

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTE

ANNÉE : 2024

N° : 220

THÈSE  
PRESENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'état  
Mention Psychiatrie

PAR  
MIREMONT Léa, Laure, Charlotte  
Née le 11/01/1997 à Bordeaux

Titre de la thèse :  
Qui sont les patientes en âge de procréer traitées par valproate et dérivés en Psychiatrie ?  
Une étude par méthode mixte sur les cas issus de deux centres hospitaliers

Président :

Monsieur le Professeur Gilles BERTSCHY, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Directeur :

Monsieur le Docteur Sébastien WEIBEL, Praticien Hospitalier

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Guillaume MEYER, Praticien Hospitalier

Madame le Docteur Hélène COPPEE, Chef de Clinique Assistant



## FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition AVRIL 2024  
Année universitaire 2023-2024

- Président de l'Université
- Doyen de la Faculté
- Première Vice Doyenne de la Faculté
- Doyens honoraires : (1989-1994)  
(1994-2001)  
(2001-2011)
- Chargé de mission auprès du Doyen
- Responsable Administratif

M. DENEKEN Michel  
M. SIBILIA Jean  
Mme CHARLOUX Anne  
M. VINCENDON Guy  
M. GERLINGER Pierre  
M. LUCES Bertrand  
M. VICENTE Gilbert  
M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)  
Directeur général : M. HENNI Samir

### A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis      Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

### A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak      Immunologie biologique  
DOLLFUS Hélène      Génétique clinique

### A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
ADDEO Pietro	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
AKLADIOS Cherif	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine interne
ANHEIM Mathieu	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine	NRP6	• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARNAUD Laurent	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas	NRP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BERNA Fabrice	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles	RP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie/HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	RP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric	NRP6 NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie

NOM et Prénoms	CS <sup>2</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BOURGIN Patrice	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme CEBULA Hélène	NRP6 NCS	• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CHAKFE Nabil	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Méd. d'urgence (opt. Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AXS / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Mathieu	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
FOUCHER Jack	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
GALLIX Benoit	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afahin	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail

NOM et Prénoms	CS <sup>®</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric	NRPô CS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
HANSMANN Yves	RPô NCS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie	NRPô NCS	+ Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard	NRPô NCS	+ Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio	NRPô NCS	+ Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve	RPô CS	+ Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît	NRPô CS	+ Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie	NRPô CS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence	NRPô NCS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges	RPô CS	+ Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Geriatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence	NRPô NCS	+ Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain	NRPô NCS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel	NRPô NCS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie	NRPô CS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane	NRPô CS	+ Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre	NRPô CS	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie I)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel	RPô NCS	+ Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence	NRPô CS	+ Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
LANG Hervé	NRPô NCS	+ Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent	RPô CS	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne	NRPô NCS	+ Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie	NRPô NCS	+ Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/HP	42.01 <b>Anatomie</b>
LESSINGER Jean-Marc	RPô CS	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Haute-pierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan	NRPô NCS	+ Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe	RPô NCS	+ Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel	NRPô NCS	+ Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARTIN Thierry	NRPô NCS	+ Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline	NRPô NCS	+ Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole	NRPô CS	+ Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent	NRPô CS	+ Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique

NOM et Prénoms	CS <sup>2</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NRP6 NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295/ Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MUTTER Didier	RP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
NOEL Eric	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickaël	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry	CDP	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier	NRP6 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Haute-pierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / Hôpital de Haute-pierre	44.04 Nutrition
PROUST François	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
RAUL Jean-Sébastien	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
RICCI Roméo	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IG BMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme ROY Catherine	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (opt. clinique)
SANANES Nicolas	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUER Arnaud	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
Mme TALON Isabelle	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie Infantile
TELETIN Marius	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltgheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme TRANCHANT Christine	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VIDALHET Pierre	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

#### A4 – PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépatogastro-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.02 Gastro-Entérologie
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie

**B1 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)**

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
BAHOUGNE Thibault		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
BECKER Guillaume		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
BENOTMANE Ilies		• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
Mme BIANCALANA Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
Mme BOICHARD Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOUSIGES Olivier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre		• Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme BRU Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUND Caroline		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
CERALINE Jocelyn		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DANION François		• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
DEVYS Didier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXS / Hôpital de Hautepierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
GANTNER Pierre		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GIANNINI Margherita		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GIES Vincent		• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GUERIN Eric		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGSMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		• Institut d'histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LECOINTRE Lise		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-obstétrique
LENORMAND Cédric		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LHERMITTE Benoît		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantaire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail / HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PFAFF Alexander		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
POP Raoul		• Pôle d'Imagerie - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
PREVOST Gilles		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme ROLLING Julie		• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédo-psychiatrie ; Addictologie
Mme RUPPERT Elisabeth		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
SAVIANO Antonio		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie /HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SCHRAMM Frédéric		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 <b>Bactériologie-virologie</b> ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
VALLAT Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- <b>Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
Mme VILLARD Odile		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac.	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALOSZVC Ariane ép. MARCANTONI		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

### B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian P0166	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
---------------------------	---	---

### B3 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
M. DILLESEGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mr KESSEL Nils	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

## C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

### C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pr Ass. DUMAS Claire  
 Pr Ass. GROB-BERTHOU Anne  
 Pr Ass. GUILLOU Philippe  
 Pr Ass. HILD Philippe  
 Pr Ass. ROUGERIE Fabien

### C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dr CHAMBE Juliette  
 Dr LORENZO Mathieu

### C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dr DELACOUR Chloé  
 Dr GIACOMINI Antoine  
 Dr HERZOG Florent  
 Dr HOLLANDER David  
 Dr SANSELME Anne-Elisabeth  
 Dr SCHMITT Yannick

## E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Mme la Dre DARIUS Sophie	- Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS) / Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dre GUILBERT Anne-Sophie	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr LEPAGE Tristan	- USM1 (UF9317) - Unité Médicale de la Maison d'arrêt de Strasbourg
Mme la Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Laboratoire de Biologie de la Reproduction
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Haute-pierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'Assistance Médicale à la Procréation / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Haute-pierre
Dr WAECHTER Cédric	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Robertsau
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine intensive et Réanimation - SAMU

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'institut)*
  - CHAMBON Pierre (biochimie et biologie moléculaire)
  - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
  - BELLOCO Jean-Pierre (service de Pathologie)
  - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
  - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
  - MULLER André (Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur)
- o *pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)*
  - DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
  - DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
  - HERBRECHT Raoul (Hématologie)
  - STEIB Jean-Paul (chirurgie du rachis)
- o *pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)*
  - Mme QUOIX Elisabeth (pneumologie)
- o *pour cinq ans (1er septembre 2023 au 31 août 2028)*
  - CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
  - GRUCKER Daniel (physique biologique)
  - HANNEDOUCHE Thierry (Néphrologie)
  - KEMPF Jean-François (chirurgie orthopédique et de la main)
  - MOULIN Bruno (Néphrologie)
  - PINGET Michel (Endocrinologie)
  - ROGUE Patrick (Biochimie et Biologie moléculaire)
  - ROUL Gérald (Cardiologie)

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc                      CNU-31                      IRCAD

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Pr DETAPPE Alexandre	47-02
Pre LAMOUILLE-CHEVALIER Catherine	46-05
Pr LECOCQ Jéhan	49-05
Pr MASTELLI Antoine	49-03
Pr MATSUSHITA Kensuke	51-02
Pr REIS Jacques	49-01
Pre BONGIERES Catherine	54-03
Pre SEELIGER Barbara	52-02

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Géatrie) / 01.09.07
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie-obstétrique) / 01.09.21	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BARESS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.55
BECKMEUR François (Chirurgie Pédiatrique) / 01.09.23	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENT Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MANDEL Jean-Louis (Anesthésie) / 01.09.16
BLOCH Diarra (Radiologie) / 01.10.95	MANNIN Patricia (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.29	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARK Manuel (Génétique Fonctionnelle et Cancer-IGCMC) / 01.07.13
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSTEIN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	NISAND Israël (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.19
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHELLY Jameledine (Diagnostique génétique) / 01.09.20	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie Clinique) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	Mme PAULI Gabrielle (Oncologie) / 01.09.11
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DODFEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMBLE Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUFOUR Patrick (Centre Paul Strauss) / 01.09.19	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. chir.) / 01.09.13	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
EISENBRUNN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLENCER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SGHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SIGK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	STEIC Annick (Anesthésiologie) / 01.04.19
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACQUIN Didier (Urologie) / 03.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JESSEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VEILLON Francis (Imagerie viscérale, ORL et mammaire) / 01.09.23
KUHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	VETTER Denis (Méd. interne, diabète et mal. métabolique) / 01.01.23
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.09.98	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

## Légende des adresses:

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

## HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS):

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.55.07.08
- HC : *Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.67.68
- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Moïères - B.P. 49 - F - 67099 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.12.80.00
- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.55.11
- *Hôpital de l'Esau* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.68.11.67.60

ICANS - Institut de Cancérologie Strasbourg : 17 rue Albert Calmette - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.68.70.67.67

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Kastner - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.68.55.20.00

E.F.S. - Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.21.23.25

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UOECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ  
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES  
DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

# Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

# Remerciements

**Aux membres du jury,**

**A Monsieur le Professeur Gilles Bertschy,**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury de thèse.

J'ai la chance de pouvoir bénéficier de votre enseignement, de votre sagesse et de votre humour lors de ce semestre et vous en remercie.

J'espère que ce travail me permettra de vous témoigner mon plus grand respect et ma reconnaissance.

**A Monsieur le Docteur Sébastien Weibel,**

Je te remercie d'avoir accepté la direction de cette thèse.

Merci pour ta disponibilité, ton soutien toujours bienveillant, et ton expérience. Tu es un formidable directeur de thèse aux côtés duquel j'ai pris énormément de plaisir à travailler et envers lequel je serai éternellement reconnaissante.

**A Monsieur le Docteur Guillaume Meyer,**

Je te remercie d'avoir accepté de participer à mon jury.

Merci de t'être autant investi dans ce projet, qui n'aurait sûrement pas été aussi abouti sans ta présence et ton appui.

Je t'envoie toute ma gratitude et mon estime.

**A Madame le Docteur Hélène Coppée,**

Je te remercie d'être présente aujourd'hui et de participer à mon jury. C'est un honneur et un plaisir.

Merci de m'avoir guidée d'abord au 3013, puis en liaison. Grâce à tes bons conseils, ta pertinence clinique à toute épreuve, ton soutien indéfectible et ton humour, j'ai énormément appris à tes côtés.

J'envoie tous mes respects à l'incroyable médecin que tu deviens et mon amitié à l'exceptionnelle personne que tu es.

# Dédicaces

**A vous, qui m'avez accompagnée lors de ce long voyage qu'ont été ces études, et sans qui cela n'aurait pas été possible.**

## **A mes collègues,**

Merci au Dr Fondrevelle et à l'équipe de Simone Weil pour m'avoir accueillie lors de ce premier semestre. Merci pour votre disponibilité et votre écoute.

Merci au Dr Rohmer et à l'équipe du 3003. Ce fut bref mais intense, comme on dit. Merci Adrien pour ce semestre qui fut l'un des stages qui m'a délivré le plus d'enseignements et dans lequel je me suis sentie le plus à ma place. Merci à Morgane, Suzanne, Hugo, Lita, Rachid, Magali, c'est toujours un plaisir de te retrouver dans les couloirs des urgences.

Merci au Dr Dussard et l'équipe du CMP ado. Merci Elisa pour ta patience, ton écoute, ton humour. Merci de m'avoir autant appris sur la clinique fascinante de nos jeunes, au point de me faire douter ! Merci aussi à Sonia, Estelle, Marina et Karina pour ces thés, ces gâteaux et ces rires.

Merci aux Drs Gras, Bazard, Batoula pour ce semestre en liaison. Merci pour vos conseils et votre bienveillance. Ce fut un semestre riche et j'ai pris énormément de plaisir à travailler à vos côtés.

Merci au Drs Gaugler et Sananes et l'équipe du 3006-UMN pour ce semestre, où ma disponibilité n'a pas toujours au beau fixe. Elise, merci pour ta gentillesse et ta bienveillance. Sarah, merci pour ton écoute et ta douceur.

## **A mes amis,**

Merci à Laure, d'être toujours là malgré la distance. Tu es une amie comme on en fait plus, toujours présente dans les moments qui comptent.

Merci à Alizée, d'avoir été ma partenaire de labo, de sport, d'études. Du latin à la biologie moléculaire. Tu as toujours su trouver les mots justes, pour rire ou pleurer.

Merci à Emilie, on s'est suivies jusqu'en Chine, pourquoi pas jusqu'à Strasbourg après tout. Merci pour ton humour, ta présence, ta loyauté. Merci d'être là.

Merci à Julia, la distance ne change rien quand on joue à Zelda ou Animal Crossing. Merci pour tes rires, tes conseils d'introvertie et ta bonne humeur légendaire.

Merci à Coraline, Charlotte et Olivier. Mes premiers copains à Strasbourg. Merci pour ces verres en terrasse ou en intérieur, merci de m'avoir accueillie parmi vous et de m'avoir montré votre petit bout de monde.

Merci à Marie-Sarah et Bastien pour les astuces mode et mariage, les réu gossip et votre capacité à m'écouter me plaindre aussi souvent, presque sans le subir.

Merci à Gabriel et Patrick pour votre humour inimitable, votre soutien et votre bienveillance.

Merci à tous ceux que je n'ai pas encore cités. Merci à Pauline, Emma, Simon, Florent, Alice M, Caroline, Ozanne, Polina, Eloïse, Camille, Alice C bientôt M, Julien, Agathe, Gautier et tous les autres !

### **A ma famille,**

Merci à mes parents d'avoir cru en moi quand moi-même je n'y arrivais plus. Merci pour votre soutien, votre amour.

Merci à mon frère, Lucas, pour son humour, son calme et sa justesse.

Merci à ma sœur, Chloé, pour sa bienveillance, sa douceur et sa capacité à rendre toutes les situations plus légères rien que par sa présence.

Merci à Pandora et Sora, les deux membres de la famille les plus velues, d'être les chats les plus mignons du monde. Merci à Sora de n'avoir supprimé qu'une seule version de cette thèse, la toute première, elle a bien choisi.

Merci aussi à Mamie, Mémé, Pépé, Monique.

### **A mon Amour,**

Merci Yvain d'avoir été là, de m'avoir écoutée, réconfortée, rassurée. Merci d'avoir lu ma thèse (même si tu t'es presque endormi devant). Merci pour ces 5 ans ensemble, pour les rires, les larmes, mais surtout le bonheur.

