

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 21

ACIDE VALPROÏQUE ET PHARMACOVIGILANCE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Salma MAJD
Née le 17 Juin 1993

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Acide valproïque – Epilepsie – Pharmacovigilance – Grossesse.

JURY

Mr. R. SOULAYMANI BENCHEIKH Professeur de Pharmacologie	PRESIDENT
Mr. Y. BOUSLIMAN Professeur de Toxicologie	RAPPORTEUR
Mme. M. AIT EL CADI Professeur de Toxicologie	JUGES
Mr. A. BOURAZZA Professeur de Neurologie	
Mme. A. TEBA Chef de Département de Pharmacovigilance	MEMBRE ASSOCIÉ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"سبحانك لا علم لنا
إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan

Gastro-Entérologie
Médecine Interne

Pr. YAHYAOUÏ Mohamed

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha

Neurologie

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique

Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed

Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie



Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
 Urologie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie
 Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
 Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan

Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid

Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAoui Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUÏ MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJÏ Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

0.

Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie



Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
 BENCHAKROUN MOHAMMED

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie



BOUCHIKH MOHAMMED
 EL KABBAJ DRISS
 EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
 HARDIZI HOUYAM
 HASSANI AMALE
 HERRAK LAILA
 JANANE ABDELLA TIF
 JEAIDI ANASS
 KOUACH JAOUAD
 LEMNOUER ABDELHAY
 MAKRAM SANAA
 OULAHYANE RACHID
 RHISSASSI MOHAMED JMFAR
 SABRY MOHAMED
 SEKKACH YOUSSEF
 TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
 AIT BOUGHIMA FADILA
 BEKKALI HICHAM
 BENAZZOU SALMA
 BOUABDELLAH MOUNYA
 BOUCHRIK MOURAD
 DERRAJI SOUFIANE
 DOBLALI TAOUFIK
 EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
 EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
 EL MARJANY MOHAMMED
 FEJJAL NAWFAL
 JAHIDI MOHAMED
 LAKHAL ZOUHAIR
 OUDGHIRI NEZHA
 Rami Mohamed
 SABIR MARIA
 SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
 Médecine Légale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Maxillo-Faciale
 Biochimie-Chimie
 Parasitologie
 Pharmacie Clinique
 Microbiologie
 Anatomie
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 O.R.L
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Psychiatrie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naïma
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

À mes chers parents

Abdellah Majd et Mina Majd

*Aucune dédicace ne pourrait exprimer le respect
et l'amour que j'ai toujours eu pour vous.*

*C'est à travers vos encouragements que j'ai opté cette noble profession
et c'est à vos critiques que je me suis réalisée.*

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondé sur moi.

*Je vous dédie ce modeste travail avec tous mes vœux
de bonheur, santé et une longue vie.*



À mes chers frères et sœurs

Abdelatif, sa femme Nezha et l'adorable Yahya

Mon petit frère Badreddine

Mes sœurs Ikram et Hajar

*Merci pour votre soutien et vos encouragements
durant toutes mes années d'études.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès
et qu'Allah, le plus puissant, vous protège et vous garde.*



À mes chers grands parents

*Je vous remercie pour tout le soutien exemplaire et l'amour
exceptionnel que vous me portez depuis mon enfance
et j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours.*

Puisse Allah tout puissant vous accorder une longue et heureuse vie

À mes chers oncles, tantes, leurs épouses et époux

*Aucune expression ne pourrait exprimer à sa juste valeur,
le respect et l'estime que je vous dois.*

*Je vous dédie en terme de reconnaissance
pour tout l'encouragement, le soutien moral
et en témoignage de gratitude et d'attachement.*



À mes chères cousines, cousins et conjoints

*Je vous remercie pour tout le soutien et les encouragements
durant toutes mes années d'études.*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression
de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*

À toute les membres de ma famille, petits et grands

*Veillez percevoir à travers ce modeste travail,
l'expression de ma profonde affection et énorme respect.*

*Avec tout l'amour que je vous porte, je vous souhaite beaucoup de
bonheur dans votre vie.*



À toutes mes amies et collègues

*Salah iddine Kaoutar, Rhaymi Chaimaa, Tebaa Sara, Moutahir
Meryem, Zahir Amal, Tantaoui Asmaa, Tatlalou Salma, Lhoufati
Majda, Mesbah Soukaina, Marri Khadija.*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous
exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes
pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter.*

*Que le tout puissant vous comble de ses bénédictions
et vous garde et qu'il nous garde unies éternellement
dans une sororité indéfaible.*





Remerciements

À notre maître et Présidente
Madame le Professeur Rachida SOULAYMANI BENCHIKH
Professeur de Pharmacologie et Directrice
du Centre Antipoison et de Pharmacovigilance

Nous vous remercions pour le grand honneur
que vous nous faites en acceptant de présider cette thèse.

Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines
et professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.

Qu'il soit permis, chère maître, de vous exprimer
notre sincère reconnaissance, notre profond respect
et notre plus grande estime.



À notre maître et rapporteur
Monsieur le professeur BOUSLIMAN Yassir
Professeur de toxicologie

*Que dire, humanisme, gentillesse, professionnalisme,
rigueur, sympathie autant de qualités qui font de vous un modèle.*

*Ce fut un immense honneur d'avoir pu travailler à vos côtés et
bénéficier de votre expérience que ce soit en tant que Maître de stage
ou Maître de thèse.*

*Pour la confiance que vous m'avez accordée, pour m'avoir aidé
et orienté avec bienveillance, veuillez recevoir l'expression de ma
respectueuse gratitude et de tout mon respect.*



À notre maître et juge
Madame le professeur AÏTEL CADI Mina
Professeur de toxicologie

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté
sans réserve de siéger parmi le jury de notre thèse.
Veillez accepter, Madame, l'expression de notre grande
admiration et nos sincères respects.



À notre maître et juge
Monsieur le professeur BOURAZZA Ahmed
Professeur de neurologie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites
en acceptant de juger notre thèse.

Veillez accepter, cher maître, l'expression de notre
plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.



À madame TEBAÏ Amina
Chef de département de pharmacovigilance
du Centre Antipoison et de Pharmacovigilance

Vous nous avez honoré d'accepter avec grande sympathie
de juger notre thèse

Que ce travail soit une occasion
de vous exprimer notre respect et notre admiration
les plus sincères.



LISTE DES ABREVIATIONS

AE : antiépileptique

AFTN : Anomalies de Fermeture du Tube Neural

AG : Acide Gras

ALAT : Alanine Amino Transférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMPA : Acide Alpha-amino-3-hydroxy-5-Méthylisoxazole-4-Propionique

ANSM : Agence nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé

ASAT : Aspartate amino transférase

ASC : Aire Sous la Courbe

ATC : Anatomique Thérapeutique Chimique

ATCD : Antécédent

ATP : Adénosine Triphosphate

AVP : Acide valproïque

BAV : Bloc auriculo-ventriculaire

BZD : Benzodiazépine

CAPM : Centre Nationale Anti-Poison et de Pharmacovigilance

CAT : carnitine acétyltransférase

CBZ : Carbamazépine

CBZ-E : Carbamazépine -10.11-Epoxide

CEDIA : Clone Enzyme Donor Immuno Assay

CMLA : Chemiluminescent Microparticle ImmunoAssay

CMPV : Centre Marocain de Pharmacovigilance

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CNP : Commission Nationale de Pharmacovigilance

CNPV : Centre Nationale de Pharmacovigilance

CPC : Crises Partielles Complexes
CPG : Chromatographie en Phase Gazeuse
CPS : Crises Partielles Simples
CPT : Carnitine PalmitoylTransférase
CRPV : Correspondants Régionaux de Pharmacovigilance
CTPV : Comité Technique de Pharmacovigilance
ECTR : Extracorporeal treatment
EDTA : Ethylène Diamine tétraacétique
EEG : Electroencéphalogramme
EER : Epuration Extrarénale
EIM : Effets Indésirables Médicamenteux
ELL : Extraction Liquide-Liquide
EMA : European Medicines Agency
EMIT: Enzyme Multiplied Immunoassay Technique
EPPR : Epilepsie Partielle Pharmacologique-Résistante
EPS: Extraction en Phase Solide
EXTRIP: Extracorporeal Treatments in Poisoning
FDA: Food and Drug Administration
FIA: Fluorescence Immuno Assay
FPIA: Fluorescence Polarization ImmunoAssay
GABA: Acide Gamma-Aminobutyrique
GABA-T: GABA Transaminase
GLDH: Glutamate Déshydrogénase
HDAC : Histone désacétylase
HP : Hémo-perfusion
HPLC : Chromatographie Liquide Haute Performance
IBE: International Bureau for Epilepsy
ILAE: International League Against Epilepsy
IR: Infrarouge
IV : Intraveineux

LDMEL : *Liquide Dispersif Micro-Extraction Liquide*

LTG : *Lamotrigine*

MCM : *Malformations Congénitales Majeurs*

MEPS : *Microextraction en phase solide*

MFIU : *Mort fœtal in utéro*

NEAD : *Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs*

NEI : *Notification des événements indésirables*

NET : *Notification des événements en tératovigilance*

NMDA : *N-méthyl –D- aspartate*

OGDH : *Oxoglutarate déshydrogénase*

OMS : *Organisation mondiale de la santé*

PAL : *Phosphate alcaline*

PB : *Phénobarbital*

PHT : *Phénytoïne*

PM : *Poids Moléculaire*

PV : *Pharmacovigilance*

RCP : *Résumé Caractéristique du Produit*

REMERA : *Registre des Malformations Congénitales de la Région Rhône-Alpes*

RMN : *Résonance Magnétique Nucléaire*

SFV : *Syndrome fœtal de valproate*

SGOT : *Sérum-glutamyl-oxaloacétate-transférase*

SGPT : *Sérum-glutamyl-pyruvate-transaminase*

SNC : *Système Nerveux Central*

SNIIRAM : *Système National Interrégimes de l'Assurance Maladie*

SOC : *Système Organe Classe*

TDAH : *Trouble du Déficit de l'Attention/Hyperactivité*

TSA : *Trouble du spectre de l'autisme*

UGT : *UDP-glucuronosyltransférases*

UMC : *Uppsala Monitoring Centre*

URL : *unités relatives de lumière*

UV : *Ultraviolet*

Vd : *Volume de distribution*

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Représentation simpliste du fonctionnement du cerveau.....</i>	<i>10</i>
<i>Figure 2: Plante « Valeriana officinalis ».....</i>	<i>22</i>
<i>Figure 3: Structure chimique de l'acide valproïque.....</i>	<i>23</i>
<i>Figure 4: Spectre d'infrarouge de l'AVP</i>	<i>24</i>
<i>Figure 5 : Spectre de RMN de l'AVP.....</i>	<i>25</i>
<i>Figure 6: Mécanisme d'action de l'AVP et des autres antiépileptiques.....</i>	<i>27</i>
<i>Figure 7: β-oxydation de l'AVP dans la mitochondrie de foie de rat</i>	<i>30</i>
<i>Figure 8 : Principales voies de métabolisme de l'AVP</i>	<i>31</i>
<i>Figure 9: Conduite à tenir en cas d'intoxication par l'AVP</i>	<i>56</i>
<i>Figure 10 : Dysmorphies faciales chez le cas 1 : Trigonocéphalie, plis épicanthiques, racine large du nez, oreilles basses, lèvre supérieure fine et narines antéversées [138]</i>	<i>70</i>
<i>Figure 11 : Dysmorphie faciale chez le cas 2: microcéphalie, oreilles basses, lèvre supérieure fine et philtrum relativement superficiel (a). Méningomyélocèle lombo-sacrée (b). Pieds bots (c).....</i>	<i>71</i>
<i>Figure 12: pictogramme d'alerte du valproate en cas de grossesse.....</i>	<i>81</i>
<i>Figure 13: Distribution du nombre de notification des EI relatives à l'AVP (2000-2017).....</i>	<i>90</i>
<i>Figure 14: Répartition des cas de NEI en fonction de tranche d'âge.....</i>	<i>91</i>
<i>Figure 15 : Répartition des notifications selon le type d'événement indésirable</i>	<i>92</i>
<i>Figure 16: Répartition des NEI selon le nom commercial du médicament</i>	<i>93</i>
<i>Figure 17 : Distribution des NET de l'AVP selon le lieu de provenance.....</i>	<i>94</i>
<i>Figure 18: Distribution des NET en fonction de l'âge maternel</i>	<i>96</i>
<i>Figure 19 : Antécédents pathologiques des femmes exposées à l'AVP durant la grossesse.....</i>	<i>96</i>
<i>Figure 20: Distribution des NET de l'AVP selon le nombre de parité.....</i>	<i>97</i>
<i>Figure 21: Répartition des NET selon le suivi de la grossesse</i>	<i>98</i>
<i>Figure 22: Répartition des NET selon le diagnostic anténatal.....</i>	<i>98</i>
<i>Figure 23 : VALPRO Cooper LP ®500mg.....</i>	<i>101</i>
<i>Figure 24 : Carte de mise en garde aux patientes sous traitement par valproate</i>	<i>102</i>

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Classification internationale des crises épileptiques (1981)</i>	<i>8</i>
<i>Tableau 2 : Classification internationale des épilepsies et syndromes épileptiques (1989).....</i>	<i>9</i>
<i>Tableau 3 : Attributions spectrales RMN de l'AVP.....</i>	<i>25</i>
<i>Tableau 4: Influence de l'acide valproïque (AVP) sur la pharmacocinétique des autres médicaments</i>	<i>40</i>
<i>Tableau 5: Résumé des recommandations 2015 d'EXTRIP concernant le recours aux thérapies ECTR.....</i>	<i>58</i>
<i>Tableau 6 : Distribution des NET de l'AVP selon les années.....</i>	<i>94</i>
<i>Tableau 7 : Répartition des NET relatives à l'AVP selon le notificateur.....</i>	<i>95</i>
<i>Tableau 8 : Caractéristiques de l'AVP.....</i>	<i>97</i>
<i>Tableau 9 : Répartition des NET selon la période d'exposition au valproate.....</i>	<i>98</i>

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR L'EPILEPSIE ET CRISE	
EPILEPTIQUE	4
I .GÉNÉRALITÉS	5
A .Définitions	5
1. Épilepsie	5
2. Crise épileptique	5
B. Classification des crises épileptiques et des épilepsies.....	6
1. Classification des crises épileptiques	6
2. Classification des épilepsies et syndromes épileptiques	8
C. Physiopathologie.....	10
D. Etiologies et facteurs favorisants.....	12
1. Étiologies	12
2. Facteurs favorisants.....	12
E. Traitement de l'épilepsie et crise épileptique	14
1. Traitement médicamenteux	14
1.1 Classification des médicaments antiépileptiques	14
1.2 Profils pharmacocinétiques des AE.....	17
1.3 Interactions médicamenteuses.....	18
2. Traitement non médicamenteux.....	19
2.1 Traitement chirurgical.....	19
2.2 Traitement par neurostimulation	20
2.3 Régime cétogène	20
DEUXIEME PARTIE : ACIDE VALPROÏQUE	21
I. ÉTUDE DE L'ACIDE VALPROÏQUE	22
A. Données chimiques	22
1. Structure de l'AVP.....	22
2. Propriétés physicochimiques	23
3. Représentations spectrales de l'AVP	24

3.1 Spectre d'infrarouge IR	24
3.2 Spectre de résonance magnétique nucléaire RMN	25
B. Données pharmaco-thérapeutiques	26
1. Mécanisme d'action	26
2. Propriétés pharmacologiques	27
2.1 Propriétés pharmacocinétiques	27
2.1.1 Absorption	27
2.1.2 Distribution	28
2.1.3 Métabolisme	28
2.1.4 Elimination	32
2.2 Propriétés pharmacodynamiques	32
3. Indications	33
4. Contre indications	33
5. Effets indésirables	34
5.1 Affections hépatiques	34
5.2 Effets gastro-intestinaux	34
5.3 Effets neurologiques	35
5.4 Effets métaboliques	35
5.5 Pancréatite	36
5.6 Troubles hématologiques et effets cardiovasculaires	36
5.7 Effets endocriniens	36
5.8 Affections de la peau et ses annexes	37
6. Posologie et voie d'administration	37
7. Interactions médicamenteuses	38
8. Précautions	41
C. Suivi thérapeutique pharmacologique de l'AVP	43
1. Intérêt de dosage	43
2. Techniques de dosage	44
2.1 Méthodes chromatographiques	44
2.1.1 Chromatographie en phase gazeuse (CPG)	44
2.1.2 Chromatographie liquide haute performance (HPLC)	44
2.2 Méthodes immunologiques	45

2.2.1 Méthodes immunologiques en phase homogène	45
2.2.1.1 EMIT :Enzyme Multiplied Immunoassay Technique	45
2.2.1.2 CEDIA : Clone Enzyme Donor Immuno Assay.....	45
2.2.1.3 FPIA : fluorescence polarization immunoassay.....	46
2.2.2 Méthodes immunologiques en phase hétérogène.....	46
2.2.2.1CMIA : chemiluminescent microparticle immunoassay.....	46
2.2.2.2 FIA : Fluorescence Immuno Assay	46
II. INTOXICATION PAR L'AVP	47
A. Etiologie	47
B. Toxicocinétique	47
C. Symptomatologie.....	48
1. Intoxication aigue.....	48
2. Intoxication chronique.....	48
D. Signes biologiques.....	49
E. Examens de laboratoire	50
1. Analyse toxicologique.....	50
2. Examen biologique	51
2.1 Ammoniémie.....	51
2.2 Dosage de lactate sanguin.....	51
2.3 Dosage de PH sanguin.....	51
2.4 Dosage de bicarbonates.....	52
2.5 Dosage de la carnitine libre et lié	52
2.6 Bilan hépatique.....	53
F. Prise en charge	53
1. Traitement symptomatique.....	53
2. Traitement par les antidotes.....	54
2.1 Lévocarnitine (L- carnitine):.....	54
2.2 Autres antidotes : naloxone.....	55
3. Epuration extrarénale EER.....	57

TROISIEME PARTIE : ACIDE VALPROÏQUE ET PHARMACOVIGILANCE	59
I. PHARMACOVIGILANCE	60
A. Généralités	60
1. Qu'est ce que la pharmacovigilance (PV)?	60
2. Objectifs de la PV	60
B. Organisation de la pharmacovigilance au Maroc	61
1. Historique	61
2. Circulaire ministérielle N° 003 du 04 janvier 2016 : nouvelle organisation nationale du système de pharmacovigilance :	62
II. MESURE DU RISQUE TERATOGENE DE L'AVP EN PHARMACOVIGILANCE	66
A. Risques liés à l'exposition au valproate pendant la grossesse	66
1. Effets de la tératogénicité de l'AVP	66
1.1. Malformations congénitales majeurs MCM	66
1.1.1 Fermeture de tube neurale (Spina bifida)	67
1.1.2 Autres malformations	69
1.2 Syndrome fœtal de valproate (SFV)	69
2. Troubles neuro-développementaux	72
2.1 Retard de développement psychomoteur et cognitif	72
2.2 Trouble du spectre de l'autisme (TSA)	73
2.3 Troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)	74
B. Evolution des risques dans le résumé caractéristique du produit (RCP) et la notice : exemple de la DEPAKINE®	75
III. PLAN DE GESTION DU RISQUE	78
A. Réévaluation du rapport bénéfice/risque au niveau européen :	78
B. Information auprès des prescripteurs et des patientes	79
C. Nouvelles conditions de prescription et délivrance pour les filles, femmes en âge de procréer et femmes enceintes	81
1. Primo-prescription annuelle par un médecin spécialiste	81
2. Délivrance en pharmacie:	83
D. Recommandations sur les alternatives à l'acide valproïque en cas d'épilepsie ou troubles bipolaires :	84

1. Chez les patientes envisageant une grossesse ou en cas de grossesse :	84
2. Chez les patientes n'envisageant pas de grossesse	84
3. Chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant :	85
a. Une épilepsie	85
b. Un trouble bipolaire :	86
IV. PHARMACOVIGILANCE DE L'AVP AU MAROC : DONNEES DU CAPM	88
A. Structure du centre Antipoison et de Pharmacovigilance	88
B. Notification au centre nationale de pharmacovigilance	89
1. Notifications relatives à l'AVP	90
1.1 Distribution du nombre de notification des événements indésirables (EI) de l'AVP	90
1.1.1 En fonction des années	90
1.1.2 En fonction de l'âge du patient	91
1.1.3 En fonction de type d'événement indésirable	92
1.1.4 En fonction du nom commercial du médicament	93
1.2 Notification spécifique d'événement en tératovigilance (NET) de l'AVP	93
1.2.1 Distribution des NET relatives à l'AVP	93
1.2.2 Caractéristiques des femmes enceintes	96
1.2.3 Caractéristiques du produit de santé en cause	97
1.2.4 Caractéristique de l'événement tératogène	98
C. Les actions prises pour minimiser le risque tératogène au Maroc	99
CONCLUSION	103
RESUMES	105
ANNEXES	109
BIBLIOGRAPHIES	119



Introduction

Epilepsie est une affection neurologique chronique, d'étiologie diverses, caractérisée par une répétition des crises épileptiques. Ces crises correspondent à l'ensemble des manifestations cliniques de l'hyperactivité paroxystique d'un groupe de neurones cérébraux.

L'acide valproïque (AVP) « DEPAKINE[®], MICRODEPAKINE[®] » est l'un des antiépileptiques qui occupe une place importante dans le traitement de nombreuses formes d'épilepsie en raison de son très large spectre d'action. Cet antiépileptique utilisé principalement dans le traitement de formes variées d'épilepsies généralisées, focalisées simples ou complexes. C'est aussi un thymorégulateur utilisé dans les troubles bipolaires sous forme de divalproate de sodium (DEPAKOTE[®]) et de valpromide (DEPAMIDE[®]) qui se métabolisent tous les deux en acide valproïque.

Malgré l'importance pharmaco-thérapeutique et l'efficacité de l'AVP, son hépatotoxicité reste une préoccupation majeure d'où vient l'intérêt d'un suivi pharmacologique thérapeutique qui a pour but d'optimiser les posologies prescrites chez le patient afin d'améliorer l'efficacité et de prévenir la toxicité par l'AVP.

Plusieurs grandes cohortes de femmes épileptiques traitées ont permis de préciser le risque tératogène de l'AVP, dont il est responsable de malformations majeures à type de spina-bifida avec une altération des fonctions cognitives chez les enfants exposés in utero à l'AVP.

Suite à la publication du rapport par l'inspection générale des affaires sociales (IGAS), en 2015, sur «enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium», les structures sanitaires ont présenté des plans d'action visant à améliorer la pharmacovigilance en France.

Face à cette polémique grandissante à l'international et la publication de nombreux articles nationaux sur le risque tératogène de l'AVP, le ministère de la santé marocain a décidé d'augmenter le niveau de vigilance pour assurer le suivi des effets indésirables de ces spécialités pharmaceutiques.

Afin de renforcer ce niveau de vigilance, nous aurons évaluer , d'une manière pratique, les risques liés à l'exposition à l'AVP durant la grossesse en se basant sur les notifications des effets indésirables et de l'événement tératogène relatives à l'AVP, qui ont reçu au Centre Antipoison et de Pharmacovigilance à Rabat (CAPM), et les différentes actions prises à l'échelle française et marocaine pour minimiser ce risque tératogène.

Première Partie
Généralités sur l'épilepsie
et crise épileptique

I .GÉNÉRALITÉS

A .Définitions

1. Épilepsie

L'épilepsie ou comitialité se définit comme « une affection chronique caractérisée par la répétition de paroxysmes dus à des décharges épileptiques, c'est-à-dire à l'activation subite, simultanée et anormalement intense d'un grand nombre de neurones cérébraux ». [1]

L'épilepsie est un trouble cérébral caractérisé par une prédisposition durable à générer des crises épileptiques et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cette affection. La définition de l'épilepsie requiert la survenue d'au moins une crise épileptique. [2, 3]

2. Crise épileptique

Selon une proposition conjointe de la ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE) et du bureau international pour l'épilepsie (IBE), la crise épileptique se définit comme suivant : « la crise épileptique est la présence transitoire de signes et/ou de symptômes dus à une activité neuronale excessive ou synchrone anormale dans le cerveau » [2, 3]

Les crises d'épilepsie sont des manifestations cliniques paroxystiques motrices, sensibles, sensorielles ou psychiques, accompagnées ou non d'une perte de connaissance, liées à une décharge électrique anormale, excessive et hypersynchrone d'une population plus ou moins étendue de neurones du cortex cérébral. Ces manifestations électriques sont exprimées sur le tracé de l'électroencéphalogramme EEG.

La crise est la conséquence d'un déséquilibre brutal entre des phénomènes excitateurs et inhibiteurs régissant la stabilité de la membrane du neurone et l'efficacité synaptique. La dépolarisation paroxystique brutale de la membrane neuronale est un phénomène pathologique fondamental de la crise épileptique. [4]

B. Classification des crises épileptiques et des épilepsies

1. Classification des crises épileptiques

La première version officielle de la classification internationale des crises épileptiques et des épilepsies a été publiée en 1970 par le neurologue Henri Gastaut dans « Epilepsia », la revue de ILAE, et révisée en 1981 pour les crises. [5]

Cette classification a été réalisée dans le contexte d'un désir, exprimé par l'organisation mondiale de la santé (OMS), d'avoir un langage commun pour décrire les phénomènes épileptiques et d'avoir un système diagnostique standardisé et une utilisation universelle. [6]

La classification de 1981 est basée essentiellement sur les critères de la sémiologie clinique et EEG. Elle distingue trois grands types de crises : [7, 8]

① *Crises généralisées*

La crise généralisée est définie comme une crise dans laquelle "les premiers changements cliniques indiquent l'implication initiale des deux hémisphères".

Six types de généralisation ont été décrits, il s'agissait :

- | | |
|---|---------------------------|
| -Des absences (typiques et atypiques) | - Des crises myocloniques |
| - Des crises cloniques | - Des crises toniques |
| - Des crises tonico- cloniques (crises grand mal) | - Des crises atoniques. |

② *Crises partielles*

La crise partielle est définie comme une crise épileptique dans laquelle "les premiers changements cliniques et EEG indiquent une activation initiale d'un système de neurones limité à une partie d'un hémisphère cérébral".

Les crises partielles ont été ensuite classées en trois groupes selon que la conscience est maintenue ou non. On distingue selon la sémiologie critique :

- *Crises partielles simples (CPS)*

Les CPS ne modifient pas l'état de conscience. Ces risques peuvent prendre différentes formes selon la zone touchée à l'intérieur du cerveau. Elles comprennent :

- a. les signes moteurs, tels que le moteur focal avec ou sans marche jacksonienne.
- b. les symptômes somatosensitifs ou sensoriels spéciaux, tels que les symptômes visuels, olfactifs ou gustatifs.
- c. les caractéristiques autonomes, telles que la sensation épigastrique, la piloérection ou la dilatation pupillaire.
- d. les symptômes psychiques, par exemple la dysphasie, les symptômes affectifs, les illusions ou les hallucinations.

L'EEG d'une CPS montrait habituellement des décharges anormales focales sur la zone correspondante de la représentation corticale du côté controlatéral.

• *Crises partielles complexes (CPC)*

Les CPC s'accompagnent d'une altération de la conscience, cette altération peut se développer au début de la crise ou évoluer à partir d'un CPS.

L'EEG dans la CPC pouvait montrer des décharges anormales bilatérales, surtout après que les premières décharges ictales se soient propagées du foyer épileptique.

• *Crises secondairement généralisées:*

Les crises secondairement généralisées se référaient aux crises partielles qui impliquaient par la suite sur les deux hémisphères cérébraux entraînant des crises généralisées.

③ *Crises non classées*

Ils incluent toutes les crises qui ne peuvent pas être rangées par manque de données exactes.

Tableau 1 : Classification internationale des crises épileptiques (1981)[7]

1. Crises généralisées 1.1. Absences a. Absences b. Absences atypiques 1.2. Crises myocloniques 1.3. Crises cloniques 1.4. Crises toniques 1.5. Crises tonicocloniques 1.6. Crises atoniques
2. Crises partielles 2.1. Crises partielles simples a. avec signes moteurs b. avec signes somatosensitifs ou sensoriels c. avec signes végétatifs d. avec signes psychiques 2.2. Crises partielles complexes a. début partiel simple suivi de troubles de la conscience et/ou d'automatismes b. avec trouble de la conscience dès le début de la crise, accompagnée ou non d'automatismes 2.3. Crises partielles secondairement généralisées a. Crises partielles simples secondairement généralisées b. Crises partielles complexes secondairement généralisées c. Crises partielles simples évoluant vers une crise partielle complexe, puis vers une généralisation secondaire
3. Crises non classées

2. Classification des épilepsies et syndromes épileptiques

En 1985, l'ILAE a publié une proposition de la classification internationale de l'épilepsie et syndromes épileptiques, cette classification comporte deux parties : [8]

❖ Partie de la sémiologie

Elle divise les épilepsies en deux catégories ; les crises focales et les crises généralisées.

❖ Partie de l'étiologie

Elle divise les épilepsies en deux catégories:

- *Idiopathique* qui se réfère à l'absence d'étiologie bien définie, sauf la cause génétique possible.
- *Symptomatique* désigne la conséquence d'un trouble ou d'une lésion connue du système nerveux central, comme une tumeur, une infection ou un traumatisme.

Quatre ans après la publication de cette classification, l'ILAE a révisé sa nouvelle proposition en 1989. Le point clé était l'ajout d'un groupe d'épilepsies cryptogéniques. [9-11]

Tableau 2 : Classification internationale des épilepsies et syndromes épileptiques (1989) [9]

1. Épilepsies et syndromes épileptiques focaux	
1.1. <i>Idiopathiques, liés à l'âge</i>	Épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes rolandiques Épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes occipitaux Épilepsie primaire de la lecture
1.2. <i>Symptomatiques</i>	Syndrome de Kojewnikow ou épilepsie partielle continue Épilepsies lobaires Épilepsies du lobe temporal Épilepsies du lobe frontal Épilepsies du lobe pariétal Épilepsies du lobe occipital
1.3. <i>Cryptogéniques</i>	Lorsque l'étiologie reste inconnue, on parle d'épilepsie partielle cryptogénique.
2. Épilepsies et syndromes épileptiques généralisés	
2.1. <i>Idiopathiques, liés à l'âge, avec par ordre chronologique</i>	Convulsions néonatales familiales bénignes Convulsions néonatales bénignes Épilepsie myoclonique bénigne de l'enfance Épilepsie-absences de l'enfance Épilepsie-absences de l'adolescence Épilepsie myoclonique juvénile Épilepsie à crises Grand Mal du réveil Épilepsies à crises précipitées par certaines modalités spécifiques
2.2. <i>Cryptogéniques ou symptomatiques avec, en particulier</i>	Spasmes infantiles (syndrome de West) Syndrome de Lennox-Gastaut Épilepsie avec crises myoclonico-astatiques Épilepsie avec absences myocloniques
2.3. <i>Symptomatiques</i>	
2.3.1. <i>Sans étiologie spécifique</i>	Encéphalopathie myoclonique précoce Encéphalopathie infantile précoce avec suppression-bursts (Sd d'Ohtahara) Autres
2.3.2. <i>Syndromes spécifiques</i>	De nombreuses étiologies métaboliques ou dégénératives peuvent entrer dans ce cadre.
3. Épilepsies dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé	
3.1. <i>Avec association de crises généralisées et partielles avec, en particulier</i>	Crises néonatales Épilepsie myoclonique sévère Épilepsie avec pointes-ondes continues pendant le sommeil lent Épilepsie avec aphasia acquise (syndrome de Landau-Kleffner)
3.2. <i>Sans caractères généralisés ou focaux certains</i>	
4. Syndromes spéciaux	
4.1. <i>Crises occasionnelles, liées à une situation épileptogène transitoire</i>	Convulsions fébriles Crises uniquement précipitées par un facteur toxique ou métabolique
4.2. <i>Crise isolée, état de mal isolé</i>	

C. Physiopathologie [12-15]

Le foyer épileptique est caractérisé par deux principaux phénomènes :

Des décharges anormales et une synchronisation excessive de l'activité de groupes neuronaux.

Schématiquement, des facteurs neurobiologiques sont impliqués dans ces phénomènes, on distingue :

- **Facteurs membranaires**

Ce sont essentiellement les canaux ioniques voltage dépendants. La mise en jeu de ces canaux est à l'origine des mouvements ioniques transmembranaires et des potentiels électriques.

- **Facteurs synaptiques**

En condition physiologique, il y a un équilibre entre excitation et inhibition. Suite à une agression, le cerveau devient épileptique, ce qui pourrait être du à un déséquilibre entre deux systèmes excitateurs et inhibiteurs.

