



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Éditorial

Précaution et vigilance : à propos du valproate et de la grossesse



Caution and warning: About valproate and pregnancy

Nombre de neurologues et de psychiatres se sont émus en France suite au récent encadrement de la prescription du valproate de sodium et de ses dérivés (valpromide, divalproex) chez la femme en âge de procréer. Dans sa circulaire du 26 mai 2015, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) française affirme que : « valproate et ses dérivés (Dépakine[®], Dépakote[®], Dépamide[®], Micropakine[®] et génériques) ne doivent pas être prescrits 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 » [1]. Lorsque ce traitement est la seule alternative, la patiente se doit d'être placée sous contraceptif et doit signer un protocole de consentement écrit, qu'il est nécessaire de présenter au pharmacien d'officine pour la délivrance du produit, et ce tous les mois. La réévaluation annuelle de la prescription par un spécialiste (neurologue, pédiatre ou psychiatre) est requise.

Parallèlement à ce renforcement des conditions de prescription du valproate et de ses dérivés, l'ANSM a diligenté une enquête observationnelle rétrospective sur la prescription de ces produits en France chez les femmes en âge de procréer en 2007 et 2014. Les résultats de cette étude ont été rendus publics par l'ANSM le 25 août 2016. En France entre 2007 et 2014, près de deux (1,9) femmes enceintes sur 1000 ont été exposées au valproate ou à ses dérivés : soit un total 14 322 grossesses concernées à l'origine de 8701 naissances vivantes. Le nombre de femmes en âge de procréer (15–49 ans) utilisatrices d'acide valproïque est évalué à 122 382 en 2007 et à 83 712 en 2015 [2].

Pendant cette même période, la diminution du nombre annuel de grossesses exposées a baissé de 42,4 %. Dans l'indication des épilepsies, la prescription du valproate et de ses dérivés (initiée par les neurologues, les pédiatres et souvent renouvelée par les médecins généralistes) a baissé de 55,9 % contre seulement 18 % dans les troubles bipolaires (une prescription assurée dans la très grande majorité des cas par les psychiatres). Ainsi, la part relative des femmes enceintes souffrant d'un trouble bipolaire traitées par valproate ou ses dérivés par rapport aux femmes épileptiques dans la même situation a augmenté. Au point qu'en 2014, la majorité (51 %) des grossesses sous valproate ou sous ses dérivés est retrouvée chez des femmes présentant une maladie bipolaire.

À l'heure où les médias et la grande presse, à la suite de l'affaire du Médiateur, parlent « du scandale de la Dépakine[®] », le parquet de Paris a été saisi, le vendredi 23 septembre 2016. Une information judiciaire a été ouverte « pour blessures involontaires et tromperies aggravées ». Les investigations devraient porter sur la période

de 1990 à 2015. Le ministère français de la santé prévoit un fond d'indemnisation des victimes.

1. Comment en est-on arrivé là ?

Avant de répondre à cette question dont les causes sont multiples, un rapide rappel historique s'impose. L'acide valérien dont le valproate est issu provient de l'herbe médicinale *valeria officinalis*. L'entrée du valproate de sodium dans la pharmacopée relève d'un double processus de sérendipité. En neurologie tout d'abord, en 1962, Pierre Eymard et son équipe découvrent l'action anticonvulsivante du valproate qu'ils utilisent uniquement comme solvant d'autres produits dont ils cherchent à montrer les propriétés anti-épileptiques chez le rat. À leur grande surprise, l'efficacité est bien liée au solvant, l'acide valproïque, qui fait ainsi son entrée dans la famille des antiépileptiques. Quatre ans plus tard, un nouveau rebondissement se produit du côté cette fois de la psychiatrie. Lambert et ses collaborateurs constatent que le valpromide outre son effective action anticonvulsivante possède des propriétés stabilisatrices sur l'humeur des patients épileptiques sujets à l'irritabilité, l'impulsivité ou l'instabilité émotionnelle [3]. Deux ans plus tard, Lambert et al. rapportent lors du Congrès de neurologie et de psychiatrie de langue française de 1968 l'efficacité du valpromide chez les patients souffrant de maladie maniaco-dépressive. Avec un recul de 6 mois à 2 ans selon les cas, ils constatent : « l'action normalisante de certaines psychoses maniaco-dépressives (...), les accès sont espacés (dans 40 % des patients), leur intensité réduite, ils peuvent être supprimés dans les meilleurs cas (20 %) » [4].

