(6):637-43.
63. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *J Am Med Assoc*. 2013;309(16):1696-703.
64. Lindhout D, Omtzigt JGC. Teratogenic Effects of Antiepileptic Drugs: Implications for the Management of Epilepsy in Women of Childbearing Age. *Epilepsia*. 1994;35(s4):S19-28.
65. Bouchaya C, Bauduffe V, Ricci H, Amine-Motilva J-B. Affaire DEPAKINE® : Rapport relatif au cours de responsabilité du fait de l'activité médicale [Internet]. Université de Toulouse 1; 2017. Disponible sur: [https://www.apesac.org/images/document/etudes/RAPPORT\\_SUR\\_LA\\_DEPAKINE\\_1.pdf](https://www.apesac.org/images/document/etudes/RAPPORT_SUR_LA_DEPAKINE_1.pdf)

66. European Medicines Agency. Assessment report: substances related to valproate [Internet]. London; 2014 [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valproate-related-substances-article-31-referral-prac-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valproate-related-substances-article-31-referral-prac-assessment-report_en.pdf)
67. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés (Depakine®, Depakote®, Depamide®, Micropakine® et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse [Internet]. 2015. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-de-valproate-et-derivees-Depakine-R-Depakote-R-Depamide-R-Micropakine-R-et-generiques-du-fait-des-risques-lies-a-leur-utilisation-pendant-la-grossesse-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
68. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Valproate: mesures de réduction du risque [Internet]. 2018. Disponible sur: [https://www.apesac.org/images/document/etudes/VALPROATE\\_compilation\\_-\\_Mai\\_2018\\_-\\_vfinale\\_DMARTINANISM.pdf](https://www.apesac.org/images/document/etudes/VALPROATE_compilation_-_Mai_2018_-_vfinale_DMARTINANISM.pdf)
69. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Brochure d'information destinée aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants traitées par les spécialités à base de valproate [Internet]. 2018 [cité 26 avr 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/content/download/149035/1962873/version/1/file/Marr\\_Valproate\\_Brochure-Information\\_Septembre-2018.pdf](https://www.anism.sante.fr/content/download/149035/1962873/version/1/file/Marr_Valproate_Brochure-Information_Septembre-2018.pdf)
70. Agence Nationale de Sécurité du Médicament, Caisse Nationale d'Assurance Maladie. 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 [Internet]. 2016 [cité 11 mai 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-officielles/rapports/sante/article/rapport-d-etude-exposition-a-l-acide-valproique-et-ses-derivees-au-cours-de-la>
71. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Evaluation auprès des pharmaciens d'officine des mesures de minimisation du risque consistant en des nouvelles conditions de prescription et de délivrance (CPD) du valproate [Internet]. 2017. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/cfc9902b616321c0fc3bc742dc57053b.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/cfc9902b616321c0fc3bc742dc57053b.pdf)
72. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Contre-indication des médicaments à base de valproate utilisés en psychiatrie chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer sans contraception efficace [Internet]. 2017 [cité 11 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Contre-indication-des-medicaments-a-base-de-valproate-utilises-en-psychiatrie-chez-la-femme-enceinte-et-la-femme-en-age-de-procreer-sans-contraception-efficace-Communique>

73. European Medicines Agency. New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed [Internet]. 2018 [cité 11 mai 2019]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valproate-article-31-referral-new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy-endorsed\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valproate-article-31-referral-new-measures-avoid-valproate-exposure-pregnancy-endorsed_en-0.pdf)
74. Agence Nationale de Sécurité du Médicament. Le valproate est interdit pendant la grossesse et ne doit plus être prescrit aux filles, adolescentes et femmes en âge de procréer (sauf circonstances exceptionnelles) [Internet]. 2018 [cité 11 mai 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiqués-Communiqués-Points-presse/Le-valproate-est-interdit-pendant-la-grossesse-et-ne-doit-plus-etre-prescrit-aux-filles-adolescentes-et-femmes-en-age-de-procreer-sauf-circonstances-exceptionnelles-Communiqué>
75. LOI n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/loi/2018/6/20/JUSC1732261L/jo/texte>
76. Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). Fécondité selon l'âge détaillé de la mère en 2018 [Internet]. 2019 [cité 17 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381386>
77. American Psychiatric Association. DSM-5, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 5e édition traduite en français. Elsevier Masson; 2015. 1275 p.



# ANNEXES

## Annexe 1 : Carte d'information donnée aux patientes

### Valproate : grossesse et contraception – ce que vous devez 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 graves du développement et du comportement tels que l'autisme, troubles psychomoteurs, troubles du langage, ou troubles de l'attention, chez l'enfant à naître.
- Lorsque vous prenez du valproate, assurez-vous de toujours utiliser au moins un moyen de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement, sans interruption, pour ne pas être enceinte.