Ce déséquilibre entre ces deux systèmes dans les circuits neuronaux est considéré comme un des principaux mécanismes de l'épilepsie.

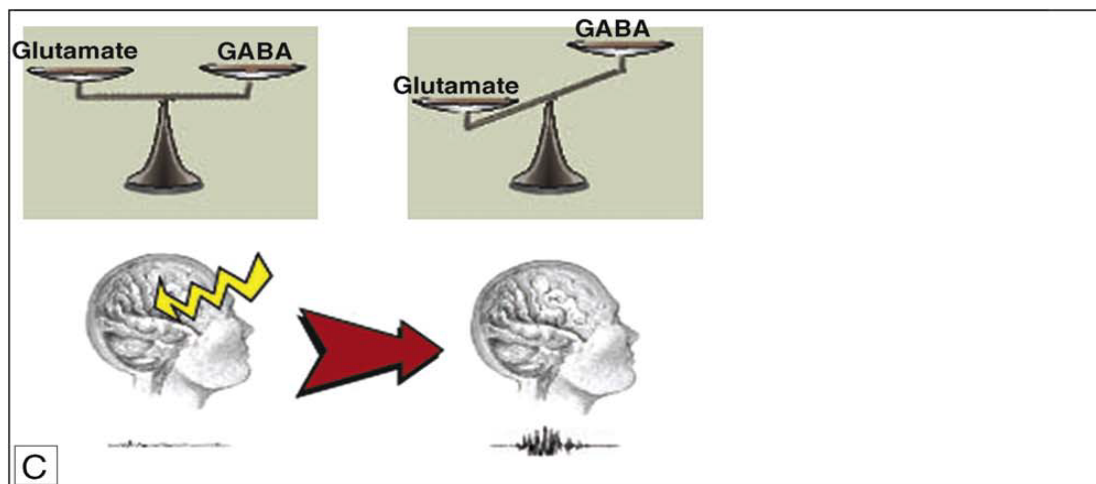


Figure 1 : Représentation simpliste du fonctionnement du cerveau.[12]

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur et GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur.

➤ ***Système excitateur glutamatergique***

Il a été démontré que la potentialisation du glutamate ou l'utilisation d'un agoniste des récepteurs du glutamate favorise l'activité épileptique, tandis que l'utilisation d'antagonistes du glutamate réduit l'activité épileptique.

Il existe une variété de sous-types de récepteurs de glutamate et ceux-ci sont subdivisés selon qu'ils sont ionotropes (c'est-à-dire qu'ils sont perméables aux cations et qu'ils sont différenciés en fonction de leur perméabilité aux cations) ou métabotropiques (c'est-à-dire qu'ils fonctionnent au moyen de G-protéines associées à la membrane), les G-protéines fonctionnent comme des "commutateurs" moléculaires pour transmettre un stimulus de l'extérieur de la membrane cellulaire à l'intérieur de la cellule.

Les principaux récepteurs ionotropes du glutamate comprennent les récepteurs AMPA (acide A-amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionique), kaïnate et NMDA (*N*-méthyl-D-aspartate) et sont tous perméables aux ions Na^+ et K^+ . Le récepteur NMDA est également perméable au Ca^{++} (médié par Mg^{++}) et c'est ce mécanisme qui est responsable de l'excitotoxicité à la suite d'une activation neuronale excessive (dans des conditions telles que des crises épileptiques graves) et d'une lésion neuronale causée par le Ca^{++} .

➤ ***Système inhibiteur GABAergique***

Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC. Les deux principaux récepteurs GABA sont les récepteurs GABA_A postsynaptique, et les récepteurs GABA_B , qui sont présynaptiques.

La stimulation du récepteur GABA_A le rend perméable aux ions Cl^- , avec un afflux d'ions Cl^- dans la cellule. Cet afflux hyperpolarise la cellule et la rend plus stable et moins susceptible d'atteindre le seuil de dépolarisation nécessaire pour générer un potentiel d'action. Les agonistes des récepteurs GABA_A , comme les barbituriques et les benzodiazépines, réduisent donc l'activité épileptique.

Les agonistes des récepteurs GABA_B n'entraînent pas la libération de Cl⁻, mais plutôt une limitation de la libération des neurotransmetteurs en raison de leur emplacement présynaptique. Les agonistes des récepteurs GABA_B peuvent donc induire un état hyperexcitable et une activité épileptique.

D. Etiologies et facteurs favorisants

1. Étiologies

Les crises d'épilepsie sont toutes provoquées par un petit nombre de neurones hyperactifs. Tout événement capable de rompre l'homéostasie des cellules nerveuses perturbe sa stabilité et peut déclencher une hyperactivité anormale et engendrer une crise. Ces perturbations dépendent de l'interaction entre les facteurs génétiques et acquis. [16, 17]

▪ Facteurs génétiques

L'approche génétique des épilepsies tend à se développer. La plupart des types d'épilepsie procède d'une hérédité complexe, c'est-à-dire qu'elle est le fruit d'une interaction entre des gènes de susceptibilité propres à l'individu et des facteurs d'environnement.

▪ Facteurs acquis

Toute agression cérébrale peut provoquer une épilepsie. Les causes les plus souvent rencontrées sont principalement d'origines cérébro-vasculaires, tumorales et traumatiques, mais peuvent également être dues à une infection bactérienne, virale ou parasitaire du SNC, à un désordre métabolique ou encore à des causes multifactorielles. [16-18]

2. Facteurs favorisants

Plusieurs facteurs sont connus pour favoriser les crises chez les sujets présentant une susceptibilité individuelle :

- Arrêt intempestif des médicaments antiépileptiques, ces médicaments ont pour but, en agissant sur les échanges biochimiques dans le cerveau, de réguler l'équilibre entre les mécanismes excitateurs et mécanismes inhibiteurs. Un arrêt brutal rompt cet équilibre, de ce fait, peut entraîner la survenue rapide de crises. [4]

- Le sommeil ou le manque de sommeil, les stimuli sensoriels peuvent initier une crise. Durant le sommeil, des modifications du fonctionnement cérébral sont observables, lesquelles facilitent la survenue de certaines crises. [19]
- Les changements hormonaux au cours du cycle menstruel, la puberté ou la grossesse peuvent également être associés avec le début ou l'augmentation de l'activité épileptique. [17]
- Le stress est retrouvé dans les études aussi bien rétrospectives que prospectives de la littérature comme un facteur favorisant des crises.[20, 21]
- L'alcoolisme peut entraîner des crises épileptiques déclenchées spécifiquement par la prise excessive et inhabituelle d'une grande quantité d'alcool.

La consommation excessive d'alcool pouvant engendrer une épilepsie dite «épilepsie alcoolique ». Le sevrage absolu ou relatif, volontaire ou non, chez un éthylique chronique, peut entraîner après des crises convulsives généralisées. [17, 20]

- Les médicaments comme les psychotropes peuvent déclencher des crises épileptiques par imprégnation chronique (imipraminiques, fluoxétine), par surdosage (lithium, antidépresseurs) ou par sevrage (benzodiazépines, barbiturique). La théophylline, les phénothiazines et les anticonvulsivants qui, à très fortes doses, peuvent aussi causer des crises épileptiques. [17, 19]

Autres facteurs favorisants : toxiques (la cocaïne, les amphétamines, l'intoxication par le plomb, le manganèse, les organophosphorés.) métaboliques (hydro-électrolytes, glucose, lipides et PH).[19]

E. Traitement de l'épilepsie et crise épileptique

1. Traitement médicamenteux [22, 23]

Les médicaments antiépileptiques ou « anticonvulsivants » sont des médicaments capables de supprimer ou de diminuer la fréquence ou la sévérité des crises d'épilepsie chez l'homme, ou seulement capables de modifier l'allure de la crise ou les composants psychiques qui peuvent accompagner la maladie épileptique.

Ces médicaments sont classés en antiépileptiques (AE) majeurs, mineurs et en nouvelle génération.

1.1 Classification des médicaments antiépileptiques [22-29]

Antiépileptiques majeurs

AE majeurs				
	Phénobarbital	Phénytoïne	Carbamazepine	Valproate de sodium
Mécanisme d'action	est un agoniste des récepteurs allostériques du complexe GABAergique et favorisent l'ouverture du canal chlore en sensibilisant le récepteur au GABA. Donc il augmente la durée d'ouverture du canal chlore.	inhibe les décharges de potentiels d'action en prolongeant la dépolarisation neuronale, par une action sélective sur les canaux sodium voltage-dépendant.	exerce un effet inhibiteur sur les décharges de potentiels d'action en prolongeant la dépolarisation neuronale, par action sur les canaux sodiques voltage dépendant.	Il a un mécanisme d'action mixte : inhibition des canaux sodiques voltage-dépendant et effet gabamimétique.
Indications	Toutes les épilepsies sauf les épilepsies myocloniques ou les absences atypiques	Crise tonico-clonique , crise focale	Epilepsies partielles chez l'enfant, en monothérapie ou en association.	Epilepsies généralisées et partielles en monothérapie ou en association chez l'enfant et l'adulte
Contre-indication	-Hypersensibilité -Insuffisance respiratoire sévère porphyrie	-Hypersensibilité -Porphyrie	-Hypersensibilité -BAV -ATCD d'hypoplasie médullaire	-Hypersensibilité -Hépatite aigue ou chronique
Effets indésirables	-Rhumatisme gardénalique -Arthralgie -Anémie mégaloblastique	-Hypertrophie gingivale -Troubles digestifs (nausées), neurologiques (ataxie, nystagmus), hématologiques (leucopénie), auto-immun (des lupus aigus généralisés	-Aplasie médullaire - Insuffisance cardiaque -Une éruption érythémateuse prurigineuse allergique - Troubles digestifs,	-Troubles digestifs -Tremblement d'attitude dose-dépendant -Alopécie inconstante et réversible -Hépatopathie grave

 Antiépileptiques mineurs

AE mineurs		
	Benzodiazépines : Diazepam Clonazepam Clobazam	Succinimides : Ethosuximide
Mécanisme d'action	les benzodiazépines ont une affinité pour les récepteurs GABA A, mais par un mécanisme d'action différent sur les canaux chlore	Il bloque les canaux calciques voltage-dépendants de type T, notamment ceux des neurones du thalamus, et réduit ainsi leur excitabilité.
Indications	Etat de mal épileptique (IV directe lente) Traitement et prévention des convulsions fébriles chez l'enfant Crises d'absence en cas résistance à d'autres AE	Epilepsies généralisées avec absences, myoclonies, crises atoniques, en monothérapie ou en association à partir de 3 ans.
Contre-indication	-Grossesse -Myasthénie -Insuffisance respiratoire	-Porphyrie -Allaitement -Allergie
Effets indésirables	-Pharmacodépendance -Trouble de sevrage à l'arrêt de traitement -Sédation amnésie excitation	-Troubles digestifs (anorexie, nausée, vomissements) -Diminution de l'efficacité intellectuelle -Manifestations cutanées et hématologiques épisodes psychotiques aigus

 Antiépileptiques de nouvelle génération

AE de nouvelle génération				
	<i>mécanisme</i>	<i>Indications</i>	<i>Contre-indication</i>	<i>Effets indésirables</i>
Lamotrigine	Agit par diminution de libération des neurotransmetteurs excitateurs mais aussi sur les canaux sodiques voltage dépendants.	Crises partielles et généralisées, y compris les absences épilepsie réfractaire au traitement habituel	Altération grave de la fonction hépatique	-Syndrome de Lyell ou Stevens Johnson -Ataxie -Vertige
Felbamate	Antagoniste des récepteurs NMDA.	deuxième voire troisième intention des crises partielles avec ou sans génération	ATCD des troubles hématologique	-Anémie aplasique -Troubles digestives -Toxicité hépatique
Vigabatrine	Inhibiteur irréversible de la GABA transaminase qui élève les taux intracérébraux de GABA	Epilepsie partielle résistance	Toxicité oculaire connue due à Vigabatrin	-Trouble visuel -Somnolence, vertige
Tiagabine	Facilitation de la transmission GABA ergique par inhibition de la recapture du GABA	Epilepsies rebelles en addition avec les autres antiépileptiques.	Insuffisance hépatique sévère	Insomnie, irritabilité, troubles du cours de la pensée, labilité émotionnelle, humeur dépressive, confusion
Topiramate	Altération de la conductance des canaux Na ⁺ Facilite l'effet du GABA (effet sur le récepteur GABA Antagonisme des récepteur du glutamate AMPA	Epilepsie généralisés, partielle avec ou sans génération	Hypersensibilité à Topiramate Hypersensibilité aux sulfamides Grossesse et allaitement	-Etourdissement -Diplopie -Ataxie -Somnolence -Trouble de l'humeur
Fosphénytoïne	Modulation des canaux sodiques voltage-dépendants des neurones, inhibition du flux de calcium à travers les membranes des neurones, modulation des canaux calciques voltage-dépendants	Epilepsies généralisées tonico-cloniques ou partielles (sauf petit mal et crises myocloniques. état de mal	Allergie ou intolérance. Bloc sino-auriculaire (risque de BAV par voie, parentérale).	Somnolence. allergies (voire syndrome de Lyell), hépatites Doses élevées : syndrome cérébello-vestibulaire, confusion mentale, polynévrite, exacerbation

	des neurones et stimulation de l'activité sodium-potassium ATP _{ase} des neurones et cellules gliales.	tonicoclonique (sauf fosphénytoïne IM		des crises Carence en acide folique et vitamine D. Troubles digestifs, lupus induit, acné, pigmentation brune du visage.
Oxacarbazepine	Analogue de la carbamazépine, active sur les canaux sodiques voltage dépendants, transformée rapidement en dérivé monohydroxy, lui-même très actif sur les canaux sodiques voltage dépendants et sur les canaux calciques voltage-dépendants	Epilepsie partielle avec ou sans génération seconde En monothérapie ou en association	-Hypersensibilité -Grossesse et allaitement	-Hyponatrémie fréquente mais asymptomatique -Trouble digestives : nausée, vomissement, diarrhée -Réaction d'hypersensibilité : œdème de quinquet
Lévétiracétam	Le mécanisme d'action du lévétiracétam n'est pas complètement élucidé mais semble être différent des mécanismes d'action des médicaments antiépileptiques existants.	<u>En monothérapie</u> : Epilepsie partielle avec ou sans génération secondaire à partir de 16 ans <u>En association dans</u> : Les crises myocloniques de l'adulte	Hypersensibilité Grossesse et allaitement	Leucopénie, neutropénie Vertige, amnésie, ataxie, céphalée Troubles digestifs

1.2 Profils pharmacocinétiques des AE [23, 26-28, 30]

Les profils pharmacocinétiques des molécules antiépileptiques sont variés. Les molécules de carbamazépine (CBZ), valproate de sodium (AVP), phénytoïne (PHT), benzodiazépines (BZD), phénobarbital (PB), primidone et éthosuximide sont fortement fixées aux protéines plasmatiques. De plus, ces molécules présentent une auto-induction de leur propre métabolisme hépatique, induisent la formation de métabolites actifs et qui ont une cinétique variable selon l'âge des patients. Ces particularités expliquent le recours systématique, chez le malade, au suivi thérapeutique avec dosage plasmatique des médicaments afin de définir un intervalle de concentration variable selon les molécules. Pour les autres antiépileptiques, les paramètres cinétiques sont plus constants.

L'absorption est bonne pour tous les antiépileptiques de nouvelle génération. En raison d'une forte lipophilie, ils pénètrent facilement dans le SNC. Seule l'absorption de la gabapentine dépend de la saturation d'un transporteur ; la biodisponibilité de l'oxcarbazépine est augmentée de 17 % par la prise d'aliments.

Seuls le topiramate et le zonisamide se concentrent dans les érythrocytes.

Liaison aux protéines plasmatiques À l'exception de la tiagabine (liaison à 96 %), les anti-épileptiques de nouvelle génération sont peu liés aux protéines plasmatiques et n'exposent donc pas au risque d'interactions médicamenteuses.

Le felbamate subit un métabolisme hépatique inductible. La lamotrigine (LTG) est éliminée sous forme de métabolites glucuronides. La tiagabine a un métabolisme important qui passe par le cytochrome P450. Enfin, le métabolisme du topiramate est accéléré par les inducteurs enzymatiques.

Les antiépileptiques sont majoritairement éliminés par voie urinaire, ce qui implique des adaptations de posologie en cas d'insuffisance rénale. La rétigabine et la tiagabine cumulent une élimination urinaire et fécale via le métabolisme hépatique et la voie biliaire, ce qui implique des précautions d'emploi dans le cadre de pathologies hépatiques et des voies biliaires. La gabapentine et le vigabatrin sont excrétés inchangés dans les urines.

1.3 Interactions médicamenteuses [23, 30]

Les nombreuses interactions médicamenteuses observées avec les antiépileptiques s'expliquent par leur pharmacocinétique assez complexe. Ainsi, il est important de tenir compte de la capacité de fixation aux protéines plasmatiques des molécules antiépileptiques car elles risquent de déplacer ou d'être déplacées de leur site par d'autres molécules, ce qui modifie les fractions libres du différent principe actif en présence.

Un certain nombre de molécules anticonvulsivantes (PB, PHT, CBZ, rufinamide) sont des inducteurs enzymatiques des cytochromes P450. À l'inverse, l'acide valproïque est inhibiteur enzymatique, il est donc important de prendre des précautions en cas d'association avec des traitements à marge thérapeutique étroite. D'autres inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques du CYP450 tels que les immunosuppresseurs, les antirétroviraux, les contraceptifs oraux, les corticoïdes de synthèse et les médicaments anti-vitamine K.

Les interactions médicamenteuses entre les différents antiépileptiques utilisés conjointement en polythérapie sont fréquentes. Ainsi, l'acide valproïque augmente les concentrations de barbituriques. La CBZ ne doit jamais être associée au lithium en raison des risques de troubles cérébelleux, de confusion, de somnolence et d'ataxie, toutefois réversibles à l'arrêt du traitement.

2. Traitement non médicamenteux

2.1 Traitement chirurgical

La chirurgie est indiquée en cas d'épilepsie partielle pharmaco-résistante (EPPR) et elle s'adresse en particulier aux patients qui présentent une épilepsie partielle grave non ou mal contrôlée par un traitement médicamenteux approprié, sous réserve que l'origine focale, corticale et univoque des crises puisse être établie, et que sa résection n'entraîne pas un risque de nouveau déficit neurologique ou cognitif permanent. Des études récentes de fort niveau de preuve ont démontré la supériorité du traitement chirurgical par rapport au traitement médical seul sur le contrôle des crises et la qualité de vie et ont amené à formuler des recommandations d'évaluation préchirurgicale chez les patients dont les crises ne répondent pas aux médicaments antiépileptiques et à opter pour la chirurgie plutôt que la poursuite du traitement médical. Malgré ces recommandations, la chirurgie demeure sous-utilisée et la majorité des patients n'y ont accès que tardivement. [31]

Pour confirmer une indication chirurgicale, il est nécessaire de réaliser un bilan pré-chirurgical. Ce bilan repose avant tout sur des explorations non invasives qui suffisent à définir une stratégie chirurgicale dans la majorité des cas.

Corrélés aux données cliniques et à l'imagerie, les enregistrements vidéo-EEG en continu recueillent les anomalies intercritiques et permettent l'analyse électro-clinique des crises. Lorsque les anomalies observées sur l'EEG de scalp concordent avec les données cliniques et l'imagerie, ces examens peuvent suffire à orienter le patient vers la chirurgie.[31, 32]

2.2 Traitement par neurostimulation

Un tiers des patients épileptiques ne répondent pas aux médicaments antiépileptiques, 12,5-25 % peuvent bénéficier d'une chirurgie d'exérèse. Une large majorité d'épilepsies pharmaco-résistantes ne relève donc pas d'un traitement chirurgical curatif (crises impliquant des régions fonctionnelles, crises multifocales, crises bilatérales, crises généralisées) et c'est pour ces formes d'épilepsie que de nouvelles approches thérapeutiques ont vu le jour ces dernières décennies, en particulier les méthodes de neurostimulation. Ces méthodes diffèrent en fonction des régions cérébrales cibles, et de la façon dont la stimulation est appliquée.[33]

Il existe de nombreuses façons de neuromoduler le cerveau épileptique humain au moyen de méthodes de neurostimulation invasives ou non invasives, soit par manipulation des systèmes de contrôle à distance (stimulation des nerfs crâniens(nerfs vague+++)) [34] , stimulation cérébrale profonde) soit en interférant directement avec la zone épileptogène (stimulation corticale non invasive et invasive). Il s'agit de méthodes dites palliatives, visant principalement à réduire la fréquence et la sévérité des crises chez des patients épileptiques réfractaires pour lesquels une chirurgie de résection n'est pas envisageable. [33]

2.3 Régime cétoène

Le régime cétoène est employé dans le traitement des épilepsies pharmaco-résistantes de l'enfant depuis 1921, même si son mécanisme d'action est mal connu. Beaucoup moins employé depuis l'avènement des antiépileptiques et de la chirurgie, il a retrouvé une place dans le traitement des épilepsies pharmaco-résistantes de l'enfant à partir des années 1990.

Il s'agit d'un régime riche en graisses et pauvre en hydrates de carbone et protéines, assurant un apport de triglycérides à longues chaînes saturées qui conduit à la production de corps cétoniques par le foie. Grâce à ce régime, une réduction de plus de 50 % du nombre de crises a été décrite chez l'enfant. Un tel régime permet de plus un allègement du traitement antiépileptique qui peut même parfois être suspendu. Il semble efficace quel que soit le type d'épilepsie et quel que soit le sexe ou l'âge. De plus, une amélioration du comportement, de la cognition (attention et vigilance) et du sommeil a également été rapportée. L'intérêt de ce régime est moins connu chez l'adulte. Nous rapportons le cas d'un état de mal épileptique prolongé, survenu sur un terrain d'épilepsie pharmaco-résistante dont l'évolution fut favorable sept jours après introduction d'un régime cétoène. [35]

Deuxième Partie
Acide valproïque

I. ÉTUDE DE L'ACIDE VALPROÏQUE

A. Données chimiques

1. Structure de l'AVP

L'acide valproïque (AVP), également appelé acide 2-propylpentanoïque ($C_8H_{16}O_2$) ou acide n-dipropylacétique [36]. Sa structure dérive de l'acide valérique isolé des rhizomes de la valériane « *Valeriana officinalis* » de la famille des Valérianacées. **(fig.2)**

C'est un acide gras ramifié à courte chaîne [30], avec huit atomes de carbones de structure très proche de la configuration des acides gras à chaîne longue [37]. **(fig3)**



Figure 2: Plante « *Valeriana officinalis* » [38]

Il a été produit pour la première fois en 1882 comme solvant organique. Son potentiel thérapeutique a été découvert fortuitement en 1963 lorsque Carraz et ses collègues ont utilisé l'AVP comme solvant pour les anticonvulsivants et reconnu expérimentalement que l'AVP avait lui-même une activité anticonvulsivante. [39, 40]

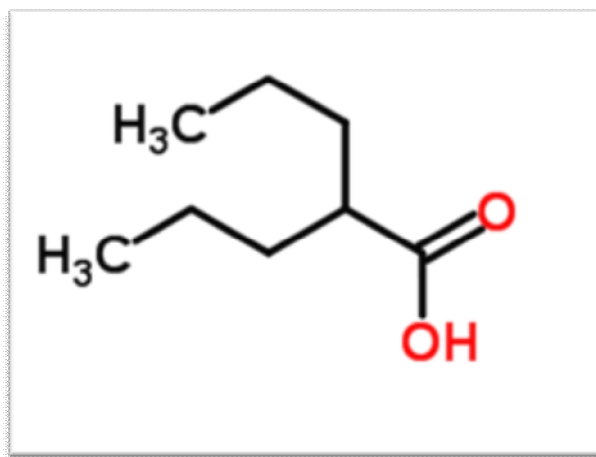


Figure 3: Structure chimique de l'acide valproïque [41]

2. Propriétés physicochimiques

L'AVP est un acide gras à chaîne courte. Son poids moléculaire est de 144,21, point de fusion $\pm 219,5^{\circ}\text{C}$ [42]. En tant qu'acide faible, il est fortement ionisé ($> 99\%$) au pH de l'organisme. Par ailleurs, comme les phospholipides il est amphiphile, c'est-à-dire qu'il se distribue aussi bien dans l'eau que dans les graisses. [30]

Il est légèrement soluble dans l'eau dont sa solubilité dans l'eau est de 1,27 mg/ml. Il est facilement soluble dans l'acétone, l'alcool, le chloroforme, l'éther, le benzène, le n-heptane, l'alcool méthylique et l'hydroxyde de sodium 0,1 N; solubilité diaphane dans l'acide chlorhydrique 0,1 N. ($\text{pK}_a=4,8$) dont le sel de sodium est soluble dans l'eau et très hygroscopique. [37, 42, 43]

L'acide valproïque est un liquide incolore à jaune pâle, légèrement visqueux et limpide ayant une odeur caractéristique. [44]

3. Représentations spectrales de l'AVP

3.1 Spectre d'infrarouge IR [45]

La figure 4 présente le spectre d'infrarouge de l'acide valproïque mesuré par la méthode capillaire :

- a. $3400-2300\text{ cm}^{-1}$: Absorption large et diffuse due à la vibration d'étirement OH de l'acide carboxylique.
- b. $3000-2800\text{ cm}^{-1}$: Complexe de bandes fortes dû au chevauchement des vibrations d'étirement de C-H des différents groupes de méthyle et méthylène.
- c. 1700 cm^{-1} : Bande forte due à la vibration d'étirement C=O de l'acide carboxylique
- d. 930 cm^{-1} : Large bande due à la vibration OH de l'acide carboxylique.

FIGURE 2 - INFRARED SPECTRUM OF VALPROIC ACID

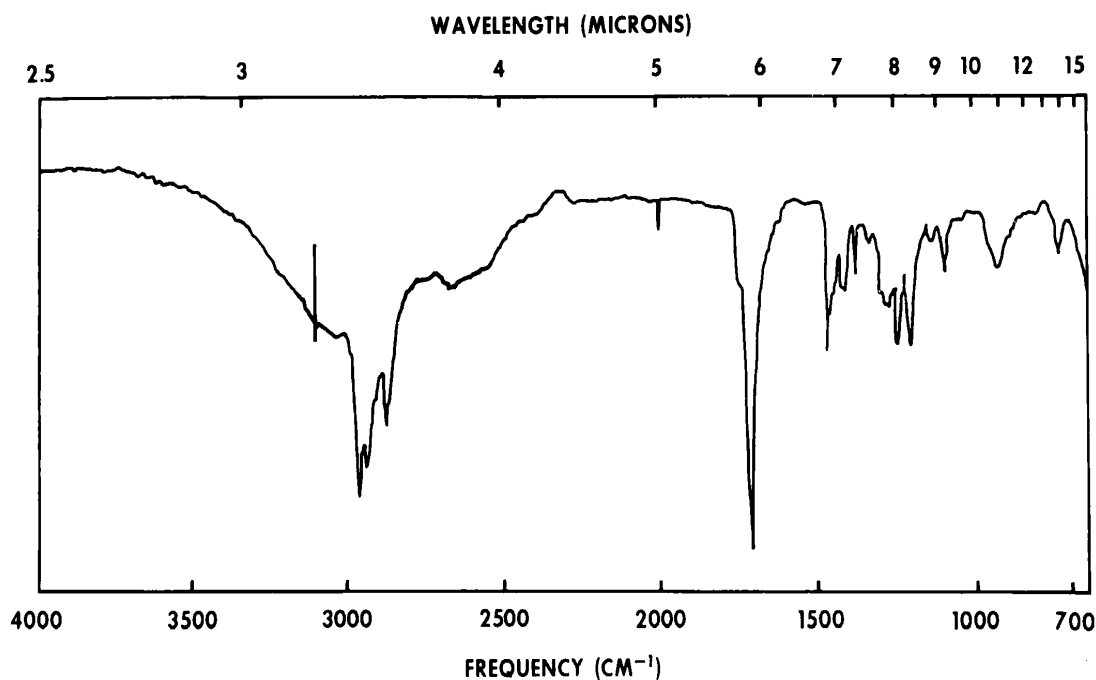


Figure 4: Spectre d'infrarouge de l'AVP [44]

3.2 Spectre de résonance magnétique nucléaire RMN

Le spectre de RMN de l'acide valproïque tel que représenté sur la **figure 5** a été obtenu sur un spectromètre RMN T-60 de Varian Associates sous la forme d'une solution à 10% p / v dans un solvant de chloroforme deutéré. [44, 45]

Tableau 3 : Attributions spectrales RMN de l'AVP [45]

Protons d'attribution	déplacement chimique (ppm)	Multiplicité
C02H	11.3-11.6	Singulet
CHCO	1.9-2.5	Multiplet
-CH2CH2	1.1-1.8	Complexe
CH3 -	0.5-1.1	Complexe

FIGURE 4 - NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE SPECTRUM OF VALPROIC ACID

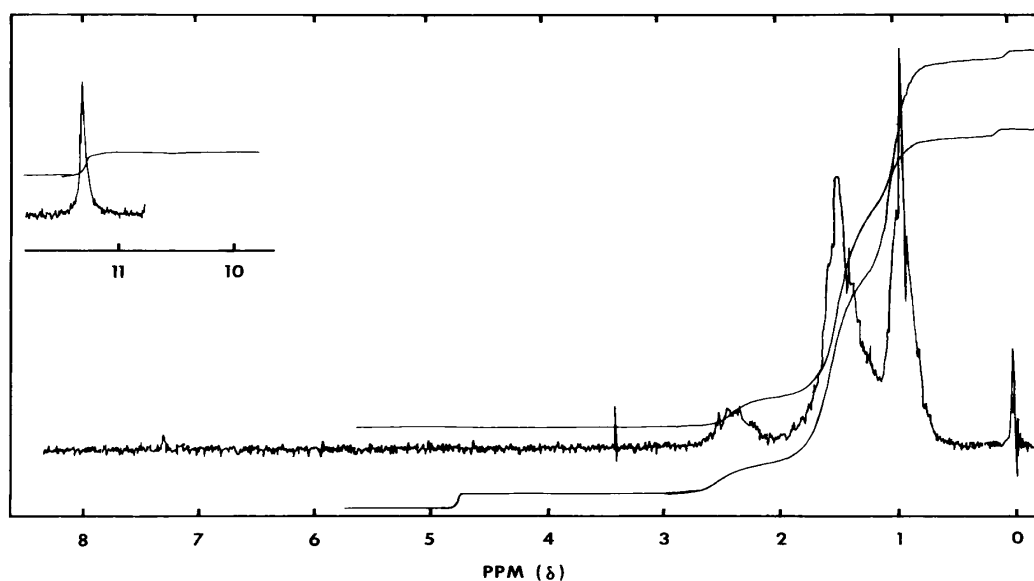


Figure 5 : Spectre de RMN de l'AVP [45]

B. Données pharmaco-thérapeutiques

1. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du valproate est probablement multiple. Il potentialise les effets inhibiteurs GABAergiques dans le SNC [46], il augmente les niveaux cérébraux du GABA en inhibant la succinate semialdéhyde déshydrogénase, augmentant ainsi les taux cérébraux de semialdéhyde succinique, un métabolite qui inhibe GABA-T, empêchant ainsi le catabolisme du GABA. [47]

De plus, l'AVP pourrait bloquer les décharges répétitives de potentiel d'action en inhibant les canaux sodiques dépendants du voltage. [30]

À des concentrations plus élevées que thérapeutiques, l'AVP peut affecter les canaux calciques et potassiques en interférant avec l'entrée du calcium dans la cellule et en activant la conductance du potassium, ce qui entraîne une réduction de l'excitabilité neuronale. [46]

Certaines études suggèrent que l'AVP cause une diminution de la transmission excitatrice dans le cerveau [48]. Une réduction induite par l'AVP de la neurotransmission excitatrice glutamatergique par antagonisme des récepteurs NMDA peut donc être un mécanisme pertinent de l'effet antiépileptique de l'AVP. [46] **(fig6)**

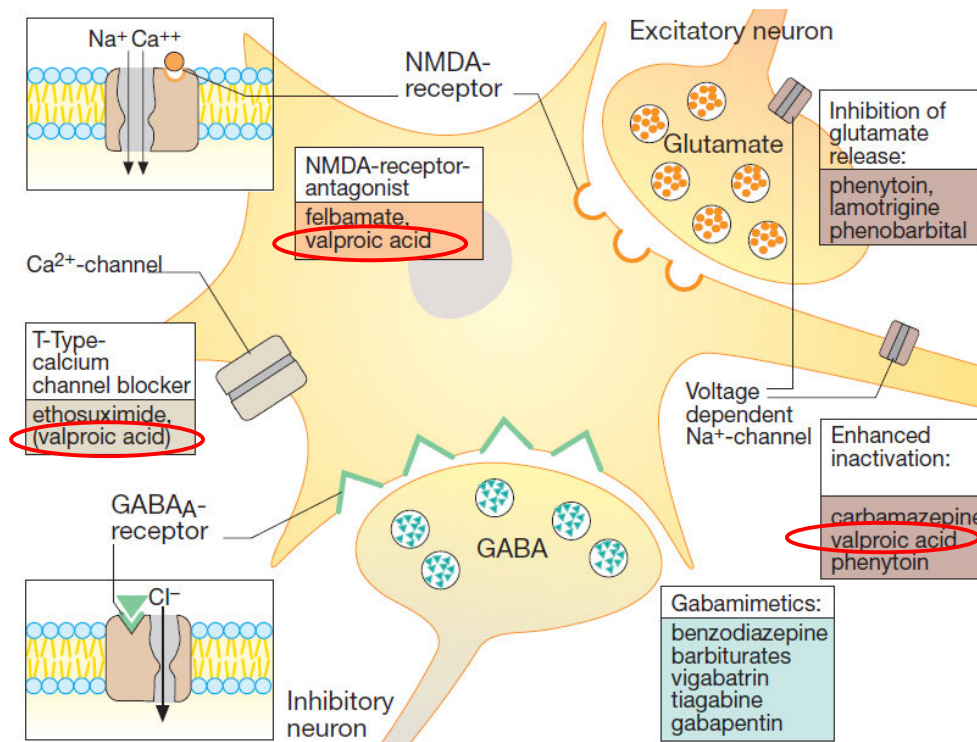


Figure 6: Mécanisme d'action de l'AVP et des autres antiépileptiques [49]

2. Propriétés pharmacologiques

2.1 Propriétés pharmacocinétiques

2.1.1 Absorption

Quelle que soit la formulation, la biodisponibilité du valproate est quasiment complète [50]. Il est de 90 à 100 % en intraveineux ou per os. Le taux d'absorption du valproate dans le tractus gastro-intestinal et la fluctuation des concentrations plasmatiques de valproate varient selon le schéma posologique, la formulation et les conditions d'utilisation. [51]

Les valeurs de T_{max} sont respectivement de 1-2 h, 3-6 h ou 10-12 h pour la solution buvable, les comprimés gastrorésistants ou les formes à libération prolongée. [50]

L'absorption de l'AVP est plus rapide pendant le traitement d'entretien qu'après l'administration de doses uniques. Il est considérablement retardé si le médicament est pris de 2 à 3 h après le repas, ce qui peut expliquer pourquoi l'absorption a tendance à être beaucoup plus lente l'après-midi que le matin. [46]

Il faut noter que la prise de L'AVP au cours d'un repas retarde l'absorption de la forme gastrorésistante, mais sans aucune modification de l'aire sous la courbe ASC. [50]

2.1.2 Distribution

Le volume de distribution (V_d) est de 0,15 à 0,20 l/kg, la liaison aux protéines est de 90 %, essentiellement sur l'albumine [50]. L'importance de la liaison décroît avec l'augmentation de la concentration du médicament, ce qui entraîne une augmentation de la fraction libre du médicament et elle devient aussi plus faible chez les patients âgés et les femmes enceintes [52] .