Depuis lors le valproate de sodium (Dépakine[®]) a suivi son propre destin en épileptologie et le valpromide (Dépamide[®]) dans la prise en charge de la maladie maniaco-dépressive. À ce jour, malgré de multiples mécanismes d'action identifiés (effet inhibiteur GABAergique, réduction des effets excitateurs glutamatergiques, antagonisme de canaux sodiques, calciques, potentialisation de courants potassiques, modulation des transmissions sérotoninergique et dopaminergique ; inhibition des histones déacétylases), son mode d'action n'est à ce jour pas clairement élucidé [5].

2. Le déclin de la prescription du valproate comme antiépileptique

Le valproate de sodium est utilisé comme antiépileptique depuis 1967, date de l'obtention de son autorisation de mise sur le marché

(AMM) en France. À l'époque, cette classe thérapeutique est restreinte aux barbituriques, à la phénytoïne et à la carbamazépine, toujours en usage aujourd'hui. Le valproate vise à traiter efficacement toutes les crises, à ne pas aggraver un type spécifique de crise et bien sûr à avoir un profil correct de tolérance clinique. Pendant de nombreuses années, le valproate a été le seul antiépileptique efficace sur l'ensemble des crises et syndromes épileptiques, à tout âge, sans risque d'aggravation, notamment des absences et des myoclonies, en assurant globalement une bonne tolérance aux patients. Il reste parmi les plus efficaces à ce jour, alors même que l'arsenal antiépileptique compte une grosse vingtaine de molécules. Grâce à ce profil particulier, le valproate a été largement prescrit.

Si celui-ci reste globalement très efficace et une molécule de choix, notamment dans les épilepsies généralisées, sa place de traitement de première intention s'est nettement dégradée. Des molécules plus récentes peuvent rivaliser dans des indications électives telles que les crises partielles qui représentent 70 % des épilepsies. Ces nouvelles molécules semblent par ailleurs mieux tolérées.

Mais la problématique majeure concerne la tératogenèse pour l'enfant à naître. L'exposition in utero est associée à un risque de malformation fœtale majeure évalué à 4,7–10 % selon la posologie et la prise associée à d'autres molécules. Celui-ci pourrait atteindre 23,8 à 26,1 % lorsque la posologie dépasse 1500 mg/j [6], pour un risque de 1,1 à 2,8 % dans la population épileptique non traitée et de 2,1 à 2,9 % dans la population générale. Ce sur-risque connu depuis une trentaine d'années est d'un facteur 2 à 7. Il inclut des *spina bifida*, des craniosténoses, des anomalies palatines, des hypospadias, des anomalies du septum interauriculaire, et des polydactylies.

Plus récemment, des effets sur la cognition des enfants sont également avérés avec une baisse du Quotient Intellectuel de 8 à 11 points [7] qui semble spécifique au valproate. Des troubles de l'attention avec hyperactivité sont aussi rapportés [8]. En 2013, des travaux sur de grands registres ont également retrouvé un risque d'autisme accru (risque absolu : 2,5 % – *hazard ratio* : 2,9) et des troubles du spectre autistique (risque absolu : 4,4 % – *hazard ratio* : 1,7) [9].

Au vue de ces nouvelles données, la prescription du valproate chez les patientes en âge de procréer devait changer. De fait, les prescriptions se réduisent drastiquement, sous l'effet conjugué de l'information des médecins mais également des mesures prises par les instances de régulation. Elles doivent le plus rapidement possible, se restreindre aux cas absolument exceptionnels d'absence de molécule efficace pour traiter les pathologies concernées chez une patiente donnée [6].

Cependant, la situation neurologique semble plus simple que celle rencontrée en psychiatrie. Il existe nettement plus de molécules antiépileptiques permettant de traiter les nombreux types de crises et de syndromes. D'autre part, la quasi-totalité des crises partielles sont sans effet sur le fœtus, de même que la majorité des crises généralisées tonico-cloniques, même s'il reste important de conserver un traitement antiépileptique, afin de limiter le risque accru de mort subite [10], de décès lors de l'accouchement [11] et probablement de troubles cognitifs chez l'enfant à venir si plus de cinq crises tonico-cloniques émaillent la grossesse [12].