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

### ce que vous devez faire

- Lire attentivement la notice et la brochure avant toute utilisation.
- Si vous envisagez une grossesse, parlez-en à votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre), et n'arrêtez pas votre contraception de vous-même.
- Consultez immédiatement votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre) si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être.
- N'arrêtez jamais le valproate sans l'avis de votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre) en raison du risque d'aggravation de votre état de santé.
- Consultez votre spécialiste au moins une fois par an. Il réévaluera votre traitement. Vous signerez ensemble le formulaire d'accord de soins et il vous délivrera la brochure patiente.

Information à destination des femmes et filles en âge de procréer  
**Gardez cette carte avec vous pendant toute la durée du traitement  
pour être informée.**

**A**

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

Nom et prénom de la patiente : .....

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

<b>Je confirme que la patiente susmentionnée a besoin de valproate car :</b>	<b>OUI</b>
• cette patiente ne répond pas de manière adéquate aux autres traitements .....	<input type="checkbox"/>
• cette patiente ne tolère pas les autres traitements .....	<input type="checkbox"/>

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

• Les enfants exposés au valproate pendant la grossesse présentent les risques suivants .....	<input type="checkbox"/>
• 10,7 % de malformations congénitales ; et	
• jusqu'à 30 à 40 % de troubles du développement et du comportement tels que troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention, qui peuvent conduire à des troubles importants de l'apprentissage, et un risque augmenté de troubles du spectre autistique et d'autisme	
• Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse (sauf dans des situations exceptionnelles de patientes épileptiques résistantes ou intolérantes aux autres traitements)...	<input type="checkbox"/>
• Le valproate est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies : .....	<input type="checkbox"/>
• La nécessité qu'un médecin spécialiste réévalue régulièrement le traitement par valproate (au moins une fois par an) et la nécessité ou non de le poursuivre .....	<input type="checkbox"/>
• La nécessité d'obtenir un test de grossesse plasmatique négatif (sensibilité minimale de 25mUI/mL) à l'initiation du traitement puis à intervalles réguliers pendant le traitement (test de grossesse recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité de 25mUI/mL) (si la patiente est en âge de procréer).....	<input type="checkbox"/>
• La nécessité d'utiliser au moins une méthode de contraception efficace sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement (si la patiente est en âge de procréer).....	<input type="checkbox"/>
• La nécessité de fixer un rendez-vous avec un médecin spécialiste dès qu'elle envisage une grossesse afin de s'assurer de discuter en temps utile du passage à d'autres traitements, c'est-à-dire : avant la conception et avant l'arrêt de la contraception. ....	<input type="checkbox"/>
• La nécessité de contacter son médecin spécialiste immédiatement pour réévaluer en urgence le traitement en cas de grossesse suspectée ou accidentelle. ....	<input type="checkbox"/>
J'ai remis à la patiente ou au représentant légal* un exemplaire de la brochure patiente et je lui ai expliqué la nécessité de conserver la carte patiente .....	<input type="checkbox"/>
<b>Dans l'épilepsie, en cas de grossesse, je confirme que la patiente :</b>	
• est résistante ou intolérante à tous les autres traitements .....	<input type="checkbox"/>
• reçoit la dose efficace de valproate la plus faible possible .....	<input type="checkbox"/>
• est informée de la possibilité d'avoir des conseils et un soutien pendant la grossesse .....	<input type="checkbox"/>
• est informée de la nécessité d'une surveillance spécifique de son enfant à naître pendant la grossesse et de son bébé / enfant après la naissance .....	<input type="checkbox"/>

Nom du spécialiste : .....

Signature et tampon :

Date :

**B**

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

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

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

Nom et prénom de la patiente : .....

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

Signature :

Date :

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



## MÉDICAMENT A RISQUE :

Valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques)

### Risques encourus : ANSM , Mai 2015 :

- Valproate de sodium et dérivés :
- effets tératogènes connus qui exposent à un risque de malformations congénitales dans environ 10 % des cas. Risque tératogène mentionné dans l'information mise à disposition depuis 1986 et précisé à plusieurs reprises depuis.
  - données plus récentes : les enfants exposés pendant la grossesse présentent également un risque élevé de troubles graves neuro-développementaux.