L'équilibre chimique est établi entre les différentes formes de l'AVP circulant: fraction liée aux protéines, fraction libre ou non liée, fraction du valproate ionisé et fraction non ionisée. En principe, seule la fraction libre de l'AVP traversera les membranes et pénétrera dans la cellule. [51]

Acide valproïque présente une bonne diffusion dans le système nerveux central et son volume de distribution est limité au sang, au liquide céphalo-rachidien et au cerveau. Une quantité relativement faible est distribuée par diffusion passive dans les tissus. [53]

Il faut noter que l'AVP traverse aussi la barrière placentaire.

2.1.3 Métabolisme

Le métabolisme du valproate est essentiellement hépatique. Son métabolisme est complexe et suit trois principales voies : la glucuronidation, β -oxydation mitochondriale (les deux voies principales sont considérées comme représentant respectivement 50 et 40 % de la dose) et le métabolisme oxydatif catalysé par le cytochrome P450 (CYP450) (considérée comme une voie mineure ≈ 10 %). [40, 54].

La glucuronidation est la voie majeure d'élimination. L'AVP est directement glucuronidé pour former son ester acyl-glucuronide qui est excrété par la suite dans l'urine. Cette réaction de glucuro- conjugaison est catalysée par la famille multigénique des UDP-glucuronosyltransférases (UGT) [42]. Ces enzymes membranaires sont localisées au niveau du réticulum endoplasmique des cellules de la grande majorité des tissus de l'organisme, et

catalysent le transfert d'un groupement glucuronide provenant du cofacteur acide UDP-glucuronique sur différentes molécules endogènes ou exogènes possédant un groupement hydroxyle, carboxyle, amine ou thiol.

Les UGT impliquées dans la glucuonidation de l'AVP sont : UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B7, et UGT2B15. [54]

La β -oxydation est une voie d'oxydation majeure du métabolisme de l'AVP. Ce métabolisme oxydatif suit exactement le même processus que les AG vue de sa configuration spatiale qui est proche de celle des AG avec lesquels il entre en compétition lors de son transport, de son métabolisme intramitochondrial et de son élimination. [55]

À l'intérieur des mitochondries, l'AVP doit être converti en valproyl-CoA, un intermédiaire actif, en présence de l'ATP et de la Coenzyme A, pour avoir accès au système de la β -oxydation.

Le valproyl-CoA et le D4-valproyl-CoA formés dans le cytosol peuvent donc pénétrer dans les mitochondries par le biais de la carnitine.

Dans la matrice mitochondriale, la première étape oxydative est la conversion de valproyl-CoA en D2 (E) -valproyl-CoA, une réaction qui est catalysée par l'acyl-CoA déshydrogénase à chaîne 2-méthyl-ramifiée.

La deuxième étape implique l'hydratation de D2 (E) -valproyl-CoA en 3-hydroxyvalproyl-CoA qui va subir par la suite à une déshydrogénation pour obtenir 3-cétovalproyl-CoA. La dernière étape correspond à une réaction de clivage de thiolique de 3-cétovalproyl-CoA en deux métabolites terminaux : le propionyl coenzyme A et le pentanoyl coenzyme A. (**fig.7**)

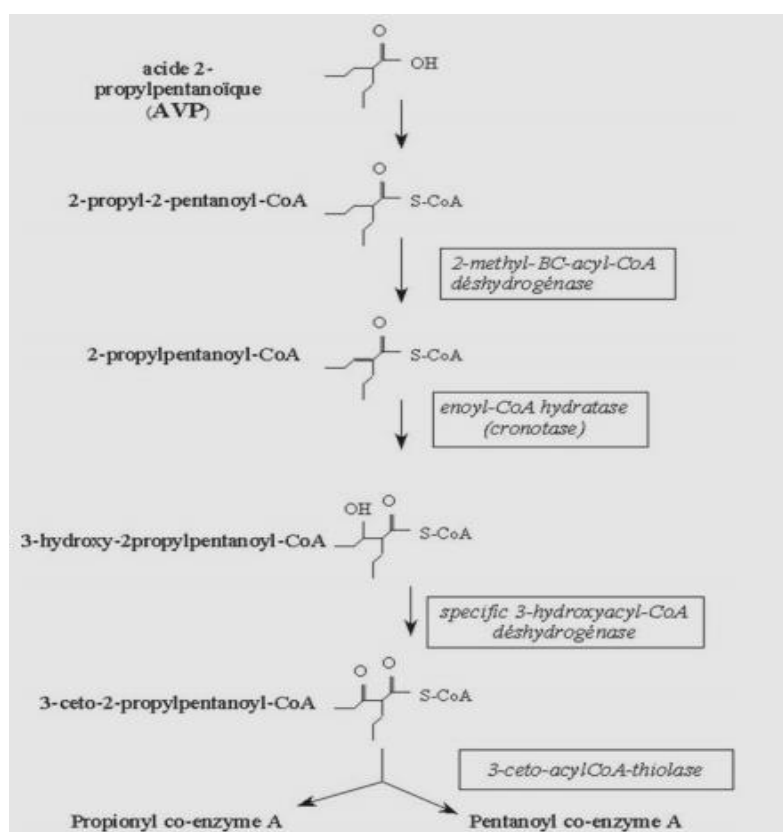


Figure 7: β -oxydation de l'AVP dans la mitochondrie de foie de rat [55]

Le métabolisme oxydatif joue un rôle mineur dans l'élimination de l'AVP [42]. La plupart de la biotransformation oxydative de l'AVP est attribuée au système enzymatique du cytochrome P450, responsable d'une petite partie de son métabolisme. [51]

Une déshydrogénation microsomale de l'AVP, par le cytochrome P450 (CYP450) plus précisément par les isoformes CYP2C9 et CYP2A6 ainsi que CYP2B6, intervient dans la formation du l'acide 2-propyl-4-penténoïque (4-ène-AVP) et 2,4 diène AVP.

Les autres oxydations (ω - ou ω_1 -oxydation) représente une très faible proportion suit une ω - ou une ω_1 -oxydation microsomiale au niveau hépatique ou rénal, à l'origine de dérivés dicarboxyliques hépatotoxiques. Cette voie métabolique devient prépondérante lors d'une déviation de la β -oxydation [55].(fig.8)

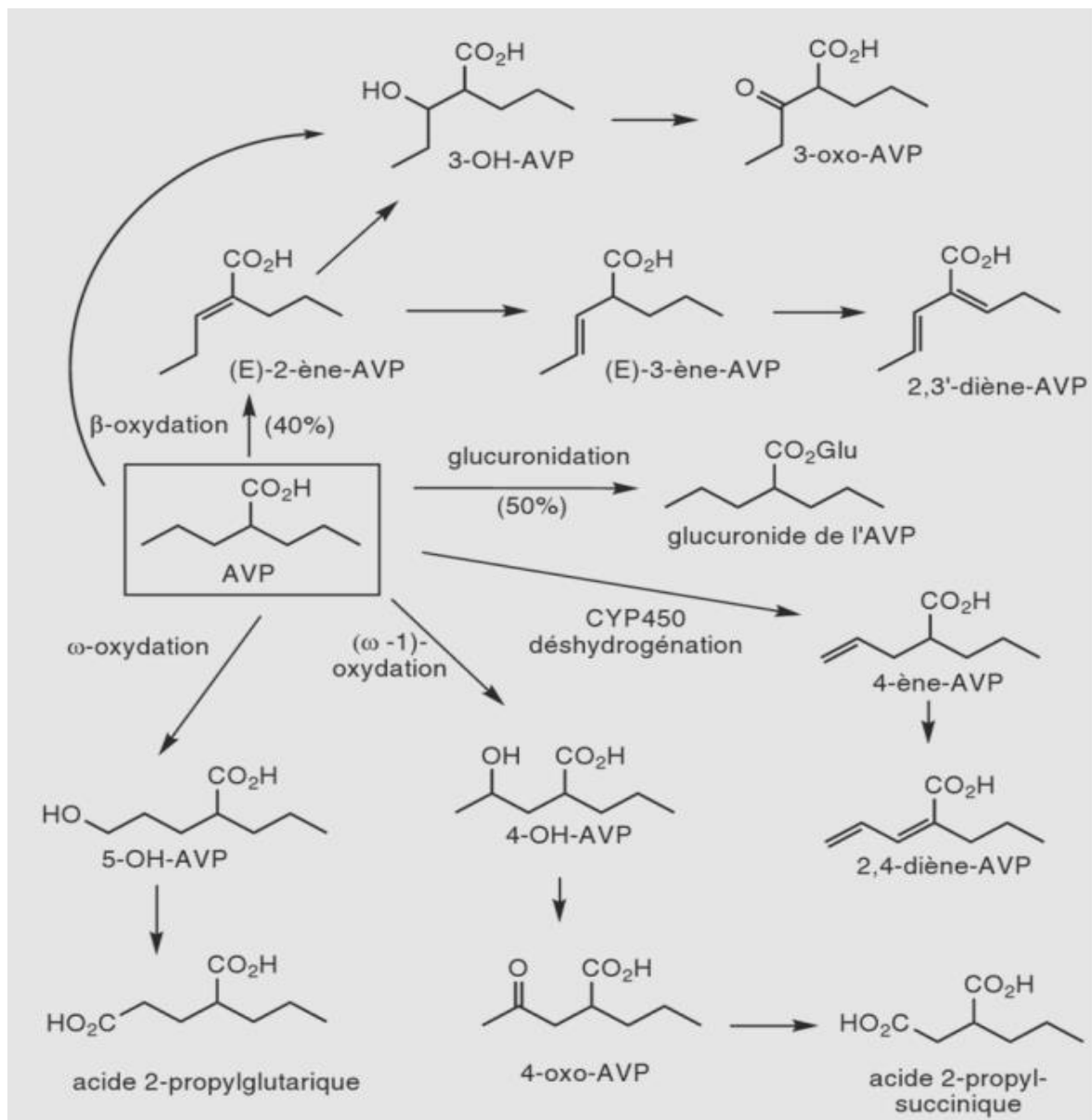


Figure 8 : Principales voies de métabolisme de l'AVP [42]

2.1.4 Elimination

L'excrétion de l'AVP et de ses métabolites se produit principalement dans l'urine, avec des traces dans la bile, les fèces et l'air expiré [51]. Environ 50% de la dose ingérée apparaît dans les urines sous forme d'acylglucuronides, 40% est éliminée après métabolisation par la β -oxydation mitochondriale en dérivés et moins de 3 % de l'AVP est excrété sous forme inchangée dans l'urine. [42]

Son demi-vie est d'environ 12 h chez l'adulte [56] . La clairance est faible à la naissance, augmente ensuite rapidement pour atteindre un maximum à l'âge de un à deux mois et diminue ensuite. [48]

2.2 Propriétés pharmacodynamiques [46, 54]

L'AVP exerce ses effets Pharmacodynamiques en différentes manières:

Il agit sur les niveaux du GABA dans le cerveau, bloque les canaux ioniques voltage dépendants et agit également comme inhibiteur d' HDAC.

Le GABA est formé à partir de l' α -cétooglutarate à travers le cycle de l'acide tricarboxylique et métabolisé en succinate le semialdéhyde par le GABA transaminase (GABA-T) puis en succinate par la déshydrogénase de succinate de semialdéhyde (ALDH5A1).

Le α -cétooglutarate peut également être converti en succinyl CoA par l'action de l'oxoglutarate déshydrogénase (OGDH), en le détournant de la formation du GABA.

Des études in vivo et in vitro ont montré que l'AVP inhibe le GABA-T et l'ALDH5A1, qui sont tous deux impliqués dans la voie de dégradation du GABA. Une étude in vitro a également montré que l'OGDH était inhibée par de fortes concentrations de l'AVP.

Il peut également avoir une activité antiépileptique en réduisant le déclenchement à haute fréquence des neurones en bloquant les canaux voltage-dépendants de sodium, potassium et calcium.

3 .Indications

Le valproate est utilisé comme antiépileptique depuis 1967, date de l'obtention de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Il vise à traiter efficacement toutes les crises. 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. L'AVP peut être utilisé en monothérapie ou en association avec les autres AE.

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.

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. [57]

Le valproate de sodium est également prescrit hors AMM pour prévenir les crises de migraine [58], les névralgies et les douleurs cancéreuses ainsi que la schizophrénie. [59]

4. Contre-indications

Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse en raison de ses effets tératogènes et de ses effets possibles sur le développement neurologique.

Une association de l'AVP avec la méfloquine ou le millepertuis est contradictoire. [26]

Il est aussi contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue au valproate, au divalproate, au valpromide ou à l'un des constituants et en cas d'hépatite aiguë ou chronique, d'antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse. [23, 26]

Enfin, l'utilisation de l'AVP est déconseillée tout le long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace. En effet, l'AVP pris au cours de la grossesse entraîne un risque trois à quatre fois plus élevé (par rapport à la population générale) de développer des anomalies de la fermeture du tube neural, des dysmorphies faciales, des fentes faciales, des malformations cardiaques, rénales ou uro-génitales ou des malformations des membres.

Le valproate de sodium est contre indiqué chez les patients connus pour avoir des troubles mitochondriaux provoqués par des mutations du gène nucléaire en codant l'enzyme polymérase γ mitochondrial (POLG), par exemple le syndrome d'Alpers-Huttenlocher, et chez les enfants de moins de 2 ans qui sont suspectés d'avoir un trouble lié à des mutations du gène POLG.

5. Effets indésirables

Le profil des effets indésirables du valproate a été évalué dans le cadre d'études cliniques et d'une vaste recherche post-commercialisation.

5.1 Affections hépatiques [60]

L'atteinte hépatique est observée en début de traitement chez des sujets généralement soumis à une polythérapie avec pathologie associée ou chez les enfants de moins de 2 ans.

Une réaction hépatique bénigne peut être observée en début de traitement. Elle est indiquée par élévation transitoire des enzymes hépatiques (ALAT ou SGPT, ASAT ou SGOT, PAL), sans symptômes cliniques. L'atteinte hépatique s'exprime simultanément par la reprise des crises. En revanche, une augmentation discrète des transaminases (inférieure au double des valeurs normales), sans élévation simultanée des PAL et sans signe clinique, doit se limiter à une simple surveillance en poursuivant le traitement.

5.2 Effets gastro-intestinaux [61]

Les troubles gastro-intestinaux sont parmi les effets indésirables dose-dépendant. On trouve les nausées, les vomissements et l'indigestion, plus rarement, la diarrhée, les crampes abdominales et la constipation qui sont plus fréquemment observés au début du traitement ;

ils sont habituellement transitoires et ne nécessitent généralement pas l'arrêt du traitement. Les manifestations d'intolérance gastrique peuvent être réduites au minimum en utilisant une formulation entérique ou en administrant le médicament au moment des repas.

5.3 Effets neurologiques [62]

Les effets indésirables du SNC sont moins fréquemment observés avec le valproate qu'avec les autres antiépileptiques.

La sédation peut être observée, mais généralement elle n'est pas importante et peut résulter d'interactions avec des antiépileptiques concomitants, en particulier le PB. Le valproate a un effet minimal sur la fonction cognitive et, pour cette raison, il a été proposé de l'utiliser préférentiellement chez les personnes âgées.

Les effets indésirables moins fréquents comprennent les maux de tête, le nystagmus, les étourdissements, la diplopie, l'amblyopie, la vision floue, l'incoordination, les symptômes parkinsoniens et les troubles comportementaux ou psychiatriques.

5.4 Effets métaboliques

Une élévation du taux d'ammoniaque dans le sang a été rapportée chez 20 à 50% des patients traités par le valproate. Le mécanisme de cet effet indésirable est censé impliquer l'accumulation de niveaux toxiques des métabolites, ce qui diminue la disponibilité du N-acétylglutamate qui à son tour inhibe l'activation de l'enzyme mitochondriale carbamoyl phosphate synthétase 1, ce qui bloque la première étape du cycle de l'urée [63, 64] qui est la conversion en l'ammoniac. [62]

Chez la plupart des patients, cette anomalie biochimique est asymptomatique, parfois transitoire et de signification clinique négligeable, mais des symptômes d'encéphalopathie, de confusion, de nausées, vomissements et d'ataxie ont été observés occasionnellement. [65]

Le valproate peut également entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de carnitine.

Un gain de poids et des indices de masse corporelle plus élevés sont des effets indésirables fréquents associés à la monothérapie par l'AVP chez les patients épileptiques et psychiatriques. [62]

5.5 Pancréatite

L'AVP est associé à une pancréatite d'origine médicamenteuse. Cette affection se caractérise par une élévation du taux sérique d'amylase ou de lipase, ou une combinaison des deux, ainsi qu'un élargissement du pancréas. Les symptômes se sont manifestés après une utilisation à court et à long terme, et se sont généralement atténués après l'arrêt de l'AVP. [65, 66]

5.6 Troubles hématologiques et effets cardiovasculaires

L'AVP peut affecter à la fois les facteurs procoagulatoires et les anticoagulants. La monothérapie en l'AVP a été identifiée comme un facteur de risque d'hypocoagulation et de complications hémorragiques, ces dernières se développant après un traitement de longue durée. L'exposition à court terme à l'AVP a entraîné une coagulopathie chez les enfants nouvellement diagnostiqués épileptiques, la diminution des taux de facteur VII et VIII, de protéine C et de fibrinogène, ainsi que du nombre de plaquettes. [62]

Une thrombocytopénie, un dysfonctionnement plaquettaire, une déplétion du fibrinogène et des anomalies de la coagulation ont également été signalés lors de l'utilisation du valproate et peuvent être associés à une modification du temps de saignement, des ecchymoses ou de l'épistaxis. [65]

5.7 Effets endocriniens

L'AVP a été associé à des troubles de la reproduction et à des troubles sexuels chez les enfants et les adolescents épileptiques.

L'AVP peut modifier les taux d'hormones sexuelles chez les hommes et les femmes.

Chez les hommes épileptiques, l'AVP est associé à des taux de déshydro-épiandrostérone significativement élevés et des taux de gonadotrophine faibles. [62]

Chez les femmes épileptiques, les dérivés de l'AVP sont associés à l'hyperprolactinémie et au syndrome de l'ovaire polykystique, un trouble endocrinien féminin commun associé à l'infertilité oligo-ovulatoire.

L'hypothyroïdie a été identifiée comme un effet indésirable associé à l'AVP en monothérapie. Quelques études cas-témoins indiquent une augmentation significative de l'hormone thyroïdienne stimulante chez les enfants sous monothérapie en valproate par rapport aux témoins sains d'âge et de sexe identiques. Des taux normaux de thyroxine et de triiodothyronine ont été observés. Des taux élevés d'hormones thyroïdiennes stimulantes ont également été observés chez les enfants (moyenne d'âge 3,7 ans) recevant une monothérapie en AVP pendant 9 mois, comparativement aux niveaux antérieurs au traitement. [62, 65]

5.8 Affections de la peau et ses annexes [65]

Les éruptions cutanées sont très rares avec le valproate, et d'autres réactions à médiation immunitaire comme le lupus érythémateux systémique est extrêmement rare. Le valproate peut être associé à la perte de cheveux ou à des changements dans la texture des cheveux. Ces effets sont habituellement réversibles et peuvent se manifester même à la poursuite du traitement.

6. Posologie et voie d'administration [67]

La posologie quotidienne initiale est habituellement de 10-15 mg/kg, puis les doses sont augmentées jusqu'à la posologie optimale.

La posologie moyenne est de 20 à 30 mg/kg par jour. Cependant, quand le contrôle des crises n'est pas obtenu à cette posologie, la dose peut être augmentée et les patients doivent être étroitement suivis.

Chez l'enfant, la posologie usuelle est de 30 mg/kg par jour.

Chez l'adulte, la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg par jour.

Chez la personne âgée, la posologie doit être déterminée en fonction du contrôle des crises.

La posologie quotidienne doit être établie en fonction de l'âge et du poids corporel; cependant, une large sensibilité individuelle au valproate doit être prise en compte.

Il n'a pas été établi une bonne corrélation entre la dose journalière, les concentrations sériques et l'effet thérapeutique: la posologie doit être déterminée essentiellement en fonction de la réponse clinique.

La détermination des taux plasmatiques d'acide valproïque peut être considérée en plus du suivi clinique quand le contrôle des crises n'est pas obtenu ou quand des effets indésirables sont suspectés. La fourchette d'efficacité thérapeutique est habituellement comprise entre 40 et 100 mg/l (300 à 700 $\mu\text{mol/l}$).

Les voies d'administration de l'AVP et ses dérivés :

➤ **Voie orale :**

- Des granulés à libération prolongée : MICROPAKINE LP * 100, 250, 500, 750, 1000MG.
- Des comprimés pelliculés sécable : VALPRO COOPER *500MG.
- Des comprimés pelliculés : DEPAKINE CHRONO* 500 MG.
- Des comprimés gastro-résistant, en solution buvable et en sirop : DEPAKINE* 200 et 500MG ,200MG/ML ,150ML.

➤ **Voie injectable :**

- DEPAKINE* 400MG/4ML pour préparation injectable est commercialisé en France, mais aucune forme injectable n'est commercialisé au Maroc.

7. Interactions médicamenteuses

Le valproate n'est pas un inducteur enzymatique. Par conséquent, il ne réduit pas l'efficacité du contraceptif oral. Il inhibe le métabolisme hépatique de certains médicaments, ce qui entraîne une augmentation de leur concentration plasmatique.

Le valproate est largement métabolisé dans le foie et sa concentration plasmatique est réduite par l'administration de médicaments inducteurs d'enzymes, dont la PB, la PHT, CBZ, et la rifampicine [68][74]. Les patients recevant ces inducteurs enzymatiques sont plus sensibles à la toxicité hépatique induite par l'AVP. [65]

À l'inverse, les médicaments qui inhibent sa dégradation augmenteront son taux plasmatique (La fluoxétine, l'érythromycine, isoniazide et la cimétidine).

Le valproate est fortement lié aux protéines et peut donc déplacer des médicaments moins étroitement liés aux protéines et inversement, il peut être déplacé lui-même par des médicaments plus étroitement liés. Par exemple, le valproate peut déplacer la phénytoïne et entraîner des effets thérapeutiques et toxiques à des concentrations sériques totales de phénytoïne inférieures à celles auxquelles on pourrait s'attendre chez les patients qui ne prennent pas de valproate. [69]

L'aspirine (acide salicylique) et le naproxène déplacent l'AVP de sites des protéines plasmatiques; l'aspirine peut aussi concurrencer l'AVP pour l'oxydation mitochondriale. [70]

Tableau 4: Influence de l'acide valproïque (AVP)
sur la pharmacocinétique des autres médicaments [68] :

<i>Interactions</i>	
Carbamazépine	AVP provoque une augmentation minime de sa concentration sérique de CBZ-E en inhibant l'époxyde hydrolase. L'augmentation des concentrations de CBZ-E peut occasionnellement entraîner des effets indésirables sur le SNC; le valpromide, un dérivé amide de l'AVP, entraîne une augmentation beaucoup plus importante des concentrations de CBZ-E, ce qui entraîne fréquemment des signes de toxicité.
Felbamate	AVP peut entraîner une augmentation légère de sa concentration sérique, en inhibant son métabolisme.
Lamotrigine	augmente les concentrations sériques de lamotrigine en inhibant sa glucuronidation
Phénobarbital	augmente les concentrations sériques de phénobarbital en inhibant la N-glucosidation et la p-hydroxylation du phénobarbital
Phénytoïne	déplace la phénytoïne des sites de liaison aux protéines plasmatiques et peut inhiber le métabolisme de la phénytoïne.
Ethosuximide	AVP a des effets variables (augmentation, diminution ou aucun changement) sur les concentrations sériques d'éthosuximide.
Antidépresseurs	l'AVP peut augmenter leurs concentrations sériques
Antipsychotiques	il augmente d'environ 20 % les concentrations sériques de chlorpromazine; il peut modifier les concentrations plasmatiques de clozapine
Benzodiazépines	augmente les concentrations sériques de lorazépam d'environ 20 %; il déplace également le diazépam des sites de liaison aux protéines plasmatiques.
Inhibiteurs de la transcriptase inverse (zidovudine didanosine, lamivudine, zalcitabine).	peut augmenter de 2 à 3 fois la concentration sérique de zidovudine en inhibant sa glucuronidation.

L'interaction entre l'acide valproïque avec le millepertuis est contre-indiquée, l'action d'inducteur enzymatique du cytochrome P450 de millepertuis va augmenter le métabolisme de l'acide valproïque et ainsi diminuer ses concentrations sériques et son efficacité.

La méfloquine, a un effet pro-convulsivant, augmente le métabolisme de l'acide valproïque (diminution des concentrations plasmatiques en AVP), entraînant ainsi une perte d'efficacité de l'AVP.

8. Précautions [71]

L'AVP ne doit pas être utilisé 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. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Le rapport bénéfice/risque doit être réévalué attentivement, à intervalles réguliers au cours du traitement, à la puberté, et de manière urgente lorsqu'une femme en âge de procréer traitée par le valproate, envisage une grossesse ou en cas de grossesse.

Un contrôle biologique des fonctions hépatiques avant le début du traitement est nécessaire avec une surveillance périodique pendant les six premiers mois, tout spécialement chez les patients à risque.

Il est à souligner que comme avec la plupart des antiépileptiques on peut observer, notamment en début de traitement, une augmentation modérée, isolée et transitoire des transaminases, en l'absence de tout signe clinique.

Dans ce cas, il est conseillé de pratiquer un bilan biologique plus complet (en particulier taux de prothrombine), de reconsidérer éventuellement la posologie et de réitérer les contrôles en fonction de l'évolution des paramètres.

Chez l'enfant de moins de 3 ans, il est conseillé de n'utiliser le valproate qu'en monothérapie, après avoir évalué l'intérêt thérapeutique par rapport au risque d'hépatopathie et de pancréatite chez les patients de cette classe d'âge.

Un examen hématologique (numération de la formule sanguine incluant les plaquettes, temps de saignement et bilan de coagulation) est recommandé préalablement au traitement.

Chez l'insuffisant rénal, il convient de tenir compte de l'augmentation des concentrations sériques libres en acide valproïque et de diminuer la posologie en conséquence.

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients porteurs d'un déficit enzymatique du cycle de l'urée. Quelques cas d'hyperammoniémie associée à un état stuporeux ou à un coma ont été décrits chez ces patients.

A l'instauration du traitement, les patients doivent être informés du risque de prise de poids et des mesures appropriées, essentiellement diététiques, qui doivent être adoptées pour minimiser celle-ci.

L'excrétion du valproate est essentiellement urinaire, en partie sous forme de corps cétoniques, la recherche de cétonurie peut donner des faux positifs chez les patients diabétiques.

Les patients ayant un déficit en carnitine palmitoyltransférase (CPT) de type II doivent être avertis du risque accru de rhabdomyolyse lors de la prise de valproate.

La prise d'alcool est déconseillée pendant la durée du traitement par valproate.

C. Suivi thérapeutique pharmacologique de l'AVP

1. Intérêt de dosage [72, 73]

Le dosage de l'AVP peut être nécessaire car le rapport posologie / concentration plasmatique à l'équilibre varie selon la dose et l'individu.

Le dosage est indiqué :

- en cas d'inefficacité du traitement
- en cas d'association de plusieurs antiépileptiques qui ont un effet d'induction enzymatique
- en cas d'association avec des médicaments pouvant modifier le métabolisme de l'acide valproïque ;
- en cas d'insuffisance hépatique car l'acide valproïque est fortement métabolisé par le foie ;
- en cas de modification de la liaison de l'acide valproïque aux protéines : la fraction libre active est alors augmentée par :
 - baisse de l'albumine,
 - compétition avec la bilirubine en cas d'ictère,
 - insuffisance rénale (diminution de la liaison aux protéines),
 - compétition avec d'autres médicaments fortement liés aux protéines (PHT, CBZ, AINS, salicylés),
 - l'état du sujet : la fraction libre circulante est augmentée, chez le sujet âgé et aussi au cours de la grossesse
 - en cas d'apparition de signes de surdosage (ataxie, nystagmus, somnolence, confusion, vertiges, troubles visuels).

Les dosages plasmatiques permettent une meilleure adaptation de la posologie et sont nécessaires de tenir compte de la complexité et de la variabilité inter et intra-individuelle de la pharmacocinétique du valproate de sodium, même s'il est l'antiépileptique le plus facile à utiliser.

2. Techniques de dosage [73]

2.1 Méthodes chromatographiques [74]

2.1.1 Chromatographie en phase gazeuse (CPG)

La CPG est la première technique utilisée pour le dosage de l'acide valproïque, en raison de la structure et de la grande volatilité de cette molécule.

La méthode consiste à extraire le médicament du plasma acidifié en chloroforme à l'échelle microscopique.

L'acide valproïque est extrait directement dans le chloroforme, à partir de plasma acidifié auquel un étalon interne (acide caproïque) a été ajouté. L'extrait est injecté et analysé sur un chromatographe en phase gazeuse équipé d'un détecteur à ionisation de flamme (CPG/FID).[75, 76]

La détermination de la fraction libre de l'AVP nécessite une étape d'ultrafiltration par des filtres à disque d'Amicon du sérum suivie d'une extraction en phase solide (SPE). Après le lavage de deux volumes avec d'eau distillée, l'AVP libre a été élué par l'acétone. Un μl de fraction éluée a été injecté au GC dans des conditions identiques à celles de l'AVP total.[76]

2.1.2 Chromatographie liquide haute performance (HPLC)

L'HPLC est moins facile à utiliser que la CPG, car l'acide valproïque a une faible absorbance en ultraviolet UV, ce qui rend la détection UV difficile et nécessite un prétraitement des échantillons.

Les prétraitements couramment utilisés sont, par exemple, extraction liquide-liquide (ELL) [77], extraction en phase solide (SPE)[78], microextraction en phase solide (MEPS), microextraction en phase liquide (MEPL)[79] et liquide dispersif micro-extraction liquide (LDME) [80].