3. L'augmentation de la prescription du valproate et de ses dérivés dans les troubles bipolaires

Jusqu'au début des années 1990, le lithium reste le médicament le plus prescrit dans le traitement prophylactique des troubles bipolaires et le valpromide un traitement de seconde intention, en particulier dans le trouble bipolaire de type 2. L'apparition des

insuffisances rénales secondaires à la prescription au long cours des sels de lithium, a marqué la communauté psychiatrique. Dans ce contexte, le recours à un autre stabilisateur de l'humeur était attendu. Le développement d'une nouvelle prodrogue du valproate, le divalproex, connaît alors un accueil favorable parmi les prescripteurs.

Une étude réalisée chez des psychiatres de ville aux États-Unis [13] montre une chute de 40 % de la prescription du lithium et une augmentation de 240 % du valproate et de ses dérivés chez les patients bipolaires entre 1992 et 1999. Le même mouvement est observé en Europe : en Suède [14] entre 2007 et 2013 et au Danemark [15] notamment. Au Royaume-Uni, une étude observe que si le nombre de diagnostic de troubles bipolaires double entre 1995 et 2009, la proportion de prescription d'antipsychotiques et d'antiépileptiques augmente très significativement. Dans cette étude, les auteurs rapportent qu'un tiers des femmes enceintes sont traitées pour leur trouble bipolaire par le valproate ou l'un de ses dérivés [16].

En France, le déclin de la prescription du lithium est tout aussi net. Dans une étude rétrospective et prospective (12 à 27 mois) comparant 8 pays européens et intégrant 2507 patients (bipolaires 1 et 2), les auteurs rapportent que seuls 25 % des patients recevaient du lithium contre 55,4 % d'anticonvulsivants. Comparativement aux 7 autres pays, les patients français recevaient moins de lithium [17].

Si l'efficacité du valproate et de ses dérivés dans le traitement curatif de la manie et de l'hypomanie est suffisamment étayée [18], cela est moins clair pour ses propriétés prophylactiques. Une première revue Cochrane, publiée en 2001 [19] soulignait l'absence de preuve dans le traitement de maintenance des troubles bipolaires pour l'acide valproïque, le valproate et le divalproex. La publication de l'étude multicentrique Balance [20] en 2010 est venue conforter ces premières conclusions. Réalisée sur deux ans, celle-ci a montré que les patients (bipolaires 1) sous valproate seul présentaient un taux de rechute plus important que sous lithium et qu'il n'y avait pas de différence significative entre le groupe des patients sous lithium en monothérapie et ceux qui bénéficiaient d'une association lithium plus valproate.

Une revue Cochrane plus récente, publiée en 2013 [21] conclut à un niveau de preuve limité quant à l'efficacité du valproate et de ses dérivés dans le traitement de maintenance des troubles bipolaires. Dès lors, on peut s'étonner de la place dans les recommandations internationales de ces anticonvulsivants dans le traitement prophylactique de la maladie bipolaire avec un niveau de preuve aussi faible. Même si les alternatives au lithium sont limitées, la sous-prescription du lithium reste assez marquée en Europe et en France en particulier [17].

La grossesse constitue une période à haut risque. Le risque de rechute du trouble bipolaire pendant le post-partum se situe autour de 35 % [22]. Une étude récente regroupant 4023 patientes (et près de 5700 naissances) retrouve un taux de rechute à 23 % avec un traitement thymorégulateur et ce chiffre atteint 66 % sans stabilisateur de l'humeur.

Les données les plus récentes sur la tératogénicité du lithium sont plutôt rassurantes. Il semble que son imputabilité dans la survenue des maladies d'Ebstein (anomalie de la valve tricuspide) soit moins évidente que l'estimation initiale [23,24]. La prudence peut encourager à sa suspension pendant le premier trimestre de la grossesse afin de préserver l'embryogénèse, voire à le substituer par un neuroleptique classique (halopéridol ou chlorpromazine). Une décision concertée entre la patiente, son gynécologue obstétricien et son psychiatre est nécessaire, afin de mesurer la balance bénéfice/risque.