## ➔ Renforcement des conditions de prescription et de délivrance

### Prescription

- Ne pas prescrire ces spécialités chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses.
- Prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie, selon l'indication
- Faire signer **un accord de soins** après information complète de la patiente (*disponible sur Cariatides dans l'onglet "Aide à la prescription"*)
- Les patientes en âge de procréer doivent impérativement utiliser une **contraception** efficace pendant le traitement
- Remettre une **brochure d'information** à la patiente (à demander à la pharmacie)
- Tous les ans :
  - la date de signature de l'accord de soins **doit être renseignée sur Cariatides dans le bloc "Antécédents Psychiatriques"**
  - l'accord de soins signé **doit être scanné dans le bloc "Documents Intégrés"** (dans la Catégorie "Suivi médicamenteux")
- Le renouvellement peut être effectué par tout médecin, dans la limite d'un an, au terme duquel une réévaluation du traitement par le spécialiste est requise

### Dispensation

Pour toute dispensation du médicament par le pharmacien, **la prescription initiale annuelle par un spécialiste et la présentation d'un accord de soins signé sont obligatoires** :

Pour chaque prescription de ces spécialités, vérifier sur Cariatides la date de l'accord de soins renseignée dans le bloc « Antécédents Psychiatriques » et l'accord scanné dans le bloc « Documents Intégrés » → renseigner le fichier de traçabilité (pharmaciens)









**DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE**

Nom et Prénom de l'étudiant : ...POISSONNET... Hélène... INE : ...09030465416...

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 06 09 2019 à 16 h... Amphithéâtre ou salle : ...CXSE...

**Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat**

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



**Avis du directeur de thèse**

Nom : ...ROLLET...

Prénom : ...Clair...

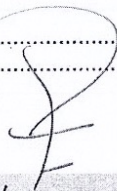
Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 21 06 19

Signature:



**Avis du président du jury**

Nom : ...S.HILLAN...

Prénom : ...Jean-Marc...

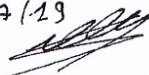
Favorable

Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 25/07/19

Signature:



**Décision du Doyen**

Favorable

Défavorable



Le Doyen

  
B. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.



Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**  
**(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)**  
Année Universitaire 2018/2019

**Nom :** Poissonnet  
**Prénom :** Hélène

**Titre du mémoire / thèse :** Respect des nouvelles exigences de prescription et de délivrance du valproate et dérivés chez la femme en âge de procréer dans les troubles bipolaires : état des lieux dans un établissement de santé mentale

**Mots-clés :** Valproate, Trouble bipolaire, Tératogénicité, Femme en âge de procréer, Pharmacovigilance

---

**Résumé :**

Le valproate est un thymorégulateur efficace dans le traitement des troubles bipolaires, qui présente toutefois un risque tératogène significatif. L'ANSM a de ce fait interdit en mai 2015 son utilisation chez les femmes en âge de procréer, sauf en cas d'absence d'alternatives médicamenteuses. Les objectifs de cette étude étaient de vérifier le respect des nouvelles exigences de prescription et délivrance du valproate et dérivés chez ces patientes et d'évaluer l'impact qu'a pu avoir cette réglementation sur les prescriptions antérieures. L'étude a été réalisée de manière rétrospective dans un établissement de santé mentale. Les données ont été recueillies dans les dossiers informatisés des femmes en âge de procréer sous valproate, en 2014 et en 2018. Parmi les 75 patientes incluses en 2018, 26 (35%) étaient réellement atteintes de trouble bipolaire, et 50 (75%) ont eu des molécules alternatives prescrites auparavant. 14 patientes (19%) présentaient à la fois un formulaire d'accord de soin et une contraception efficace. Ces critères étaient mieux respectés chez les patientes hospitalisées que chez les patientes suivies en ambulatoire. Il n'y avait cependant pas de différence significative entre les patientes ayant initié leur traitement après 2015 ou antérieurement. Parmi les patientes sous valproate en 2014, 46 ont arrêté leur traitement après mai 2015, dont 6 (13%) du fait de la nouvelle réglementation. Mais quatre ans plus tard, les nouvelles exigences sont encore peu respectées. De nombreuses difficultés ont été relevées et sont autant de freins au respect de ces exigences. Les autorités tentent de trouver des solutions à ces problèmes afin d'harmoniser les pratiques entre la ville et l'hôpital et de faciliter leur mise en place.

---

**Membres du jury :**

**Président :** - Pr Jean-Marc CHILLON, Pharmacien, Professeur des Universités – Praticien hospitalier, UFR de Pharmacie/CHU d'Amiens

**Assesseur(s) :** - Dr Claire POLLET, Pharmacien, Chef de pôle – Praticien Hospitalier, EPSM Lille Métropole  
- Dr Stéphanie GENAY, Pharmacien, Maître de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de pharmacie/CHU de Lille  
- Dr Clément GARCETTE, Psychiatre, Praticien Hospitalier, EPSM Lille Métropole