Ces techniques peuvent aussi mettre en évidence les métabolites de l'acide valproïque.

2.2 Méthodes immunologiques

Les méthodes immunologiques commercialisées pour le dosage de l'acide valproïque ,utilisent la réaction antigène/anticorps, fondées sur la compétition entre les molécules d'acide valproïque présentes dans le spécimen et des molécules d'acide valproïque marquées (conjugué) par une enzyme, un fluorophore, un composé luminescent ou des microparticules, vis-à-vis d'anticorps anti acide valproïque en quantité limitée.

2.2.1 Méthodes immunologiques en phase homogène

2.2.1.1 EMIT :Enzyme Multiplied Immunoassay Technique [50]

Cette technique est fondée sur la compétition entre l'AVP de spécimen à doser et l'AVP marqué par une enzyme (G6PDH) pour occuper les sites de liaison des anticorps.

La fixation de l'AVP à l'anticorps libère l'Ag marqué par l'enzyme qui va pouvoir réagir avec le substrat glucose 6-phosphate, l'enzyme passe alors de la forme inactive à la forme active et devient donc capable d'hydrolyser le substrat G6P. L'activité enzymatique résultante est donc directement proportionnelle à la quantité d'acide valproïque présente dans le spécimen. Cette activité est mesurée par la vitesse d'oxydation de son substrat et par la vitesse de réduction simultanée du NAD en NADH absorbant à 340 nm.

2.2.1.2 CEDIA : Clone Enzyme Donor Immuno Assay [81]

Ce test utilise l'enzyme bactérienne β -galactosidase scindée en deux fragments inactifs par génie génétique pour produire une enzyme accepteur et une enzyme donneur. Ces fragments se réassocient spontanément pour former une enzyme pleinement active qui, lors de la réaction, fragmente un substrat produisant un changement de coloration que l'on peut mesurer par spectrophotométrie.

Au cours du test, l'AVP contenu dans l'échantillon entre en compétition avec celui conjugué à un des fragments inactifs de la galactosidase pour se fixer sur les sites de liaison des anticorps. Si l'AVP est présent dans l'échantillon, il se lie aux anticorps, laissant ainsi les fragments inactifs de l'enzyme former une enzyme active. La quantité d'enzyme active formée et la modification de l'absorbance correspondante sont directement proportionnelles à la quantité de l'AVP dans l'échantillon.[82]

2.2.1.3 FPIA : fluorescence polarization immunoassay [50]

Le marquage de la molécule est réalisé par un colorant fluorescent. L'acide valproïque du spécimen entre en compétition pour l'anticorps avec l'acide valproïque marqué à la fluorescéine. Lorsque l'anticorps bloque le site antigénique du conjugué, le complexe antigène-anticorps obtenu, de taille importante ne permet pas une dépolarisation de la lumière. Lors du retour à l'état stable, la fluorescence émise est mesurée par une technique de polarisation de fluorescence, en point final. La concentration en acide valproïque est inversement proportionnelle à la polarisation

2.2.2 Méthodes immunologiques en phase hétérogène

2.2.2.1 CMIA : chemiluminescent microparticle immunoassay [83]

CMIA est un dosage immunologique pour la mesure quantitative de l'acide valproïque dans le sérum ou le plasma humain. Des microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps anti acide valproïque se lient à l'acide valproïque présent dans l'échantillon et au conjugué d'acide valproïque marqué à l'acridinium. Après lavage, les solutions de préactivation et d'activation sont ajoutées. La réaction chimiluminescente qui en résulte est mesurée en unités relatives de lumière (URL) par l'analyseur. La relation entre la quantité d'analyte (acide valproïque de l'échantillon) et les URL est inverse. Autrement dit, plus il y a d'analyte, moins intense est le signal lumineux.

2.2.2.2 FIA : Fluorescence Immuno Assay [73]

il s'agit d'une méthode immunologique utilisant un support réactionnel constitué d'un film multicouches : trois couches sont fixées sur un film polyester : une couche filtrante contenant des tampons et surfactants, une couche écran contenant de l'oxyde de fer empêchant les haptènes fluorescents libérés d'être excités par le rayon lumineux, une couche réactive contenant les haptènes marqués aux anticorps et un film polyester servant de support de base de trois autres couches. Il y a une compétition au niveau de la couche réactive entre l'AVP marqué par fluorochrome et l'acide valproïque du spécimen pour l'anticorps antiacide valproïque fixé sur le film. Seul le conjugué fixé de l'anticorps reste au niveau de la couche réactionnelle : il est séparé des molécules conjuguées libres par une couche écran. L'intensité de fluorescence émise est inversement proportionnelle à la quantité d'acide valproïque de l'échantillon.

II. INTOXICATION PAR L'AVP

A. Etiologie [84]

L'incidence des intoxications à l'acide valproïque augmente régulièrement car cet antiépileptique est utilisé en psychiatrie comme thymorégulateur, notamment sous forme de « prodrogues » comme le valpromide (DEPAMIDE®) et le divalproate (DEPAKOTE®).

Les intoxications font suite à une exposition accidentelle évoquée le plus souvent chez les enfants ou à une exposition volontaire par tentative de suicide chez les adultes ou une erreur thérapeutique chez les sujets âgés en particulier.

Une étude rétrospective des appels pour intoxication à l'acide valproïque est reçue au centre antipoison de Strasbourg (France) entre le 1er janvier 2000 et le 30 juin 2006.

199 cas ont été colligés dont 57 (29 %) concernaient des enfants (souvent < 4 ans) et 142 (71 %) des adultes. Il s'agissait d'une intoxication volontaire dans 118 cas (59 %), accidentelle dans 36 cas (18 %), d'une erreur ou d'un accident thérapeutique dans 45 cas (23 %). Parmi les intoxications volontaires, 110 étaient des adultes et huit des enfants entre 12 et 15 ans. Les intoxications accidentelles ne concernaient que des enfants.

B. Toxicocinétique [55]

L'absorption digestive est rapide et quasi-complète, et le pic plasmatique est atteint en une à deux heures, et entre trois et huit heures pour les formes à libération prolongée, voire plus de dix heures dans les cas les plus graves. La moyenne était de 7,4 heures et la médiane de 6 heures, mais il s'agissait en majorité de médicaments à libération prolongée. Dans cette dernière étude, un seuil de 450 µg/mL était mis en évidence (à partir des 133 patients dont le taux plasmatique était supérieur à 100 µg/mL).

La demi-vie plasmatique est multipliée par deux à trois par rapport aux données pharmacocinétiques. La forme libre est à l'origine des manifestations cliniques, notamment neurologiques, tandis que la déviation du métabolisme entraîne un risque plus élevé de troubles métaboliques (hyperammoniémie, hyperlactatémie). Certains dérivés métaboliques (comme le 2-ène-AVP) sont eux-mêmes neurotoxiques.

C. Symptomatologie

La symptomatologie clinique est variable selon la dose ingérée. la dose toxique est estimée supérieur à 50 mg/kg chez l'enfant et supérieur à 3g chez l'adulte. [85]

1. Intoxication aiguë

L'intoxication aiguë grave est à l'origine de signes neurologiques, avec des troubles de la vigilance allant de la somnolence prononcée au coma profond, hyporéflexique et hypotonique avec une abolition des réflexes ostéotendineux [55]. Le taux sérique de l'AVP en cas d'intoxication massive est généralement supérieur à 850 mg/l [86]. Une dépression respiratoire est également associée avec apparition d'un œdème cérébral dans les 48 à 72 heures après l'ingestion [87]. Cette apparition tardive a été attribué auparavant à la production d'un métabolite neurotoxique, le 2-ène-AVP, un produit du métabolisme de la β -oxydation, et à l'hyperammoniémie qui peut être également l'origine de l'œdème cérébral. Mais d'après Sztajnkrzyer, la responsabilité du 2-ène-AVP semble peu impliquée car le métabolisme de l'AVP est déplacé vers une ω -oxydation en cas d'intoxication, avec comme conséquence d'une baisse des dérivés de la β -oxydation ce qui entraîne une diminution de la production de 2-ène-AVP. [55, 87]

Des altérations hémodynamiques, se manifestent par une hypotension, collapsus cardiovasculaire et bradycardie, ont été décrites lors d'intoxications massives, mais menacent rarement le pronostic vital. [87]

L'atteinte hématologique (essentiellement thrombocytopénie et leucopénie) qui semble être liée à une toxicité directe de l'AVP sur la moelle. [86]

Les cas d'hépatotoxicité n'ont été que rarement signalés en cas de surdose aiguë.

2. Intoxication chronique

Le principal effet de toxicité chronique de l'AVP est l'hépatotoxicité qui peut être due à des différents mécanismes. [88]

L'association de l'AVP avec les autres AE qui ont un effet inducteur enzymatique, en particulier le PB et la CBZ, induisent l'oméga-oxydation de l'AVP par le cytochrome P450

formant le dérivé delta-4- valproate, qui est métabolisé dans la mitochondrie où sa β -oxydation produit le diène conjugué delta2, delta4-valproyl- CoA. Ce métabolite est électrophile et pourrait inactiver les enzymes de la β - oxydation ce qui explique la toxicité accrue de l'AVP lors de l'administration concomitante d'antiépileptiques induisant le cytochrome P450 hépatique. [88, 89]

L'inhibition compétitive de la β -oxydation des acides gras par l'AVP conduit à la diminution de la cétogenèse, l'épuisement des réserves de la carnitine et la diminution du CoA libre avec élévation de l'acyl-CoA ce qui contribue à la fois de l'hépatotoxicité et l'hyperammoniémie. [90]

Une augmentation transitoire est observée au cours des premiers mois de traitement, allant jusqu' à 40 % des transaminases hépatiques. L'insuffisance hépatique fulminante se développe chez un patient sur 5000-10 000. Dans ces cas, les symptômes comprennent la nécrose hépatique, la stéatose et une maladie semblable au syndrome de Reye.

L'atteinte hépatique mortelle est plus probable chez les enfants de moins de 2 ans et chez les patients sous la polychimiothérapie. [88]

La pancréatite a été associée à la fois à un traitement chronique par l'AVP et à un surdosage aiguë. [87]

D. Signes biologiques

Une hyperammoniémie $> 80 \mu\text{mol/L}$ est notée en cas d'intoxication aiguë ou chronique [55][60]. Son origine est principalement hépatique, faisant suite à une altération du cycle de l'urée. L'acide valproïque inhibe, de manière dose-dépendante, une des étapes de ce métabolisme au niveau de la carbamyl phosphate synthétase ce qui entraîne une élévation de l'ammoniémie. [55]

L'hyperammoniémie induite par l'acide valproïque pourrait aussi avoir une origine rénale. En effet, le 2-propyl-4-pentanoate favoriserait la stimulation d'une enzyme présente dans le rein, la glutaminase qui dégage l'ammoniaque de la glutamine. Mais cet effet serait responsable de moins de 25 % de l'hyperammoniémie induite par l'acide valproïque. [91]

Une hypocarnitémie due à la diminution de sa synthèse endogène par le valproate et suite à la formation en grande quantité d'acyl-carnitine. [55, 92-94]

La toxicité de l'AVP provoque une hypernatrémie parce qu'il s'agit d'un sel de sodium (13,8 mg de sodium par 100 mg de l'AVP). Cependant, c'est une cause documentée du syndrome de la sécrétion inappropriée d'hormones antidiurétiques et de l'hyponatrémie.[95]

Par des mécanismes non encore élucidés, l'AVP inhibe la glycogénèse et favorise l'accumulation de lactate et de pyruvate. Cette hyperlactatémie peut être associée à une acidose métabolique à trou anionique élevé lors d'intoxications, mais l'hyperlactatémie peut rester isolée dans les cas les moins graves. Son apparition n'est donc pas forcément corrélée à la gravité de l'intoxication.

E. Examens de laboratoire

1. Analyse toxicologique

Dosage de l'AVP [73]

• Milieu biologique

- sérum ou plasma hépariné.
- l'utilisation de la salive chez les enfants n'est pas possible pour l'acide valproïque car il n'y a pas de corrélation entre les concentrations salivaires et plasmatiques.

• Condition de prélèvement

- En cas de suspicion de surdosage, le prélèvement accompagne la survenue des signes cliniques d'intoxication.

- Dosage

Dosage de l'AVP se fait par les méthodes immunologiques ou chromatographiques (Détailé dans le paragraphe « C-2 : Techniques de dosage »).

Valeurs usuelles :

- Zone thérapeutique à l'état d'équilibre : 50-100 mg/l.
- Zone toxique : > 200 mg/l.

2. Examen biologique

2.1 Ammoniémie

L'ammoniémie est un examen visant à mesurer le taux d'ammoniaque dans le sang.

Le dosage est effectué par un prélèvement de sang artériel, effectué dans l'artère fémorale (dans le pli de l'aîne) ou l'artère radiale (au niveau du poignet) ou par un prélèvement sanguin veineux dans un tube EDTA (bouchon violet). L'analyse nécessitant au minimum 1 ml de sang de patient de préférence à jeun.

Valeurs normales : [55]

0,10- 0,80 mg/l soit 5-50 $\mu\text{mol/L}$

2.2 Dosage de lactate sanguin

Le lactate est le plus souvent dosé par méthode enzymatique dans le sérum et aussi par la méthode ampérométrique. La mesure nécessite de prélever le sang dans un tube fluoré placé dans de la glace et d'adresser le tube au laboratoire de biochimie de référence pour centrifugation, avec un rendu de résultat compris entre 30 et 60 minutes selon les organisations locales. [96]

2.3 Dosage de PH sanguin

Le prélèvement doit être effectué dans des conditions rigoureuses:

Ponction de l'artère radiale, fémorale ou humérale; Prélèvement sur héparine, échantillon maintenu en anaérobiose stricte; Analyse immédiate ou échantillon maintenu au froid pendant maximum 1h.

Il est fait à l'aide d'une électrode de verre reliée à une électrode de référence. La différence de potentiel est obtenue par rapport à une électrode de référence.

Les valeurs normales sont de 7.4 ± 0.02 .

2.4 Dosage de bicarbonates

C'est la concentration des ions HCO_3^- en mmol/l de plasma qui est déduite par le calcul de la mesure de pCO_2 , et du pH à l'aide de l'équation d'Henderson Hasselbach :

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

Différentes méthodes, par méthode enzymologique ou potentiométrie sur automates effectuant l'ionogramme permettent de doser directement les bicarbonates.

Valeurs normales : 22 à 27 mmol/l.

2.5 Dosage de la carnitine libre et lié

Le patient doit être à jeun.

Le sang est prélevé sur un tube héparinate de lithium, centrifuger, décanter et congeler le plasma.

Il existe actuellement de nombreuses méthodes permettant le dosage de la carnitine plasmatique, parmi lesquelles la méthode radioenzymatique, la chromatographie liquide (HPLC) ou la spectrométrie de masse en tandem. Les méthodes spectrophotométriques, utilisant comme enzyme la carnitine déshydrogénase ou la carnitine acétyl transférase, restent cependant les plus appropriées pour une automatisation.[97-99]

Le dosage de la carnitine libre a été réalisé de manière directe sur échantillons plasmatiques déprotéinisés par ultrafiltration et celui de la carnitine totale a été réalisé après hydrolyse alcaline.

Le principe du dosage de la carnitine est basé sur la réaction suivante catalysée par la carnitine acétyltransférase (CAT) :



La réaction facilement réversible est rendue unidirectionnelle par la neutralisation du coenzyme A avec le réactif d'Ellman (DTNB) pour la méthode spectrophotométrique ou avec le réactif N-éthylmaléimide pour la méthode radioenzymatique. Cette réaction ne permet que le dosage de la carnitine libre. Pour le dosage de la carnitine liée, une hydrolyse alcaline préalable est nécessaire pour libérer la carnitine. Après hydrolyse alcaline, on obtient un dosage de la carnitine totale correspondant à la somme de la carnitine libre et estérifié. [97]

Les valeurs physiologiques : 32,34 à 55,97 µmol/L pour la carnitine totale

24,15 à 43,39 µmol/L pour la fraction libre.

2.6 Bilan hépatique

Le bilan hépatique, dosage de transaminases (ASAT, ALAT et PAL), doit être systématique en cas d'intoxication par l'AVP et suivi sur plusieurs jours afin de démasquer au plus tôt une insuffisance hépatocellulaire. [55]

F. Prise en charge

1. Traitement symptomatique

La prise en charge de l'intoxication aiguë par l'AVP est largement favorable [100] . Elle est basée sur les mesures symptomatiques comme toute autre intoxication par psychotrope [101], elle repose essentiellement sur la correction des signes vitaux, à savoir une intubation et une ventilation artificielle en cas de coma et un remplissage vasculaire en cas de collapsus. [55]

Il n'existe aucune indication au lavage gastrique dans cette intoxication. L'acide valproïque est parfaitement carboadsorbable et la décontamination digestive au cours des intoxications aiguës est basée sur l'administration d'une dose unique de 50 g de charbon activé. Cette décontamination ne doit être effectuée que dans les deux heures suivant l'ingestion tout en respectant ses contre-indications [101][84]. Néanmoins, l'intérêt des doses

répétées de charbon activé reste encore discuté : celles-ci pourraient intensifier la décontamination gastro-intestinale en cas d'ingestion de comprimé à libération prolongée et réduire le cycle entéro-hépatique de l'acide valproïque au cours des intoxications massives. [102]

La poursuite du traitement symptomatique reste la base de la prise en charge, associée à la surveillance des taux plasmatiques d'AVP, d'ammoniémie artérielle et de lactacidémie. [55]

2. Traitement par les antidotes

2.1 Lévocarnitine (L- carnitine):

La L-carnitine est un médiateur important dans la bêta-oxydation de l'acide valproïque [103, 104]. L'intoxication par de l'acide valproïque induirait une accumulation mitochondriale excessive de valpropyl-CoA par une déficience en L-carnitine menant à une perturbation du métabolisme normal. Cette accumulation de valpropyl-CoA entraînerait une augmentation de la concentration sanguine d'ammoniaque, qui a un impact sur le fonctionnement normal du système nerveux central et hépatique. L'une des stratégies théoriques pour contrer les effets de l'accumulation d'ammoniaque est d'administrer de la L-carnitine. [104]

L'administration d'un supplément permettrait de corriger la déficience en carnitine afin de diminuer l'ammoniémie et ainsi améliorer les signes cliniques neurologiques. Plus précisément, l'administration exogène de L-carnitine réduirait le taux d'ammoniaque.[104]

En se liant à l'acide valproïque, la L-carnitine favoriserait la voie de la bêta-oxydation, limitant ainsi la voie de la gamma-oxydation du médicament qui mènerait à des métabolites hépatotoxiques et à une hyperammoniémie. [93, 104]

Plusieurs régimes posologiques à doses variables ont été proposés dans la littérature scientifique. L'ensemble des recommandations quant à l'utilisation de la L-carnitine ne repose que sur des rapports de cas [105]. En effet, 11 cas ont été répertoriés à partir d'une recherche dans les bases de données Medline et Embase à l'aide des termes intoxication à l'AVP et L-carnitine. En révisant ces cas, on y note une grande variation dans les schémas posologiques et les voies d'administration utilisées, et cette variation rend difficile le ciblage du schéma posologique optimal.

L'administration de la L-carnitine à une dose de charge de 100 mg/kg (maximum de 6 g) en perfusion IV rapide, suivie de 15 mg/kg en perfusion IV lente toutes les 4 heures (maximum de 6 g/j sans la dose de charge) pourrait être envisagée si : le dosage d'ammoniaque s'avère élevé et s'il y a une dépression du système nerveux central ou le dosage d'acide valproïque est supérieur à 432mg/l (3 000 µmol/L) [104] [106] . Des auteurs recommandent une dose de charge de 100 mg/kg en perfusion IV rapide (maximum de 3 g), suivie de 50 mg/kg en perfusion IV lente toutes les 8 heures. [105]

L'administration de la L-carnitine doit être poursuivie jusqu'à l'amélioration clinique du patient et la résorption de l'hyperammoniémie [105, 107]. Le patient traité avec de la L-carnitine peut ressentir des effets indésirables, notamment des nausées, des vomissements, de l'hypophosphatémie et de la dysgueusie.

Le recours à la L-carnitine par voie orale pourrait être tenté chez les patients intoxiqués par l'acide valproïque en l'absence de signes ou de symptômes cliniques à des doses de 100 mg/kg/jour (maximum de 3 g) divisées toutes les 4 heures. Par contre, lors d'une intoxication aiguë, la perfusion IV est à favoriser, car la biodisponibilité orale de la L-carnitine est faible, soit de 10 à 20 %. [104, 105]

2.2 Autres antidotes : naloxone

La naloxone, à des doses de 0,8 à 2 mg en IV , a été utilisée lors de la gestion d'intoxications par de l'acide valproïque [93]. Quelques rapports de cas indiquent une amélioration significative de l'état des patients; la naloxone aurait renversé la dépression du système nerveux central associée à des dosages sériques d'acide valproïque variant de 139-185mg/l.[108-111]

Parmi les mécanismes justifiant l'usage de la naloxone dans le traitement des intoxications par l'acide valproïque, certains auteurs suggèrent que l'acide valproïque, en plus d'avoir une affinité pour les récepteurs gamma-aminobutyriques (GABA), pourrait se lier aux récepteurs opioïdes et que la naloxone pourrait agir comme antagoniste du GABA ou inhiber le transport postsynaptique du GABA [112]. Cependant, d'autres rapports de cas n'ont montré aucun effet clinique favorable à l'usage de la naloxone lorsque les dosages sériques d'acide valproïque sont supérieurs à 865mg/l. De nouvelles études sont donc nécessaires afin de mieux définir le rôle de la naloxone dans cette indication.

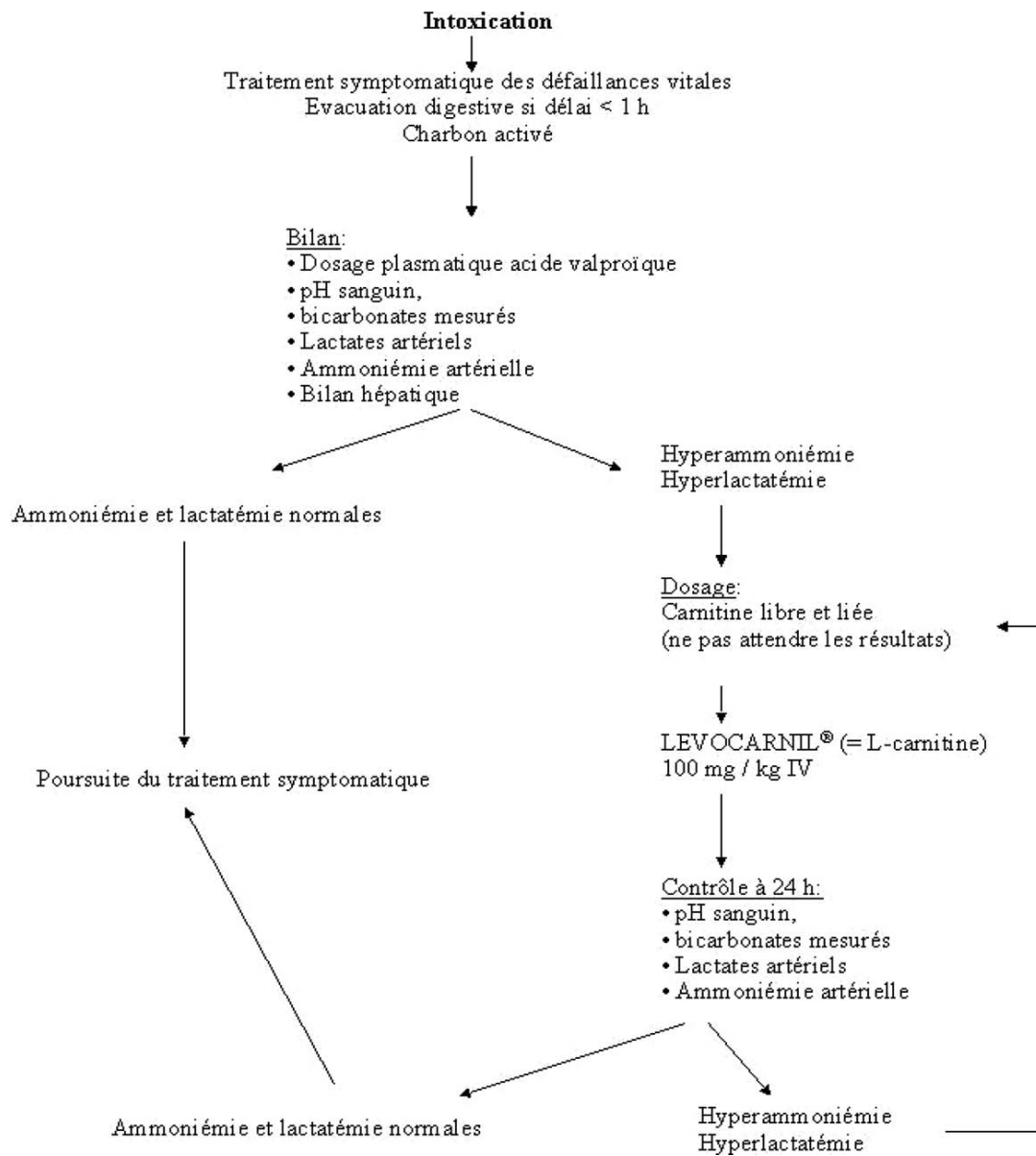


Figure 9: Conduite à tenir en cas d'intoxication par l'AVP [55]

3. Epuration extrarénale EER

L'extraction des toxiques par EER est conditionnée par différents facteurs.

Les propriétés physicochimiques du toxique ; un faible poids moléculaire, une faible liaison aux protéines plasmatiques et l'hydrosolubilité, sont des facteurs favorables à l'épuration.

L'acide valproïque est une substance de petit PM (144 Da) avec un faible Vd (0,1 à 0,5 l/kg), une constante de vitesse de diffusion élevée et une fixation protéique importante à 90 %, mais saturable. Au cours des intoxications graves, l'hémoperfusion et l'hémodialyse, seules ou combinées, ont été proposées.

L'hémoperfusion « HP » consiste à faire circuler directement le sang au contact d'un adsorbant contenu dans une cartouche, le plus souvent du charbon activé ou résine. [113]

L'hémodialyse pourrait être une stratégie de traitement plus intéressante car la fraction libre du médicament est augmentée lors d'une intoxication. [104]

Certains auteurs ont comparé l'hémodialyse standard à l'hémoperfusion sur colonne à charbon, montrant que l'hémoperfusion serait moins efficace que l'hémodialyse car les colonnes y sont rapidement saturées, alors qu'au cours de l'hémodialyse l'acide valproïque libre dans le sang est facilement éliminé, sans limitation.[114]

En conséquence, c'est l'hémodialyse qui reste la méthode de référence en cas d'intoxication grave (taux plasmatique supérieur à 900 mg/l, coma, état de choc, hyperammoniémie, acidose métabolique). [115]

Une dernière recommandation de l'épuration extracorporelle ECTR est proposée par un groupe de travail L'EXTRIP (Extracorporeal Treatments in Poisoning) composé d'experts issus de diverses disciplines (néphrologie, toxicologie, pharmacologie, réanimation, médecine d'urgence, essentiellement).

Il a pour objectif de réaliser des revus systématiques portant sur l'utilisation des ECTR et de formuler, grâce à une méthodologie rigoureuse, des recommandations cliniques à propos du recours aux ECTR lors d'intoxications. Ces recommandations comprennent des indications de la possibilité de commencer et/ou cesser une ECTR selon l'agent toxique concerné.[116]

Tableau 5: Résumé des recommandations 2015 d'EXTRIP
concernant le recours aux thérapies ECTR [116]

Les indications

ECTR est recommandée si l'un des éléments suivants est présent :

- ✓ [AVP] > 1300mg /L (9000 µmol/L)
- ✓ Présence de choc
- ✓ Présence d'un œdème cérébral

ECTR suggérer lorsque ;

- ✓ AVP > 900 mg/l (6250µmol/l)
- ✓ Présence de coma ou de dépression respiratoire nécessitant une ventilation mécanique
- ✓ Présence d'hyperammonniémie aiguë
- ✓ PH< 7.01

L'arrêt de l'ECTR est indiqué si l'un des éléments suivants est présent:

- ✓ L'amélioration clinique est évidente
- ✓ [AVP] se situe entre 50 et 100 mg/L (350 - 700 µmol/L)

Choix de l'ECTR

- ✓ L'hémodialyse intermittente est l'hémodialyse préférée dans l'intoxication par l'APV
 - ✓ Si l'hémodialyse n'est pas disponible, l'hémoperfusion intermittente et l'CRRT sont des options acceptables.
-

Troisième Partie
Acide valproïque
et pharmacovigilance

I. PHARMACOVIGILANCE

A. Généralités

1. Qu'est-ce que la pharmacovigilance (PV)?

La PV est définie par l'OMS comme étant: «La science et les activités relatives à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables et de tout autre problème lié à l'utilisation du médicament ». [117]

La PV concerne tous les médicaments définis par la loi N° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie et aussi d'autres produits de santé, à savoir, les vaccins, les plantes médicinales et produits de la pharmacopée, les cosmétiques, le sang et ses dérivés, les produits de diagnostic biologique et radiologique, les produits diététiques et alimentaires, les produits vétérinaires.

2. Objectifs de la PV [118]

Amélioration de la sécurité du patient par la surveillance continue de l'impact sanitaire de l'utilisation des produits de santé et par l'évaluation du rapport bénéfice/risques de ces produits constitue l'objectif principal de la PV.

Les objectifs spécifiques de la PV sont multiples :

- Détection précoce des effets indésirables médicamenteux (EIM) nouveaux.
- Détection des augmentations de fréquence des EIM connus.
- Identification des facteurs de risque et des mécanismes pouvant expliquer ces effets.
- Evaluation du rapport bénéfice/risque.
- Diffusion de l'information nécessaire à l'amélioration de la prescription et de la réglementation du médicament.

B. Organisation de la pharmacovigilance au Maroc

1. Historique

Le Maroc a été le premier pays arabe et africain à participer au programme international de pharmacovigilance. Le système marocain de pharmacovigilance destiné à recueillir les informations sur les effets indésirables médicamenteux (EIM) repose sur la déclaration par les professionnels de santé et l'industrie pharmaceutique des événements liés à la consommation des médicaments. [119]

Les premières tentatives d'implantation de la Pharmacovigilance ont débuté au niveau académique au sein des deux Facultés de Médecine de Rabat et de Casablanca.

En 1989, il y a eu la création du Centre National de Pharmacovigilance en même temps que le Centre Antipoison du Maroc à l'Institut National d'Hygiène, bénéficiant ainsi des mêmes locaux et des mêmes moyens humains et matériels.

Le Centre est sous la responsabilité d'un médecin enseignant en pharmacologie. Il est composé d'un personnel pluridisciplinaire (médecins, pharmaciens, scientifiques, statisticiens, documentaliste, informaticien).

En 1992, La circulaire ministérielle N°2 DR/10 a été établie, elle reconnaît le Centre marocain de Pharmacovigilance (CMPV) et incite les professionnels de santé et l'industrie pharmaceutique à déclarer les effets indésirables des médicaments.

La même année, le CMPV a été le premier centre Africain et Arabe à être admis comme membre du Centre collaborateur de l'O.M.S pour la surveillance des Effets Indésirables des Médicaments (Uppsala Monitoring Centre : UMC).

En 1997, la circulaire Ministérielle 3DMP du 28 janvier 1997 crée la commission Nationale de Pharmacovigilance (CNPV) au sein de la direction du médicament et de la pharmacie.

En 1998, le CMPV est nommé point focal pour le recueil des réactions adverses aux vaccins. En 1999, une circulaire Ministérielle oblige les Professionnels de santé à la déclaration des Effets indésirables des vaccins.

En 2003, paraissait la première édition des bonnes pratiques de pharmacovigilance. Une validation de ce document a été faite en 2006 lors d'un séminaire national en présence des différents intervenants nationaux (Direction du Médicament et de la pharmacie, Direction de la Réglementation et du Contentieux, Direction d'épidémiologie et de la Lutte contre les Maladies, Direction des Hôpitaux, industrie pharmaceutique, pharmaciens du secteur privé, médecins et représentants de l'ordre des médecins, Agence Nationale d'Assurance Maladie, et sociétés suivantes).

En 2006, la publication de la loi 17-04 sur la pharmacie et le médicament mentionne dans son article 6 les objectifs de la pharmacovigilance.

En 2007, le CMPV a été désigné par l'OMS comme centre formateur en pharmacovigilance pour les pays francophones.

En 2011, le CMPV est nommé Centre Collaborateur de l'OMS.