# Table des matières

<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>17</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>19</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>20</b>
<b>LISTE DES ANNEXES</b> .....	<b>21</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>22</b>
<b>1 INTRODUCTION</b> .....	<b>24</b>
1.1    DECOUVERTE DU VALPROATE : UN EXEMPLE DE SERENDIPITE .....	24
1.2    INDICATIONS DE PRESCRIPTION .....	26
1.3    RISQUE FŒTAL .....	27
1.4    PRESCRIPTION DU VALPROATE .....	29
1.5    JUSTIFICATION DE L'ETUDE .....	30
<b>2 METHODE</b> .....	<b>32</b>
2.1    POPULATION .....	32
2.1.1 <i>Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS)</i> .....	34
2.1.2 <i>Le Centre Hospitalier d'Erstein (CHE)</i> .....	35
2.1.3 <i>Critères d'inclusion</i> .....	36
2.1.4 <i>Critères de non-inclusion</i> .....	36
2.1.5 <i>Critères d'exclusion</i> .....	37
2.2    IDENTIFICATION DES DOSSIERS.....	37
2.2.1 <i>Dossiers intra-hospitaliers</i> .....	37
2.2.2 <i>Dossiers extra-hospitaliers</i> .....	37
2.3    EXTRACTION DES DONNEES.....	38
2.4    ANALYSE DE DONNEES .....	41
2.4.1 <i>Analyse qualitative</i> .....	41
2.4.2 <i>Analyse quantitative</i> .....	42
2.4.2.1    Effectif total .....	42
2.5    CONSERVATION DES DONNEES .....	44
<b>3 RESULTATS</b> .....	<b>45</b>
3.1    ANALYSE QUALITATIVE.....	46
3.1.1 <i>Thymorégulation</i> .....	46
3.1.1.1    Thymorégulation avec résistance aux traitements .....	46
3.1.1.2    Thymorégulation avec mauvaise tolérance des traitements .....	47
3.1.1.3    Thymorégulation avec spécificités liées à la patiente .....	48
3.1.1.4    Thymorégulation avec pseudo-résistance.....	49
3.1.2 <i>Anxiété</i> .....	51
3.1.2.1    Anxiété avec résistance aux traitements.....	51
3.1.2.2    Anxiété avec mauvaise tolérance des traitements.....	52
3.1.2.3    Anxiété avec spécificités liées à la patiente.....	52
3.1.2.4    Anxiété avec pseudo-résistance .....	53
3.1.3 <i>Impulsivité</i> .....	55
3.1.3.1    Impulsivité avec résistances aux traitements.....	55
3.1.3.2    Impulsivité avec spécificités liées à la patiente .....	56
3.1.3.3    Impulsivité avec pseudo-résistance.....	56
3.2    ANALYSE QUANTITATIVE .....	58
3.2.1 <i>Effectif total</i> .....	58
3.2.1.1    Caractéristiques socio-démographiques .....	58
3.2.1.2    Diagnostics.....	59
3.2.1.2.1    Diagnostics par tranche d'âge : 45-50 ans.....	61
3.2.1.2.2    Diagnostics par tranche d'âge : 35-44 ans.....	61

3.2.1.2.3	Diagnostics pas tranche d'âge : 25-34 ans .....	61
3.2.1.2.4	Diagnostics par tranche d'âge : 18-24 ans.....	62
3.2.1.2.5	Diagnostics par tranche d'âge : < 18 ans .....	62
3.2.1.3	Hospitalisations .....	66
3.2.1.4	Caractéristiques cliniques.....	68
3.2.1.5	Caractéristiques de prescription.....	68
3.2.2	<i>Indications suivants les recommandations</i> .....	71
3.2.2.1	Caractéristiques socio-démographiques .....	71
3.2.2.2	Diagnostics.....	72
3.2.2.3	Hospitalisations .....	73
3.2.2.4	Caractéristiques cliniques.....	74
3.2.2.5	Caractéristiques de prescription.....	74
3.2.3	<i>Indications hors recommandations</i> .....	75
3.2.3.1	Effectif total hors recommandations.....	76
3.2.3.1.1	Caractéristiques socio-démographiques.....	76
3.2.3.1.2	Diagnostics .....	77
3.2.3.1.3	Diagnostics en fonction de l'âge.....	78
3.2.3.1.4	Caractéristiques des hospitalisations .....	83
3.2.3.1.5	Caractéristiques cliniques .....	85
3.2.3.1.6	Caractéristiques de prescription .....	85
3.2.3.2	Effectif hors recommandations, selon l'indication .....	88
3.2.3.2.1	Caractéristiques socio-démographiques.....	88
3.2.3.2.2	Diagnostics .....	91
3.2.3.2.3	Hospitalisations .....	95
3.2.3.2.4	Caractéristiques cliniques .....	100
3.2.3.2.5	Caractéristiques de prescription .....	103
<b>4</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>112</b>
4.1	UNE PRESCRIPTION RELATIVEMENT FREQUENTE .....	112
4.2	DES RECOMMANDATIONS DE PRESCRIPTION NON SUIVIES .....	112
4.3	DES RECOMMANDATIONS D'INDICATION NON SUIVIES.....	113
4.3.1	<i>Stabilisation de l'humeur</i> .....	113
4.3.2	<i>Anxiété</i> .....	114
4.3.3	<i>Impulsivité</i> .....	115
4.4	CARACTERISTIQUES DES PATIENTES DONT L'INDICATION EST HORS RECOMMANDATIONS .....	115
4.4.1	<i>Caractéristiques socio-démographiques</i> .....	115
4.4.2	<i>Diagnostics</i> .....	116
4.4.3	<i>Caractéristiques des hospitalisations</i> .....	117
4.4.4	<i>Caractéristiques cliniques</i> .....	117
4.5	FORCES DE L'ETUDE .....	118
4.6	LIMITES DE L'ETUDE .....	120
4.7	RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES .....	122
<b>5</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>124</b>
	<b>ANNEXE</b> .....	<b>128</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>134</b>

# Liste des Figures

FIGURE 1 : SECTORISATION DANS LE BAS-RHIN .....	33
FIGURE 3 : DIAGRAMME DE FLUX DES PATIENTES INCLUES DANS L'ETUDE.....	45

# Liste des Tableaux

TABLEAU 1 : DONNEES COLLECTEES .....	40
TABLEAU 2 : ANALYSE QUALITATIVE : THYMOREGULATION .....	50
TABLEAU 3 : ANALYSE QUALITATIVE : ANXIETE .....	54
TABLEAU 4 : ANALYSE QUALITATIVE : IMPULSIVITE.....	57
TABLEAU 5 : CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES DE L'EFFECTIF TOTAL .....	59
TABLEAU 6 : DIAGNOSTICS DE L'EFFECTIF TOTAL .....	60
TABLEAU 7 : DIAGNOSTICS DE L'EFFECTIF TOTAL EN FONCTION DE L'AGE.....	65
TABLEAU 8.A-C : CARACTERISTIQUES DES HOSPITALISATIONS DE L'EFFECTIF TOTAL .....	67
TABLEAU 9 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE L'EFFECTIF TOTAL .....	68
TABLEAU 10 : CARACTERISTIQUES DE PRESCRIPTION DE L'EFFECTIF TOTAL .....	70
TABLEAU 11 : CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTES DONT L'INDICATION SUIV LES RECOMMANDATIONS .....	72
TABLEAU 12 : DIAGNOSTICS DES PATIENTES DONT L'INDICATION SUIV LES RECOMMANDATIONS .....	72
TABLEAU 13 : CARACTERISTIQUES DES HOSPITALISATIONS DES PATIENTES DONT L'INDICATION SUIV LES RECOMMANDATIONS.....	73
TABLEAU 14 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTES DONT L'INDICATION SUIV LES RECOMMANDATIONS .....	74
TABLEAU 15 : CARACTERISTIQUES DE PRESCRIPTION DES PATIENTES DONT L'INDICATION SUIV LES RECOMMANDATIONS .....	75
TABLEAU 16 : CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTES DONT L'INDICATION NE SUIV PAS LES RECOMMANDATIONS .....	76
TABLEAU 17 : DIAGNOSTICS DES PATIENTES DONT L'INDICATION NE SUIV PAS LES RECOMMANDATIONS .....	77
TABLEAU 18 : DIAGNOSTICS PAR TRANCHE D'AGE DES PATIENTES DONT L'INDICATION NE SUIV PAS LES RECOMMANDATIONS .....	82
TABLEAU 19.A-C : CARACTERISTIQUES DES HOSPITALISATIONS DES PATIENTES DONT L'INDICATION NE SUIV PAS LES RECOMMANDATIONS .....	84
TABLEAU 20 : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTES DONT L'INDICATION NE SUIV PAS LES RECOMMANDATIONS .....	85
TABLEAU 21 : CARACTERISTIQUES DE PRESCRIPTION DES PATIENTES DONT L'INDICATION NE SUIV PAS LES RECOMMANDATIONS .....	87
TABLEAU 22.A-D : CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTES DONT L'INDICATION NE SUIV PAS LES RECOMMANDATIONS, SELON L'INDICATION .....	90
TABLEAU 23 : DIAGNOSTICS DES PATIENTES DONT L'INDICATION NE SUIV PAS LES RECOMMANDATIONS, SELON L'INDICATION .....	94
TABLEAU 24.A-C : CARACTERISTIQUES DES HOSPITALISATIONS DES PATIENTES DONT L'INDICATION NE SUIV PAS LES RECOMMANDATIONS, SELON L'INDICATION .....	100
TABLEAU 25.A-E : CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTES DONT L'INDICATION NE SUIV PAS LES RECOMMANDATIONS, SELON L'INDICATION .....	103
TABLEAU 26.A-E : CARACTERISTIQUES DE PRESCRIPTION DES PATIENTES HORS RECOMMANDATION, SELON L'INDICATION.....	111

# Liste des Annexes

ANNEXE 1 : RESUME DU GUIDE A DESTINATION DES PROFESSIONNELS DE SANTE.....	130
ANNEXE 2 : FORMULAIRE D'ACCORD DE SOIN .....	131
ANNEXE 3 : INFORMATIONS A RETENIR DANS LA BROCHURE D'INFORMATION DESTINEE AUX PATIENTES .....	132
ANNEXE 4 : CARTE A DESTINATION DES PATIENTES .....	133

# Liste des Abréviations

## A

ADP : Antidépresseur

AC : Anticonvulsivant

AMM : Autorisation de mise sur le marché

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

APA : Antipsychotique atypique

## C

CAMPA : Centre d'accueil médico-psychologique dédié aux adolescents

CATTP : Centre d'accueil thérapeutique à temps partiel

CHE : Centre Hospitalier d'Erstein

CHU : Centre hospitalier universitaire

CMP : Centre médico-psychologique

CSI : Cellule de Soins Intensifs

## D

DIM : Département de l'information médicale

## E

EMA : Agence européenne du médicament

EPSAN : Etablissement public de santé Alsace nord

## H

HAS : Haute autorité de santé

HdJ : Hopital de jour

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

**I**

IMAO : Inhibiteur de la monoamine oxydase

IMV : Intoxication médicamenteuse volontaire

IPA : Infirmier en Pratiques Avancées

**M**

MDPH : Maison départementale pour les personnes handicapées

**P**

PEMSS : Pôle de l'Eurométropole de Strasbourg sud

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

PPAC : Pôle du Pays d'Alsace centrale

PPEA : Pôle de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent

**T**

TCA : Trouble des conduites alimentaires

TDAH : Trouble déficit de l'attention/hyperactivité

TDI : Trouble dissociatif de l'identité

TOC : Trouble obsessionnel compulsif

TSA : Trouble du spectre de l'autisme

TSPT : Trouble stress post-traumatique

# 1 Introduction

Le valproate est l'un des principaux traitements des Troubles bipolaires. Des signaux répétés depuis le XXe siècle ont indiqué son impact sur le développement du fœtus et ont conduit à une vigilance accrue concernant son risque tératogène et neurodéveloppemental. Pourtant, il reste une option encore largement utilisée en psychiatrie.

## 1.1 Découverte du valproate : un exemple de sérendipité

Le valproate, anciennement nommé acide dipropylacétique, a été synthétisé pour la première fois par S. Burton en 1882 (1,2). Pendant presque un siècle, il a été jugé inerte et utilisé comme solvant.

Pour observer son effet anti-maniaque il a d'abord été nécessaire de comprendre son action antiépileptique. Cette hypothèse commença à émerger suite aux travaux de P. Eymard et G. Carraz concernant les propriétés anticonvulsivantes de la khelline (3) – substance extraite de la Khella, plante méditerranéenne utilisée en médecine traditionnelle pour ses propriétés spasmolytiques et vasodilatatrices. L'objectif de leur étude était de synthétiser plusieurs dérivés de khelline et de les administrer à des souris chez qui ils provoqueraient des crises convulsives par injection de pentylène tétrazole. Parmi les composés testés, certains s'avéraient insolubles dans les milieux aqueux : Eymard décida donc d'employer l'acide dipropylacétique comme solvant. Les résultats qu'il obtint montrèrent qu'il n'y avait pas de corrélation entre la dose de khelline contenue dans les dérivés et les propriétés

anticonvulsivantes. Cependant, il y en avait une avec la présence d'acide dipropylacétique (4–6).

En parallèle, H. Meunier, travaillant dans le même laboratoire, utilisa lui aussi l'acide dipropylacétique comme solvant pour étudier des dérivés de coumarine. À la suite d'un échange avec Carraz et son équipe, il administra son mélange à des souris à qui il injecta du pentylène tétrazole et constata également une réduction des crises convulsives (3,7–9). Ils en conclurent ainsi à un effet anticonvulsivant de l'actuel valproate.

Par la suite, Carraz synthétisa le valpromide en pensant que la modification des composés azotés faciliterait le passage de la barrière hémato-encéphalique et améliorerait donc l'efficacité du traitement. Afin d'en comprendre les différentes propriétés, il collabora avec S. Borselli et P. Lambert (psychiatres) et étudia une population de patients épileptiques hospitalisés en psychiatrie – à l'époque 10% à 20% des patients présentaient une épilepsie maladie. Suite à l'administration de valpromide, les psychiatres constatèrent une amélioration de l'état psychique des patients et évoquèrent une action anti-maniaque (10,11).

Cependant, ces résultats n'eurent pas beaucoup d'échos hors de France. C'est bien plus tard, en 1980, qu'un essai clinique allemand requestionna l'effet thymorégulateur du valproate et de ses dérivés (12). Et enfin, c'est en 1994, aux Etats-Unis, que C. Bowden en démontra l'effet anti-maniaque (13).

Ainsi, le valproate et ses dérivés obtinrent l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des épisodes maniaques en 1995 (9).

## 1.2 Indications de prescription

Selon les recommandations en population générale, il fait partie des molécules les plus souvent préconisées en première ligne dans le traitement de la manie, au même titre que les antipsychotiques atypiques – risperidone, aripiprazole, olanzapine, quetiapine – et le lithium (14–19).

Les études tendraient même à montrer qu’il serait aussi efficace que le lithium mais avec un meilleur profil de tolérance lors des introductions à dose de charge, ce qui permettrait un effet antimaniaque plus rapide (13,20–23).

Il n’est actuellement pas recommandé en première intention pour le traitement de l’épisode dépressif. En effet, les préconisations internationales proposent en première ligne les antipsychotiques atypiques, le lithium ou la lamotrigine (14–19).

Il existe toutefois quelques données rapportant une efficacité modérée. Cependant, elles sont encore trop peu nombreuses et l’effet serait moindre que d’autres thérapeutiques comme la lurasidone, l’association olanzapine-fluoxétine ou la quetiapine (23–25). Néanmoins, il est à noter que sur ces trois possibilités de médications, seule la dernière est disponible en France, limitant grandement le panel de traitements stabilisateurs de l’humeur par le bas accessibles.

En ce qui concerne la prévention de la rechute, le lithium est le traitement recommandé en première ligne par l’ensemble des guidelines. Il est également fréquemment conseillé d’utiliser la quetiapine ou l’aripiprazole – ce dernier plutôt dans la prévention de la rechute de polarité haute – du fait de leur bonne tolérance et de leur efficacité. Le valproate

est utilisé en deuxième ou troisième ligne thérapeutique et préférentiellement pour les troubles à polarité haute (14–19).

Cela peut s'expliquer par des données contradictoires dans la littérature quant à son efficacité (26–30).

### 1.3 Risque foetal

Dès 1981, un risque tératogène a été imputable au valproate sur les modèles murins (31), puis sur le singe en 1988 (32).

A la suite de ces résultats et considérant le besoin de maintenir les traitements antiépileptiques durant la grossesse, des études ont été réalisées chez les femmes épileptiques enceintes et leurs enfants exposés in utero à plusieurs types d'anticonvulsivants. Des signaux en faveur d'un risque malformatif global (33,34) et d'anomalie de fermeture du tube neural (35) se multipliaient.