En l'état actuel des connaissances, il apparaît comme une évidence que dans le trouble bipolaire, le valproate et ses dérivés ne doivent plus être prescrits pendant la grossesse, et uniquement en

dernier recours chez une patiente en âge de procréer, sous couvert d'une contraception efficace.

4. Quelles places pour le valproate et ses dérivés aujourd'hui ? Quelles orientations pour demain ?

Le valproate reste un antiépileptique de choix, notamment dans une population à ne pas négliger : les hommes. Chez l'enfant, il est incontournable dans certains syndromes épileptiques et est probablement le plus constamment efficace dans la majorité des épilepsies généralisées. Mais il doit à tout prix être réservé aux dernières extrémités chez la femme en âge de procréer et être très précautionneusement prescrit chez les jeunes filles, qui par définition le seront plus tard et également en raison du risque augmenté d'ovaires polykystiques. Chez les patients âgés des deux sexes, son profil de tolérance cognitive n'est pas excellent. Il faut ici rappeler que selon l'AMM, le valproate est le seul antiépileptique autorisé pour traiter n'importe quelle épilepsie dans toutes les sous-populations. Il convient donc de travailler à étendre le spectre d'indication des autres molécules. Le valproate est par ailleurs d'un intérêt particulier en cas de comorbidité thymique mais n'est pas la seule molécule présentant cette particularité.

Dans le champ des troubles bipolaires, le valproate et ses dérivés restent des atouts majeurs, chez les hommes, les femmes après la ménopause dans le traitement curatif de la manie et de l'hypomanie, en cas d'intolérance au lithium, comme le précise d'ailleurs l'AMM en France. Même si le niveau de preuve sur l'efficacité à long terme dans le trouble bipolaire reste limité, le valproate et ses dérivés peuvent être proposés, notamment en cas de réponse positive au traitement curatif des épisodes maniaques, comme le stipule l'AMM. La polarité maniaque prédominante et les caractéristiques de mixité peuvent être des éléments d'orientation vers le valproate en association avec lithium chez les hommes et les femmes après la ménopause. À l'opposé de ce spectre, on constate l'essor d'un autre anti-épileptique, la lamotrigine, dans les troubles bipolaires du fait de ses bénéfices dans la prévention des épisodes dépressifs, voire selon certains dans la prise en charge des épisodes dépressifs bipolaires eux-mêmes, cette molécule ne devant pas être utilisée en monothérapie dans la dépression bipolaire. Enfin, l'arrivée des antipsychotiques atypiques, avec leur efficacité dans les épisodes maniaques et dans la prévention de nouveaux épisodes au décours (aripiprazole, olanzapine, quétiapine), ainsi que dans les épisodes dépressifs bipolaires et dans la prévention de nouveaux épisodes au décours (quétiapine) permet d'enrichir notre arsenal thérapeutique, ce qui devrait encore contribuer à réduire l'utilisation du valproate.

Ce qui va devenir « l'affaire de la Dépakine® » invite plus que jamais à mesurer le risque et les bénéfices attendus d'un traitement destiné à être donné sur le long terme. Les données de la littérature sont suffisantes pour récuser le valproate chez les patientes en âge de procréer en première intention et à encadrer sa prescription avec la plus grande vigilance telle que les autorités de tutelle le demandent désormais. À l'instar du développement des antiépileptiques de nouvelle génération, on peut espérer que la recherche verra le lancement de nouvelles molécules efficaces dans le trouble bipolaire et que la pratique actuelle redonnera toute sa place au lithium injustement délaissé depuis ces trente dernières années. . .