2. Circulaire ministérielle N° 003 du 04 janvier 2016 : nouvelle organisation nationale du système de pharmacovigilance : [120]

Le système national de pharmacovigilance est organisé et soutenu par le ministère de la santé. Il comprend :

À l'échelon central :

❖ Commission Nationale de Pharmacovigilance (CNP)

La CNP a un rôle consultatif pour les décisions à soumettre au ministre de la santé. Elle est chargée de :

- Evaluer les informations sur les effets inattendus ou toxiques des médicaments et réévaluer les informations sur les incidents causés par des dispositifs médicaux ou sur les réactifs destinés aux analyses de biologie médicale.

- Donner un avis au ministre de la santé sur les mesures à prendre pour faire cesser les incidents et les accidents liés à l'emploi d'un médicament ou tout autre produit de santé.
- Donner un avis consultatif au ministre de la santé pour toute question se rapportant à la pharmacovigilance.

❖ **Centre National de Pharmacovigilance (CNPV)**

Le CNPV travaille en tandem avec le Centre National de Toxicovigilance (CNTV) dans une même structure dénommée Centre Anti-Poison et de Pharmacovigilance du Maroc (CAPM). Les deux centres partagent les compétences humaines et les moyens logistiques de fonctionnement ainsi que les méthodes techniques et outils utilisés.

Il est chargé de gérer des notifications et des risques liés aux effets indésirables ainsi que les activités de la PV.

❖ **Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV)**

Le CTPV auprès du CNPV est un comité clinique et scientifique indépendant ayant pour mission de donner un avis technique sur toutes les questions d'ordre scientifique se présentant au CNPV, programmer et décider de l'opportunité des enquêtes de pharmacovigilance et d'en examiner les résultats, répondre à toute demande d'avis scientifique présentée par la Commission Nationale de Pharmacovigilance et planifier le programme annuel des activités scientifiques et de recherche.

Le Comité Technique peut s'adjoindre toute personne supplémentaire si besoin. Il est décliné au niveau régional pour supporter l'activité des Centres Régionaux de Pharmacovigilance.

À l'échelon régional :

❖ **Correspondants régionaux de Pharmacovigilance(CRPV)**

Au niveau de la région, une personne (médecin ou pharmacien) formée en pharmacovigilance est désignée correspondant régional de la pharmacovigilance (CRPV), par le directeur régional de la santé en concertation avec le Centre Nationale Anti-Poison et de Pharmacovigilance(CAPM). Il est chargé de :

- Collecter les notifications des effets indésirables des médicaments et des autres produits de santé au niveau de la région.
- Valider et analyser chaque effet indésirable déclaré.
- Emettre des réponses aux notificateurs et procéder à l'envoi régulier de tous les cas au CNPV. Alimenter, maintenir et gérer la Base des Données Régionale sur les effets indésirables.
- Participer avec le Centre National à la génération des signaux et à leur validation en alertes Participer, en concertation avec la Centre National, à la mise en place des actions de minimisation des risques.
- Assurer l'information sur l'usage rationnel des produits de santé et les effets indésirables pour les professionnels de santé de la région.

Autres acteurs

❖ **Prestataires de soins et les prescripteurs**

Les médecins, chirurgiens, dentistes, pharmaciens, infirmiers et sages-femmes ainsi que tout autre professionnel paramédical doivent collaborer à la sécurité d'emploi des produits de santé dans le pays. Ils doivent notifier au Centre Régional de Pharmacovigilance, ou à défaut, au CNPV, le plus rapidement possible.

❖ **Entreprises du médicament et produits de santé**

Tout détenteur d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) d'une spécialité est responsable de la sécurité du médicament qu'il commercialise. Il doit disposer d'un service de recueil, d'enregistrement et d'évaluation des effets indésirables sous la responsabilité d'une personne qualifiée en pharmacovigilance et ce, en accord avec la Loi N° 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie.

❖ **Public**

Le public contacte le CMPV pour diverses raisons soit pour obtenir des informations sur l'innocuité d'un produit de santé, ou bien pour savoir si le produit de santé serait à l'origine de l'apparition d'un événement indésirable .Sa consultation se fait soit par le biais de la ligne d'urgence téléphonique du CAPM soit par des consultations sur place, dans les 2 cas de figure il sera pris en charge par un médecin.

II. MESURE DU RISQUE TERATOGENE DE L'AVP EN PHARMACOVIGILANCE

A. Risques liés à l'exposition au valproate pendant la grossesse

L'acide valproïque, commercialisé en France depuis 1967, est un traitement majeur de l'épilepsie. Il a ensuite été proposé, sous forme de valproate de sodium et de valpromide, comme traitement de seconde intention du trouble bipolaire.

Les effets tératogènes liés à la prise d'acide valproïque pendant la grossesse est connu depuis de nombreuses années et mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de l'ensemble des spécialités à base d'acide valproïque.

Des connaissances acquises plus récemment, notamment pharmaco-épidémiologiques, ont également mis en évidence un risque augmenté de retards du développement et de troubles du spectre de l'autisme (TSA) des enfants exposés in utero à cette molécule.[121]

1. Effets de la tératogénicité de l'AVP

1.1. Malformations congénitales majeurs MCM

Les malformations congénitales sont généralement définies comme des anomalies structurelles d'importance chirurgicale, médicale, fonctionnelle ou cosmétique. [122]

La Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) ont publié les résultats du programme d'études pharmaco-épidémiologiques basé sur les données du Système National Interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM), sur l'exposition au valproate de l'épilepsie et des troubles bipolaires au cours de la grossesse, en deux volets :

Les résultats du premier volet de cette étude, publiés en août 2016, avaient mis en évidence un niveau élevé d'exposition au valproate et ses dérivés chez les femmes enceintes, soit 14 322 grossesses exposées entre 2007 et 2014 (nombre total de grossesses prises en compte dans l'étude d'exposition : plus de 7,5 millions). [121]

Le deuxième volet de cette étude, qui porte sur presque deux millions de grossesses en France entre 2011 et 2015, indique que sur l'ensemble de la période 1967 à 2016, entre

64 100 et 100 000 grossesses auraient été exposées à l'acide valproïque, et que ces grossesses auraient donné lieu à entre 41200 et 75300 naissances vivantes.

Parmi ces enfants vivants exposés à l'AVP in utero ,2150 et 4100 auraient été atteints d'au moins d'une MCM.

Selon les résultats de cette étude, un niveau de risque variable selon l'indication a été mis en évidence : le valproate expose à un risque de malformations congénitales majeures dans environ 10% des cas ,soit une fréquence par rapport à la population générale (2 à 3 %), est globalement quatre fois plus élevé chez les enfants nés d'une femme traitée par valproate pour une épilepsie, alors qu'elle est deux fois plus élevée lorsqu'elle est traitée par valproate pour un trouble bipolaire.[123]

Les malformations les plus souvent rencontrées incluent des anomalies de fermeture du tube neural (AFTN) essentiellement «spina-bifida» et d'autres malformation de type cardiaque, rénale, urogénitales et des malformations des membres.

1.1.1 Fermeture de tube neurale (Spina bifida)

Les AFTN sont des embryopathies apparaissant pendant les 3e et 4e semaines de la vie intra-utérine et caractérisées par des défauts congénitaux de la formation du système nerveux central.

L'acide valproïque, tératogène identifié depuis les années 1980 [124] ,est reconnu comme une cause d'AFTN avec un risque de 1 à 3 % selon les études, soit 20 à 40 fois plus important que dans la population générale. [125]

La forme la plus rencontrée des AFTN est le spina-bifida ou dysraphisme spinal (2 à 3 % des cas contre 0,1 % dans la population générale) qui correspond à un ensemble de malformations complexes caractérisées par l'absence de l'arc postérieur sur une ou plusieurs vertèbres. Elles intéressent à un degré divers les enveloppes méningées, la moelle épinière et les racines. [126]

Suite à la description d'un cas de malformation congénitale qui évoque l'hypothèse de la responsabilité du valproate, l'équipe du registre des malformations congénitales de la région Rhône-Alpes REMERA identifie une proportion anormale de cas de défaut de fermeture du tube neural (*spina bifida SB*) chez les enfants exposés in utero au valproate dont 9 sur 146 mères avaient des enfants SB ont été exposées à l'acide valproïque au cours du premier trimestre de la grossesse. [125, 127]

Pour expliquer le mécanisme physiopathologique conduisant à l'apparition des malformations congénitales (essentiellement le SB) en lien avec l'exposition in utero à l'acide valproïque, l'hypothèse d'une déficience en acide folique a été particulièrement explorée. En effet, le statut en folates est modifié chez les épileptiques traités avec une baisse des folates sériques et globulaires observée, d'autant plus marquée que le nombre d'anticonvulsivants est important et que l'épilepsie est ancienne. Cependant, l'influence de l'acide valproïque sur les folates est considérée faible voire absente, contrairement aux autres antiépileptiques. [128, 129]

De plus, parmi les études ayant analysé l'intérêt de la supplémentation en acide folique chez les femmes traitées par acide valproïque, aucune ne met en évidence l'efficacité d'une supplémentation en acide folique, quelle que soit sa posologie, dans la prévention des anomalies de fermeture du tube neural induites par l'acide valproïque chez les enfants exposés in utero. [128, 130, 131]

Cependant, compte tenu de l'efficacité de cette supplémentation dans d'autres populations à risque et de son innocuité, elle peut être proposée, à raison de 5 mg par jour, un mois avant le début de la grossesse et deux mois après. En aucun cas l'acide folique ne dispense du dépistage anténatal de *spina bifida*. [132]

Autres types des anomalies de tube neural peuvent être rencontrés mais de façon beaucoup plus rare y compris l'anencéphalie/exencéphalie et méningomyélocèle lombo-sacré (*spina bifida aperta*), ce dernier étant 10 à 20 fois plus fréquent dans la population générale. [133]

1.1.2 Autres malformations [129]

- *les malformations cardiovasculaires* : Communication inter-ventriculaire, Communication inter-auriculaire, Tétralogie de Fallot, Atrésie de l'artère pulmonaire, Hypoplasie du ventricule gauche, Hypoplasie du cœur droit, Maladie d'Ebstein, Transposition et malposition des gros vaisseaux, Coarctation de l'aorte.
- *les malformations oro-faciales* : Fentes labiales/labio-palatines, Fentes palatines
- *les malformations digestives* : Hernie diaphragmatique, Atrésie de l'œsophage, Atrésie anorectale
- *les malformations rénales* : Agénésie rénale bilatérale, Maladies kystiques du rein
- *les malformations des organes génitaux externes* : Hypospadias, Epispadias
- *les malformations de la paroi abdominale* : Laparoschisis, Omphalocèle
- *les malformations des membres* : Pied-bot, Anomalies du rayon radial

1.2 Syndrome fœtal de valproate (SFV)

Le terme SFV a été suggéré , par Diliberti et ses collègues [134] , suite à des plusieurs rapports de cas sur les effets tératogènes de l'AVP, qui ont tous documenté des anomalies majeures et mineures similaires [135].

Le syndrome fœtal de valproate est le résultat d'une exposition prénatale à l'acide valproïque. Elle se caractérise par une dysmorphie faciale distinctive, un ensemble d'anomalies mineures et majeures et un dysfonctionnement du système nerveux central. [136]

Les dysmorphies faciales sont caractérisées par une trigonocéphalie , une hypoplasie du massif facial moyen, un front haut et bombé, une proéminence de la crête métopique, une raréfaction des sourcils en région médiane, un épicanthus avec hypertélorisme, une ensellure nasale marquée, un nez épaté, des narines antéversées, un philtrum large et plat, une lèvre supérieure fine avec effacement de l'arc de Cupidon et une lèvre inférieure épaisse, une petite bouche tombante, des oreilles mal ourlées et des cheveux bas implantés [135, 137].

Deux cas de SVF ont été reçus dans le centre périnatal en Allemagne.

Dans le premier cas, la patiente avait un médicament valproate, pour le traitement d'épilepsie, avant et pendant la grossesse avec prise de l'acide folique supplémentaire. Elle a accouché d'un bébé prématuré à 25 + 2 semaines de gestation en raison d'un travail prématuré et d'une rupture des membranes. L'examen physique a montré chez le prématuré des signes typiques du syndrome de valproate fœtal avec trigonocéphalie, plis épicanthiques, racine large du nez, oreilles basses, lèvre supérieure fine et narines antéversées (**fig10**).

Dans le second cas, la patiente était sous antiépileptique avec valproate et lamotrigine avant et pendant la grossesse sans aucune prophylaxie à l'acide folique. L'examen échographique pendant la grossesse a diagnostiqué un spina-bifida, une malformation de Chiari type II et des pieds-bots. Outre les anomalies détectées avant la naissance, une dysmorphie faciale comprenant une microcéphalie, des oreilles basses, une lèvre supérieure fine et un philtrum peu profond ont été observées après la naissance. (**fig11**). [138, 139]



Figure 10 : Dysmorphies faciales chez le cas 1 : Trigonocéphalie, plis épicanthiques, racine large du nez, oreilles basses, lèvre supérieure fine et narines antéversées [138]



Figure 11 : Dysmorphie faciale chez le cas 2: microcéphalie, oreilles basses, lèvre supérieure fine et philtrum relativement superficiel (a). Méningomyélocèle lombo-sacrée (b). Pieds bots (c). [138]

2. Troubles neuro-développementaux

La détection des effets neuro-développementaux fut plus tardive pour plusieurs raisons :

La première était le fait que ces effets apparaissent à distance de l'accouchement, et que les registres enregistrant les malformations congénitales ne suivaient pas, en général, le devenir des enfants au-delà de la première année.

La deuxième est liée aux multiples facteurs de confusion potentiels qui rendaient difficile l'attribution au traitement seul de la responsabilité des déficits éventuellement constatés.

Les études mettent en évidence que le valproate entraîne un risque accru de troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero. Le risque semble dose-dépendant mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose excluant ce risque.[121]

2.1 Retard de développement psychomoteur et cognitif

L'AVP est unanimement décrit comme l'AE le plus délétère sur le développement et la cognition de l'enfant.

Les enfants exposés in utero ont un risque de retard de développement psychomoteur nettement accru par rapport à la population générale [140-142] et une augmentation des déficiences mentales de 8,8% contre 1,1% pour les autres AE. [143-145]

30 à 40 % de ces enfants présentent des retards dans l'acquisition de la marche et/ou de la parole, des difficultés d'élocution et de langage, des troubles de la mémoire et des capacités intellectuelles plus faibles que celles des autres enfants.

Cette détérioration cognitive est plus particulièrement marquée dans le domaine du langage que ce soit sur le versant expression ou compréhension [133, 146] mais aussi dans une moindre mesure pour les performances motrices. [147]

Le quotient intellectuel QI des enfants exposés à l'AVP est significativement inférieur à celui de la population générale [148]. Il l'est également par rapport à celui des enfants exposés aux autres AE, comme la LTG, la CBZ et la PHT [141, 149] avec un QI réduit de 7 à 10 points par rapport à celui des enfants exposés aux autres antiépileptiques tous confondus.

Il y a une perte de corrélation entre le QI de l'enfant et celui de la mère [150], ce qui montre une action directe de l'AVP sur les performances intellectuelles de l'enfant exposé. Pour autant, la différence de QI entre les enfants exposés à l'AVP et ceux exposés aux autres antiépileptiques s'atténue avec le temps, entre 3 et 6 ans, peut-être du fait de la prise en charge des troubles. [151]

2.2 Trouble du spectre de l'autisme (TSA)

Une association possible entre l'exposition in utero à l'AVP et le TSA a apparemment été observée pour la première fois par Christianson qui a décrit quatre enfants exposés in utero à l'AVP qui ont tous démontré un retard de développement et l'un de ces enfants avait aussi un TSA. [133]

L'autisme est un trouble du développement caractérisé par des perturbations dans les domaines des interactions sociales, de la communication et par des comportements, intérêts et activités au caractère restreint et répétitif. [152, 153]

Le TSA se caractérise donc par des altérations significatives dans deux domaines :

- déficits persistants au niveau de la communication et de l'interaction sociale ;
- comportements, activités et intérêts restreints ou répétitifs.

Une étude danoise met en évidence les risques d'autisme liés à la prise de l'acide valproïque, pendant la grossesse. Cette étude a été réalisée chez 655 615 enfants nés au Danemark entre 1996 et 2006 afin d'évaluer le risque d'autisme et des autres troubles autistiques en lien avec l'exposition à l'acide valproïque pris par les mères pendant la gestation.

Au total, 508 enfants ont été exposés à l'AVP pendant la période fœtale. Le risque de troubles autistiques était d'environ 4,4 % et celui d'autisme de 2,5 % comparativement à ceux qui n'ont pas été exposés à l'AVP, le risque était 2,4 % et de 1 % pour le trouble autistique et l'autiste respectivement.

Les auteurs ont conclu que l'exposition in utero à l'AVP multiplie par le risque de TSA par 3 et le risque de l'autisme par 5,2 par rapport aux populations témoins.

2.3 Troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

Des données limitées suggèrent que les enfants exposés in utero au valproate sont plus susceptibles de développer des symptômes de trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH). [154]

Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité -TDA/H est un trouble neurologique, qui se caractérise par l'association de trois symptômes dont l'intensité et les manifestations varient selon la personne :

- Déficit de l'attention,
- Hyperactivité motrice,
- Impulsivité.

Le groupe NEAD (*Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs*) a pu rapporter de façon certaine et durable un QI global plus faible chez les enfants exposés *in utero* au valproate, à l'âge de 6 ans. Ce constat est complété en décembre 2013 : « les enfants dont les mères ont pris du valproate ont un risque significativement plus élevé d'avoir un diagnostic de troubles déficitaires de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) ». [121]

B. Evolution des risques dans le résumé caractéristique du produit (RCP) et la notice : exemple de la DEPAKINE® [121]

Le RCP est défini comme suivant : « est une fiche technique approuvée par les autorités compétentes qui constitue la base scientifique officielle reconnue de toute information sur le médicament ». Il comporte une information qui peut être plus détaillée destinée aux professionnels de santé.

La notice est un document informatif accompagnant le médicament et destiné à l'usage des patients.

Les premiers RCP et notice de Dépakine® sont validés le 10 octobre 1986. La rubrique 4.6, relative à la grossesse et à l'allaitement, mentionne :

- Les risques communs à l'ensemble de la classe thérapeutique, avec une mise en garde sur les dangers d'une interruption brutale du traitement ;
- que les risques propres de la Dépakine®, s'ils ne sont pas jugés supérieurs aux autres antiépileptiques, induisent préférentiellement des anomalies du tube neural, avec une fréquence de 1% (ces éléments sont compatibles avec les constats de l'étude du *Lancet* de 1982. Toutefois, il est notable que le RCP mentionne comme fondement une « étude isolée », et ce jusqu'en 2000 ce qui tend à minorer les preuves convergentes d'une prévalence accrue de *spina bifida*, disponibles plus précocement) ;
- une stratégie thérapeutique pré-conceptionnelle. Le traitement ne justifie pas de renoncer à une grossesse, mais il convient de peser à nouveau l'indication du traitement et, pendant la grossesse, un traitement par Dépakine® ne doit pas être interrompu. Il préconise une surveillance anténatale spécialisée pour déceler une éventuelle anomalie de fermeture du tube neural.

En regard, La notice se contente d'un "*Prévenir votre médecin si vous êtes enceinte*". Aucune mention n'évoque une stratégie préconceptionnelle pour les patientes.

Entre 1986 et 1995, le RCP et la notice ne seront pas modifiés par l'Agence nationale du médicament, malgré les nombreux signaux d'alarme des cas de malformations congénitales, 14 cas dont au moins sept cas de *spina bifida* et de dysmorphies faciales repérées par la pharmacovigilance dès 1988.

Plus largement entre 1986 et 1995 inclus, ce sont 74 cas liés au valproate de sodium qui sont recensés dans la base de pharmacovigilance. 47 % de ces cas (35 cas) ne concernent pas des anomalies congénitales, mais d'autres troubles de nature très diverse; 27 % de l'ensemble des troubles, soit 20 cas, ont été suivi d'une guérison sans séquelles. Ces signaux ne sont pas pris en compte dans l'information des prescripteurs et des patients.

En 1995, une modification soulignait dans le RCP sur la notion de « conception » qui est remplacé par « contraception », ce changement de la formule n'a pas été intentionnelle ce que confirme l'ANSM, qui évoque une « erreur rédactionnelle ».

Une rubrique « nouveau-né » fait son apparition, portant mention essentiellement de syndromes hémorragiques sans rapport avec les malformations.

Un renforcement des mises en garde en cas de grossesse ou de désir de grossesse est mentionné dans la notice, mais sans fournir la nature des risques attendus.

Entre 1997 et 2000 :

Au plan du RCP, les modifications sont multiples:

- Ajout d'une manière tardive la notion de polymalformations et de dysmorphies faciales, typiques du « syndrome valproate », en précisant que "*ni la réalité*", "*ni la fréquence*" de ces risques ne sont établis.
- Changements de « polymalformations » par « anomalie des membres ».
- La suppression de la mention concernant la « réalité » des risques et « d'étude isolée » à propos des cas de *spina bifida* ne sera retirée qu'en janvier 2000.

La notice modifiée en 2000, ne renforce pas la mise en garde des patientes et ne précise pas davantage les risques. L'actualisation de l'information à cette période porte sur l'adaptation du traitement et d'une surveillance particulière à mettre en place.

Entre 2000 et 2006, les risques de malformations et de retard de développement ,en effet, ont été pris en compte par l'EMA (Agence européenne du médicament) dès 2003 et mentionnés clairement dans plusieurs pays européens à cette même date, alors que cette traduction n'interviendra qu'en 2006 en France à la suite d'une demande du laboratoire Sanofi.

Le risque de retard de développement suite à l'exposition in utero à la molécule est mentionné dans les RCP mais là-encore minimisé. Au niveau de la notice, le médicament est pour la première fois déconseillé pendant la grossesse, sans que les risques encourus ne soient décrits.

Après 2006, les publications sur les risques de retard de développement conduisent à une harmonisation de l'information au niveau européen.

En France, les RCP et la notice intègrent :

- Les troubles envahissants du développement, syndrome appartenant aux troubles du spectre autistique (2010)
- Le risque de retard de QI global en précision (2013).
- Et en parallèle, la notice est modifiée en 2010 pour inclure une description sommaire de ces risques.

Ces nouvelles connaissances sur les effets de l'exposition in utero à l'acide valproïque ont conduit l'EMA à un processus de réévaluation du rapport bénéfice-risque, et des mesures de réduction des risques ont été actées par l'EMA fin 2014.

Ces mesures appliquées consistent en une actualisation des RCP et notices, et en une information accrue des prescripteurs et des patientes. Les conditions de prescription et de délivrance du médicament sont plus encadrées pour les patientes sous l'AVP.

III. PLAN DE GESTION DU RISQUE

A. Réévaluation du rapport bénéfice/risque au niveau européen :[155]

Des mises en garde et précautions d'emploi alertant sur ces risques tératogènes ont, à partir de 2006, été progressivement intégrées dans le RCP et la notice des spécialités concernées, et des lettres d'information ont été adressées aux professionnels de santé. Malgré ces mesures de minimisation des risques, le nombre d'enfants exposés in utero au valproate et ses dérivés n'a pas diminué. En conséquence, une réévaluation du rapport bénéfice/risque des spécialités à base de valproate et dérivés chez les jeunes filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer ou enceintes a été initiée en octobre 2013 par EMA.

A la suite de cette procédure terminée en octobre 2014, plusieurs mesures de minimisation de ces risques ont été mises en place :

- Il est désormais préconisé de traiter les jeunes filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer ou enceintes, par du valproate ou ses dérivés uniquement lorsque les alternatives thérapeutiques sont inefficaces ou mal tolérées ;
- des mises en garde supplémentaires ont été implémentées dans le RCP ainsi que sur la boîte des spécialités ;
- la prescription initiale annuelle dans les populations concernées a été restreinte aux spécialistes en pédiatrie ou neurologie;
- la prescription et la délivrance ne peuvent se faire qu'après avoir recueillies auprès de la patiente un accord de soin informant du risque tératogène du valproate et de ses dérivés.

B. Information auprès des prescripteurs et des patientes

Le manque d'information des patients et des prescripteurs sont susceptibles de limiter l'efficacité des mesures de minimisation des risques malformatifs et neuro-développementaux liés à une exposition au valproate ou ses dérivés, d'où l'importance d'actualiser d'une manière régulière les RCP et les notices. [121]

Un guide à destination des médecins prescripteurs est fourni dans le cadre des mesures de réduction du risque mises en place pour le valproate, dans le but d'informer les professionnels de santé sur les risques associés à son utilisation par des femmes en âge de procréer et pendant la grossesse. [156]

Ce guide fournit notamment des informations plus détaillées sur :

- ✓ les risques associés à une exposition in utero au valproate
- ✓ les conditions de prescription et de délivrance des spécialités Dépakine® (valproate de sodium), Depakine Chrono® (valproate de sodium + acide valproïque), Micropakine® (valproate de sodium + acide valproïque) et génériques
- ✓ la prise en charge des patientes épileptiques susceptibles d'être traitées par ces spécialités.

Une brochure d'information est une fiche destinée à l'attention de la patiente et/ou son représentant légal. Elle s'adresse aux patientes épileptiques à qui du valproate est prescrit et qui sont en âge ou vont être en âge d'être enceintes (en âge de procréer).

Cette brochure comporte les informations de sécurité sur le risque pour l'enfant à naître et souligne les principaux éléments de la prise en charge thérapeutique. Elle est mise à disposition des patientes par l'intermédiaire du médecin spécialiste. [157, 158]

Des courriers d'information co-signés par la caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) et l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) sont également adressés aux professionnels de santé et aux patientes ayant eu au moins une prescription du valproate en 2016. Ces courriers renforcent l'information auprès des prescripteurs sur la nécessité d'une adaptation précoce de la prise en

charge thérapeutique de leurs patientes pour prévenir l'exposition des femmes enceintes au valproate ou ses dérivés. Ils font un rappel aux médecins qu'ils ne doivent plus recourir à ces spécialités pour les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et les femmes enceintes sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Les adolescentes et les femmes en âge de procréer qui sont traitées par le valproate doivent en outre bénéficier d'une contraception efficace (**voir Annexe 1**).

Les courriers adressés aux femmes concernées ont pour objectif de renforcer l'information sur les risques en cas de grossesse, la brochure d'information et l'accord de soins signé par la patiente sans oublier que le prescripteur doit proposer une contraception efficace, mais en cas de projet de grossesse, il doit vous le remplacer, si possible, par un autre médicament. (**Voir Annexe 2**)

Il est d'autre part rappelé qu'une carte patiente a été diffusée aux professionnels de santé concernés et doit systématiquement être remise aux patientes lors de la visite annuelle chez le médecin spécialiste (neurologue, pédiatre ou psychiatre), en complément du formulaire d'accord de soins et de la brochure d'information déjà disponibles.[159](**Voir Annexe 3**)

Dans la continuité des mesures mises en place par l'ANSM pour réduire les risques malformatifs et neuro-développementaux liés à une exposition au valproate ou ses dérivés (Dépakine®, Micropakine®, Dépamide®, Dépakote®) pendant la grossesse, un pictogramme alertant est apposé sur les conditionnements extérieurs. Celui-ci représente une femme enceinte dans un triangle rouge sous lequel est notamment indiqué en majuscules et en rouge, "**VALPROATE + GROSSESSE= DANGER**".



Figure 12: Pictogramme d'alerte du valproate en cas de grossesse [159]

C. Nouvelles conditions de prescription et délivrance pour les filles, femmes en âge de procréer et femmes enceintes [160]

1. Primo-prescription annuelle par un médecin spécialiste

La prescription initiale annuelle est désormais réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou pédiatrie, selon l'indication. Cette prescription initiale annuelle est subordonnée à la co-signature d'un accord de soins par le médecin spécialiste et par la patiente (ou de son représentant légal). [121]

Lors de l'instauration d'un traitement chez une fille, une adolescente ou une femme en âge de procréer, le médecin spécialiste (neurologue, psychiatre ou pédiatre) doit s'assurer que le valproate est la seule option thérapeutique pour sa patiente, c'est-à-dire que les autres traitements sont inefficaces ou non tolérés.

Si après une évaluation attentive, le valproate est la seule option thérapeutique, le médecin spécialiste devra délivrer une information complète à la patiente (ou son représentant légal) et s'assurer qu'elle a bien compris :

- ◆ que les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse, présentent un risque élevé de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux dont des troubles du spectre autistique, susceptibles d'entraîner des troubles importants de l'apprentissage ;
- ◆ la nécessité d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement (pour les femmes en âge de procréer) ;
- ◆ la nécessité de réévaluer régulièrement le traitement, au moins une fois par an et si la patiente envisage une grossesse ;
- ◆ La nécessité d'utiliser la dose minimale efficace;
- ◆ La nécessité de consulter un spécialiste avant d'envisager de concevoir un enfant;
- ◆ La nécessité de consulter en urgence si la patiente est enceinte ou pense l'être pendant le traitement.

Enfin, le médecin spécialiste devra remettre à sa patiente (ou son représentant légal) :

- ◆ La brochure d'information patiente ;
- ◆ Le formulaire d'accord de soins complété et signé par lui-même et par la patiente (ou son représentant légal).
- ◆ En cas de désir de grossesse chez une femme traitée par valproate :
 - ◆ le médecin spécialiste doit tout mettre en œuvre pour recourir à d'autres thérapeutiques en prévision de cette grossesse ;
 - ◆ si après réévaluation attentive, ce traitement devait absolument être maintenu (seule option thérapeutique), il conviendrait :
 - d'utiliser la dose journalière minimale efficace. De plus, la monothérapie, l'usage de formes à libération prolongée, ou à défaut une répartition de la dose journalière minimale efficace en plusieurs prises pourront être privilégiée.

- d’instaurer une surveillance prénatale spécialisée en vue de détecter d’éventuelles anomalies touchant le tube neural ou d’autres anomalies. Une supplémentation en acide folique avant la grossesse pourrait diminuer le risque d’anomalies du tube neural inhérent à toute grossesse. Cependant, la prévention par l’acide folique des malformations liées au valproate n’est pas étayée à ce jour.
- de suivre spécifiquement l’enfant après sa naissance.

Il faut noter bien qu’un médecin généraliste ne peut prescrire ces médicaments aux filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes qu’à l’occasion d’un renouvellement d’ordonnance dans la limite d’un an, au plus tard, après la prescription d’un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre) au terme duquel une réévaluation du traitement par le médecin spécialiste qui a initié la prescription doit être effectuée.

2. Délivrance en pharmacie:

Une ordonnance initiale annuelle émanant d’un neurologue, psychiatre ou pédiatre et un formulaire d’accord de soins co-signé par elle ou son représentant légal ainsi que par le médecin prescripteur (neurologue, psychiatre ou pédiatre) sont obligatoires pour toute délivrance du médicament dès à présent pour toute patiente qui n’est pas en cours de traitement (patiente qui se voit prescrire le traitement pour la première fois ou pour laquelle le traitement doit être réintroduit après un arrêt) et au plus tard pour les patientes actuellement traitées .

L’objectif de l’accord de soins est de garantir que les patientes qui sont en âge de procréer, ou vont être en âge de procréer, soient pleinement informées et comprennent les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux chez les enfants nés de femmes ayant pris du valproate pendant la grossesse. **(Voir Annexe 4)**

D. Recommandations sur les alternatives à l'acide valproïque en cas d'épilepsie ou troubles bipolaires : [154]

1. Chez les patientes envisageant une grossesse ou en cas de grossesse :

- ◆ Ne pas arrêter brutalement l'acide valproïque, instaurer un nouveau traitement après avis spécialisé en urgence (pyschiatre pour les troubles bipolaires et neurologue pour l'épilepsie) et faire réaliser une visite pré-conceptionnelle ou une consultation de grossesse.
- ◆ Si l'acide valproïque ne peut pas être arrêté (absence d'alternative efficace) : informer la patiente sur les risques associés à la grossesse (brochure d'information, formulaire accord de soins), utiliser la dose minimale efficace et répartir les prises au cours de la journée, instaurer une surveillance prénatale spécialisée (détection des éventuelles malformations) et prévoir un suivi spécifique à long terme de l'enfant après la naissance.
- ◆ Les données disponibles ne mettent pas en évidence d'action préventive de l'acide folique sur les malformations liées aux antiépileptiques.

2. Chez les patientes n'envisageant pas de grossesse

- ◆ Ne pas arrêter brutalement l'acide valproïque et instaurer un nouveau traitement après avis spécialisé (psychiatre pour les troubles bipolaires et neurologue pour l'épilepsie).
- ◆ Si l'acide valproïque ne peut pas être arrêté (absence d'alternative efficace) : informer la patiente sur les risques associés à la grossesse via les documents de l'ANSM : brochure d'information, formulaire accord de soins et prescrire une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer.

3. Chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant :

a. Une épilepsie

➤ Épilepsie focale

La lamotrigine, la carbamazépine, le lévétiracetam et l'oxcarbazépine sont recommandés en première intention.

➤ Épilepsie généralisée

La lamotrigine est à privilégier. En cas d'intolérance, les autres antiépileptiques peuvent être prescrits en association. Certains de ces médicaments sont des inducteurs enzymatiques pouvant induire une efficacité moins importante des contraceptifs oraux.

Dès la première consultation :

- Informer la patiente sur les risques tératogènes (notamment suite à un traitement par carbamazépine ou topiramate), les répercussions neuropsychologiques de l'épilepsie, des crises et des antiépileptiques.
- Mettre en place une contraception.
- Envisager la planification d'une grossesse pour pouvoir anticiper les modifications thérapeutiques éventuelles.
- Éviter au maximum la prescription de valproate de sodium.
- Réaliser éventuellement un dosage de référence avant la grossesse, en cas de traitement par lamotrigine.

En cas de grossesse :

- Essayer de maintenir les doses minimales efficaces de valproate de sodium si ce médicament est la seule option thérapeutique.
- Privilégier les formes à libération prolongée et d'essayer de fractionner les prises dans la journée afin de minimiser les pics de doses.

- Mettre en place un suivi gynéco-obstétrical dès le début de la grossesse afin de dépister au mieux les malformations fœtales (échographie supplémentaire à 18 semaines).
- Réaliser la prise en charge de la grossesse par une équipe multidisciplinaire.

b. Un trouble bipolaire :

➤ Traitement des épisodes maniaques

▪ Les alternatives au divalproate de sodium dans le traitement des troubles bipolaires lors des épisodes aigus maniaques ou mixtes, hypomaniaques, sont en première intention :

- un thymorégulateur (le lithium), qui devra être arrêté en prévision ou en cas de grossesse après avis spécialisé ;
- les antipsychotiques atypiques (l'olanzapine, la rispéridone, l'aripiprazole, et la quetiapine).

▪ D'autres traitements peuvent être envisagés en deuxième intention : la carbamazépine (risque tératogène), l'oxcarbazépine (hors AMM), les neuroleptiques conventionnels (hors AMM).

➤ Traitement prophylactique

- Le traitement prophylactique du trouble bipolaire repose en première intention sur un médicament normothymique (ou régulateur de l'humeur): le lithium, qui devra être arrêté en prévision ou en cas de grossesse.
- D'autres traitements peuvent être utilisés en seconde intention ou à visée adjuvante : la lamotrigine (dans la prévention des épisodes dépressifs chez les patientes présentant un trouble bipolaire de type I et qui ont une prédominance d'épisodes dépressifs) ;
- l'olanzapine (dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patientes ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par olanzapine) ;

- l'aripiprazole (dans la prévention de récurrences d'épisodes maniaques chez des patientes ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque et pour qui les épisodes maniaques ont répondu à un traitement par aripiprazole) ;
- la carbamazépine (risque tératogène), (dans la prévention des épisodes maniaques ou hypomaniaques dans le cadre des psychoses maniaco-dépressives, dans les formes résistantes ou présentant des contre-indications au lithium).
- Le choix du traitement prophylactique repose sur l'efficacité d'un traitement antérieur observée chez la patiente, les effets indésirables, les comorbidités et les souhaits et l'acceptation de la patiente.
- Dès la première consultation
- Informer la patiente sur les risques tératogènes des alternatives (notamment suite à un traitement par lithium ou carbamazépine).
- Mettre en place une contraception.
- Envisager la planification d'une grossesse pour pouvoir anticiper les modifications thérapeutiques éventuelles.

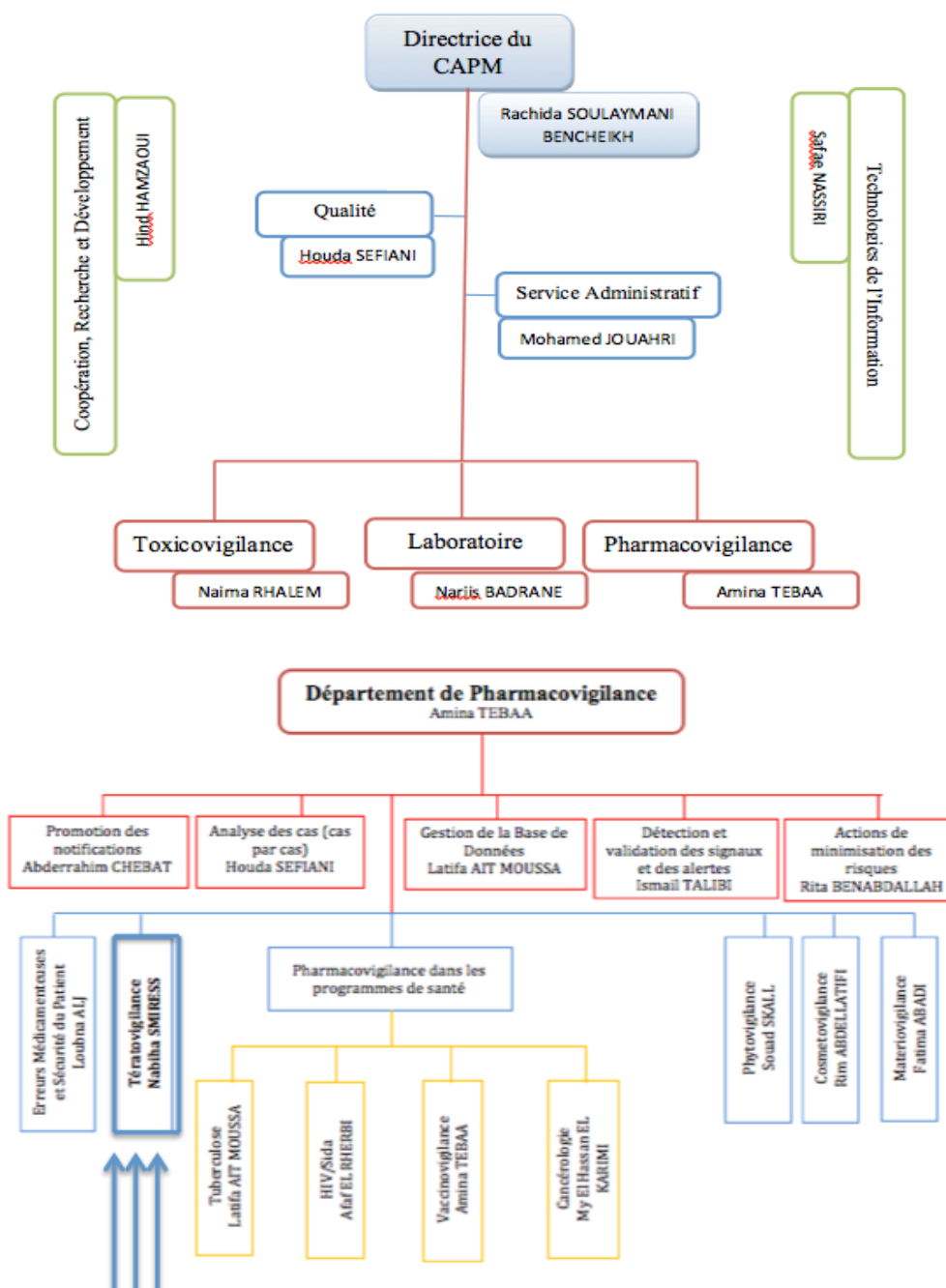
En cas de grossesse

- Un traitement alternatif au lithium est à instaurer après avis spécialisé.
- La prise en charge de la grossesse doit être réalisée par une équipe multidisciplinaire.
- En cas d'exposition à l'acide valproïque :
 - au premier trimestre de la grossesse, la surveillance prénatale sera orientée sur le tube neural, le cœur, la face, le crâne, les reins, les organes génitaux et le squelette après le premier trimestre, la surveillance prénatale sera orientée sur le crâne.

Si le traitement thymorégulateur a été suspendu en raison de la grossesse, il sera rétabli au plus tôt après l'accouchement aux posologies antérieures du fait du risque de décompensation dans le *post-partum*.

IV. PHARMACOVIGILANCE DE L'AVP AU MAROC : DONNEES DU CAPM

A. Structure du centre Antipoison et de Pharmacovigilance



B. Notification au centre national de pharmacovigilance

La notification spontanée représente la pierre angulaire de tout système de pharmacovigilance. Elle constitue une source d'information sur les modes d'utilisations d'un produit de santé dans les conditions réelles, après sa commercialisation.

Grâce à la notification spontanée, les centres de pharmacovigilance sont plus aptes à détecter les effets indésirables et à générer des signaux. Cependant dans certain cas, les études épidémiologiques additionnelles sont nécessaires.

La notification se fait sur la fiche de notification conçue par le CNPV laquelle comporte quatre rubriques essentielles à savoir : **(voir Annexe 5)**

① Patient

② Événement indésirable

③ Le(s) médicament(s) ou autres produits de santé pris par le patient

④ Notificateur

La notification d'événement indésirable en tératovigilance (NET) d'un médicament ou autre produit de santé constitue l'activité principale de l'unité de tératovigilance du centre.

La NET est la notification de toute manifestation de santé nocive et non recherchée, connue ou nouvelle, survenant chez le produit de conception et coïncidant avec l'exposition aux produits de santé durant la grossesse. Elle se fait sur une fiche spécifique de l'événement indésirable chez la femme enceinte. Quatre rubriques essentielles à savoir : **(voir Annexe 6)**

① Mère-enfant

② Événement indésirable

③ Médicament ou produit de santé

④ Notificateur

1. Notifications relatives à l'AVP

1.1 Distribution du nombre de notification des événements indésirables (EI) de l'AVP

1.1.1 En fonction des années

Entre 2000 et 2017, le centre a reçu 229 cas de notification des EI relatives à l'AVP. Ces cas de notifications sont répartis durant cette période comme suivant :

Entre 2000 et 2010 : les cas des EI notifiés par le centre étaient inférieurs à 5 %. Mais à partir de 2011, le nombre de notification des EI a augmenté d'une manière partiellement progressive avec un nombre maximum de 39 cas (17%) en 2015.

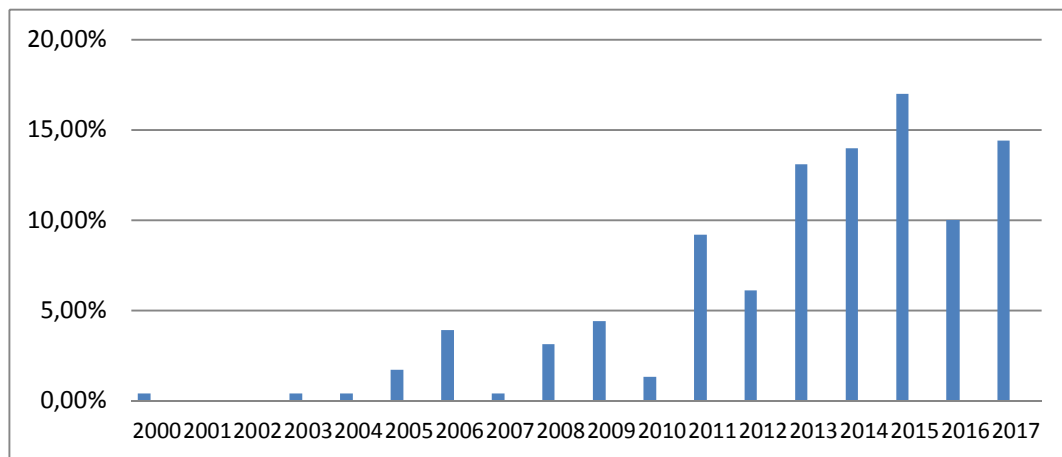


Figure 13: Distribution du nombre de notification des EI relatives à l'AVP (2000-2017)

1.1.2 En fonction de l'âge du patient

Les EI de l'AVP étaient plus observés chez les enfants de 2 à 11 ans et cette tranche d'âge constituait la majorité des cas notifiés (plus de 30%).

Entre 20 et 30 % des cas ont l'âge de 18 à 44 ans.

Un pourcentage inférieur de 10 % a été observé chez les patients dont leurs âges sont entre [28 jours-23 mois], [12-17ans] et [45-64 ans].

Les sujets âgés de plus de 65ans constituaient le minimum des cas de NEI.

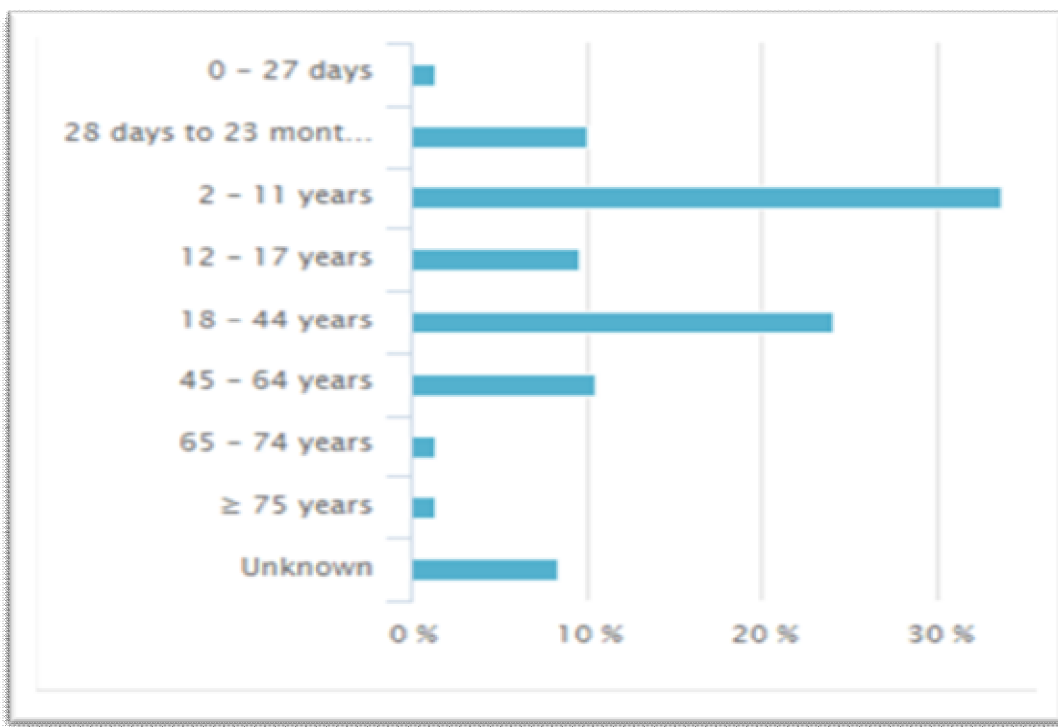


Figure 14: Répartition des cas de NEI en fonction de tranche d'âge

1.1.3 En fonction de type d'événement indésirable

Selon la classification du système organe classe (SOC), classification par discipline médicale, les affections du système nerveux venaient en tête des événements indésirables avec un pourcentage de plus de 25 %. Les troubles généraux et anomalies au site d'administration et affections de la peau et du tissu sous-cutané venaient en deuxième niveau des EI les plus notifiés durant la période 2000-2017.

Les autres affections comme les affections hématologiques et du système lymphatique, les lésions intoxications et complications liées aux procédures, ainsi que les affections psychiatriques représentaient un faible pourcentage (<10%) du nombre total du NEI relatives à l'AVP.

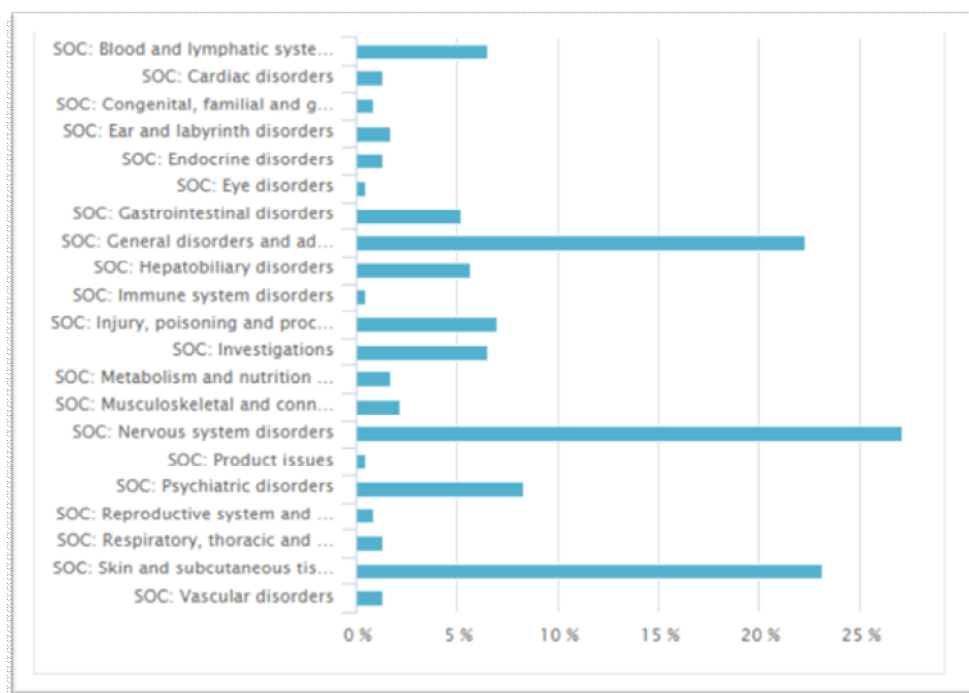


Figure 15 : Répartition des notifications selon le type d'événement indésirable

1.1.4 En fonction du nom commercial du médicament

Le médicament le plus responsable de ces NEI relatives à l'AVP est la DEPAKINE®, elle représente 80% des cas notifiés.

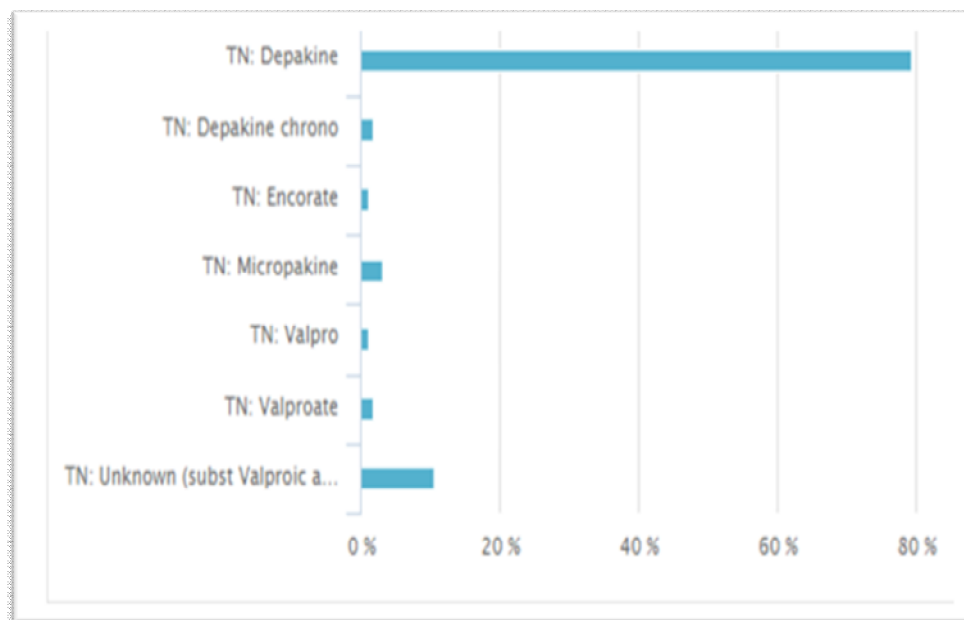


Figure 16: Répartition des NEI selon le nom commercial du médicament

1.2 Notification spécifique d'événement en tératovigilance (NET) de l'AVP

1.2.1 Distribution des NET relatives à l'AVP

➤ Selon les années

Entre 2000 et 2017, le CAPM a reçu 7 cas de NET relatives à l'acide valproïque durant la grossesse. Ces cas étaient répartis entre 2005 et 2014 et ils provenaient de la seule région « Rabat-Salé-Kenitra ».

Tableau 6 : Distribution des NET de l'AVP selon les années

Année	Effectif	Région
2000-2004	0	—
2005	1	Rabat -Salée -Kenitra
2006	1	Rabat -Salée -Kenitra
2008	2	Rabat -Salée -Kenitra
2009	1	Rabat -Salée -Kenitra
2010	1	Rabat -Salée -Kenitra
2014	1	Rabat -Salée -Kenitra
2015-2017	0	—

➤ **Selon le lieu de provenance**

Le centre hospitalo-universitaire (CHU) Rabat constitue 57,10 % de nombre total des cas notifiés, suivis par un pourcentage de 14,30 % pour les autres lieux de provenance (domicile, institut nationale d'hygiène (INH) et officine).

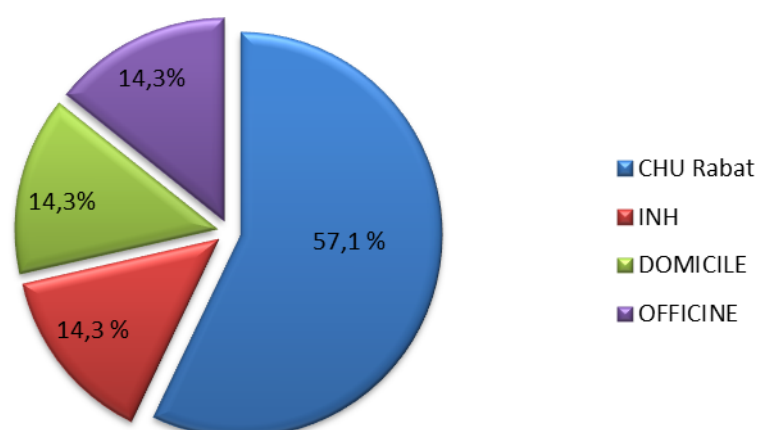


Figure 17 : Distribution des NET de l'AVP selon le lieu de provenance

➤ *Selon le notificateur et sa spécialité*

La majorité des cas de NET étaient déclarées par les professionnels de santé, plus précisément les médecins spécialistes et les pharmaciens.

Les médecins de spécialités gynécologie étaient les plus notificateur de ces cas, du fait grâce de leur suivi régulier de grossesse de la femme à risque.

Une femme de foyer était la seule notification d'événement tératogène représentée par le public.

Tableau 7 : Répartition des NET relatives à l'AVP selon le notificateur

Notificateur	Effectif	%
Médecin gynécologue	3	42,8%
Médecin généticien	1	14,3%
Pharmacien CHU	1	14,3%
Pharmacien d'officine	1	14,3%
Public	1	14,3%

1.2.2 Caractéristiques des femmes enceintes

➤ *Âge maternel*

Les tranches d'âge [30-40] ans et [20-30] ans ont été les plus représentées avec un pourcentage respectif de 42,85 % et 28,57%.

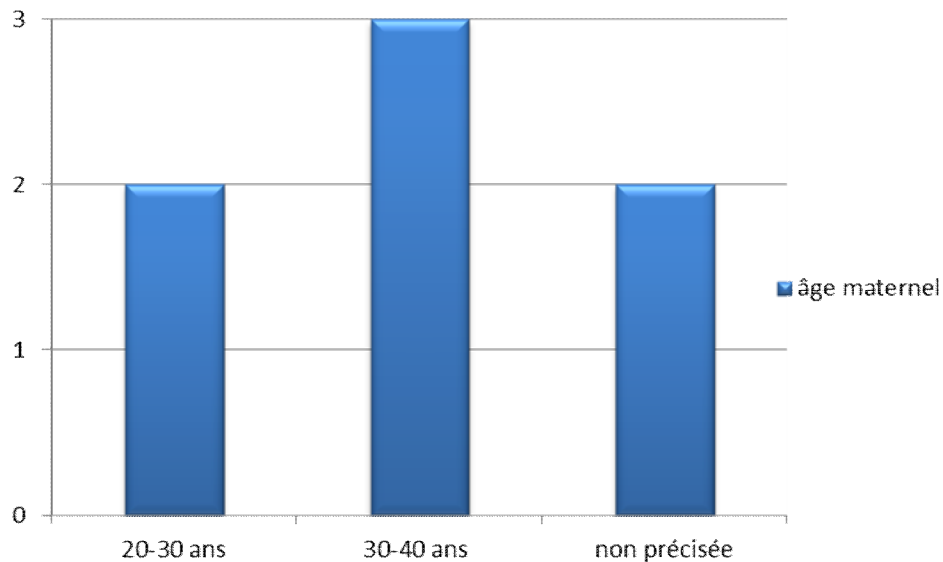


Figure 18: Distribution des NET en fonction de l'âge maternel

➤ *Antécédents pathologiques*

Toutes les patientes ont l'épilepsie comme antécédent pathologique. Le type de l'épilepsie n'était pas précisé par ces patientes.

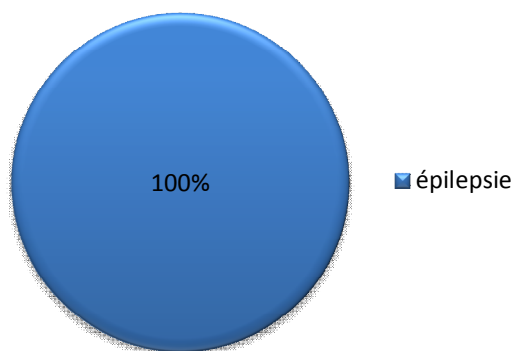


Figure 19 : Antécédents pathologiques des femmes exposées à l'AVP durant la grossesse

➤ *Antécédents obstétricaux*

• *Parité*

Trois cas de notification sur sept étaient primipares (le nombre de parité égale 1), deux cas étaient multipares (parité est >1), et les deux autres cas n'étaient pas précisés.

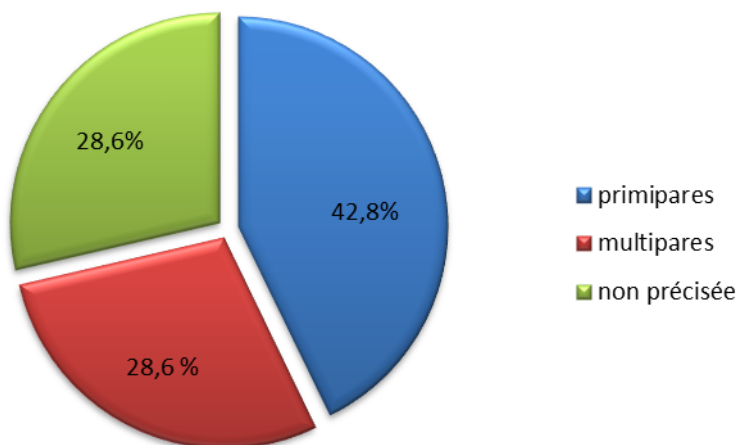


Figure 20: Distribution des NET de l'AVP selon le nombre de parité

1.2.3 Caractéristiques du produit de santé en cause

Les sept patientes exposées à l'AVP au cours de la grossesse ont utilisé la DEPAKINE® comme un traitement de leur épilepsie. Les caractéristiques de l'AVP en cause sont représentées par le tableau au-dessous :

Tableau 8 : Caractéristiques de l'AVP

Code ATC	Groupe « N » : Système Nerveux Son code : N03AG01
DCI	Acide valproïque
Classification FDA	Catégorie X
Classe thérapeutique	Antiépileptique
Voie d'administration	Voie orale

1.2.4 Caractéristique de l'événement tératogène

➤ *Période d'exposition à l'AVP durant la grossesse*

Tableau 9 : Répartition des NET selon la période d'exposition au valproate

Période d'exposition	Effectif
T1	2
T1-T2-T3	1
T2-T3	1
Non précisée	3

➤ *Suivi de la grossesse*

Le suivi de la grossesse était rapporté dans 50% des cas. Le diagnostic anténatal de l'effet tératogène a été fait chez trois patientes.

L'échographie était le moyen de diagnostic anténatal utilisé par les 50% des cas.



Figure 21: Répartition des NET selon le suivi de la grossesse



Figure 22: Répartition des NET selon le diagnostic anténatal

➤ *Nature de l'événement tératogène*

▪ *Un mort fœtal in utero (MFIU)*

Un MFIU est signalé chez une patiente de CHU Rabat.

▪ *Pathologies néonatales*

Un sur sept des cas notifiés, présente un ictère néonatal comme pathologie néonatale.

▪ *Malformations congénitales*

Les NET relatives à l'acide valproïque étaient des spina bifida dans 42,8% des cas, soit trois cas du nombre total. Aucune supplémentation en acide folique n'est prise par ces patientes.

Le syndrome polymalformatif (bosse frontale, oreilles bas implantées) et l'hydrocéphalie sont parmi les autres malformations coïncidant avec la prise de l'AVP au cours de la grossesse.

C. Les actions prises pour minimiser le risque tératogène au Maroc

Dans un communiqué publié en 2015 sur l'augmentation de niveau de vigilance . Le ministère de la santé a décidé d'augmenter le niveau de vigilance pour assurer le suivi des effets indésirables du médicament antiépileptique «Valproate de Sodium» qui entraîne, dans certains cas, des malformations du fœtus chez les patientes sous traitement. Le ministère précise qu'il a mené des actions de sensibilisation en faveur des professionnels de la santé sur les effets indésirables de ce médicament, afin qu'ils puissent les expliquer aux femmes épileptiques et éviter la survenue des malformations. **(Voir Annexe 7)**

Dans ce sens, le ministère de la santé avait adressé, en avril 2017, un courrier, à ce sujet à l'Ordre national des pharmaciens, l'Ordre national des médecins et l'ordre des pharmaciens fabricants répartiteurs suite à l'avis émis par la commission nationale consultative de pharmaco-toxico- réacto -Matéiovigilance et Essais Thérapeutiques en août 2016 . Les points essentiels qui ont été retenus : **(voir Annexe 8)**

- L'interdiction de la prescription des spécialités à base de valproate de sodium chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou en cas d'intolérance aux alternatives médicamenteuses.
- L'utilisation d'alternatives thérapeutiques dans la prise en charge des filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, atteintes d'épilepsie ou de troubles bipolaires ;
- L'obligation des prescripteurs d'informer toute patiente de la nécessité d'utiliser une contraception efficace en cas de traitement par le valproate de sodium en dernière intention ;
- Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour recourir aux alternatives thérapeutiques sans arrêt brutal du traitement à base de valproate de sodium ;
- La prescription initiale du traitement approprié des patientes doit se faire par les médecins spécialistes, neurologues psychiatres et pédiatres. Le médecin généraliste peut initier une prescription médicale et assurer le suivi en coordination avec le médecin spécialiste ;
- Le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de valproate de sodium et des alternatives thérapeutiques doit être réévaluée régulièrement par le centre antipoison et de pharmacovigilance du Maroc ;
- Le renforcement du suivi prénatal des patientes sous traitement par les spécialistes à base de valproate de sodium et des alternatives thérapeutiques ;
- L'intérêt de l'utilisation de l'acide folique avant et en cours de la grossesse à doses curatives ;
- L'intérêt de l'utilisation d'une contraception efficace ;
- La notification de tout effet indésirable suite à l'utilisation de valproate de sodium et ses alternatives thérapeutiques.

Dans le même cadre du plan de gestion du risque tératogène lié au valproate. Les laboratoires Cooper Pharma ont pris plusieurs mesures de minimisation du risque tératogène à sa spécialité à base du valproate (**VALPRO Cooper LP[®] 500**) (fig. 23), qui peuvent se résumer comme suit :

- ❖ Lancement de son produit muni, dès le premier jour, de notices comportant une information complète sur les risques liés à la prescription du valproate aux filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes.



Figure 23 : VALPRO Cooper LP[®] 500mg

- ❖ Cooper Pharma a aussi inséré dans toutes les boîtes de son produit une carte de mise en garde aux patientes sur ce risque. Cette carte en couleur comporte aussi un pictogramme permettant d'attirer l'attention des patientes analphabètes. (fig. 24)

VALPRO COOPER® LP 500mg
Valproate de sodium/ Acide valproïque

VALPROATE® « GROSSESSE » DANGER
Ne pas utiliser chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer ou enceintes, sauf en cas d'échec des autres traitements.

MISE EN GARDE IMPORTANTE !

Les enfants exposés in utero au **valproate**, composant du médicament prescrit par votre médecin, présentent un risque élevé de **troubles graves du développement** (intellectuel et moteur) et du **comportement** (jusqu'à 30 à 40 % des cas) et/ou de **malformations** (environ 10 % des cas).

- Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, signalez-le immédiatement à votre médecin.
- Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement.
- Si vous êtes une fille, une adolescente, une femme en âge de procréer ou une femme enceinte, votre médecin spécialiste ne pourra vous prescrire le valproate qu'en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements.
- Si vous envisagez une grossesse, vous ne devez pas interrompre votre traitement sans en avoir parlé avec votre médecin et convenu d'un autre traitement si cela est possible.
- Votre médecin discutera de cela avec vous mais vous devez suivre les conseils donnés à la rubrique « Dans quel(s) cas ne pas utiliser ce médicament ? » de la notice contenue dans le médicament à base de valproate qui vous a été prescrit
- Contactez immédiatement votre médecin spécialiste si vous êtes enceinte ou pensez que vous pouvez l'être.

754.180.03.17

فالبرو كوبر® ت.م.
فالبروات الصوديوم / حمض فالبرويك

فـالـبـرـوـاـتـ® « حـمـل » دـنـجـر
لا يستعمل عند السيدات الحوامل أو الحوامل، أو في حالة عدم نجاح العلاجات الأخرى.

تحذير هام !

الأطفال المعرضون في الرحم للفالبروات مكون الدواء، الذي وصفه لك طبيبك هم عرضة بشكل أكبر لاضطرابات **شديدة في النمو** (اضطرابات عقلية و حركية) و **السلوك** (تصل إلى 30-40٪ من الحالات) و/أو **عيوب خلقية** (حوالي 10٪ من الحالات).

• إذا كنت حاملاً أو تعتقدين أنك حامل، أخبري الطبيب على الفور.

• إذا كنت امرأة في سن الإنجاب، يجب عليك استخدام وسائل منع الحمل الفعالة أثناء العلاج.

• إذا كنت فتاة، شابة في سن المراهقة، امرأة في سن الإنجاب أو امرأة حامل، لا يمكن للطبيب المختص أن يصف الفالبروات إلا في حالة عدم فعالية أو عدم تحمل العلاجات الأخرى.

• إذا كنت تخططين للحمل، يجب عدم التوقف عن العلاج قبل أن تتحدثي مع طبيبك و التوافق معه على علاج آخر إذا كان ذلك ممكناً.

• طبيبك سوف يناقش ذلك معك ولكن يجب عليك إتباع النصائح الواردة في الفقرة " في أية حالة أو حالات لا يجب فيها استعمال هذا الدواء " من النشرة المرفقة للدواء الذي وصف لك.

• اتصلي مباشرة بطبيبك المختص إذا كنت أو أصبحت حاملاً أو تعتقدين أنك قد تكونين حاملاً.

Figure 24 : Carte de mise en garde aux patientes sous traitement par valproate

- ❖ En fin, Cooper Pharma a réalisé au profit des prescripteurs, des blocs ordonnanciers à souche portant ces mêmes mises en gardes. Cette mesure permet de s'assurer, d'une part, que la patiente a bien été informée par son médecin du risque fœtotoxique du valproate, et d'autre part, au prescripteur de garder une trace de cette action d'information.



Conclusion

L'épilepsie reste un véritable problème de santé publique. Les patients épileptiques peuvent bénéficier de traitement médicamenteux par utilisation des différents médicaments antiépileptiques selon le profil du patient et aussi de traitement non médicamenteux pour une épilepsie pharmaco-résistance.

Acide valproïque est un médicament antiépileptique largement prescrit en raison de son large spectre d'action, de ce fait une intoxication grave chez certains cas a été observée. Un traitement par les antidotes notamment l-carnitine et épuration extrarénale a démontré qu'il peut se révéler utile pour la prise en charge d'une intoxication par l'acide valproïque.

La tératogénicité potentielle du valproate de sodium impose une stratégie de gestion du risque tératogène qui vise à réduire le risque tératogène par prise en charge rigoureuse et raisonnée de la femme traitée et ce avant la conception et tout au long de la grossesse et par un suivi des cas de malformations et d'anomalies du développement en mettant en place un registre national recueillant de façon exhaustive les cas de malformations liées au valproate.

Une surveillance stricte, l'information sur les risques encourus et leur gestion pour les patientes, la formation des professionnels de santé, la présence de pictogrammes évocateurs sur les conditionnements extérieurs qui sera utile pour les analphabètes, un renforcement de la pharmacovigilance, la multiplication des études de suivi de grossesse, ainsi qu'une communication transparente et objective des laboratoires pharmaceutiques sont des mesures indispensables pour minimiser les risques liés à la prise du valproate au cours de la grossesse.

Afin de réaliser cette stratégie de la gestion du risque, une concertation entre les professionnels de santé, les médecins spécialistes, neurologues, psychiatres, pédiatres et gynécologue-obstétricien, ainsi que les pharmaciens devrait être indispensable et même obligatoire.

Il ne faut pas oublier aussi de resensibiliser les professionnels de santé et la patiente et voire même la population sur l'importance de la notification de tout effet indésirable suite à l'utilisation de valproate de sodium au cours de la grossesse via le centre nationale de pharmacovigilance .



Résumés

RESUME

Titre : Acide valproïque et pharmacovigilance

Auteur : MAJD SALMA

Mots clés : Acide valproïque – Epilepsie- Pharmacovigilance - Grossesse

Acide valproïque (AVP) est un antiépileptique de première génération largement utilisé, prescrit principalement dans l'épilepsie. C'est aussi un thymorégulateur utilisé dans les troubles bipolaires sous forme de divalproate de sodium et de valpromide.

Des études sur l'acide valproïque ont montré l'efficacité du médicament avec un profil de tolérance relativement favorable. Cependant, de nombreux effets indésirables ont été rapportés après ce traitement. En raison de son large spectre d'activité, les intoxications à l'AVP peuvent être graves, nécessitant donc une prise en charge basée sur un traitement symptomatique, un traitement antidotique ou épuration extrarénale.

Les données de la littérature suggèrent que le valproate est significativement plus tératogène que les autres antiépileptiques. Les effets tératogènes du valproate sont connus depuis le début des années 1980, notamment les malformations congénitales de type spina bifida. Trois cas de spina bifida ont été reçus par l'unité de tératovigilance du centre antipoison et de pharmacovigilance (CAPM) à Rabat en 2005, 2006 et en 2014. Les autres malformations les plus souvent rencontrées sont des dysmorphies faciales caractéristiques, des malformations cardiaques, rénales, urogénitales et des malformations de membres.

Les enfants exposés à l'AVP pendant la grossesse présentent également un risque accru de troubles graves du développement, dits troubles neuro- développementaux.

Le renforcement des conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés aux patientes, l'information auprès des prescripteurs sur la nécessité d'une adaptation précoce de la prise en charge thérapeutique de leurs patientes, l'apposition du pictogramme évocateur sur les boîtes de ces spécialités et un renforcement de la pharmacovigilance sont parmi les principales mesures indispensables pour minimiser les risques liés à la prise du valproate au cours de la grossesse.

ABSTRACT

Title: Valproic acid and pharmacovigilance

Author: MAJD SALMA

Keys words: Valproic acid - Epilepsy -Pharmacovigilance - Pregnancy

Valproic acid (VPA) is a widely used first generation antiepileptic drug, prescribed predominantly in epilepsy. It's also a mood stabilizer used in bipolar disorders in the form of sodium divalproate and valpromide.

Studies about valproic acid showed the efficacy of the therapeutic purpose with a relatively favorable safety profile. However, so many adverse drug effects have been reported after using this treatment. Because of its broad spectrum activity, VPA intoxications may be severe witch need a management based on symptomatic treatment, antidotal treatment or extrarenal removal.

Literature data suggest that valproic acid is significantly more teratogenic than other antiepileptic drugs .The teratogenic effects has been known since the beginnings of 1980s, especially congenital malformations type spina bifida .Tree cases of spina bifida were received in teratovigilance unit in the antipoison center and pharmacovigilance in Rabat during the years 2005, 2006 and 2014. The other malformations most often found are characteristic facial dysmorphies, cardiac, renal, urogenital malformations and limb malformations.

Children exposed to valproate during pregnancy also make the risk of serious developmental disorders, known as neurodevelopmental disorders.

Reinforcement of the conditions for prescription and dispensing of valproate based or its derivatives specialties to patients (women gender), information to prescribers on the need for early adaptation of the therapeutic management of their women patients, application of the evocative pictogram on the boxes of these specialties and reinforcement of pharmacovigilance are among the essential measures to minimize the risks associated to the use of valproate during pregnancy.

ملخص

العنوان: حمض الفالبرويك و اليقظة الدوائية

المؤلفة: سلمى ماجد

الكلمات الأساسية: حمض الفالبرويك - الصرع - اليقظة الدوائية - الحمل

يعتبر حمض الفالبرويك دواء من الجيل الاول للأدوية المضادة للصرع الأكثر استعمالاً و يتم وصفه بالأساس في معالجة الصرع . و يستعمل ايضاً كمثبت المزاج في معالجة اضطراب ثنائي القطب في شكل ديفالبروت الصوديوم و فالبروميدي. أظهرت الدراسات عن فعالية الحمض الفالبرويك في العلاج و عن ملف الامان الملائم نسبياً , إلا انه تم ظهور اثار جانبية اثر استعمال هذا الدواء . نظراً لطيف نشاطه الواسع فهناك احتمال ظهور تسممات خطيرة عند استعماله مما يحتم التكفل الذي يركز على علاج الاعراض , استعمال الترياق او تصفية الكلى.

تشير المعطيات المرجعية على ان الفالبروات هو المسبب الاكبر للتشوهات عن باقي مضادات الصرع . وقد عرفت هذه التشوهات منذ بداية سنة 1980 خاصة التشوهات الخلقية من نوع السنسنة المشقوقة . وأشارت وحدة اليقظة الدوائية عند الحوامل للمركز الوطني للتسمم و اليقظة الدوائية في الرباط عن وجود ثلاث حالات من السنسنة المشقوقة خلال السنوات 2005, 2006 و 2014. اضافة الى عدة تشوهات اخرى كتشوهات في الوجه , في القلب , في الكلى , في المسالك البولية و التناسلية اضافة الى تشوهات الاطراف.

ان الاطفال الذين تعرضوا لحمض الفالبرويك خلال فترة الحمل يعانون ايضاً من خطر الاصابة بالاضطرابات في النمو والتي تسمى اضطرابات النمو العصبي.

من ضمن التدابير الاساسية لتقليل المخاطر المرتبطة باستعمال حمض الفالبرويك خلال مرحلة الحمل نجد تعزيز شروط وصف وتسليم الادوية للمصابات اللواتي يستعملن فالبروات او مشتقاته , توجيه معلومات إلى الاطباء الوافدين بضرورة التكفل العلاجي المبكر لمرضاتهن, وضع صورة تخطيطية تنبؤية في العلب الدوائية و كذا تعزيز اليقظة الدوائية.



Annexe 1 : courrier adressé par le CNAMTS et ANSM aux professionnels de santé

 l'Assurance Maladie	 AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ	
Votre numéro professionnel : [RPPS] ou [N°ADELI]		
[DOCTEUR] [PRÉNOM] [NOM] [ADRESSE] [CODE POSTAL] [VILLE] [PAYS]		
Le [JJ] [MM] [AAAA]		
PRESCRIPTION DE VALPROATE (Dépakine® et ses génériques, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine®) CHEZ UNE FEMME EN ÂGE DE PROCRÉER		
[CHÈRE CONSOEUR], [CHER CONFRÈRE],		
Les services de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés ont procédé à une analyse de leurs données de remboursement à la demande de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.		
Cette analyse, portant sur l'année 2016, fait apparaître que vous avez prescrit du valproate (Dépakine® et ses génériques, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine®) à [xxx] femmes en âge de procréer (15-49 ans), dont [xxx] [ont/a] déclaré une grossesse au cours de l'année 2016.		
Vous trouverez ci-joint le nom des patientes concernées par ces prescriptions.		
Comme vous le savez, en cas d'utilisation au cours de la grossesse, le valproate entraîne un risque élevé de malformations congénitales (fréquence d'environ 10 %), et de troubles neuro-développementaux (jusqu'à 30% à 40% des enfants exposés <i>in utero</i>).		
Nous vous rappelons que depuis mai 2015, l'ANSM a renforcé les conditions de prescription et de délivrance de ces produits pour en restreindre l'usage chez certaines patientes. Il est ainsi rappelé aux médecins qu'ils ne doivent plus recourir à ces spécialités pour les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et les femmes enceintes sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses. Les adolescentes et les femmes en âge de procréer qui sont traitées par le valproate doivent en outre bénéficier d'une contraception efficace.		
Ces produits nécessitent une prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en neurologie, pédiatrie ou psychiatrie, qui doit s'accompagner d'une information de la patiente sur les risques de ces médicaments en cas de grossesse et d'un accord de soins signé entre elle et le médecin. Le renouvellement peut être fait par tout médecin dans la limite d'un an.		
Si vous n'avez pas déjà veillé au respect de ces conditions ni à la bonne information des/de la patiente(s) citée(s) plus haut, nous vous invitons à la/les contacter très rapidement afin d'évoquer avec elle(s) les conséquences et les suites de ce traitement.		
Parallèlement au présent courrier, nous avons adressé un courrier d'information sur les risques liés au valproate et la conduite à tenir, à l'ensemble des femmes en âge de procréer chez qui au moins une prescription de ces spécialités a été faite en 2016.		
Confraternellement,		
Professeur Luc Barret Médecin Conseil National de l'Assurance Maladie	Docteur Dominique Martin Directeur Général de l'ANSM	
<i>Des brochures d'information sont accessibles sur www.ansm.santefr.fr puis « Valproate_Guide-Medecins-Prescripteurs » et « Valproate_Brochure-Patient » dans le moteur de recherche.</i>		

Annexe 2 : courrier adressé par le CNAMTS et ANSM aux patientes sous valproate ou dérivé



Madame,

Votre médecin vous a prescrit un médicament à base de valproate (Dépakine® et ses génériques, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine®). Il s'agit d'un médicament efficace pour traiter votre maladie mais qui présente des risques importants pour l'enfant à naître s'il est pris pendant la grossesse.

C'est pourquoi ce traitement doit être initié par un médecin spécialiste neurologue ou psychiatre et réévalué au moins une fois par an. Si ce traitement reste indispensable pour votre maladie, ce médecin doit vous informer des risques en cas de grossesse, vous remettre une brochure d'information, signer avec vous un accord de soins et vous proposer une contraception efficace. En cas de projet de grossesse, il doit vous le remplacer, si possible, par un autre médicament.

En conséquence, si vous prenez toujours ce traitement et que vous êtes enceinte ou envisagez de l'être, vous devez consulter au plus vite votre médecin spécialiste ou, dans l'attente, votre médecin traitant afin qu'il le remplace, si possible, par un autre médicament.

Dans tous les cas, il ne faut pas arrêter ni modifier votre traitement sans l'avis d'un médecin, car cela peut être dangereux pour vous et pour votre enfant à naître si vous êtes enceinte.

Nous avons également informé le médecin qui vous a prescrit ce médicament, afin qu'il vous recontacte, si besoin, pour une nouvelle consultation.

Veuillez agréer, Madame, l'expression de notre considération distinguée.

Professeur Luc Barret
Médecin conseil national de l'Assurance Maladie

Docteur Dominique Martin
Directeur général de l'ANSM

Pour en savoir plus : www.ansm.sante.fr puis « Valproate_Brochure-Patient » dans le moteur de recherche.

Annexe3 : carte patiente pour les patientes sous valproate ou dérivé

Valproate et grossesse - Eléments essentiels à retenir	
Nom:	Date:
- Le valproate est un médicament efficace, utilisé pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires. - Le valproate entraîne dans 10,7% des cas des malformations et dans 30 à 40% des cas des troubles neuro-comportementaux tels que l'autisme, troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention, chez l'enfant à naître. - Lorsque vous prenez du valproate, assurez-vous toujours d'avoir un moyen de contraception efficace pour ne pas être enceinte.	
▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à sa sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observeriez. Consultez la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr pour les modalités de déclaration.	
Ce que vous devez faire	
- Si vous envisagez une grossesse, parlez-en à votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre), et n'arrêtez pas votre contraception de vous-même. - Consultez immédiatement votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre) si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être. - N'arrêtez jamais le valproate sans l'avis de votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre) en raison du risque d'aggravation de votre état de santé.	
Gardez cette carte avec vous pendant toute la durée du traitement pour toujours savoir quel faire	

Annexe 4 : formulaire d'accord de soins pour le traitement des patientes par valproate

Version 2 – juillet 2017

FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS

TRAITEMENT DES PATIENTES EPILEPTIQUES PAR LES SPECIALITES DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO, MICROPAKINE ET GENERIQUES A BASE DE VALPROATE DE SODIUM

Document à remplir et à signer

L'objectif de l'accord de soins est de garantir que les patientes qui sont en âge ou qui vont être en âge d'être enceintes (en âge de procréer) sont pleinement informées et comprennent les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de femmes ayant pris un médicament à base de valproate pendant la grossesse.

Cet accord de soins doit être complété par le médecin spécialiste (neurologue ou pédiatre expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie) et par la patiente (ou son représentant légal), avant d'instaurer un traitement par valproate et à chaque réévaluation de celui-ci (au minimum lors de chaque prescription annuelle).

Il doit impérativement être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament.

Informations sur la patiente

Nom : _____ Prénom : _____

Si patiente mineure et/ou protégée par la loi, nom de son représentant légal * : _____

A

CONFIRMATION PAR LE MEDECIN SPECIALISTE PRESCRIPTEUR

■ Je confirme que la patiente susnommée présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique.

☐

Tout spécialiste :
J'ai discuté des points suivants avec la patiente susnommée/son représentant légal * :

■ Les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse, présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10,7 %) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 à 40%) susceptibles d'entraîner des troubles importants de l'apprentissage.

☐

■ La nécessité d'utiliser la dose minimale efficace.

☐

■ La nécessité d'utiliser une contraception efficace (si la patiente est en âge de procréer).

☐

■ La nécessité de réévaluer régulièrement le traitement (au moins une fois par an), et impérativement si la patiente envisage une grossesse.

☐

■ La nécessité de consulter en urgence si la patiente est enceinte ou pense l'être pendant le traitement.

☐

■ J'ai remis un exemplaire de la brochure d'information et de la carte patiente à la patiente elle-même/son représentant légal*.

☐

Nom du prescripteur : _____ Date : _____

Signature et tampon : _____

B

POUR LA PATIENTE/SOIN REPRESENTANT LEGAL :

Vous lire attentivement ce qui suit et cocher la case correspondante pour confirmer votre accord.

Je soussigné(e) _____ comprends :

■ Que le traitement par valproate m'est prescrit car je présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique.

☐

■ Que les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10,7 %) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 % à 40 %).

☐

■ Que si je suis en âge de procréer je dois utiliser une contraception efficace.

☐

■ Que je n'envisage pas de grossesse.

☐

■ Que mon traitement sera réévalué régulièrement et au moins une fois par an par le médecin spécialiste.

☐

■ Que je dois demander une consultation AVANT d'envisager une grossesse.

☐

■ Qu'en cas de grossesse ou si je pense être enceinte pendant le traitement par valproate, je dois consulter en urgence mon médecin.

☐

■ Que je NE DOIS PAS ARRÊTER de prendre mon traitement de l'épilepsie sans que mon médecin ne me l'ait demandé

☐

■ Que je ne DOIS PAS ARRÊTER de prendre ma contraception sans en avoir parlé au préalable à mon médecin

☐

■ Que j'ai bien reçu la brochure d'information et la carte patiente.

☐

Nom de la patiente/représentant légal* : _____ Date : _____

Signature : _____

Ce document doit être conservé avec le dossier médical. Une copie doit être remise à la patiente ou à son représentant légal.

Une copie doit être transmise au médecin traitant.

*Pour les patientes mineures, le/les titulaire(s) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi, le représentant légal.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité

Les documents d'informations (Résumé des Caractéristiques du Produit et notice) peuvent être consultés sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

113

FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS **EPISODE MANIAQUE DU TROUBLE BIPOLAIRE**

Version 2 – juillet 2017

Document à remplir et à signer

Chez les femmes en âge de procréer, le traitement par valproate de sodium (spécialités DEPAKOTE et DEPAKOTE) est contre-indiqué chez les patientes présentant un épisode maniaque du trouble bipolaire sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses, et ne peut être instauré qu'à condition :
- qu'elles ne soient pas enceintes (test de grossesse plasmatique négatif) ;
- et qu'elles utilisent une contraception efficace.

L'objectif de cet accord de soins est de garantir d'une part que ces conditions sont respectées, et d'autre part que ces femmes sont pleinement informées et comprennent les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de femmes ayant pris un médicament à base de valproate pendant la grossesse.

Cet accord de soins doit être complété par le psychiatre et par la patiente (ou son représentant légal), avant d'instaurer un traitement par DEPAKOTE ou DEPAKIDE, et à chaque réévaluation de celui-ci (au minimum lors de chaque prescription annuelle). Il doit impérativement être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament.

Informations sur la patiente

Nom : _____ Prénom : _____

Si patiente mineure et/ou protégée par la loi, nom de son représentant légal * : _____

A

CONFIRMATION PAR LE PSYCHIATRE

- ☐ Je confirme que la patiente susnommée présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que DEPAKOTE ou DEPAKIDE est la seule option thérapeutique. ☐
- et ☐ Je confirme que la patiente susnommée n'est pas enceinte (test plasmatique négatif). ☐
- et ☐ Je confirme que la patiente utilise une contraception efficace. ☐

J'ai discuté des points suivants avec la patiente susnommée/son représentant légal* :

- ☐ Les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse, présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10,7 %) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 à 40%) susceptibles d'entraîner des troubles importants de l'apprentissage. ☐
- ☐ La nécessité d'utiliser la dose minimale efficace. ☐
- ☐ La nécessité de réévaluer régulièrement le traitement (au moins une fois par an), et impérativement si la patiente envisage une grossesse. ☐
- ☐ La nécessité de consulter en urgence si la patiente est enceinte ou pense l'être pendant le traitement. ☐
- ☐ J'ai remis un exemplaire de la brochure d'information et de la carte patiente à la patiente elle-même/son représentant légal. ☐

Nom du prescripteur : _____ Date : _____

Signature et tampon : _____

B

POUR LA PATIENTE/SOIN REPRÉSENTANT LÉgal :

Veuillez lire attentivement ce qui suit et cocher la case correspondante pour confirmer votre accord.

- Je soussigné(e) _____ comprends :
- ☐ Que le traitement par DEPAKOTE ou DEPAKIDE m'est prescrit car je présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et qu'il s'agit de la seule option thérapeutique. ☐
 - ☐ Que les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10,7 %) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 % à 40 %). ☐
 - ☐ Que si je suis en âge de procréer je dois utiliser une contraception efficace. ☐
 - ☐ Que je n'envisage pas de grossesse. ☐
 - ☐ Que mon traitement sera réévalué régulièrement et au moins une fois par an par un psychiatre. ☐
 - ☐ Que je dois demander une consultation AVANT d'envisager une grossesse. ☐
 - ☐ Qu'en cas de grossesse ou si je pense être enceinte pendant le traitement par DEPAKOTE ou DEPAKIDE, je dois consulter en urgence mon médecin. ☐
 - ☐ Que je NE DOIS PAS ARRÊTER de prendre mon traitement sans que mon médecin ne me l'ait demandé. ☐
 - ☐ Que je ne DOIS PAS ARRÊTER de prendre ma contraception sans en avoir parlé au préalable à mon médecin. ☐
 - ☐ Que j'ai bien reçu la brochure d'information et la carte patiente. ☐

Nom de la patiente/représentant légal* : _____ Date : _____

Signature : _____

Ce document doit être conservé avec le dossier médical. Une copie doit être remise à la patiente ou à son représentant légal.

Une copie doit être transmise au médecin traitant.

*Pour les patientes mineures, le/les titulaire(s) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi, le représentant légal.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

Les documents d'informations (Résumé des Caractéristiques du Produit et notice) peuvent être consultés sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Annexe 5: fiche de notification des événements indésirables aux médicaments et autres produits de santé

 Royaume du Maroc Ministère de la Santé	Centre National de Pharmacovigilance					
NOTIFICATION DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES AUX MÉDICAMENTS ET AUTRES PRODUITS DE SANTÉ						
Patient		Date : Fiche				
Nom et prénom : _____ Age : _____ Sexe : M ☐ F ☐ Poids en Kg : _____ Si grossesse : âge gestationnel : _____ Localité ou ville : _____ Tél : _____		Antécédents et terrain : _____				
Événement(s) indésirable(s)						
Description clinique et para clinique de l'événement indésirable : _____ _____ _____						
Date d'apparition : / / si non Délai d'apparition après la prise : Heures / / Jours / / Mois / /						
Diagnostics différentiels éliminés : _____						
Conduite adoptée : arrêt du médicament ☐ réduction de la dose ☐ traitement correcteur : précisez _____ hospitalisation ☐ prolongation d'hospitalisation ☐						
Évolution de l'événement : Favorable ☐ Séquelles ☐ Sujet non encore rétabli ☐ Décès ☐ Inconnue ☐						
Médicaments et autres produits de santé pris par le patient (par ordre de suspicion décroissant)						
Nom de spécialité et présentation	Posologie et voie d'administration	Numéro de lot	Date de début	Date d'arrêt	Indication	Modalités de Dispensation et de prise (*)
*) Précisez si, Prescription médicale : 1 Auto médication : 2 Erreur médicamenteuse : 3 Produit défectueux : 4						
Vaccin : Nombre de prise : _____ Lieu de vaccination : Secteur Public ☐ Privé ☐ Campagne de vaccination ☐						
Plante médicinale: Quantité : _____ Partie utilisée : _____ prise en : Infusion ☐ Décoction ☐ Macération ☐						
Autres : _____						
Médicament ou produit de santé ré-administré : Oui ☐ Non ☐ Lequel : _____						
Réapparition de l'événement indésirable : Oui ☐ Non ☐ Décrivez : _____						
Observation relevée par :						
Nom et Prénom : _____ Tel : _____						
mail : _____						
Médecin ☐ Spécialité : _____ Dentiste ☐ Pharmacien ☐ Infirmier ☐ Autre : _____						
Lieu d'exercice : CHU ☐ Public ☐ Privé ☐ Ville : _____						
Signature : _____						
Transmettre par Courrier : Rue Lamfadel Cherkaoui BP 6671 Rabat Institut- Madinat Al Ifrane-Rabat Maroc Tel : 05 37 77 71 74 /67/69 0801 000 180 Fax : 05 37 77 71 79 – Email : capm@capm.ma						

Annexe 6 Fiche de notification des cas de Tératovigilance Et/ou d'événement indésirable chez la femme enceinte



Royaume du Maroc
Ministère de la Santé

Centre Anti Poison et
de Pharmacovigilance
du Maroc



Fiche de notification des cas de Tératovigilance Et/ou d'événement indésirable chez la femme enceinte

Mère-Enfant : ☐ Enfant ☐ Mère Date : / / N° d'ordre :

Nom et prénom : Age: ans DDR ou âge gestationnel (SA) : Adresse : Localité ou ville : Téléphone :	Antécédents et terrain : -Personnels : -Obstétricaux : -Familiaux : Consanguinité : ☐ Oui ☐ Non Habitudes toxiques : Tabac:cigarette(s) /j Alcool:verre(s)/j Produits illicites : Autres : Exposition paternelle à un produit tératogène : ☐ Oui ☐ Non
---	---

Evénement indésirable :

Cas de Tératovigilance ☐ anomalie congénitale, ☐ avortement spontané, ☐ décès périnatal, ☐ retard de croissance intra-utérin, ☐ prématurité, ☐ mort fœtale in utero, ☐ syndrome de sevrage néonatal, ☐ souffrance néonatale ☐ autres : Description clinique et/ou paraclinique : Cas d'événement(s) indésirable(s) maternel ☐ Non ☐ Oui Description clinique et/ou paraclinique :

Date d'apparition : / / **Délai d'apparition après la prise :** Heures / / Jours / / Mois / /
Diagnostics différentiels éliminés :
Conduite adoptée : ☐ Arrêt du produit ☐ Réduction de la dose ☐ Traitement correcteur : précisez :
Gravité : ☐ Hospitalisation ☐ Prolongation de l'hospitalisation ☐ Mise en jeu du pronostic vital ☐ Décès
Evolution : ☐ Favorable ☐ Séquelles ☐ Sujet non encore rétabli ☐ Décès ☐ Inconnue

Médicaments et autres produits de santé (par ordre de suspicion décroissant) :

Nom du produit de santé ¹ et présentation	Posologie et voie d'administration	Date de début ou SA	Date d'arrêt ou SA	Indication	Modalités de dispensation (*)

(*) **Prescription médicale** (1) **Auto médication** (2) **Erreur médicamenteuse** (3) **Autre** (4) à préciser :

Si Plante médicinale : Quantité :Partie utilisée :Prise en : ☐ Infusion ☐ Décoction ☐ Macération
Si toxique : Quantité :Type de toxique :Lieu d'exposition : ... **Autre(s) exposition(s) :**

Notificateur :

Nom et Prénom : ☐ Généraliste ☐ Gynéco-Obstétricien ☐ Pédiatre ☐ Pharmacien ☐ Sage-femme ☐ Infirmier(e) ☐ Autre : Lieu d'exercice : ☐ CHU ☐ Public ☐ Privé Ville :	Email : @ Téléphone : Région : Signature
--	--

1 : Produit de santé : médicament, vaccin, produit contraceptif, dispositif médical, produit diététique, additif alimentaire, plante, produit de la pharmacopée traditionnelle, produit homéopathique, cosmétique

Transmettre par Courrier : Rue Lamfedel Cherkaoui BP 6671 Rabat institut- Madinat AL Irfane-Rabat –Maroc
Tél : 05 37 77 71 74 /67/69 - **0801 000 180** **Fax :** 05 37 77 71 79 **email** site: www.capm.ma

ROYAUME DU MAROC
Ministère de la Santé
Le Ministre

المملكة المغربية
+٠٨٨٤+ | ٨٤٧٠٤٠
وزارة الصحة
+٠٤٠٤٠٠+ | +٨٤٠٤
الوزير
٠٤٠٤٠٠

19 ابريل 2016

السيد رئيس القيدالية الوطنية لنقابات صيادلة المغرب المحترم

90

الموضوع: رفع درجة اليقظة لتتبع الأعراض الجانبية لدواء الصرع "فالبروات".

سلام تام بوجود مولانا الإمام

وبعد؛

على إثر ما تداولته بعض الصحف الأجنبية وما تناقلته بعض المنابر الإعلامية الوطنية من أخبار وتعليقات حول الأعراض الجانبية لدواء "فالبروات الصوديوم" والتي تؤدي في بعض الحالات إلى تشوهات الجنين عند المريضات اللواتي يخضعن لهذا العلاج ضد داء الصرع، أطلب منكم إبلاغ كافة مهنيي الصحة بضرورة الرفع من درجة اليقظة لتتبع الأعراض الجانبية لهذا الدواء.

والتنمى منكم السهر على تحسين جميع مهنيي الصحة بضرورة إخبار المريضات بخطورة الأعراض الجانبية لهذا الدواء أثناء فترة الحمل، وفي نفس الوقت إبلاغ الوزارة بأي حالة تم تسجيلها من خلال المركز الوطني لليقظة الدوائية واللجنة الوطنية لليقظة الدوائية.

و تقبلوا فائق تقديري واحترامي.

وزير الصحة
الحسين حوردي

335, Av. Mohammed VI, Rabat / Tel : 0537 76 11 21 Fax : 0537 76 84 01/ www.sante.gov.ma

Annexe 8: courrier du ministère de santé aux ordres de professionnels de santé

27/04/2017 numérisation0630.jpg

21/04/2017 15:47 (FAX) P.001/001

ROYAUME DU MAROC

Ministère de la Santé

Direction du Médicament et de la Pharmacie

المملكة المغربية
+٥٥٢٢٨٤٤١ ١١٤٤٠٤٤٠
وزارة الصحة
+٥٥٢٢٨٤٤٠١ ١ ٨٤٤٠٤٤٠
مديرية الأدوية والصيدلة
+٤٤٠٤٠ ١ ٤٤٠٤٠ ٨ ٤٤٠٤٠٤٠

Rabat, le 21 AVR. 2017

Ordre National des Médecins
Conseil Régional du Rabat Salé Zémour Zaer
ARRIVE
Le: 26 AVR. 2017
Sint: 05.06

DMP/21/C DV

Madame la Présidente du Conseil de l'Ordre des Pharmaciens Fabricants Répartiteurs
Monsieur le Président du Conseil National de l'Ordre des Pharmaciens
Monsieur le Président du Conseil de l'Ordre National des Médecins

OBJET: Spécialités pharmaceutiques à base de valproate de sodium.