En explorant les effets de chaque antiépileptique, un risque malformatif spécifique au valproate – connu maintenant sous le nom d'embryofoetopathie au valproate (36) – a été retrouvé (37). En effet, au cours d'une exposition au premier trimestre, il existerait un risque de malformations congénitales de 11% (38). Elles se présenteraient sous la forme d'anomalies de fermeture du tube neural (notamment de spina bifida), de craniosténoses, de fentes labio-palatines, de malformations cardiaques (malformations du septum inter-auriculaire et inter-ventriculaire, atrésie de la valve pulmonaire, syndrome du cœur gauche hypoplasique), de malformations des membres (atteintes réductionnelles, ectromélies, arachnodactylies), et de malformations urogénitales (atrésie anorectale, hypospadias) (39,40). De plus, les

modifications morphologiques des enfants exposés aboutiraient à un faciès particulier avec un télécanthus, une augmentation de l'écart intercanthal, un philtrum large, une longueur de la lèvre supérieure augmentée, un index céphalique plus large, ainsi qu'un index périmètre crânien/taille diminué (36,41,42). Ces caractéristiques pourraient déjà se voir lors des examens échographiques, permettant un dépistage in utero (43).

En poursuivant les études sur les enfants exposés à de multiples étapes du développement, les données les plus récentes évoqueraient également un risque neurodéveloppemental. En effet, au cours d'une exposition au deuxième ou troisième trimestre, il existerait un risque de 30-40% de troubles du neurodéveloppement tels qu'une déficience intellectuelle (44), un Trouble du spectre de l'autisme (45,46) ainsi qu'un Trouble déficit de l'attention/hyperactivité (44,47,48). On retrouverait également des difficultés dans la communication verbale et non verbale (49), la mémoire (46,50,51) et les fonctions exécutives (par rapport à la population générale mais également par rapport aux autres anticonvulsivants) (48,52,53). Les modifications de la communication seraient encore présentes dans une population étudiée à 6 ans (44,47,48) et de 9 à 13ans (49). Ces enfants présenteraient plus fréquemment des troubles du comportement (54), comme l'aurait rapporté 32% des parents en comparaison avec la population générale (55).

Il existerait également une corrélation entre la présence des caractéristiques du faciès de l'embryofoetopathie au valproate et le risque de troubles cognitifs, indépendamment de la dose de l'exposition et de la présence de malformations congénitales sévères (35).

A la lumière de ces éléments, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a préconisé en 2014 de ne pas prescrire le valproate chez les femmes en âge de procréer en dehors

d'intolérance ou d'inefficacité de toutes autres alternatives médicamenteuses. En 2015, l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) a, par ailleurs, renforcé les conditions de prescription et de délivrance, et en 2018 elle a contre-indiqué son utilisation en psychiatrie chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer n'ayant pas de contraception efficace en place.

#### 1.4 Prescription du valproate

Ainsi, selon l'ANSM, si le valproate doit être prescrit chez une femme en âge de procréer, c'est uniquement dans le cadre d'un épisode maniaque, après l'échec, l'intolérance ou la contre-indication de toutes autres lignes thérapeutiques, dont nécessairement le lithium.

Lors de sa mise en place, le psychiatre à l'origine de l'introduction du traitement doit réaliser un entretien d'éducation thérapeutique, exposant clairement les bénéfices et risques attendus ainsi que les alternatives médicamenteuses possibles. Cet entretien doit se conclure par la remise d'une brochure d'information à la patiente, la signature d'un formulaire d'accord de soin par la patiente et le praticien, et l'exclusion d'une possible grossesse en cours via un test sanguin à réaliser avant la première prise de traitement.

En parallèle, les patientes doivent utiliser une méthode de contraception dite efficace – idéalement soit un implant, soit un stérilet ; ou bien deux méthodes fonctionnant différemment comme une contraception oestro-progestative associée à un préservatif – sans interruption, pendant toute la durée du traitement et au moins jusqu'à un mois après l'arrêt. Elles doivent également faire un test de grossesse par prise de sang régulièrement selon la

Haute Autorité de Santé (HAS) – tous les mois, selon l'ANSM. En cas de doute sur une grossesse ou à la suite d'un désir de maternité, elles ne doivent pas arrêter leur traitement mais informer leur psychiatre afin de le réévaluer.

Une fois le traitement instauré, les ordonnances peuvent être renouvelées par tout médecin. Cependant, il faut veiller à une réévaluation au minimum annuelle de la prescription par un psychiatre, ainsi qu'à la signature annuelle du formulaire d'accord de soin par la patiente et le spécialiste.

Concernant la délivrance, les patientes doivent présenter systématiquement au pharmacien leur formulaire d'accord de soin et l'ordonnance du psychiatre. A l'issue de cela, le pharmacien remet une carte patiente à détacher ou à récupérer dans la boîte.

### 1.5 Justification de l'étude

Selon une enquête EIPHARE commanditée par l'ANSM, 32 736 patientes étaient sous valproate de sodium en 2019, dont 16 214 pour une indication en psychiatrie. Parmi elles, 1 537 étaient des initiations. De plus, concernant le risque foetal, 86 grossesses sont retrouvées et 32 enfants nés ayant été exposés (56). Ainsi, il existerait encore des femmes en âge de procréer qui reçoivent un traitement par valproate, malgré les risques pour le développement potentiel d'un enfant, et les restrictions à la prescription.

Depuis la notification de 2015, les données épidémiologiques se sont centrées sur la diminution de la prescription et ne permettent pas d'avoir un niveau de détail suffisant sur les

motifs de prescription. Nous avons souhaité les comprendre et pour ce faire, nous avons réalisé une étude mixte : une première partie qualitative permet d'identifier et dégager les motifs de prescription de ce traitement chez les femmes en âge de procréer ; une seconde partie quantitative permet de préciser les différentes caractéristiques cliniques en fonction des indications.

## 2 Méthode

Afin de produire ce document sur l'analyse de la prescription de valproate et de ses dérivés chez la femme en âge de procréer, nous avons réalisé une étude mixte qualitative inductive et quantitative, multicentrique et rétrospective sur analyse de données issues de dossiers médicaux.

### 2.1 Population

La population source est issue des patientes prises en charge en hospitalisation complète ou en ambulatoire, aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) ou au Centre Hospitalier d'Erstein (CHE), sur la période du 1<sup>er</sup> janvier 2021 au 31 décembre 2022 inclus.

Le département du Bas-Rhin, en Alsace, est divisé en 12 secteurs de psychiatrie générale adulte et 4 secteurs de pédopsychiatrie, répartis sur trois centres hospitaliers :

- L'Établissement Public de Santé Alsace Nord (EPSAN), situé à 17 km au nord de Strasbourg, avec une extension sur un nouveau site dans le quartier Ouest de la ville (Cronembourg)
- Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), répartis sur quatre sites: l'Hôpital Civil et le Nouvel Hôpital Civil en centre-ville, l'Hôpital à Hautepierre et l'Hôpital de l'Elsau
- Le Centre Hospitalier d'Erstein (CHE), situé à 24 km au Sud de Strasbourg et à 7 km de la limite Sud de l'Eurométropole de Strasbourg.



Figure 1 : Sectorisation dans le Bas-Rhin

Notre étude s’est focalisée sur les HUS et le CHE, qui couvrent une population s’étendant de la moitié sud de la métropole strasbourgeoise jusqu’à la frontière du Haut-Rhin. Ces centres de soins desservent une population cosmopolite, composée à la fois d’individus issus de la vie citadine et de zones rurales. En raison de sa situation géographique frontalière avec l’Allemagne et de l’accueil de nombreuses institutions internationales, dont le Parlement européen, Strasbourg constitue une plaque tournante attirant une grande diversité d’individus. A l’extérieur de la ville, les populations sont davantage concentrées dans des zones rurales où l’économie est principalement tournée vers l’agriculture et le commerce, notamment la culture du vin, du chou, et la production de sucre.

### 2.1.1 Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS)

Le pôle de Psychiatrie Santé Mentale et Addictologie des HUS couvre environ 50 000 habitants, répartis sur le secteur de psychiatrie adulte G09. Ce secteur englobe le centre-ville de Strasbourg, les quartiers de la Kruteneau, de l'Esplanade, de la Canardière, et La Meinau. Il prend également en charge les étudiants de l'université, les patients nécessitant des soins somatiques au Centre Hospitalier Universitaire (CHU), ainsi que les personnes sans domicile fixe dont les noms de famille vont de MOD- à POI.

En 2021 et 2022, les services hospitaliers adulte comprenaient un centre médico-psychologique (CMP), un hôpital de jour (HdJ), une unité de psychiatrie d'urgence, une activité de liaison en soins somatiques, et quatre unités d'hospitalisation : deux fermées et deux ouvertes, pour un total de 80 lits dont 6 lits d'hospitalisation mère-nourrisson et 6 lits d'hospitalisation Troubles des conduites alimentaires.

Le service de psychiatrie pour enfants et adolescents couvre également une population de 50 000 habitants, répartie sur le secteur I03, correspondant à l'Eurométropole de Strasbourg, à l'exception du quartier de La Robertsau. Ce service inclut 5 CMP, un centre d'accueil médico-psychologique dédié aux adolescents (CAMPA), une activité de liaison en pédiatrie et obstétrique, et une unité d'hospitalisation de 12 lits.

Par ailleurs, les HUS assurent une activité intersectorielle spécialisée d'expertise et de recours pour l'évaluation et la prise en charge de troubles tels que : le Trouble du spectre de l'autisme, le Trouble de déficit attentionnel/hyperactivité, les Troubles du sommeil, les

Troubles des conduites alimentaires, la Dysphorie de genre et transidentité, le Psychotraumatisme, et les pathologies rares à expression psychiatrique.

### 2.1.2 Le Centre Hospitalier d'Erstein (CHE)

Il assure la prise en charge de la population bas-rhinoise à travers deux pôles de psychiatrie générale – le Pôle de l'Eurométropole Strasbourg Sud (PEMSS) et le Pôle du Pays D'Alsace Centrale (PPAC) – ainsi qu'un Pôle de Psychiatrie Périnatale, Enfants et Adolescents (PPEA). Il dispose de 190 lits de psychiatrie répartis en 8 unités (4 fermées et 4 ouvertes) et 12 CMP.

Le PEMSS couvre environ 150 000 habitants, répartis sur le secteur de psychiatrie G10, qui englobe les quartiers de Strasbourg tels que le Neudorf, le Neuhof et le Port du Rhin, ainsi que les villes d'Ostwald, Illkirch-Graffenstaden, Lingolsheim, Lipsheim, Holtzheim, Fegersheim, Entzheim, Blaesheim, Plobsheim, Geispolsheim et Eschau.

Ce pôle dispose de 2 CMP, dont un situé dans l'agglomération strasbourgeoise, un hôpital de jour et 5 unités d'hospitalisation classiques : 1 fermée et 4 ouvertes, pour un total de 98 lits. De plus, il gère une unité d'hospitalisation fermée intersectorielle de 12 lits dédiés à la prise en charge des jeunes adultes.

Le PPAC couvre également environ 150 000 habitants et prend en charge les secteurs de psychiatrie G11 et G12, qui incluent les cantons d'Erstein, d'Obernai, de Barr, de Sélestat, de Benfeld, de Marckolsheim, de Villé et de Rosheim, ainsi que les communes de Bischoffsheim, Boersch, Ottrott et Saint-Nabord.

Il dispose de 3 CMP, un hôpital de jour et 3 unités d'hospitalisation : 1 fermée et 2 ouvertes, pour un total de 66 lits. De plus, il gère deux unités d'hospitalisation intersectorielles de 15 lits, chacune dédiée à la psychiatrie de la personne âgée.

Le PPEA couvre un secteur de 100 000 habitants correspondant au secteur de pédopsychiatrie I04, qui inclut les arrondissements de Molsheim, Sélestat, Erstein ainsi que les cantons de Geispolsheim et d'Illkirch.

Il dispose de 2 CMP, 2 centres d'accueil thérapeutique à temps partiel (CATTP), 3 centres de jour, 3 unités transversales (Périnatalité et soins précoces, Troubles envahissants du développement et Adolescents) et une unité d'hospitalisation fermée pour les 12 - 15ans de 8 lits.

### 2.1.3 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion de cette étude sont : sujet d'âge compris entre 16 et 50 ans inclus, sujet de sexe féminin, sujet sous prescription de valproate de sodium, valpromide, divalproate, acide valproïque dès prescription unique.

### 2.1.4 Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion sont : l'absence d'accès au dossier médical, une prescription de valproate de sodium, valpromide, divalproate, acide valproïque sans délivrance du traitement en intra-hospitalier, sujet avec pathologie épileptique.

### 2.1.5 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion sont : le refus du sujet ou de ses représentants légaux de participer à l'étude, sujet sans prise en charge psychiatrique.

## 2.2 Identification des dossiers

### 2.2.1 Dossiers intra-hospitaliers

L'identification des patientes a été faite grâce à un contact avec le département d'information médicale (DIM) du CHE et des HUS. Ils ont sélectionné depuis leur base de données les dossiers de femmes de 16 à 50 ans, ayant bénéficié de la prescription de valproate ou de leurs dérivés sur la période du 01/01/2021 au 31/12/2022, et les ont restitués sous forme de document Excel avec nom, prénom, date de naissance, identifiants du centre et date de prescription.

Il est à noter l'absence d'informatisation du service hospitalier de pédopsychiatrie des HUS se traduisant donc par l'absence de sélection de dossiers de patientes mineures sur ce site.

### 2.2.2 Dossiers extra-hospitaliers

Au CHE, les dossiers dont sont issues les données extra-hospitalières ont été recueillis par extraction informatique selon les mêmes modalités que celles précédemment citées.

Pour le site des HUS, les dossiers contenant les données extra-hospitalières ont été recueillis en s'appuyant sur le rappel des cas par les différents médecins exerçant sur le site. Ils ont été contactés une première fois en février 2024, lors d'une réunion hebdomadaire de service, au cours de laquelle une brève présentation du projet, de ses objectifs, des investigateurs impliqués et de la population cible a été faite devant l'ensemble des médecins de psychiatrie générale intra et extra-hospitaliers (Professeurs Universitaires, Praticiens Hospitaliers, Chefs de Clinique Assistants, Internes). A la suite de cette réunion, un document récapitulatif contenant les coordonnées des investigateurs et les critères d'inclusion des patientes leur a été remis.

Une semaine plus tard, nous avons effectué un rappel oral concernant le projet et le recrutement de patientes, en rencontrant individuellement les médecins de psychiatrie adulte (intra-hospitaliers, extra-hospitaliers, d'urgence et de liaison).

Puis, à 3 semaines, nous avons envoyé un mail de relance à l'ensemble des médecins des HUS (médecins de psychiatrie adulte et médecins pédopsychiatres) exposant le travail en cours, les données argumentant la recherche et les caractéristiques des patientes recherchées.

Enfin, un dernier rappel oral a été effectué 4 semaines plus tard auprès des différents médecins de psychiatrie adulte.

### 2.3 Extraction des données

L'extraction manuelle des données a été réalisée en plusieurs lectures, permettant de recueillir les informations des dossiers.

A l'issue de la première lecture, nous avons recensé des critères objectifs. Parmi eux, le diagnostic principal correspond à la pathologie transversale notée dans les dossiers informatisés et les certificats médicaux de dossiers de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH), et les comorbidités psychiatriques aux pathologies associées au diagnostic principal.

Le mode de vie a été évalué à travers plusieurs éléments : le statut marital (célibataire, en couple, mariée), la présence ou l'absence d'enfants, l'emploi, l'existence d'une mesure de protection, d'un dossier MDPH.

Les classes thérapeutiques recensées ont inclus le lithium, les antipsychotiques typiques ou atypiques, les anticonvulsivants, les antidépresseurs et les traitements par neurostimulation.

Le recueil des données sur les prescriptions a englobé la date d'introduction, les posologies utilisées, la surveillance plasmatique, ainsi que le motif d'arrêt, si nécessaire.

Une seconde lecture des observations des médecins, soignants, éducateurs et assistants sociaux a permis d'analyser le recueil clinique effectué lors des hospitalisations et des prises en charges ambulatoires intercurrentes au cours de la période étudiée.