Déclaration de liens d'intérêts

Raphaël Gaillard déclare avoir participé à des interventions ponctuelles (essais cliniques, travaux scientifiques, activités de conseil, conférences, colloques) pour les entreprises : AB Sciences, Astra Zeneca, BMS, Pierre Fabre, Janssen, Lilly, Lundbeck, Otsuka,

Roche, Sanofi, Servier, Takeda. Les autres auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Agence nationale de sécurité du médicament. Renforcement des conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse; 2015. Disponible sur : <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/>.
- [2] Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007–2014 : une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM. Paris; 2016. Disponible sur : <http://www.ansm.sante.fr/>.
- [3] Masson M, Huberfeld G. Que soignent les traitements anticonvulsivants ? Effets positifs et négatifs des médicaments antiépileptiques en psychiatrie. *Ann Méd Psychol* 2016;174:128–34.
- [4] Lambert PA, Borselli S, Midenet J, et al. L'action favorable du Dépamide sur l'évolution à long terme des psychoses maniaco-dépressives. In: *Compte-rendu du Congrès de neurologie et de psychiatrie de langue française*. Paris: Masson; 1968. p. 489–95.
- [5] Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol* 2015 [S1474-4422(15)00314-2].
- [6] Tomson T, Marson A, Boon P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia* 2015;56(7):1006–19.
- [7] Meador J, Baker GA, Browning N, et al. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcome at age of 4.5 years. *Neurology* 2012;78:1207–14.
- [8] Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav* 2013;29(2):308–15.
- [9] Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013;309(16):1696–703.
- [10] Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia* 2014;55(7):e72–4.
- [11] MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Mortality and morbidity during delivery hospitalization among pregnant women with epilepsy in the United States. *JAMA Neurol* 2015;S72(9):981–8.
- [12] Cummings C, Stewart M, Stevenson M, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96(7):643–7.
- [13] Blanco C, Laje G, Olfson M, et al. Trends in the treatment of bipolar disorder by outpatient psychiatrists. *Am J Psychiatry* 2002;159(6):1005–10.
- [14] Karanti A, Kardell M, Lundberg U, Landén M. Changes in mood stabilizer prescription patterns in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2016;195:50–6.
- [15] Kessing LV, Vradi E, Andersen PK. Nationwide and population-based prescription patterns in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2016;18(2):174–82.
- [16] Hayes J, Prah P, Nazareth I, et al. Prescribing trends in bipolar disorder: cohort study in the United Kingdom THIN primary care database 1995–2009. *PLoS One* 2011;6(12):e28725.
- [17] Bellivier F, Delavest M, Coulomb S, et al. Therapeutic management of bipolar disorder in France and Europe: a multinational longitudinal study (WAVE-bd). *Encéphale* 2014;40(5):392–400.
- [18] Macrithie K, Geddes JR, Scott J, et al. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. *Cochrane Syst Rev* 2003;1:CD004052.
- [19] Macrithie KA, Geddes JR, Scott J, et al. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Syst Rev* 2001;3:CD003196.
- [20] Geddes JR, Goodwin GM, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open label-trial. *Lancet* 2010;375(9712):385–95.
- [21] Cipriani A, Reid K, Young AH, et al. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Syst Rev* 2013;10:CD003196.
- [22] Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, et al. Risk of post-partum relapse in bipolar disorder and postpartum psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2016;173(2):117–27.
- [23] Bergink V, Kushner SA. Lithium during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2014;171(7):712–5.
- [24] Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry* 2014;171(7):785–94.

M. Masson^{a,b,*}

G. Huberfeld^{c,d}

S. Richa^{e,f}

C. Henry^{g,h,i}

R. Gaillard^{b,j,k}

^a Nightingale Hospitals Paris-clinique du château de Garches, France

- ^b Service hospitalo-universitaire, centre hospitalier
Sainte-Anne, 75015 Paris, France
- ^c Département de neurophysiologie clinique, CHU
Pitié-Salpêtrière, UPMC, 75015 Paris
- ^d Inserm U1129, épilepsie de l'enfant et plasticité
cérébrale, France
- ^e Faculté de médecine de l'université Saint-Joseph de
Beyrouth, France
- ^f Hôtel-Dieu de France de Beyrouth, France
- ^g Université Paris-Est, UMR.S955, UPEC, 94000
Creteil, France
- ^h Hôpital H.-Mondor – A.-Chenevier, pôle de
psychiatrie, AP-HP, 94000 Créteil, France
- ⁱ Institut Pasteur, unité perception et mémoire, 75015
Paris, France
- ^j Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris-Cité,
faculté de médecine Paris-Descartes, 75015 Paris,
France
- ^k Human Histopathology and animal models,
Infection and Epidemiology Department, institut
Pasteur, 75015 Paris, France

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail :

marc.masson@clinique-garches.com (M. Masson)