Suite à l'avis émis par la Commission Nationale Consultative de Pharmacovigilance et Essais Thérapeutiques réunie le 30/08/2016, nous vous informons qu'il a été décidé de :

- L'interdiction de la prescription des spécialités à base de valproate de sodium chez les filles, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou en cas d'intolérance aux alternatives médicamenteuses ;
- L'utilisation d'alternatives thérapeutiques dans la prise en charge des filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes, atteintes d'épilepsie ou de troubles bipolaires ;
- L'obligation des prescripteurs d'informer toute patiente de la nécessité d'utiliser une contraception efficace en cas de traitement par le valproate de sodium en dernière intention ;
- Toutes les mesures doivent être mises en œuvre pour recourir aux alternatives thérapeutiques sans arrêt brutal du traitement à base de valproate de sodium ;
- La prescription initiale du traitement approprié des patientes doit se faire par les médecins spécialistes, neurologues, psychiatres et pédiatres. Le médecin généraliste peut initier une prescription médicale et assurer le suivi en coordination avec le médecin spécialiste ;
- Le rapport bénéfice/risque des spécialités à base de valproate de sodium et des alternatives thérapeutiques doit être réévalué régulièrement par le Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc ;
- Le renforcement du suivi prénatal des patientes sous traitement par les spécialités à base de valproate de sodium et des alternatives thérapeutiques ;
- L'intérêt de l'utilisation de l'acide folique avant et en cours de la grossesse à doses curatives ;
- L'intérêt de l'utilisation d'une contraception efficace ;
- La notification de tout effet indésirable suite à l'utilisation de valproate de sodium et de ses alternatives thérapeutiques.

Par ailleurs, nous vous prions de bien vouloir diffuser lesdites décisions aux professionnels de santé qui relèvent de vos instances respectives.

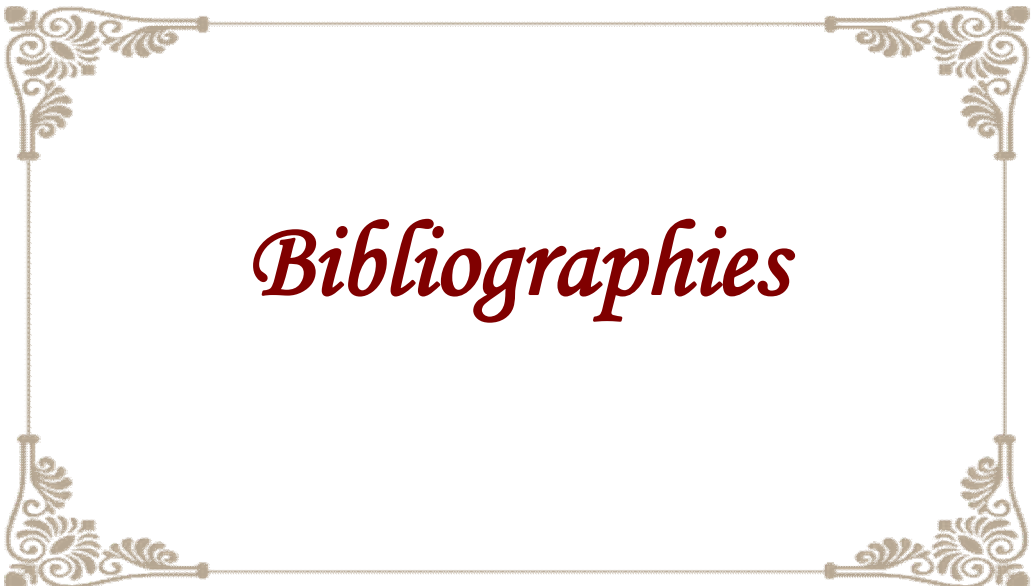
Veuillez agréer, l'expression de mes salutations les meilleures.

Pour le Ministre et P.O.
Le Directeur du Médicament
A. ZEMOUR ZAER
Dr. AMER BOUAZZA

Pour information :

- Mr le Directeur des Hôpitaux et soins ambulatoires
- Mmes/Mrs les Directeurs Régionaux de santé
- Mrs les Directeurs des Centres Hospitaliers Universitaires
- Mr le Chef de la Division de l'Approvisionnement
- Mme la Directrice du Centre Antipoison et de Pharmacovigilance du Maroc
- Mr l'Inspecteur de santé des Forces Armées Royales

www.sante.gov.ma + 212 537 68 19 31 : الفاكس + 212 537 68 22 89 / + 212 537 77 06 45 : الهاتف : 6206 - الرباط - المعاهد الوقف
Rue Lutfadal Charakoul B.P. 6206 - Rabat Instituts - Tél : + 212 537 68 22 89 / + 212 537 77 06 45 - Fax : + 212 537 68 19 31 - www.sante.gov.ma



Bibliographies

1. GORDON, L.E., et al., *Results of craniotomy for the treatment of cerebral meningioma in 42 cats*. Veterinary Surgery, 1994. **23**(2): p. 94-100.
2. Fisher, R.S., et al., *Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)*. Epilepsia, 2005. **46**(4): p. 470-472.
3. Engel, J., *Seizures and epilepsy*. Vol. 83. 2013: Oxford University Press.
4. Beaussart, M. and J. Beaussart-Defaye, *Soigner les épilepsies: Comprendre les maladies. Accompagner les malades*. 2012: Elsevier Masson.
5. Berg, A.T., et al., *Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009*. Epilepsia, 2010. **51**(4): p. 676-685.
6. Berg, A., *Classification des épilepsies: actuelle et future*. Encycl Méd Chir, Neurologie, 2003: p. 17-044.
7. Angeles, D.K., *Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures*. Epilepsia, 1981. **22**(4): p. 489-501.
8. Dreifuss, F., M. Martinez-Lage, and R.A. Johns, *Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes*. Epilepsia, 1985. **26**(3): p. 268-278.
9. CoCaTotILA, E., *Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy*. Epilepsia, 1989. **30**(4): p. 389-99.
10. Gelisse, P., P. Thomas, and A. Crespel, *Glossaire des termes et des syndromes fréquemment utilisés en épileptologie*. Réanimation, 2009. **18**(1): p. 106-110.
11. Chang, R.S.-k., et al., *Classifications of seizures and epilepsies, where are we?—A brief historical review and update*. Journal of the Formosan Medical Association, 2017. **116**(10): p. 736-741.
12. Bernard, C., *Physiopathologie des épilepsies: avancées récentes*. La Presse Médicale, 2011. **40**(3): p. 256-264.
13. Henry, T.R., *Seizures and epilepsy: pathophysiology and principles of diagnosis*. Hospital Physician Epilepsy Board Review Manual, 2012. **1**(Part 1).
14. Penderis, J., *Pathophysiology of epileptic seizures*. In Practice, 2014. **36**(Suppl 1): p. 3-9.

15. Baldy-Moulinier, M. and A. Crespel. *Physiopathologie des crises et des états de mal épileptiques*. in *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 2001. Elsevier.
16. Berkovic, S.F., et al., *Human epilepsies: interaction of genetic and acquired factors*. Trends in neurosciences, 2006. **29**(7): p. 391-397.
17. Arborio, S., *Epilepsie et exclusion sociale: de l'Europe à l'Afrique de l'Ouest*. 2009: KARTHALA Editions.
18. Bhalla, D., et al., *Etiologies of epilepsy: a comprehensive review*. Expert review of neurotherapeutics, 2011. **11**(6): p. 861-876.
19. Belon, J.-P., S. Faure, and F. Pillon, *Pathologies et thérapeutiques commentées: Enseignements spécifiques, intégrés et formation d'application*. 2013: Elsevier Health Sciences.
20. Dupont, S., *Facteurs favorisant des crises d'épilepsie: rôle du stress*. La Lettre du neurologue, 2004. **8**(9): p. I-IV.
21. Haut, S.R., M. Vouyiouklis, and S. Shinnar, *Stress and epilepsy: a patient perception survey*. Epilepsy & Behavior, 2003. **4**(5): p. 511-514.
22. Faure, S., *Médicaments antiépileptiques (1/2)*. Actualités Pharmaceutiques, 2014. **53**(541): p. 57-60.
23. Faure, S., *Médicaments antiépileptiques (2/2)*. Actualités Pharmaceutiques, 2015. **54**(542): p. 51-54.
24. Masson, M. and G. Huberfeld, *Que soignent les traitements anticonvulsivants ? Effets positifs et négatifs des médicaments antiépileptiques en psychiatrie*. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique, 2016. **174**(2): p. 128-134.
25. Gélisse, P., A. Crespel, and P. Genton, *Les médicaments de l'épilepsie*. Thérapie, 2008. **63**(6): p. 425-451.
26. Perlemuter, G. and L. Perlemuter, *Guide de thérapeutique 2015*. 2015: Elsevier Masson.
27. Navarro, V., *Médicaments anti-épileptiques*. La Presse Médicale, 2011. **40**(3): p. 271-278.
28. Rouvel-Talleg, A., *Les nouveaux antiépileptiques*. La Revue de Médecine Interne, 2009. **30**(4): p. 335-339.
29. 356 - Antiépileptiques A2 - Sabbah, Laurent, in *Méga Guide STAGES IFSI (2e édition)*. 2015, Elsevier Masson: Paris. p. 1133-1150.
30. Navarro, V. and J.-X. Mazoit, *Pharmacologie des agents utilisés dans l'état de mal épileptique*. Revue Neurologique, 2009. **165**(4): p. 355-365.

31. Devaux, B., et al., *Chirurgie des épilepsies partielles pharmaco-résistantes de l'adulte*. Pratique Neurologique-FMC, 2014. **5**(4): p. 255-268.
32. Kahane, P., *La chirurgie guérit-elle l'épilepsie?* Pratique Neurologique-FMC, 2010. **1**(2): p. 171-175.
33. Kahane, P., S. Chabardès, and A. Depaulis, *Neurostimulation dans l'épilepsie*. Pratique Neurologique-FMC, 2015. **6**(2): p. 103-110.
34. Champeaux, C., C. Marchal, and L. Valton, *La stimulation du nerf vague dans le traitement des épilepsies pharmacorésistantes: étude rétrospective bicentrique d'une cohorte de 101 patients implantés entre 1999 et 2010*. Neurochirurgie, 2016. **62**(3): p. 146-150.
35. Bodenant, M., et al., *Intérêt du régime cétogène dans le traitement d'un état de mal épileptique résistant de l'adulte*. revue neurologique, 2008. **164**(2): p. 194-199.
36. Terbach, N., et al., *Identifying an uptake mechanism for the antiepileptic and bipolar disorder treatment valproic acid using the simple biomedical model Dictyostelium*. J Cell Sci, 2011. **124**(13): p. 2267-2276.
37. Nalivaeva, N.N., N.D. Belyaev, and A.J. Turner, *Sodium valproate: an old drug with new roles*. Trends in pharmacological sciences, 2009. **30**(10): p. 509-514.
38. Wikipédia. Available from: https://fr.wikipedia.org/wiki/Val%C3%A9riane_officinale. consulter le 01/11/2017
39. Meunier, H., et al., *Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique*. Therapie, 1963. **18**: p. 435-438.
40. Hanfer, M., et al., *L'acide valproïque et sa relation avec la survenue d'une hépatotoxicité*.
41. Pubchem. *Valproic acid*. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/valproic_acid. consulter le 01/11/2017
42. *Traité de chimie thérapeutique Volume 7: Médicaments actifs sur le système nerveux central*. 2011: Technique et documentation Lavoisier ; Ed. Médicales internationales.
43. Bialer, M., *Chemical properties of antiepileptic drugs (AEDs)*. Advanced drug delivery reviews, 2012. **64**(10): p. 887-895.
44. Alsarra, I.A., M. Al-Omar, and F. Belal, *Valproic acid and sodium valproate: comprehensive profile*. Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology, 2005. **32**: p. 209-240.
45. Chang, Z.L., *Sodium valproate and valproic acid*. Analytical profiles of drug substances, 1979. **8**: p. 529-556.

46. Johannessen, C.U. and S.I. Johannessen, *Valproate: past, present, and future*. CNS drug reviews, 2003. **9**(2): p. 199-216.
47. Rosenberg, G., *The mechanisms of action of valproate in neuropsychiatric disorders: can we see the forest for the trees?* Cellular and Molecular Life Sciences, 2007. **64**(16): p. 2090-2103.
48. Johannessen, C.U., *Mechanisms of action of valproate: a commentary*. Neurochemistry international, 2000. **37**(2): p. 103-110.
49. Munvar. *Antiepileptic drugs (AEDs)*. consulté le 05/11/2017; Available from: http://3.bp.blogspot.com/_jGxusgAiXRQ/S4IYIoHYkfi/AAAAAAAAAGAY/SpN6u4TI7N4/s1600-h/Fullscreen+capture+2222010+111501+AM.jpg.
50. Bentué-Ferrer, D., O. Tribut, and M.-C. Verdier, *Suivi thérapeutique pharmacologique du valproate*. Thérapie, 2010. **65**(3): p. 233-240.
51. Silva, M., et al., *Valproic acid metabolism and its effects on mitochondrial fatty acid oxidation: a review*. Journal of inherited metabolic disease, 2008. **31**(2): p. 205-216.
52. Hatton, C., et al., *Free serum valproate concentration more reliable than total concentration in critically ill patients*. Resuscitation, 2016. **105**: p. e15-e16.
53. Löscher, W., *Valproate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and mechanisms of action*. Progress in neurobiology, 1999. **58**(1): p. 31-59.
54. Ghodke-Puranik, Y., et al., *Valproic acid pathway: pharmacokinetics and pharmacodynamics*. Pharmacogenetics and genomics, 2013. **23**(4): p. 236.
55. Bédry, R. and F. Parrot, *Intoxications graves par l'acide valproïque*. Réanimation, 2004. **13**(5): p. 324-333.
56. Ogungbenro, K. and L. Aarons, *A physiologically based pharmacokinetic model for valproic acid in adults and children*. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2014. **63**: p. 45-52.
57. Masson, M., et al., *Précaution et vigilance: à propos du valproate et de la grossesse*. L'Encéphale, 2016. **42**(5): p. 391-394.
58. Mulleners, W. and E. Chronicle, *Anticonvulsants in migraine prophylaxis: a Cochrane review*. Cephalalgia, 2008. **28**(6): p. 585-597.
59. Basan, A., W. Kissling, and S. Leucht, *Valproate as an adjunct to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review of randomized trials*. Schizophrenia research, 2004. **70**(1): p. 33-37.
60. Baldy-Moulinier, M., *Epilepsies en questions: guide pratique*. 1997: John Libbey Eurotext.

61. Jahromi, S.R., et al., *Gastrointestinal adverse effects of antiepileptic drugs in intractable epileptic patients*. Seizure, 2011. **20**(4): p. 343-346.
62. Nanau, R.M. and M.G. Neuman, *Adverse drug reactions induced by valproic acid*. Clinical biochemistry, 2013. **46**(15): p. 1323-1338.
63. LaBuzetta, J.N., et al., *Adult nonhepatic hyperammonemia: a case report and differential diagnosis*. The American journal of medicine, 2010. **123**(10): p. 885-891.
64. Deutsch, S.I., J.A. Burket, and R.B. Rosse, *Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy and normal liver functions: possible synergism with topiramate*. Clinical neuropharmacology, 2009. **32**(6): p. 350-352.
65. Perucca, E., *Pharmacological and therapeutic properties of valproate*. CNS drugs, 2002. **16**(10): p. 695-714.
66. Jomli, R., F. Nacef, and S. Douki, *Pancréatite aiguë induite par l'acide valproïque*. L'Encéphale, 2013. **39**(4): p. 292-295.
67. RCP. *valproate de sodium DEPAKINE* *. 2013; Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0224674.htm>. consulter le 10/11/2017
68. Haddad, P.M., et al., *A review of valproate in psychiatric practice*. Expert opinion on drug metabolism & toxicology, 2009. **5**(5): p. 539-551.
69. Perucca, E., *Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs*. British journal of clinical pharmacology, 2006. **61**(3): p. 246-255.
70. Sandson, N.B., et al., *An interaction between aspirin and valproate: the relevance of plasma protein displacement drug-drug interactions*. American Journal of Psychiatry, 2006. **163**(11): p. 1891-1896.
71. doctissimo. *Guide des médicaments* 25 Juillet 2017; Available from: <http://www.doctissimo.fr/medicament-DEPAKINE.htm>. consulter le 14/11/2017
72. Andanson, M., et al., *Suivi thérapeutique des dosages sanguins des antiépileptiques, des digitaliques et de la théophylline: modalités pratiques et interprétation clinique des résultats*. Lyon pharmaceutique, 1997. **48**(1): p. 29-41.
73. MIALON, A., *dosage des médicaments cahier de bioformation médicale* 2000: p. 31-39.
74. Burke, J. and J. Thenot, *Determination of antiepileptic drugs*. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications, 1985. **340**: p. 199-241.
75. Peña, M.I.A., *Rapid gas chromatographic determination of valproic acid in serum*. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications, 1981. **225**(2): p. 459-462.

76. Falahat-Pisheh, H. and T.N.M. Bigdeli, *Simple and rapid gas-chromatographic method for quantitation of total and free valproic acid in human serum*. Acta Medica Iranica, 2007. **45**(2): p. 85-90.
77. Amini, H., M. Javan, and A. Ahmadiani, *Development and validation of a sensitive assay of valproic acid in human plasma by high-performance liquid chromatography without prior derivatization*. Journal of Chromatography B, 2006. **830**(2): p. 368-371.
78. Gao, S., et al., *LC-MS/MS method for simultaneous determination of valproic acid and major metabolites in human plasma*. Journal of Chromatography B, 2011. **879**(21): p. 1939-1944.
79. Shahdousti, P., A. Mohammadi, and N. Alizadeh, *Determination of valproic acid in human serum and pharmaceutical preparations by headspace liquid-phase microextraction gas chromatography-flame ionization detection without prior derivatization*. Journal of Chromatography B, 2007. **850**(1): p. 128-133.
80. Sobhi, H.R., et al., *Quantitation of valproic acid in pharmaceutical preparations using dispersive liquid-liquid microextraction followed by gas chromatography-flame ionization detection without prior derivatization*. Drug testing and analysis, 2010. **2**(7): p. 362-366.
81. scientific, T. *Test CEDIA® Acide valproïque II*. Available from: <https://tools.thermofisher.com/content/sfs/manuals/10003778-CEDIA-Valproic-Acid-II-Assay-FR.pdf>. consulter le 18/11/2017
82. Henderson, D.R., et al., *CEDIA, a new homogeneous immunoassay system*. Clinical chemistry, 1986. **32**(9): p. 1637-1641.
83. INESS. *Dosage de l'acide libre* 2014; Available from: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Analyse_biomedicale/Avril_2014/Dosage_acide_valproique_libre.pdf.
84. Tournoud, C., et al., *Intoxications à l'acide valproïque: à propos de 199 cas*. Journal Européen des Urgences, 2007. **20**(1): p. 131.
85. Lerolle, N., et al., *77 - Intoxication grave à l'acide valproïque*, in *Petit Manuel de Survie en Medecine Intensive-Reanimation : 80 Procedures en Poche*. 2017, Content Repository Only!: Paris. p. 242-244.
86. Alluin, A., et al. *Cas d'une intoxication sévère à l'acide valproïque: intérêt d'un traitement par épuration extrarénale combiné à la L-carnitine*. in *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*. 2011. Elsevier.
87. Sztajnkrzyer, M.D., *Valproic acid toxicity: overview and management*. Journal of Toxicology: Clinical Toxicology, 2002. **40**(6): p. 789-801.

88. Chateauvieux, S., et al., *Molecular and therapeutic potential and toxicity of valproic acid*. BioMed Research International, 2010. **2010**.
89. Davison, A.S., A.M. Milan, and N.B. Roberts, *The consequences of valproate overdose*. Clinical chemistry, 2011. **57**(9): p. 1233-1237.
90. Ghozzi, H., et al., *Relation entre les concentrations plasmatiques d'acide valproïque et la survenue d'une hépatotoxicité*. Revue Neurologique, 2011. **167**(8): p. 600-606.
91. Wolfhugel, E., et al., *À propos d'un cas d'encéphalopathie hyperammonémique. Rôle possible de l'acide valproïque*. Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien, 2016. **51**(1): p. 59-62.
92. Raskind, J.Y. and G.M. El-Chaar, *The role of carnitine supplementation during valproic acid therapy*. Annals of Pharmacotherapy, 2000. **34**(5): p. 630-638.
93. Lheureux, P.E., et al., *Science review: Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity—what is the evidence?* Critical Care, 2005. **9**(5): p. 431.
94. Lheureux, P.E. and P. Hantson, *Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity*. Clinical toxicology, 2009. **47**(2): p. 101-111.
95. Gupta, E., R. Kunjal, and J.D. Cury, *Severe hyponatremia due to valproic acid toxicity*. Journal of clinical medicine research, 2015. **7**(9): p. 717.
96. Levraut, J., F. Lemoël, and T. Leplatôis, *Intérêt du dosage du lactate en médecine d'urgence*. Annales françaises de médecine d'urgence, 2011. **1**(3): p. 185-191.
97. Kerspern, H. and J. Carré. *Adaptation des dosages plasmatiques de carnitine libre et totale sur automate Dimension® HM, modèle X-Pand (Dade Behring)*. in *Annales de Biologie Clinique*. 2008.
98. Ghoshal, A.K. and S.J. Soldin, *Determination of total and free plasma carnitine concentrations on the Dade Behring Dimension RxL: Integrated chemistry system*. Clinica chimica acta, 2005. **361**(1): p. 80-85.
99. Cibulka, R., et al., *Measurement of carnitine in hemodialysis patients—adaptation of an enzymatic photometric method for an automatic analyzer*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2006. **44**(8): p. 983-986.
100. Temel, V., M. Arıkan, and G. Temel, *High-flux hemodialysis and levocarnitine in the treatment of severe valproic Acid intoxication*. Case reports in emergency medicine, 2013. **2013**.
101. Jezequel, J., et al., *Intoxication grave à l'acide valproïque: place du traitement antidotique et de l'épuration extracorporelle*. Réanimation, 2010. **19**(6): p. 587-592.

102. Mégarbane, B. and F. Jacobs. *Intoxication grave par acide valproïque: optimiser d'abord le traitement symptomatique*. in *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 2010. Elsevier Masson.
103. Coulter, D.L., *Carnitine, valproate, and toxicity*. Journal of child neurology, 1991. **6**(1): p. 7-14.
104. Jouni, S.S., D. Pharm, and E. Bebawi, *INTOXICATION PAR DE L'ACIDE VALPROÏQUE: RAPPORT D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE*. COMITÉ ÉDITORIAL, 2014. **30**(3): p. 80.
105. Perrott, J., N.G. Murphy, and P.J. Zed, *L-carnitine for acute valproic acid overdose: a systematic review of published cases*. Annals of Pharmacotherapy, 2010. **44**(7-8): p. 1287-1293.
106. Murakami, K., et al., *Effect of L-Carnitine Supplementation on Acute Valproate Intoxication*. Epilepsia, 1996. **37**(7): p. 687-688.
107. Russell, S., *Carnitine as an antidote for acute valproate toxicity in children*. Current opinion in pediatrics, 2007. **19**(2): p. 206-210.
108. Alberto, G., et al., *Central nervous system manifestations of a valproic acid overdose responsive to naloxone*. Annals of emergency medicine, 1989. **18**(8): p. 889-891.
109. Steiman, G.S., R.W. Woerpel, and E.S. Sherard, *Treatment of accidental sodium valproate overdose with an opiate antagonist*. Annals of neurology, 1979. **6**(3): p. 274-274.
110. Montero, F.J., *Naloxone in the reversal of coma induced by sodium valproate*. Annals of emergency medicine, 1999. **33**(3): p. 357-358.
111. Dingledine, R., L.L. Iversen, and E. Breuker, *Naloxone as a GABA antagonist: evidence from iontophoretic, receptor binding and convulsant studies*. European journal of pharmacology, 1978. **47**(1): p. 19-27.
112. Thanacoody, R.H., *Extracorporeal elimination in acute valproic acid poisoning*. Clinical Toxicology, 2009. **47**(7): p. 609-616.
113. Saulnier, F., et al., *Hémoperfusion en toxicologie*. Réanimation, 2010. **19**(6): p. 568-580.
114. Minville, V., C.R. Tissot, and K. Samii. *Épuration extrarénale, supplémentation en l-carnitine et intoxication à l'acide valproïque*. in *Annales francaises d'anesthesie et de reanimation*. 2004. Elsevier.
115. Saulnier, F., et al., *Épurations extracorporelles en toxicologie*. Médecine Intensive Réanimation, 2016. **25**(5): p. 514-528.
116. Ghannoum, M., et al., *Extracorporeal treatment for valproic acid poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup*. Clinical Toxicology, 2015. **53**(5): p. 454-465.
117. Organization, W.H., *Pharmacovigilance: assurer la sécurité d'emploi des médicaments*. 2004.

118. santé, M.d.l. *Pharmacovigilance, Centre Antipoison et de la Pharmacovigilance du Maroc*. Available from: http://www.capm.ma/PV_PV.php. consulter le 03/12/2017
119. santé, M.d.l. *Bonnes pratiques de pharmacovigilance* Available from: http://pharmacie.ma/uploads/pdfs/bonnes_pratiques_de_pharmacovigilance.pdf. consulter le 04/12/2017
120. santé, M.d.l. *Pharmacovigilance : Nouvelle circulaire n°003-4 janvier 2016*. 2016; Available from: <https://pharmaciemaroc.com/pharmacovigilance-nouvelle-circulaire-n%C2%B0003-4-janvier-2016/>.
121. Xavier CHASTEL, A.E., Pierre LESTEVEN. *Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium*. Février 2016; Available from: <http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2015-094R.pdf>.
122. Tomson, T. and D. Battino, *Teratogenic effects of antiepileptic drugs*. The Lancet Neurology, 2012. **11**(9): p. 803-813.
123. ANSM, *“Exposition in utero à l’acide valproïque et aux autres traitements de l’épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures (MCM) en France*. Juillet 2017: p.:11 pages.
124. Dalens, B., E.-J. Raynaud, and J. Gaulme, *Teratogenicity of valproic acid*. The Journal of pediatrics, 1980. **97**(2): p. 332-333.
125. REMERA, *Effets tératogènes du valproate de sodium (et ses dérivés) : des années 1980 à 2016* Août 2016: p.: 11pages. .
126. Radouani, M.A., et al., *Epidémiologie et facteurs de risque des anomalies de fermeture du tube neural: données marocaines*. The Pan African Medical Journal, 2015. **22**.
127. Bjerkedal, T., et al., *VALPROIC ACID AND SPINA BIFIDA*. The Lancet, 1982. **320**(8307): p. 1096.
128. CRAT, C.d.R.s.l.A.T. *Pas d’intérêt de l’acide folique chez les femmes enceintes traitées par anticonvulsivants (épileptiques ou non)*. 16 septembre 2016 Available from: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=884. consulter le 20/12/2017
129. ANSM, *Exposition in utero à l’acide valproïque et aux autres traitements de l’épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures (MCM) en France*. Juillet 2017: p.:116 pages.
130. Kjær, D., et al., *Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2008. **115**(1): p. 98-103.

131. Jentink, J., et al., *Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid?* pharmacoepidemiology and drug safety, 2010. **19**(8): p. 803-807.
132. COURNOT, M., et al., *L'acide valproïque est le plus tératogène des anticonvulsivants et des thymorégulateurs.* La Lettre du gynécologue, 2007(320): p. 17-17.
133. Ornoy, A., *Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus?* Reproductive toxicology, 2009. **28**(1): p. 1-10.
134. DiLiberti, J.H., et al., *The fetal valproate syndrome.* American Journal of Medical Genetics Part A, 1984. **19**(3): p. 473-481.
135. Chandane, P.G. and I. Shah, *Fetal valproate syndrome.* Indian journal of human genetics, 2014. **20**(2): p. 187.
136. Kulkarni, M., et al., *Fetal valproate syndrome.* Indian journal of pediatrics, 2006. **73**(10): p. 937-939.
137. Arding, H.H., et al., *Verification of the fetal valproate syndrome phenotype.* American Journal of Medical Genetics Part A, 1988. **29**(1): p. 171-185.
138. Wiedemann, K., et al., *Fetal Valproate Syndrome—Still a Problem Today!* Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie, 2017. **221**(05): p. 243-246.
139. Mutlu-Albayrak, H., C. Bulut, and H. Çaksen, *Fetal Valproate Syndrome.* Pediatrics & Neonatology, 2017. **58**(2): p. 158-164.
140. Moore, S., et al., *A Clinical Study of 57 Children With Fetal Anticonvulsant Syndromes.* Obstetrical & Gynecological Survey, 2001. **56**(4): p. 205-207.
141. Thomas, S.V., et al., *Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero.* Epilepsy & Behavior, 2008. **13**(1): p. 229-236.
142. Cummings, C., et al., *Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine.* Archives of disease in childhood, 2011: p. archdischild176990.
143. Meador, K.J., et al., *Cognitive/behavioral teratogenetic effects of antiepileptic drugs.* Epilepsy & Behavior, 2007. **11**(3): p. 292-302.
144. Banach, R., et al., *Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs.* Drug safety, 2010. **33**(1): p. 73-79.
145. Nadebaum, C., et al., *Neurobehavioral consequences of prenatal antiepileptic drug exposure.* Developmental neuropsychology, 2012. **37**(1): p. 1-29.

146. Nadebaum, C., et al., *Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs*. Neurology, 2011. **76**(8): p. 719-726.
147. Veiby, G., et al., *Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: A prospective population-based study*. Epilepsia, 2013. **54**(8): p. 1462-1472.
148. Titze, K., et al., *Prenatal and family risks of children born to mothers with epilepsy: effects on cognitive development*. Developmental Medicine & Child Neurology, 2008. **50**(2): p. 117-122.
149. Adab, N., et al., *Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy*. The Cochrane Library, 2008.
150. Meador, K.J., et al., *Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs*. New England Journal of Medicine, 2009. **360**(16): p. 1597-1605.
151. Meador, K.J., et al., *Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study*. The Lancet Neurology, 2013. **12**(3): p. 244-252.
152. Nicolini, C. and M. Fahnestock, *The valproic acid-induced rodent model of autism*. Experimental Neurology, 2017.
153. Chomiak, T., N. Turner, and B. Hu, *What we have learned about autism spectrum disorder from valproic acid*. Pathology research international, 2013. **2013**.
154. HAS. *Alternatives à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie*. 2015; Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-12/fiche_memo_alternatives_acide_valproique_2015-12-08_15-24-53_177.pdf.
155. HAS. *Avis de la commission de la transparence "valproate de sodium "*. Juin 2016; Available from: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14583_DEPAKINE-MICROPAKINE_PIS_RI_Avis2_CT14583.pdf.
156. ANSM, *Traitement des patientes épileptiques par les spécialités et génériques à base de valproate de sodium*. GUIDE A DESTINATION DES MEDECINS PRESCRIPTEURS, Juillet 2017.
157. ANSM. *TRAITEMENT PAR LES SPÉCIALITÉS Dépakine® (valproate de sodium), Depakine Chrono® (valproate de sodium + acide valproïque), Micropakine® (valproate de sodium + acide valproïque) et génériques à base de valproate de sodium*. BROCHURE D'INFORMATION À L'ATTENTION DE LA PATIENTE ET/OU DE SON REPRESENTANT Juillet 2017; Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3790e9f5edb7f11f74fe55710eace722.pdf

158. ANSM. *TRAITEMENT PAR DEPAKOTE® (Divalproate de sodium) ou DEPAMIDE® (Valpromide)*. BROCHURE D'INFORMATION À L'ATTENTION DE LA PATIENTE ET/OU DE SON REPRESENTANT Juillet 2017; Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3790e9f5edb7f11f74fe55710eae722.pdf
159. ANSM. *Valproate et dérivés : renforcement de l'information sur les risques - Point d'Information*. 2017; Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Valproate-et-derives-renforcement-de-l-information-sur-les-risques-Point-d-Information>.
160. ANSM. *Nouvelles conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base de valproate et dérivés (Dépakine®, Dépakote®, Dépamide®, Micropakine® et génériques) du fait des risques liés à leur utilisation pendant la grossesse*. 2015; Available from: <http://ansm.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-derives-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>.



Serment de Galien

- *Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*
- *D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

حمض الفالبرويك واليقظة الدوائية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: سلمى ماجد

المزدادة في: 17 يونيو 1993

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: حمض الفالبرويك – الصرع – اليقظة الدوائية – الحمل.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة	السيدة: رشيدة سوليماني بن الشيخ
	أستاذة في علم الصيدلة
مشرف	السيد: ياسر بوسليمان
	أستاذ في علم السموم
	السيدة: مينة آيت القاضي
أعضاء	أستاذة في علم السموم
	السيد: أحمد بورزة
	أستاذ في طب الأعصاب
عضو مشارك	السيدة: أمينة التباع
	رئيسة مصلحة اليقظة الدوائية