Première lecture	Deuxième lecture
Motif d'hospitalisation	Éléments thymiques
Mode d'admission : soins libres, soins sous contrainte	Éléments psychotiques
Comptabilisation du nombre de jours d'hospitalisation	Éléments anxieux
Nombre d'hospitalisations total jusqu'à 2022 inclus	Épisodes hétéro-agressifs nécessitant ou non une mise en Cellule de Soins Intensifs (CSI)
Nombre d'hospitalisation sur la période de 2021-2022	Épisodes auto-agressifs (scarifications, dermatillomanie, coups auto-infligés, brûlures)
Diagnostic principal	Tentatives de suicide
Comorbidités psychiatriques	Impulsivité
Comorbidités addictologiques	Dysrégulation émotionnelle
Antécédents familiaux de troubles psychiatriques	Fonctionnement dans les relations interpersonnelles
Mode de vie	Notion d'estime et d'image de soi
Recueil et comptabilisation des thérapeutiques essayées avant le valproate et dérivés	Notion de vécu à la contrainte
Recueil et comptabilisation des thérapeutiques essayées en parallèle du valproate et dérivés	
Recueil de la prescription de valproate et dérivés	
Recueil de la signature du consentement initial puis annuel	
Recueil du contrôle sanguin d'une éventuelle grossesse	
Recueil du moyen de contraception	

Tableau 1 : Données collectées

## 2.4 Analyse de données

### 2.4.1 Analyse qualitative

Une fois les dossiers inclus, une première étape d'analyse qualitative inductive a permis de comprendre et d'identifier les motifs de prescription et d'extraire plusieurs thèmes.

Pour cela, nous avons repéré la période d'introduction du traitement et recherché les caractéristiques de l'épisode en cours. Nous avons également examiné les observations médicales et paramédicales pour identifier des éléments thymiques, anxieux, psychotiques, ou de personnalité afin de comprendre précisément le tableau de décompensation justifiant l'utilisation du traitement.

Parallèlement, nous avons recensé les traitements en cours et antérieurs, et réalisé un chimiogramme pour identifier finement les ajustements thérapeutiques effectués, les effets indésirables ayant pu motiver un changement de traitement, ainsi que les cas de résistance et de pseudo-résistance.

Enfin, nous avons relevé les caractéristiques socio-démographiques, diagnostiques et cliniques mentionnées plus haut, afin d'avoir une vision globale de chaque cas, et comprendre précisément l'indication de prescription.

Les données ont été analysées par un seul intervenant en plusieurs lectures.

### 2.4.2 Analyse quantitative

La deuxième étape a consisté en une analyse quantitative de l'effectif total, puis des sous-groupes réalisés selon les indications retrouvées à partir des résultats de l'analyse qualitative. Nous avons ensuite catégorisé ces indications en fonction de leur conformité ou non aux recommandations. Pour cela, nous nous sommes appuyés sur les préconisations de l'ANSM, qui stipulent que le valproate et ses dérivés ne doivent être utilisés que dans le traitement des épisodes maniaques, en cas d'intolérance ou d'inefficacité des traitements régulateurs de l'humeur dont le lithium. Nous avons fait définir le nombre minimal de lignes de traitements à deux.

#### 2.4.2.1 Effectif total

Au sein de l'effectif total, nous avons analysé les caractéristiques socio-démographiques, notamment l'âge, pour lequel nous avons calculé la moyenne, la médiane, ainsi que les valeurs maximales et minimales. Nous avons également classé les patientes par tranche d'âge : 45-50 ans (très faible risque de grossesse) ; 35-44 ans (risque modéré) ; 25-34 ans (risque élevé) ; 18-24 ans (risque modéré) ; < 18 ans (risque faible). De plus, nous avons ensuite analysé le statut marital, la présence d'enfants et l'existence d'une mesure de protection juridique. Les fréquences ont été calculées et exprimées en pourcentage.

Par la suite, nous avons répertorié l'ensemble des pathologies psychiatriques des patientes. Nous avons ensuite calculé la fréquence de chaque pathologie pour l'ensemble de l'effectif, puis par tranche d'âge.

Nous avons également étudié les caractéristiques d'hospitalisation, représentant la sévérité des troubles. Pour cela, nous avons recensé le nombre d'hospitalisation sur la période de 2021 et 2022, le nombre d'hospitalisation total, ainsi que les motifs d'hospitalisation : épisode dépressif, épisode maniaque, épisode hypomane, épisode mixte, épisode psychotique, troubles du comportement, recrudescence anxieuse, sevrage en toxiques, évaluation en périnatalité, syndrome déficitaire et crise suicidaire. Cette dernière correspond à une tentative de suicide ou des idées suicidaires sans tableau clinique évocateur d'un épisode dépressif ou mixte sous-jacent.

Les caractéristiques cliniques des patientes ont été évaluées grâce à l'identification d'une hétéro-agressivité, d'une auto-agressivité, de tentatives de suicide et d'une dysrégulation émotionnelle.

L'hétéro-agressivité était considérée comme présente lorsqu'il existait des passages à l'acte ou la menace de passages à l'acte à l'encontre d'autrui, lorsque les patientes présentaient une sthénicité avec troubles du comportement, ou une agitation justifiant de la mise en Cellule de Soins Intensifs (CSI).

L'auto-agressivité était considérée en cas de passages à l'acte par automutilation sans tentative de suicide. Il pouvait s'agir de scarifications, de coups auto-infligés ou de brûlures. Les conduites addictives et les Troubles des conduites alimentaires n'ont pas été considérés comme des comportements auto-dommageables.

La dysrégulation émotionnelle était évoquée lorsque la patiente décrivait des variations émotionnelles au cours de la journée, un envahissement de ses émotions, ou lorsqu'elle était incapable de les moduler sans recourir à des comportements dommageables.

Les caractéristiques de prescription ont été examinées en recensant la signature du formulaire d'accord de soin initial, la recherche d'une contraception en place, l'année d'introduction, la notification de l'arrêt du valproate et son motif, ainsi que la signature du formulaire d'accord de soin annuel.

Les formulaires d'accord de soin étaient considérés comme signés s'ils étaient présents dans le dossier médical ou mentionnés dans les observations. Afin de calculer la proportion de signature, nous avons exclu de l'effectif total les patientes ayant un suivi en ambulatoire et celles dont le traitement par valproate avait été arrêté.

## 2.5 Conservation des données

Les données ont été conservées sur document papier pour les transports entre les différents sites et entreposées ensuite sous clef dans les bureaux professionnels personnels de l'intervenant les ayant analysées, ou sur des dossiers informatiques sur le réseau informatique professionnel.

Elles ont été anonymisées par tranche d'âge et numéros attribués aléatoirement sur les dossiers informatiques et avec les trois premières lettres des nom et prénom et tranche d'âge sur les documents papiers.

Cette étude est en accord avec la loi Jardé, a été validée par le Comité d'Ethique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) en décembre 2023 (RNI 2023 n°9135) et a été présentée en Commission Médicale d'Etablissement au Centre Hospitalier d'Erstein (CHE) en février 2024.

### 3 Résultats

Nous avons identifié 137 dossiers aux HUS – dont 3 via le sondage auprès des médecins – et 66 au CHE. Après retrait des dossiers extraits en double sur les différents sites, nous avons obtenu 168 dossiers. Sur les 168 dossiers, 97 ont été exclus – car sujets non pris en charge en psychiatrie –, n’en laissant que 71. Sur les 71 dossiers éligibles, 15 n’ont pas été inclus : 7 car le dossier médical était inaccessible, 4 car le traitement n’a jamais été délivré à la suite d’erreurs de prescription et 4 car les patientes avaient également une épilepsie maladie. Au total, nous avons pu analyser 56 dossiers médicaux.

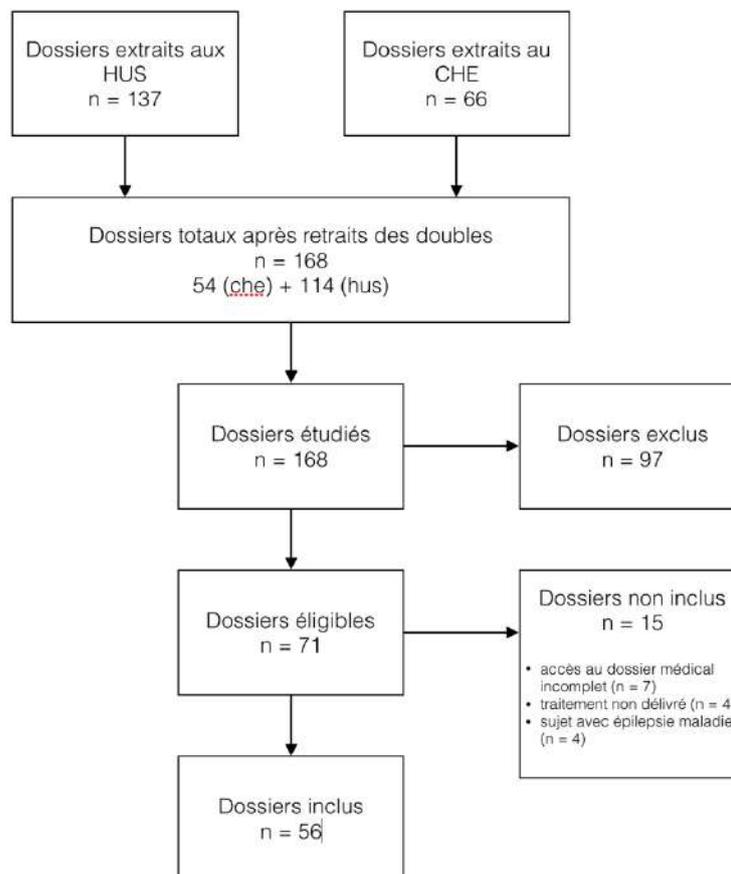


Figure 2 : Diagramme de flux des patientes incluses dans l'étude

### 3.1 Analyse qualitative

Après avoir inclus les 56 dossiers médicaux dans l'étude, nous avons procédé à une analyse qualitative inductive en plusieurs lectures afin d'identifier et comprendre les motifs de prescription du valproate et/ou de ses dérivés.

Cette analyse a permis de repérer plusieurs indications cliniques comme la stabilisation de l'humeur (par le haut ou le bas), l'anxiété et l'impulsivité. Pour chaque catégorie, des sous-catégories que nous développerons plus tard, ont pu être identifiées : la résistance aux traitements, la mauvaise tolérance des autres traitements, le terrain et la pseudo-résistance.

#### 3.1.1 Thymorégulation

Lorsque le valproate était prescrit à visée de stabilisation de l'humeur, dans le cadre d'un épisode maniaque, hypomane, dépressif ou de maintien, nous avons identifié 4 sous-catégories surajoutées : la résistance aux traitements, la mauvaise tolérance aux traitements, le terrain et la pseudo-résistance.

##### 3.1.1.1 Thymorégulation avec résistance aux traitements

La définition de résistance dans le Trouble bipolaire n'étant pas consensuelle, nous sommes appuyés sur les recommandations de l'ANSM pour la définir comme une indication au valproate après l'échec d'au moins deux lignes de traitement thymorégulateur bien conduites, dont une ligne incluant du lithium.

Dans cette étude, les cas de résistance observés survenaient après au moins deux lignes d'antipsychotiques atypiques (APA) associés au lithium, au moins deux lignes d'antipsychotiques atypiques associés au lithium ou à d'autres anticonvulsivants (AC), et enfin, au moins deux lignes d'antipsychotiques atypiques associés au lithium et à des antidépresseurs (ADP).

Nous pouvons illustrer cela avec le cas d'une patiente de 48 ans, suivie pour un Trouble schizoaffectif, nécessitant des hospitalisations récurrentes depuis 2020 en raison d'une instabilité de l'humeur associée à des symptômes psychotiques et des états d'agitation, dans un contexte de faible réponse à la trithérapie par lithium, quetiapine et halopéridol.

Le valproate a été introduit à visée thymorégulatrice devant la persistance de symptômes maniaques tels que l'accélération psychomotrice, la labilité de l'humeur, l'irritabilité.

### 3.1.1.2 Thymorégulation avec mauvaise tolérance des traitements

La mauvaise tolérance est établie après un retentissement sur la qualité de vie des patientes.

Parmi les possibles effets indésirables identifiés, ceux ayant entraîné un relai thérapeutique vers le valproate étaient : un syndrome polyuro-polydipsique, une insuffisance rénale, une sédation, une prise de poids, une akathisie, des dyskinésies aiguës, une hyperprolactinémie, un rebond anxieux, des vertiges, des nausées, des diarrhées.

Nous pouvons prendre l'exemple de cette patiente de 50 ans, suivie pour un Trouble schizoaffectif avec des épisodes depuis l'adolescence. Elle répondait partiellement à la monothérapie par antipsychotique et souffrait d'une insuffisance rénale modérée imputable au lithium. Ce tableau a justifié l'introduction de valproate, afin de potentialiser le traitement par antipsychotique atypique déjà en place.

### 3.1.1.3 Thymorégulation avec spécificités liées à la patiente

Nous avons constaté des prescriptions de valproate dues au refus de patientes de prendre du lithium, d'arrêter un traitement prescrit avant les recommandations de 2015 de l'ANSM, ou d'augmenter les doses des traitements déjà instaurés, ce qui a entraîné une multiplication des thérapeutiques.

De plus, nous avons retrouvé que les troubles de l'humeur sous-jacents étaient souvent associés à une composante anxieuse marquée, mal stabilisée sous thymorégulateurs, avec risque de virage maniaque en cas d'introduction d'antidépresseurs, ou à une importante impulsivité. Ces éléments justifiaient alors cette prescription dans les dossiers médicaux.

Par exemple, nous avons analysé le cas d'une patiente de 17 ans, présentant un Trouble bipolaire de type 2 diagnostiqué à l'âge de 12 ans, qui a refusé de manière itérative un relai thérapeutique du valproate, prescrit en première intention en 2013 lors d'un épisode mixte.

#### 3.1.1.4 Thymorégulation avec pseudo-résistance

La pseudo-résistance survient lorsque deux lignes de traitements thymorégulateurs, dont du lithium, n'ont pas été bien conduites : cela peut se produire en cas de relais thérapeutiques trop rapides, d'ajustements de doses inadéquats, d'absence d'introduction de lithium avant le valproate, ou encore lorsqu'un seul ou aucun traitement stabilisateur de l'humeur n'a été introduit au préalable.

Dans notre étude, nous avons repéré des cas de pseudo-résistance lorsque des antipsychotiques atypiques, des anticonvulsivants, ou une association des deux avaient été introduits sans instauration préalable de lithium. Cela pourrait s'expliquer par les habitudes de certains psychiatres, qui préféreraient éviter le lithium en raison des risques rénaux et fœtaux, ou qui choisissent de ne pas modifier un traitement efficace prescrit avant 2015.

Nous pouvons illustrer nos propos avec le dossier d'une patiente de 39ans, ayant été hospitalisée pour un épisode maniaque sous rispéridone. Elle a décompensé de son Trouble bipolaire, malgré son traitement par antipsychotique bien conduit, prescrit en première intention. En dépit de cet échappement au traitement en place, aucune autre alternative médicamenteuse n'a été proposée par le médecin. A noter toutefois, qu'un relai a par la suite été réalisé vers de la carbamazépine au cours d'une hospitalisation ultérieure.

Thèmes	Catégories	Sous-catégories
Thymorégulation	Résistance aux traitements	Résistance APA + Lithium
		Résistance APA + Lithium + ADP
		Résistance APA + Lithium + AC
	Mauvaise tolérance	Akathisie
		Sédation
		Dyskinésie
		Hyperprolactinémie
		Rebond anxieux
		Vertiges
		Nausée
		Syndrome polyuro-polydipsique
		Prise de poids
	Diarrhées	
	Terrain	Refus de relai thérapeutique
		Refus du Lithium
		Refus d'augmentation de doses
		Etat de mal épileptique sur IMV
		Anxiété
		Impulsivité
	Pseudo-résistance	Introduction avant 2015 non réadaptée
Résistance APA		
Résistance AC		
Résistance APA + AC		
Relai trop rapide		

Tableau 2 : Analyse qualitative : Thymorégulation

### 3.1.2 Anxiété

Plusieurs patientes ont bénéficié d'une prescription de valproate devant des Troubles anxieux, associé ou non à un Trouble de l'humeur. Cela a été observé dans des contextes de résistance aux traitements, de mauvaise tolérance aux traitements, de spécificités cliniques des patientes ou de pseudo-résistance.

#### 3.1.2.1 Anxiété avec résistance aux traitements

La définition de résistance est celle d'un échec thérapeutique après deux lignes de traitement antidépresseur bien conduit. La notion de psychothérapie adaptée et spécifique n'étant pas systématiquement renseignée dans les dossiers médicaux, elle n'a pas été retenue.

Nous avons retrouvé des patientes sous valproate après l'échec de plusieurs lignes d'antidépresseurs et d'antipsychotiques atypiques associés, d'antidépresseurs, antipsychotiques atypiques et anticonvulsivants combinés, ou encore de plusieurs lignes d'antidépresseurs et d'anticonvulsivants.

Nous pouvons prendre l'exemple d'une patiente de 31 ans, suivie pour un Trouble schizoaffectif, présentant une symptomatologie anxieuse au premier plan, malgré une trithérapie par aripiprazole, lithium et lamotrigine et échec de 4 autres lignes d'antipsychotiques atypiques et 3 lignes d'antidépresseurs. Le valproate a été prescrit en relai de l'aripiprazole, afin de potentialiser le lithium et la lamotrigine.

### 3.1.2.2 Anxiété avec mauvaise tolérance des traitements

Les effets indésirables des lignes médicamenteuses précédentes ayant nécessité un relais thérapeutique vers le valproate était un effet paradoxal avec rebond anxieux, des nausées, des vertiges, des céphalées et un allongement du QTc.

Nous pouvons illustrer nos propos avec le cas d'une patiente de 25 ans, suivie pour un Trouble bipolaire de type 2. Elle a été hospitalisée pour une symptomatologie anxieuse sur fond de thymie triste, résistante à 2 lignes d'antidépresseurs et 3 lignes d'antipsychotiques atypiques. Par ailleurs, elle souffrait d'effets paradoxaux avec rebond anxieux sous eskétamine, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et agonistes dopaminergiques. De plus, la clozapine lui provoquait des nausées, vertiges, et céphalées.

Le valproate a ainsi été introduit à visée anxiolytique.

### 3.1.2.3 Anxiété avec spécificités liées à la patiente

Les principales caractéristiques cliniques motivant l'introduction du traitement par valproate à visée anxiolytique étaient une grande impulsivité avec risque de passage à l'acte sur raptus anxieux, un Trouble anxieux avec mésusage de benzodiazépines et après échec d'un traitement par antidépresseur et par antipsychotiques, un Trouble anxieux avec mésusage d'alcool à visée anxiolytique, ainsi qu'un Trouble anxieux avec crainte d'un virage maniaque sous antidépresseur chez une patiente avec une labilité de l'humeur sans antécédent de manie ou d'hypomanie.

Par exemple, nous avons analysé le dossier d'une patiente de 39 ans, ayant un Trouble bipolaire de type 2, un Trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH), un Trouble obsessionnel compulsif (TOC) et un Trouble de l'usage de l'alcool, des benzodiazépines, du cannabis et des antalgiques. Elle présentait au premier plan un tableau anxieux chronique malgré 4 antidépresseurs et un antipsychotique atypique.

Le valproate a été prescrit pour traiter un Trouble anxieux résistant sur terrain de Trouble bipolaire, et afin de prévenir les consommations d'alcool et de benzodiazépines à visée anxiolytiques.

#### 3.1.2.4 Anxiété avec pseudo-résistance

Les motifs de pseudo-résistance retrouvés étaient des traitements trop rapidement relayés en termes de durée ou de doses, ou lorsque les habitudes de prescription des praticiens ne suivaient pas les recommandations de l'ANSM. En effet, des prescriptions de valproate ont pu être faites après une seule ligne d'antipsychotique atypique ou une seule ligne d'antidépresseur.

Le dossier d'une patiente de 50 ans, ayant été hospitalisée pour un épisode dépressif compliquant un Trouble stress post-traumatique peut illustrer ce motif de prescription. Le valproate a été prescrit en adjonction à une première ligne d'antidépresseur par Duloxétine, afin de la potentialiser.

Thèmes	Catégories	Sous-catégories
Anxiété	Résistance aux traitements	Résistance ADP + APA
		Résistance ADP + APA + AC
		Résistance ADP + AC
	Mauvaise tolérance	Effet paradoxal
		Céphalées
		Nausées
		Vertiges
		QTc long
	Terrain	Impulsivité
		Mésusage médicamenteux
		Trouble de l'humeur
	Pseudo-résistance	Relai trop rapide
		Résistance ADP

Tableau 3 : Analyse qualitative : Anxiété

### 3.1.3 Impulsivité

Certaines patientes ont bénéficié d'un traitement par valproate devant une grande impulsivité avec de fréquents passages à l'acte hétéro ou auto-agressifs, dans un contexte de résistance aux traitements, de terrain clinique spécifique ou d'une pseudo-résistance.

#### 3.1.3.1 Impulsivité avec résistances aux traitements

Dans ce document, la résistance considérée est définie comme l'échec de deux lignes de traitement bien conduites.

Elle a été observée après l'échec de plusieurs lignes d'antipsychotiques atypiques, de plusieurs lignes associant antipsychotiques atypiques et lithium, ainsi que plusieurs lignes combinant antipsychotiques atypiques, lithium, anticonvulsivants et antidépresseurs.

Nous pouvons prendre l'exemple d'une patiente de 45ans, avec antécédent de Schizophrénie, étant hospitalisée en ASPDRE depuis plusieurs années pour des Troubles du comportement avec hétéro-agressivité dans un contexte délirant résistant à une plurithérapie par halopéridol, lithium, olanzapine et lamotrigine. Le valproate a alors été prescrit à visée anti-impulsive et potentialisatrice des traitements déjà en place.

### 3.1.3.2 Impulsivité avec spécificités liées à la patiente

Les patientes sous valproate pour leur impulsivité étaient plutôt des patientes avec handicap mental isolé ou surajouté soit à un trouble anxieux, soit à un trouble de l'humeur. Il était également possible de retrouver des patientes avec un trouble de personnalité. Toutes les patientes de cette sous-catégorie avaient tendance à faire des passages à l'acte fréquents ou être dans la menace de passages à l'acte.

Afin d'illustrer nos propos, nous pouvons citer le cas d'une patiente de 24 ans, ayant été hospitalisée au long cours depuis l'adolescence, dans un contexte de schizophrénie et déficience intellectuelle avec passages à l'acte auto et hétéro-agressifs rendant impossible le placement en foyer spécialisé malgré des tentatives itératives. Le traitement par valproate a été introduit en 2016 à visée anti-impulsive et n'a jamais été arrêté par la suite.

### 3.1.3.3 Impulsivité avec pseudo-résistance

Le principal motif de pseudo-résistance retrouvé était celui de traitements trop rapidement relayés, notamment après une seule ligne d'antipsychotique atypique ou d'antidépresseur, voire en première intention.

Certaines patientes ont également été mise sous valproate à la suite d'une prescription antérieure à 2015, non réadaptée.

Le dossier d'une patiente de 34 ans, avec handicap intellectuel, peut en être un exemple. Cette patiente, sans pathologie psychiatrique, a bénéficié d'une prescription de valproate en première intention à visée anti-impulsive.

Thèmes	Catégories	Sous-catégories
Impulsivité	Résistance aux traitements	Résistance aux APA + Lithium
		Résistance aux APA + Lithium + ADP + AC
		Résistance aux APA
	Terrain	Trouble anxieux
		Trouble schizoaffectif
		Handicap intellectuel
	Pseudo-résistance	Introduction avant 2015 non réadaptée
		Relai trop rapide

Tableau 4 : Analyse qualitative : Impulsivité

En conclusion, nous avons retrouvé 3 indications principales à la prescription de valproate chez la femme en âge de procréer : la thymorégulation, l'anxiété et l'impulsivité. Au sein de ces trois motifs de prescription, il existait 4 sous-catégories justifiant de l'introduction de ce traitement : la mauvaise tolérance clinique, la résistance de la pathologie, certaines caractéristiques cliniques et enfin la pseudo-résistance.

### 3.2 Analyse quantitative

Maintenant que nous avons dégagé des données les différents motifs de prescription, nous allons analyser les caractéristiques socio-démographiques, diagnostiques, cliniques des patientes et de leur prescription dans leur ensemble puis en fonction du suivi des recommandations et des différentes indications.

En effet, les préconisations en vigueur invitent à introduire le valproate lors d'un épisode maniaque avec résistance et/ou mauvaise tolérance des autres thérapeutiques. Dans cette étude, la résistance est définie comme l'échec de deux thérapeutiques prescrites à dose efficace et à période minimale efficace, dont le lithium.

De fait, toutes les autres indications sont hors recommandations.

#### 3.2.1 Effectif total

##### 3.2.1.1 Caractéristiques socio-démographiques

L'échantillon de patientes était constitué de 56 individus, entre 16 et 50 ans, avec une moyenne d'âge de 39,2 ans et une médiane de 44,5 ans. Parmi elles, 50 % avaient entre 45 et 50 ans, 19,6 % entre 35 et 44 ans, 12,5 % entre 25 et 34 ans, 14,3 % entre 18 et 24 ans et 3,6 % étaient mineures.

Les patientes étaient 50% à être mères et 60,7% à être célibataires. Par ailleurs, 73,2% d'entre elles n'avaient pas de mesure de protection.

	Modalité	Quantité	Total	Proportion
Tranche d'âge	45-50	28	56	50.0 %
	35-44	11	56	19.6 %
	25-34	7	56	12.5 %
	18-24	8	56	14.3 %
	< 18	2	56	3.6 %
Enfant	Non	28	56	50.0 %
	Oui	28	56	50.0 %
Couple	Non	34	56	60.7 %
	Oui	22	56	39.3 %
Mesure de protection	Non	41	56	73.2 %
	Oui	15	56	26.8 %

Tableau 5 : Caractéristiques socio-démographiques de l'effectif total

### 3.2.1.2 Diagnostics

En évaluant les diagnostics principaux des patientes justifiant le recours aux soins, nous avons retrouvé : 37,5% de Trouble schizoaffectif, 26,8% de Trouble bipolaire de type 2, 16% de Trouble de personnalité du Cluster B, 9% de Trouble bipolaire de type 1, 3,6% de Schizophrénie, 3,6% de Handicap intellectuel et 3,6% de Trouble stress post-traumatique (TSPT).

Cependant, lorsque nous avons analysé l'ensemble des diagnostics psychiatriques – principaux et comorbidités – nous avons recensé : 55,3% de Trouble de personnalité (42,8% état limite, 7,1% dépendante, et 3,6% antisociale), 28,6% de Troubles du neurodéveloppement (14,3% de handicap intellectuel, 12,5% de TDAH, 1,8% de TSA), 10,7% de TSPT et de TOC et 1,8% de Trouble anxiété sociale, 12,5 % de TCA, 3,6% de Dysphorie de genre, 1,8% de TSPT complexe et 1,8% de Trouble dissociatif de l'identité (TDI).

<b>Modalité</b>	<b>Quantité</b>	<b>Proportion</b>
Trouble schizoaffectif	21	37.5 %
Trouble bipolaire type 1	5	9.0 %
Trouble bipolaire type 2	15	26.8 %
Schizophrénie	2	3.6 %
Trouble de personnalité état limite	24	42.8 %
Trouble de personnalité dépendante	4	7.1 %
Trouble de personnalité antisociale	2	3.6 %
Handicap intellectuel	8	14.3 %
Trouble déficit de l'attention/hyperactivité	7	12.5 %
Trouble du spectre de l'autisme	1	1.8 %
Trouble obsessionnel compulsif	6	10.7 %
Trouble stress post-traumatique	6	10.7 %
Anxiété sociale	1	1.8 %
Trouble des conduites alimentaires	7	12.5 %
Dysphorie de genre	2	3.6 %
Trouble dissociatif de l'identité	1	1.8 %
Trouble stress post-traumatique complexe	1	1.8 %

Tableau 6 : Diagnostics de l'effectif total

### 3.2.1.2.1 Diagnostics par tranche d'âge : 45-50 ans

En mettant en parallèle les troubles principaux en fonction de l'âge, nous avons identifié 28 patientes entre 45 et 50 ans. Parmi elles, 46,4 % patientes présentaient un Trouble schizoaffectif, 17,8 % un Trouble de personnalité, 10,7 % un Trouble bipolaire de type 1, 10,7 % un Trouble bipolaire de type 2, 3,5 % un TSPT, 3,5 % une Schizophrénie et 3,6 % un Handicap intellectuel. En regardant les comorbidités et terrains cliniques, nous avons obtenu 53,5 % de Trouble de personnalité (39,3 % d'état limite, 7,1 % de dépendante et 7,1 % d'antisociale), 17,9 % de Troubles du neurodéveloppement (14,3 % de handicap intellectuel et 3,6% de TDAH), 10,7% de TOC, de TSPT et de TCA.

### 3.2.1.2.2 Diagnostics par tranche d'âge : 35-44 ans

Parmi les 11 patientes entre 35 et 44 ans, 45,5% avaient un Trouble schizoaffectif, 36,4% un Trouble bipolaire type 2 et 18,2% un Trouble bipolaire de type 1. Concernant les terrains psychopathologiques, on retrouvait 36,4% de Troubles de personnalité (27,3% état limite, 9,1% dépendante), 27,3% de Troubles du neurodéveloppement (18,2% TDAH et 9,1% TSA), 27,3% de TOC, 18,2% de TSPT, 9,1% de Trouble anxiété sociale et 18,2% de TCA.

### 3.2.1.2.3 Diagnostics pas tranche d'âge : 25-34 ans

Parmi les diagnostics principaux des 7 patientes entre 25 et 34 ans, 42,9% souffraient d'un Trouble de personnalité, 28,6% un Trouble bipolaire de type 2, 28,6% un Handicap intellectuel et 14,3% un Trouble schizoaffectif. En termes de terrain clinique, nous avons

identifié 71,4% de Troubles de personnalité (57,1% d'état limite et 14,3% de dépendante), 57,1% de Troubles du neurodéveloppement (28,6% de TDAH et de handicap intellectuel), 14,3% de TOC et de TCA.

#### 3.2.1.2.4 Diagnostics par tranche d'âge : 18-24 ans

Concernant les 8 patientes entre 18 et 24 ans, 62,5% avaient un Trouble bipolaire de type 2, 12,5% un Trouble schizoaffectif ou une Schizophrénie ou un Trouble de personnalité du cluster B. Le terrain présenté par ces patientes montrait 75% de Trouble de personnalité état limite, 50 % de Troubles du neurodéveloppement (25% de TDAH et de handicap intellectuel), 25% de Dysphories de genre, 12,5% de TSPT, de TCA et de TDI.

#### 3.2.1.2.5 Diagnostics par tranche d'âge : < 18 ans

Parmi les deux patientes mineures, une était atteinte d'un Trouble schizoaffectif, comorbide d'un Trouble stress post-traumatique complexe et l'autre d'un Trouble bipolaire de type 2.

Troubles psychiatriques		Tranche d'âge					Total
		45-50	35-44	25-34	18-24	< 18	
Trouble schizoaffectif	Observé	13	5	1	1	1	21
	% par ligne	61.9 %	23.8 %	4.8 %	4.8 %	4.8 %	100.0 %
	% par colonne	46.4 %	45.5 %	14.3 %	12.5 %	50.0 %	37.5 %
Trouble bipolaire type 1	Observé	3	2	0	0	0	5
	% par ligne	60.0 %	40.0 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	10.7 %	18.1 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	8.9 %
Trouble bipolaire type 2	Observé	3	4	2	5	1	15
	% par ligne	20.0 %	26.7 %	13.3 %	33.3 %	6.7 %	100.0 %
	% par colonne	10.7 %	36.4 %	28.6 %	62.5 %	50.0 %	26.8 %
Schizophrénie	Observé	1	0	0	1	0	2
	% par ligne	50.0 %	0.0 %	0.0 %	50.0 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	3.6 %	0.0 %	0.0 %	12.5 %	0.0 %	3.6 %
Trouble de personnalité état limite	Observé	11	3	4	6	0	24
	% par ligne	45.8 %	12.5 %	16.7 %	25.0 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	39.3 %	27.3 %	57.1 %	75.0 %	0.0 %	42.9 %
Trouble de personnalité dépendante	Observé	2	1	1	0	0	4
	% par ligne	50.0 %	25.0 %	25.0 %	0.0 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	7.1 %	9.1 %	14.3 %	0.0 %	0.0 %	7.1 %
Trouble de personnalité antisociale	Observé	2	0	0	0	0	2
	% par ligne	100.0 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	7.1 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	3.6 %
Handicap intellectuel	Observé	4	0	2	2	0	8

Troubles psychiatriques		Tranche d'âge					Total
		45-50	35-44	25-34	18-24	< 18	
	% par ligne	50.0 %	0.0 %	25.0 %	25.0 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	14.3 %	0.0 %	28.6 %	25.0 %	0.0 %	14.3 %
Trouble déficit de l'attention/hyperactivité	Observé	1	2	2	2	0	7
	% par ligne	14.3 %	28.6 %	28.6 %	28.6 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	3.6 %	18.2 %	28.6 %	25.0 %	0.0 %	12.5 %
Trouble du spectre de l'autisme	Observé	0	1	0	0	0	1
	% par ligne	0.0 %	100.0 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	0.0 %	9.1 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	1.8 %
Trouble obsessionnel compulsif	Observé	2	3	1	0	0	6
	% par ligne	33.3 %	50.0 %	16.7 %	0.0 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	10.7 %	27.3 %	14.3 %	0.0 %	0.0 %	10.7 %
Trouble stress post-traumatique	Observé	3	2	0	1	0	6
	% par ligne	50.0 %	33.3 %	0.0 %	16.7 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	10.7 %	18.2 %	0.0 %	12.5 %	0.0 %	10.7 %
Trouble de stress post-traumatique complexe	Observé	0	0	0	0	1	1
	% par ligne	0.0 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	100.0 %	100.0 %
	% par colonne	0.0 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	50.0 %	1.8 %
Anxiété sociale	Observé	0	1	0	0	0	1
	% par ligne	0.0 %	100.0 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	0.0 %	9.1 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	1.8 %
Trouble des conduites alimentaires	Observé	3	2	1	1	0	7
	% par ligne	42.9 %	28.6 %	14.3 %	14.3 %	0.0 %	100.0 %

Troubles psychiatriques		Tranche d'âge					Total
		45-50	35-44	25-34	18-24	< 18	
Dysphorie de genre	% par colonne	10.7 %	18.2 %	14.3 %	12.5 %	0.0 %	12.5 %
	Observé	0	0	0	2	0	2
	% par ligne	0.0 %	0.0 %	0.0 %	100.0 %	0.0 %	100.0 %
Trouble dissociatif de l'identité	% par colonne	0.0 %	0.0 %	0.0 %	25.0 %	0.0 %	3.6 %
	Observé	0	0	0	1	0	1
	% par ligne	0.0 %	0.0 %	0.0 %	100.0 %	0.0 %	100.0 %
Total	% par colonne	0.0 %	0.0 %	0.0 %	12.5 %	0.0 %	1.8 %
	Observé	28	11	7	8	2	56
	% par ligne	50.0 %	19.6 %	12.5 %	14.3 %	3.6 %	100.0 %
	% par colonne	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %

Tableau 7 : Diagnostics de l'effectif total en fonction de l'âge

### 3.2.1.3 Hospitalisations

Concernant les hospitalisations lors de la période de 2021-2022, les patientes étaient 35,7 % à ne pas avoir été hospitalisées, 37,5 % à avoir été hospitalisées à 1 reprise, 23,3 % à avoir été hospitalisées entre 2 et 5 fois, et 3,6 % plus de 10 fois.

En regardant le nombre total d'hospitalisations, nous avons observé que 1,8 % n'ont jamais été hospitalisées, 48,2 % ont été hospitalisées 1 à 4 fois, 26,8 % entre 9 et 5 fois et 23,2 % plus de 10 fois.

Les motifs d'hospitalisation se répartissaient en 27,3 % de crise suicidaire, 18,2 % d'épisodes psychotiques, 12,1 % d'épisodes maniaques et d'épisodes dépressifs, 9,1 % de troubles du comportement, 6,1 % d'épisodes mixtes, 3 % d'hypomanie, de recrudescence anxieuse, de syndrome déficitaire de schizophrénie, de sevrage en toxiques et d'évaluation en périnatalité.

**Table 7.A : Nombre d'hospitalisations en 2021-2022 de l'effectif total**

Modalité	Quantité	Proportion
0	20	35.7 %
1	21	37.5 %
2	6	10.7 %
3	3	5.4 %
4	2	3.6 %
5	2	3.6 %
> 10	2	3.6 %

**Table 7.B : Nombre d'hospitalisations total de l'effectif total**

Modalité	Quantité	Proportion
0	1	1.8 %
1-4	27	48.2 %
5-9	15	26.8 %
> 10	13	23.2 %

**Table 7.C : Motifs d'hospitalisation en 2021-2022 de l'effectif total**

Modalité	Quantité	Proportion
Episode maniaque	4	12.1 %
Hypomanie	1	3.0 %
Episode mixte	2	6.1 %
Episode dépressif	4	12.1 %
Crise suicidaire	9	27.3 %
Trouble du comportement	3	9.1 %
Recrudescence anxieuse	1	3.0 %
Evaluation en périnatalité	1	3.0 %
Sevrage en toxiques	1	3.0 %
Episode psychotique	6	18.2 %
Syndrome déficitaire	1	3.0 %

Tableau 8.A-C : Caractéristiques des hospitalisations de l'effectif total

### 3.2.1.4 Caractéristiques cliniques

Concernant les caractéristiques cliniques, 35,7% des patientes présentaient des antécédents de passages à l'acte hétéro-agressifs, 66,1% de passages à l'acte auto-agressifs, 57,1% de tentatives de suicide. De plus, 64,3% des patientes ont connu des traumatismes dans l'enfance et 80,4% avaient une dysrégulation émotionnelle.

	<b>Modalité</b>	<b>Quantité</b>	<b>Total</b>	<b>Proportion</b>
Trauma infantile	Oui	36	56	64.3 %
Hétéro-agressivité	Oui	20	56	35.7 %
Auto-agressivité	Oui	37	56	66.1 %
Tentative de suicide	Oui	32	56	57.1 %
Dysrégulation émotionnelle	Oui	45	56	80.4 %

Tableau 9 : Caractéristiques cliniques de l'effectif total

### 3.2.1.5 Caractéristiques de prescription

Parmi les patientes, l'une d'entre elles a bénéficié de la prescription de valproate à deux reprises. La moitié d'entre elles a reçu du valproate pour son action stabilisatrice de l'humeur, 23,2 % pour son action anti-impulsive et 26,8 % pour son action anxiolytique.

De plus, 55,1% ont signé un consentement initial enregistré dans leurs dossiers médicaux, 14 % ont eu une introduction en ambulatoire par un praticien libéral ne permettant pas de retrouver le document et 44,9% des cas n'ont pas eu de consentement initial.

Par ailleurs, 47,4 % des patientes étaient sous contraception ou en ont eu une de mise en place au moment de l'introduction.

A noter que 22,4 % des patientes ont bénéficié d'une introduction de valproate avant 2015, 28,6% entre 2015 et 2020 et 55,1 % en 2021 ou 2022.

Par la suite, aucune patiente n'a eu de renouvellement annuel systématique. En effet, 8,8 % ont eu un traitement renouvelé en ambulatoire par un praticien libéral, 59,2 % ont eu un traitement inférieur à 1 an et 100 % des patientes restantes n'ont pas signé de renouvellement annuel du consentement.

Enfin, 59,6 % des patientes n'ont pas arrêté le traitement lors de la période étudiée, 15,8 % l'ont arrêté pour un relai thérapeutique, 10,5 % l'ont arrêté spontanément (sans que le motif d'arrêt ne soit détaillé dans le dossier) et 8,9% l'ont mal tolérée.

	Modalité	Quantité	Total	Proportion	
Indication	Thymorégulation	28	56	50.0 %	
	Impulsivité	13	56	23.2 %	
	Anxiété	15	56	26.8 %	
Consentement initial	Oui	27	49	55.1 %	
	Non	22	49	44.9 %	
	Prescrit à l'extérieur	8	57	14.0 %	
Contraception	Non	30	57	53,6 %	
	Oui	27	57	47.4 %	
Année d'initiation	2003	1	49	2.0 %	
	2004	1	49	2.0 %	
	2007	1	49	2.0 %	
	2008	1	49	2.0 %	
	2012	3	49	6.1 %	
	2013	2	49	4.1 %	
	2014	2	49	4.1 %	
	2016	2	49	4.1 %	
	2017	3	49	6.1 %	
	2019	2	49	4.1 %	
	2020	7	49	14.3 %	
	2021	19	49	38.8 %	
	2022	8	49	17.0 %	
		Prescrit à l'extérieur	5	57	8.8 %
	Consentement annuel	Non	32	32	100 %
Prescrit < 1 an		29	49	59.2 %	
Prescrit à l'extérieur		5	57	8.8 %	
Arrêt	Non	34	57	59.6 %	
	Oui (mauvaise tolérance)	5	57	8.8 %	
	Oui (dépakinémie instable)	1	57	1.8 %	
	Oui (inefficacité)	2	57	3.5 %	
	Oui (relai carbamazépine)	3	57	5.3 %	
	Oui (relai lamotrigine)	2	57	3.5 %	
	Oui (relai rTMS)	1	57	1.8 %	
	Oui (par la patiente)	6	57	10.5 %	
	Oui (relai lamotrigine + quetiapine)	1	57	1.8 %	
	Oui (relai risperidone)	1	57	1.8 %	
	Oui (relai par lithium)	1	57	1.8 %	

Tableau 10 : Caractéristiques de prescription de l'effectif total

### 3.2.2 Indications suivants les recommandations

Selon l'ANSM, le valproate est recommandé comme traitement de l'élévation de l'humeur après l'échec de plusieurs lignes thérapeutiques dont le lithium. Ainsi, sont considérées comme hors recommandations les prescriptions pour le traitement de l'épisode dépressif, le traitement de l'anxiété, le traitement de l'impulsivité, le traitement de l'épisode psychotique sans exaltation, le traitement de l'épisode maniaque avec moins de deux lignes thérapeutiques préalables, le traitement de l'épisode maniaque sans introduction antérieure de lithium.

Nous avons retrouvé 5 patientes ayant eu une prescription de valproate pour traiter des troubles chroniques avec majorité d'épisodes d'exaltation et résistance des traitements, mauvaise tolérance ou les deux.

#### 3.2.2.1 Caractéristiques socio-démographiques

La moyenne d'âge était de 44,4 ans, la médiane de 47 ans, l'âge minimum de 37 ans et l'âge maximal de 50ans.

Concernant le mode de vie, 60 % des patientes avaient des enfants, 40 % étaient en couple, 40% étaient sous une mesure de protection juridique.

	Modalité	Quantité	Total	Proportion
Tranche d'âge	45-50	3	5	60.0 %
	35-44	2	5	40.0 %
Enfant	Non	2	5	40.0 %
	Oui	3	5	60.0 %
Couple	Non	3	5	60.0 %
	Oui	2	5	40.0 %
Mesure de protection	Non	3	5	60.0 %
	Oui	2	5	40.0 %

Tableau 11 : Caractéristiques socio-démographiques des patientes dont l'indication suit les recommandations

### 3.2.2.2 Diagnostics

Les diagnostics principaux étaient le Trouble schizoaffectif avec 4 patientes en souffrant, et le Trouble bipolaire de type 1 avec une seule.

Lorsque nous avons analysé les comorbidités, nous avons retrouvé une patiente atteinte d'un Troubles de personnalité antisociale, une d'un Handicap intellectuel et une d'un TCA.

	Modalité	Quantité	Proportion
	Trouble schizoaffectif	4	30.8 %
	Trouble bipolaire type 1	1	7.7 %
	Trouble de personnalité antisociale	1	7.7 %
	Handicap intellectuel	1	7.7 %
	Trouble des conduites alimentaires	1	7.7 %

Tableau 12 : Diagnostics des patientes dont l'indication suit les recommandations

### 3.2.2.3 Hospitalisations

Sur la période de 2021-2022, une patiente a été hospitalisée plus de 10 fois, deux une seule fois et deux n'ont pas été hospitalisées.

Les patientes sont deux à avoir été hospitalisées plus de 10 fois sur l'entièreté de leur vie, une entre cinq et neuf fois, une entre une et quatre fois et une ne l'a jamais été.

Les motifs d'hospitalisations étaient l'épisode maniaque pour une des trois patientes hospitalisées en 2021-2022 et l'épisode psychotique avec éléments non corrélés à l'humeur mais avec élation de l'humeur associée pour deux patientes.

	Modalité	Quantité	Total	Proportion
Nombre d'hospitalisation sur la période	0	2	5	40.0 %
	1	2	5	40.0 %
	> 10	1	5	20.0 %
Nombre d'hospitalisation total	0	1	5	20.0 %
	1	1	5	20.0 %
	8	1	5	20.0 %
	> 10	2	5	40.0 %
Motif d'hospitalisation sur la période	Episode maniaque	1	3	33.3 %
	Episode psychotique	2	3	66.7 %

Tableau 13 : Caractéristiques des hospitalisations des patientes dont l'indication suit les recommandations

### 3.2.2.4 Caractéristiques cliniques

Parmi les patientes, 3 ont vécu des traumatismes dans l'enfance, 3 ont effectué des passages à l'acte hétéro-agressifs, 3 des passages à l'acte auto-agressifs, 3 des tentatives de suicide et 3 présentaient une dysrégulation émotionnelle.

	<b>Modalité</b>	<b>Quantité</b>	<b>Total</b>	<b>Proportion</b>
Trauma infantile	Oui	3	5	60.0 %
Hétéro-agressivité	Oui	3	5	60.0 %
Auto-agressivité	Oui	3	5	60.0 %
Tentative de suicide	Oui	3	5	60.0 %
Dysrégulation émotionnelle	Oui	3	5	60.0 %

Tableau 14 : Caractéristiques cliniques des patientes dont l'indication suit les recommandations

### 3.2.2.5 Caractéristiques de prescription

Parmi les patientes, 3 ont signé un consentement initial et 4 avaient une contraception en place au moment de l'introduction. De plus, 4 ont bénéficié du traitement à partir de 2021, et 1 en 2017. Par la suite, 4 ont gardé le traitement en place et une l'a arrêté pour une mauvaise tolérance (sédation). Enfin, 2 ont eu une prescription inférieure à 1 an, et les 3 patientes restantes n'ont pas signé de renouvellement annuel du consentement.

	Modalité	Quantité	Total	Proportion
Consentement initial	Oui	3	5	60.0 %
	Non	2	5	40.0 %
Contraception	Oui	4	5	80.0 %
	Non	1	5	20.0 %
Année d'introduction	2017	1	5	20.0 %
	2021	3	5	60.0 %
	2022	1	5	20.0 %
Arrêt	Oui (mauvaise tolérance)	1	5	20.0 %
	Non	4	5	80.0 %
Consentement annuel	Non	3	3	100 %
	Prescription < 1 an	2	5	40.0 %

Tableau 15 : Caractéristiques de prescription des patientes dont l'indication suit les recommandations

### 3.2.3 Indications hors recommandations

Nous avons identifié 51 patientes avec une prescriptions hors recommandations. Soit car il ne s'agissait pas d'une utilisation en tant que thymorégulateur, soit car il s'agissait d'une utilisation en tant que thymorégulateur par le bas ou de pseudo-résistance.

## 3.2.3.1 Effectif total hors recommandations

## 3.2.3.1.1 Caractéristiques socio-démographiques

Lors de l'analyse de la population hors recommandation, nous avons calculé une moyenne d'âge de 38,7 ans, une médiane de 44ans, un âge minimal de 16 ans et maximal de 50 ans. Par ailleurs, 49 % des patientes avaient au moins un enfant, 60,8 % étaient célibataires et 25,5 % bénéficiaient d'une mesure de protection.

	Modalité	Quantité	Total	Proportion
Tranche d'âge	45-50	25	51	49.0 %
	35-44	9	51	17.6 %
	25-34	7	51	13.7 %
	18-24	8	51	15.7 %
	< 18	2	51	3.9 %
Enfant	Oui	25	51	49.0 %
	Non	26	51	51.0 %
Couple	Oui	20	51	39.2 %
	Non	31	51	60.8 %
Mesure de protection	Oui	13	51	25.5 %
	Non	38	51	74.5 %

Tableau 16 : Caractéristiques socio-démographiques des patientes dont l'indication ne suit pas les recommandations

### 3.2.3.1.2 Diagnostics

En analysant les troubles principaux, nous avons repéré 33,3 % de patientes avec un Trouble schizoaffectif, 29,4 % avec un Trouble bipolaire de type 2, 7,8 % avec un Trouble bipolaire de type 1 et 3,9 % avec une Schizophrénie.

Par ailleurs, nous avons identifié 58,8 % de Troubles de personnalité (49 % d'état limite, 7,8 % de dépendante, 2% d'antisociale), 27,4 % de Troubles du neurodéveloppement (13,7 % de TDAH et de handicap intellectuel), 11,8 % de TOC, de TSPT et de TCA, 3,9 % de Dysphories de genre et 2 % de TDI.

Modalité	Quantité	Proportion
Trouble schizoaffectif	17	33.3 %
Trouble bipolaire type 1	4	7.8 %
Trouble bipolaire type 2	15	29.4 %
Schizophrénie	2	3.9 %
Trouble de personnalité état limite	25	49.0 %
Trouble de personnalité dépendante	4	7.8 %
Trouble de personnalité antisociale	1	2.0 %
Trouble déficit de l'attention/hyperactivité	7	13.7 %
Handicap intellectuel	7	13.7 %
Trouble obsessionnel compulsif	6	11.8 %
Trouble stress post-traumatique	6	11.8 %
Trouble des conduites alimentaires	6	11.8 %
Dysphorie de genre	2	3.9 %
Trouble dissociatif de l'identité	1	2.0 %

Tableau 17 : Diagnostics des patientes dont l'indication ne suit pas les recommandations

### 3.2.3.1.3 Diagnostics en fonction de l'âge

Les patientes avec une prescription hors recommandations étaient 49 % à avoir entre 45 et 50 ans. Parmi elles, 40 % avaient un Trouble schizoaffectif, 20 % un Trouble de personnalité du cluster B, 12 % un Trouble bipolaire de type 1, 12 % un Trouble bipolaire de type 2, 8 % un Trouble stress post-traumatique, 4 % une Schizophrénie et 4 % un handicap intellectuel.

En faisant le recensement des comorbidités afin d'avoir une idée des terrains cliniques, nous avons observé 56 % de Troubles de personnalité (44 % d'état limite, 8 % de dépendante, 4 % d'antisociale), 16 % de Troubles du neurodéveloppement (12 % de handicap intellectuel, 4 % de TDAH), 12 % de TSPT, 8 % de TOC et 8 % de TCA.

Sur les 49 patientes, 17,6 % avaient entre 35 et 44ans. Parmi elles, 44,4 % avaient un Trouble schizoaffectif et autant un Trouble bipolaire de type 2. Par ailleurs, 37,5% présentaient un Trouble de personnalité comorbide (33,3 % d'état limite, 11,1 % de dépendante), 22,2 % un TDAH, un TSPT, des TOC et des TCA.

Il y avait 13,7 % de patientes ayant entre 25 et 34 ans. Parmi les diagnostics principaux justifiant un recours aux soins, 42,9 % étaient un Trouble de personnalité du cluster B, 28,6 % un Trouble bipolaire de type 2, 14,3 % un Trouble schizoaffectif et 14,3 % un handicap intellectuel. En ce qui concerne les comorbidités, 71,4 % souffraient d'un Trouble de personnalité (57,1% d'état limite, 14,3% de dépendante), 57,1% d'un Trouble du neurodéveloppement (28,6% de handicap intellectuel, 28,6% de TDAH), 14,3% des TOC et de TCA.

Parmi les patientes, 15,7 % avaient entre 18 et 24 ans. Parmi elles, 62,5% étaient atteintes d'un Trouble bipolaire de type 2, 12,5% d'un Trouble de personnalité du cluster B, un Trouble schizoaffectif ou une Schizophrénie. En se focalisant sur les comorbidités, nous avons repéré 75% de Trouble de personnalité état limite, 50% de Trouble du neurodéveloppement (25% de TDAH, 25% de handicap intellectuel), 12,5% de TSPT, 12,5% de TCA, 25% de Dysphorie de genre, 12,5% de TDI.

Les dossiers de deux patientes mineures ont été recueillis. Comme développé précédemment, l'une souffrait d'un Trouble schizoaffectif avec un Trouble stress post-traumatique complexe et l'autre d'un Trouble bipolaire de type 2.

Troubles psychiatriques		Tranche d'âge					Total
		45-50	35-44	25-34	18-24	< 18	
Trouble schizoaffectif	Observé	10	4	1	1	1	17
	% par ligne	58.8 %	23.5 %	5.9 %	5.9 %	5.9 %	100.0 %
	% par colonne	40.0 %	44.4 %	14.3 %	12.5 %	50.0 %	33.3 %
Trouble bipolaire type 1	Observé	3	1	0	0	0	4
	% par ligne	75.0 %	25.0 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	12.0 %	11.1 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	7.8 %
Trouble bipolaire type 2	Observé	3	4	2	5	1	15
	% par ligne	20.0 %	26.7 %	13.3 %	33.3 %	6.7 %	100.0 %
	% par colonne	12.0 %	44.4 %	28.6 %	62.5 %	50.0 %	29.4 %
Schizophrénie	Observé	1	0	0	1	0	2
	% par ligne	50.0 %	0.0 %	0.0 %	50.0 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	4.0 %	0.0 %	0.0 %	12.5 %	0.0 %	3.9 %
Trouble de personnalité état limite	Observé	11	3	4	6	1	25
	% par ligne	44.0 %	12.0 %	16.0 %	24.0 %	4.0 %	100.0 %
	% par colonne	44.0 %	33.3 %	57.1 %	75.0 %	50.0 %	49.0 %
Trouble de personnalité dépendante	Observé	2	1	1	0	0	4
	% par ligne	50.0 %	25.0 %	25.0 %	0.0 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	8.0 %	11.1 %	14.3 %	0.0 %	0.0 %	7.8 %
Trouble de personnalité antisociale	Observé	1	0	0	0	0	1
	% par ligne	100.0 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	4.0 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	2.0 %

Troubles psychiatriques		Tranche d'âge					Total
		45-50	35-44	25-34	18-24	< 18	
Trouble déficit de l'attention/hyperactivité	Observé	1	2	2	2	0	7
	% par ligne	14.3 %	28.6 %	28.6 %	28.6 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	4.0 %	22.2 %	28.6 %	25.0 %	0.0 %	13.7 %
Trouble du spectre de l'autisme	Observé	0	1	0	0	0	1
	% par ligne	0.0 %	100.0 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	0.0 %	11.1 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	2.0 %
Handicap intellectuel	Observé	3	0	2	2	0	7
	% par ligne	42.9 %	0.0 %	28.6 %	28.6 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	12.0 %	0.0 %	28.6 %	25.0 %	0.0 %	13.7 %
Trouble obsessionnel compulsif	Observé	2	3	1	0	0	6
	% par ligne	33.3 %	50.0 %	16.7 %	0.0 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	8.0 %	33.3 %	14.3 %	0.0 %	0.0 %	11.8 %
Trouble stress post-traumatique	Observé	3	2	0	1	0	6
	% par ligne	50.0 %	33.3 %	0.0 %	16.7 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	12.0 %	22.2 %	0.0 %	12.5 %	0.0 %	11.8 %
Anxiété sociale	Observé	0	1	0	0	0	1
	% par ligne	0.0 %	100.0 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	0.0 %	11.1 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	2.0 %
Trouble des conduites alimentaires	Observé	2	2	1	1	0	6
	% par ligne	33.3 %	33.3 %	16.7 %	16.7 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	8.0 %	22.2 %	14.3 %	12.5 %	0.0 %	11.8 %

Troubles psychiatriques		Tranche d'âge					Total
		45-50	35-44	25-34	18-24	< 18	
Dysphorie de genre	Observé	0	0	0	2	0	2
	% par ligne	0.0 %	0.0 %	0.0 %	100.0 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	0.0 %	0.0 %	0.0 %	25.0 %	0.0 %	3.9 %
Trouble dissociatif de l'identité	Observé	0	0	0	1	0	1
	% par ligne	0.0 %	0.0 %	0.0 %	100.0 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	0.0 %	0.0 %	0.0 %	12.5 %	0.0 %	2.0 %
Total	Observé	25	9	7	8	2	51
	% par ligne	49.0 %	17.6 %	13.7 %	15.7 %	3.9 %	100.0 %
	% par colonne	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %

Tableau 18 : Diagnostics par tranche d'âge des patientes dont l'indication ne suit pas les recommandations

#### 3.2.3.1.4 Caractéristiques des hospitalisations

En ce qui concerne les hospitalisations de 2021-2022, les patientes étaient 37,3 % à ne pas avoir été hospitalisées, 35,3 % à avoir été hospitalisées à une seule reprise, 21,6 % entre 2 et 4 fois, 3,9 % entre 5 et 9 fois et 2% plus de 10 fois.

Pourtant, en analysant le nombre total d'hospitalisation, les patientes étaient 2% à ne jamais avoir été hospitalisées, 51 % à avoir été hospitalisées entre 1 et 4 fois, 25,5 % entre 5 et 9 fois et 21,6 % à avoir été hospitalisée plus de 10 fois.

Les motifs d'hospitalisations étaient les suivants : 5,6 % d'épisodes maniaques, 3,7 % d'épisodes mixtes, 1,9 % d'hypomanie, 13 % d'épisodes dépressifs, 40,7% de crises suicidaires, 7,4 % d'épisodes psychotiques, 11,1 % de troubles du comportement, 5,6 % de recrudescence anxieuse, 1,9 % d'évaluation en périnatalité, 7,4 % de sevrage en toxiques et 1,9 % de syndrome déficitaire.

**Tableau 19.A :** Nombre d'hospitalisation en 2021-2022 des patientes hors recommandations

Modalité	Quantité	Proportion
0	19	37.3 %
1	18	35.3 %
2	6	11.8 %
3	3	5.9 %
4	2	3.9 %
5	2	3.9 %
> 10	1	2.0 %

**Tableau 19.B** : Nombre d'hospitalisation total des patientes hors recommandations

Modalité	Quantité	Proportion
0	1	2.0 %
1-4	26	51.0 %
5-9	13	25.5 %
> 10	11	21.6 %

**Tableau 19.C** : Motifs d'hospitalisation en 2021-2022 des patientes hors recommandations

Modalité	Quantité	Proportion
Episode maniaque	3	5.6 %
Episode mixte	2	3.7 %
Episode d'hypomanie	1	1.9 %
Episode dépressif	7	13.0 %
Crise suicidaire	22	40.7 %
Episode psychotique	4	7.4 %
Trouble du comportement	6	11.1 %
Recrudescence anxieuse	3	5.6 %
Evaluation en périnatalité	1	1.9 %
Sevrage de toxiques	4	7.4 %
Syndrome déficitaire	1	1.9 %

**Tableau 19.A-C** : Caractéristiques des hospitalisations des patientes dont l'indication ne suit pas les recommandations

### 3.2.3.1.5 Caractéristiques cliniques

Parmi les patientes, 64,7 % ont vécu des traumatismes infantiles, 31,4 % ont des antécédents de passages à l'acte hétéro-agressifs, 68,6 % ont effectué des passages à l'acte auto-agressifs, 56,9 % ont fait des tentatives de suicide et 82,4 % ont des symptômes de dysrégulation émotionnelle.

	<b>Modalité</b>	<b>Quantité</b>	<b>Total</b>	<b>Proportion</b>
Trauma infantile	Oui	33	51	64.7 %
Hétéro-agressivité	Oui	16	51	31.4 %
Auto-agressivité	Oui	35	51	68.6 %
Tentative de suicide	Oui	29	51	56.9 %
Dysrégulation émotionnelle	Oui	42	51	82.4 %

Tableau 20 : Caractéristiques cliniques des patientes dont l'indication ne suit pas les recommandations

### 3.2.3.1.6 Caractéristiques de prescription

Sur les 51 patientes, une d'entre elle a bénéficié de la prescription du valproate dans le cadre de la stabilisation de l'humeur à deux reprises. Lors du calcul de fréquence des indications, nous avons choisi de ramener le pourcentage au nombre total de patientes car l'introduction s'était faite devant le même tableau. Toutefois, nous avons distingué les deux

instaurations lors l'analyse des modalités de prescription afin de refaire le point sur le suivi des recommandations de prescription.

Ainsi, 47,1 % des patientes en ont bénéficié dans le cadre d'une stabilisation de l'humeur, 27,5 % pour de l'anxiété et 25,5 % de l'impulsivité.

De plus, 54,5 % ont signé un consentement initial qui a été mis dans le dossier médical, 45,5 % n'en ont pas signé, 15,4 % ont bénéficié d'une introduction en ambulatoire.

Par ailleurs, 57,7 % n'avaient pas de contraception à l'introduction.

En ce qui concerne l'année d'introduction, 9,6 % des patientes ont débuté le valproate en libéral ne permettant pas de connaître l'année précise, 23,4 % des patientes l'ont initié avant 2015, 27,7 % entre 2015 et 2020 inclus et 48,9 % en 2021 et 2022.

Par la suite, 9,6 % ont eu un renouvellement en libéral et 38,3 % des patientes avec une prescription < 1 an, laissant 100 % des patientes restantes sans signature de renouvellement annuel du consentement.

Enfin, 57,7 % des patientes ont poursuivi le traitement, 9,6 % l'ont arrêté spontanément, 5,8 l'ont arrêté pour inefficacité, 7,7 % pour mauvaise tolérance et 15,38 % pour relai thérapeutique.

	Modalité	Quantité	Total	Proportion	
Indication	Thymorégulation	24	51	47.1 %	
	Anxiété	14	51	27.5 %	
	Impulsivité	13	51	25.5 %	
Consentement initial	Oui	24	44	54.5 %	
	Non	20	44	45.5 %	
	Prescrit à l'extérieur	8	52	15.4 %	
Contraception	Non	30	52	57.7 %	
	Oui	22	52	42.3 %	
Année d'introduction	2003	1	47	2.1 %	
	2004	1	47	2.1 %	
	2007	1	47	2.1 %	
	2008	1	47	2.1 %	
	2012	3	47	6.4 %	
	2013	2	47	4.3 %	
	2014	2	47	4.3 %	
	2016	2	47	4.3 %	
	2017	2	47	4.3 %	
	2019	2	47	4.3 %	
	2020	7	47	14.9 %	
	2021	16	47	34.0 %	
	2022	7	47	14.9 %	
		Prescrit à l'extérieur	5	52	9.6 %
	Consentement annuel	Non	29	29	100 %
Prescription < 1 an		18	47	38.3 %	
Prescrit à l'extérieur		5	52	9.6 %	
Arrêt	Non	30	52	57.7 %	
	Oui (par la patiente)	5	52	9.6 %	
	Oui (inefficacité)	3	52	5.8 %	
	Oui (mauvaise tolérance)	4	52	7.7 %	
	Oui (dépakinémié instable)	1	52	1.9 %	
	Oui (relai carbamazépine)	3	52	5.8 %	
	Oui (relai lamotrigine)	2	52	3.8 %	
	Oui (relai lamotrigine + quetiapine)	1	52	1.9 %	
	Oui (relai Rispéridone)	1	52	1.9 %	
	Oui (relai rTMS)	1	52	1.9 %	
	Oui (relai lithium)	1	52	1.9 %	

Tableau 21 : Caractéristiques de prescription des patientes dont l'indication ne suit pas les recommandations

### 3.2.3.2 Effectif hors recommandations, selon l'indication

Comme vu précédemment, nous avons recensé 24 patientes avec une prescription pour stabilisation de l'humeur, 14 pour anxiété et 13 pour impulsivité.

#### 3.2.3.2.1 Caractéristiques socio-démographiques

Les patientes avec prescription de valproate hors recommandation, pour stabilisation de l'humeur avaient en moyenne 38,1 ans. La médiane d'âge était de 42,5 ans, l'âge minimal de 16 ans et le maximal de 50 ans. Elles étaient 45,8 % à avoir entre 45 et 50 ans, 25 % entre 35 et 44 ans, 16,7 % entre 18 et 24 ans et 8,3 % étaient mineures.

Parmi elles, 29,2 % étaient mères, 25 % en couple et 16,8 % avaient une mesure de protection.

Pour l'anxiété, la moyenne d'âge était de 41,1 ans, la médiane de 48 ans, l'âge minimal de 18 ans et le maximal de 50 ans. Par ailleurs, 57,1 % avaient entre 45 et 50 ans, 14,3 % entre 35 et 44 ans, 21,4 % entre 25 et 34 ans et 7,1 % entre 18 et 24 ans.

Parmi elles, 57,1 % étaient mères, 57,1 % en couple et 21,4 % avaient une mesure de protection.

Pour l'impulsivité, la moyenne d'âge était de 37,2 ans, la médiane de 44 ans, avec un minimum à 21 ans et un maximum à 50 ans. De plus, 46,2 % avaient entre 45 et 50 ans, 7,7 % entre 35 et 44 ans, 23,1 % entre 25 et 34 ans et 23,1 % entre 18 et 24 ans.

Parmi elles, 76,9 % étaient mères, 46,2 % en couple et 46,2 % avaient une mesure de protection.

**Table 22.A** : Tranche d'âge des patientes hors recommandations, selon l'indication

Tranche d'âge		Indication			Total
		Thymorégulation	Anxiété	Impulsivité	
45-50	Quantité	11	8	6	25
	% par ligne	44.0 %	32.0 %	24.0 %	
	% par colonne	45.8 %	57.1 %	46.2 %	
35-44	Quantité	6	2	1	9
	% par ligne	66.7 %	22.2 %	11.1 %	
	% par colonne	25.0 %	14.3 %	7.7 %	
25-34	Quantité	1	3	3	7
	% par ligne	14.3 %	42.9 %	42.9 %	
	% par colonne	4.2 %	21.4 %	23.1 %	
18-24	Quantité	4	1	3	8
	% par ligne	50.0 %	12.5 %	37.5 %	
	% par colonne	16.7 %	7.1 %	23.1 %	
< 18	Quantité	2	0	0	2
	% par ligne	100.0 %	0.0 %	0.0 %	
	% par colonne	8.3 %	0.0 %	0.0 %	
Total	Quantité	24	14	13	51
	% par ligne	47.1 %	27.5 %	25.5 %	
	% par colonne	100.0 %	100.0 %	100.0 %	

**Table 22.B** : Existence d'une descendance des patientes hors recommandations, selon l'indication

Enfant		Indication			Total
		Thymorégulation	Anxiété	Impulsivité	
Oui	Quantité	7	8	10	25
	% par ligne	28.0 %	32.0 %	40.0 %	
	% par colonne	29.2 %	57.1 %	76.9 %	
Non	Quantité	17	6	3	26
	% par ligne	65.4 %	23.1 %	11.5 %	
	% par colonne	70.8 %	42.9 %	23.1 %	
Total	Quantité	24	14	13	51
	% par ligne	47.1 %	27.5 %	25.5 %	
	% par colonne	100.0 %	100.0 %	100.0 %	

**Table 22.C :** Statut conjugal des patientes hors recommandations, selon l'indication

Couple		Indication			Total
		Thymorégulation	Anxiété	Impulsivité	
Oui	Quantité	6	8	6	20
	% par ligne	30.0 %	40.0 %	30.0 %	
	% par colonne	25.0 %	57.1 %	46.2 %	
Non	Quantité	18	6	7	31
	% par ligne	58.1 %	19.4 %	22.6 %	
	% par colonne	75.0 %	42.9 %	53.8 %	
Total	Quantité	24	14	13	51
	% par ligne	47.1 %	27.5 %	25.5 %	
	% par colonne	100.0 %	100.0 %	100.0 %	

**Table 22.D :** Existence d'une mesure de protection des patientes hors recommandations, selon l'indication

Mesure de protection		Indication			Total
		Thymorégulation	Anxiété	Impulsivité	
Oui	Quantité	4	3	6	13
	% par ligne	30.8 %	23.1 %	46.2 %	
	% par colonne	16.7 %	21.4 %	46.2 %	
Non	Quantité	20	11	7	38
	% par ligne	52.6 %	28.9 %	18.4 %	
	% par colonne	83.3 %	78.6 %	53.8 %	
Total	Quantité	24	14	13	51
	% par ligne	47.1 %	27.5 %	25.5 %	
	% par colonne	100.0 %	100.0 %	100.0 %	

Tableau 22.A-D: Caractéristiques socio-démographiques des patientes dont l'indication ne suit pas les recommandations, selon l'indication

### 3.2.3.2.2 Diagnostics

Les patientes ayant un traitement par valproate pour son action thymorégulatrice étaient 45,8 % à avoir un Trouble schizoaffectif, 16,7 % un Trouble bipolaire de type 1, 37,5 % un Trouble bipolaire de type 2, 50 % un Trouble de personnalité (41,7 % de personnalité état limite, 8,3 % de personnalité dépendante), 37,5 % un Trouble du neurodéveloppement (12,5 % un Handicap intellectuel, 20,8 % un TDAH, 4,2 % un TSA), 12,5 % un TOC et des TCA, 8,3 % un TSPT, 4,2 % une Anxiété sociale, et une Dysphorie de genre.

Les patientes sous valproate pour son action anxiolytique étaient 28,6 % à avoir un Trouble schizoaffectif, autant un Trouble bipolaire de type 2, 71,4 % un Trouble de personnalité (57,1 % état limite, 14,3 % de personnalité dépendante), 14,3 % un TDAH et un TOC, 21,4 % un TSPT et des TCA.

Les patientes bénéficiant d'un traitement par valproate pour son action anti-impulsive étaient 15,4 % à avoir un Trouble schizoaffectif, un Trouble bipolaire de type 2, ou une Schizophrénie. Elles étaient également 61,5 % à avoir un Trouble de personnalité (53,8 % de personnalité état limite, 7,7 % de personnalité antisociale), 30,7 % un Handicap intellectuel, 7,7 % un TOC, un TSPT, une Dysphorie de genre et un TDI.

Troubles psychiatriques		Indication			
		Thymorégulation	Anxiété	Impulsivité	Total
Trouble schizoaffectif	Observé	11	4	2	17
	% par ligne	64.7 %	23.5 %	11.8 %	100.0 %
	% par colonne	45.8 %	28.6 %	15.4 %	33.3 %
Trouble bipolaire type 1	Observé	4	0	0	4
	% par ligne	100.0 %	0.0 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	16.7 %	0.0 %	0.0 %	7.8 %
Trouble bipolaire type 2	Observé	9	4	2	15
	% par ligne	60.0 %	26.7 %	13.3 %	100.0 %
	% par colonne	37.5 %	28.6 %	15.4 %	29.4 %
Schizophrénie	Observé	0	0	2	2
	% par ligne	0.0 %	0.0 %	100.0 %	100.0 %
	% par colonne	0.0 %	0.0 %	15.4 %	3.9 %
Trouble de personnalité état limite	Observé	10	8	7	25
	% par ligne	40.0 %	32.0 %	28.0 %	100.0 %
	% par colonne	41.7 %	57.1 %	53.8 %	49.0 %
Trouble de personnalité dépendante	Observé	2	2	0	4
	% par ligne	50.0 %	50.0 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	8.3 %	14.3 %	0.0 %	7.8 %
Trouble de personnalité antisociale	Observé	0	0	1	1
	% par ligne	0.0 %	0.0 %	100.0 %	100.0 %
	% par colonne	0.0 %	0.0 %	7.7 %	2.0 %

Troubles psychiatriques		Indication			Total
		Thymorégulation	Anxiété	Impulsivité	
Handicap intellectuel	Observé	3	0	4	7
	% par ligne	42.9 %	0.0 %	57.1 %	100.0 %
	% par colonne	12.5 %	0.0 %	30.8 %	13.7 %
Trouble déficit de l'attention/hyperactivité	Observé	5	2	0	7
	% par ligne	71.4 %	28.6 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	20.8 %	14.3 %	0.0 %	13.7 %
Trouble du spectre de l'autisme	Observé	1	0	0	1
	% par ligne	100.0 %	0.0 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	4.2 %	0.0 %	0.0 %	2.0 %
Trouble obsessionnel compulsif	Observé	3	2	1	6
	% par ligne	50.0 %	33.3 %	16.7 %	100.0 %
	% par colonne	12.5 %	14.3 %	7.7 %	11.8 %
Trouble stress post-traumatique	Observé	2	3	1	6
	% par ligne	33.3 %	50.0 %	16.7 %	100.0 %
	% par colonne	8.3 %	21.4 %	7.7 %	11.8 %
Anxiété sociale	Observé	1	0	0	1
	% par ligne	100.0 %	0.0 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	4.2 %	0.0 %	0.0 %	2.0 %
Trouble des conduites alimentaires	Observé	3	3	0	6
	% par ligne	50.0 %	50.0 %	0.0 %	100.0 %
	% par colonne	12.5 %	21.4 %	0.0 %	11.8 %

Troubles psychiatriques		Indication			Total
		Thymorégulation	Anxiété	Impulsivité	
Dysphorie de genre	Observé	1	0	1	2
	% par ligne	50.0 %	0.0 %	50.0 %	100.0 %
	% par colonne	4.2 %	0.0 %	7.7 %	3.9 %
Trouble dissociatif de l'identité	Observé	0	0	1	1
	% par ligne	0.0 %	0.0 %	100.0 %	100.0 %
	% par colonne	0.0 %	0.0 %	7.7 %	2.0 %
Total	Observé	24	14	13	51
	% par ligne	47.1 %	27.5 %	25.5 %	100.0 %
	% par colonne	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %
	% du total	47.4 %	25.0 %	27.6 %	100.0 %

Tableau 23 : Diagnostics des patientes dont l'indication ne suit pas les recommandations, selon l'indication

### 3.2.3.2.3 Hospitalisations

Lors d'une prescription pour thymorégulation, lors de la période 2021-2022, les patientes étaient 37,5 % à ne pas avoir été hospitalisées, 33,3 % à avoir été hospitalisées 1 fois, 8,3 % 2 fois, 4,2 % 3 fois, 4,2 % 4 fois, 8,3 % 5 fois, 4,2 % plus de 10 fois.

Depuis le début des troubles, 4,2 % n'ont jamais été hospitalisées, 41,7 % entre 1 et 4 fois, 37,5 % entre 5 et 9 fois et 16,7 % plus de 10 fois.

Les motifs d'hospitalisation étaient dans 12 % des cas l'épisode maniaque, 4 % des cas l'épisode mixte, 4 % l'hypomanie, 16 % l'épisode dépressif, 44 % la crise suicidaire, 4 % l'épisode psychotique, 8 % les troubles du comportement, 4 % la recrudescence anxieuse et 4 % un syndrome déficitaire d'une schizophrénie entraînant un maintien à domicile difficile.

En ce qui concerne les prescriptions pour anxiété, lors de la période 2021-2022, 57,1 % des patientes n'ont pas été hospitalisées, 35,7 % ont été hospitalisées à 1 reprise et 7,1 % à 3 reprises.

Sur vie entière, 57,1 % ont été hospitalisées entre 1 et 4 fois, 21,4 % entre 5 et 9 fois et 21,4 % plus de 10 fois.

Les motifs d'hospitalisation lors de 2021-2022 étaient l'épisode dépressif dans 22,2 % des cas, la crise suicidaire dans 44,4 %, l'épisode psychotique dans 11,1 % et la recrudescence anxieuse dans 22,2 %.

Concernant les prescriptions dans le cadre d'une action anti-impulsive, 15,4 % des patientes n'ont pas été hospitalisées en 2021-2022, 28,5 % ont été hospitalisées une fois, 30,8 % 2 fois, 7,7 % 3 fois et 4 fois.

De plus, 61,5 % ont été hospitalisé entre 1 et 4 fois depuis le début des troubles, 7,7 % entre 5 et 9 fois et 30,8 % plus de 10 fois.

Les motifs d'hospitalisation de la période 2021-2022 étaient l'épisode mixte à 5 %, l'épisode dépressif à 5%, la crise suicidaire à 35 %, l'épisode psychotique à 10 %, les Troubles du comportement à 20 %, une évaluation en périnatalité à 5 % et le sevrage en toxiques à 20 %.

**Tableau 24.A** : Nombre d'hospitalisations en 2021-2022 des patientes hors recommandations, selon l'indication

Nombre d'hospitalisation sur la période		Indication			Total
		Thymorégulation	Anxiété	Impulsivité	
0	Quantité	9	8	2	19
	% par ligne	47.4 %	42.1 %	10.5 %	
	% par colonne	37.5 %	57.1 %	15.4 %	
1	Quantité	8	5	5	18
	% par ligne	44.4 %	27.8 %	27.8 %	
	% par colonne	33.3 %	35.7 %	38.5 %	
2	Quantité	2	0	4	6
	% par ligne	33.3 %	0.0 %	66.7 %	
	% par colonne	8.3 %	0.0 %	30.8 %	
3	Quantité	1	1	1	3
	% par ligne	33.3 %	33.3 %	33.3 %	
	% par colonne	4.2 %	7.1 %	7.7 %	
4	Quantité	1	0	1	2
	% par ligne	50.0 %	0.0 %	50.0 %	
	% par colonne	4.2 %	0.0 %	7.7 %	
5	Quantité	2	0	0	2
	% par ligne	100.0 %	0.0 %	0.0 %	
	% par colonne	8.3 %	0.0 %	0.0 %	
> 10	Quantité	1	0	0	1
	% par ligne	100.0 %	0.0 %	0.0 %	
	% par colonne	4.2 %	0.0 %	0.0 %	
Total	Quantité	24	14	13	51
	% par ligne	47.1 %	27.5 %	25.5 %	
	% par colonne	100.0 %	100.0 %	100.0 %	

**Tableau 24.B** : Nombre d'hospitalisations total des patientes hors recommandations, selon l'indication

Nombre d'hospitalisation total		Indication			Total
		Thymorégulation	Anxiété	Impulsivité	
0	Quantité	1	0	0	1
	% par ligne	100.0 %	0.0 %	0.0 %	
	% par colonne	4.2 %	0.0 %	0.0 %	
1-4	Quantité	10	8	8	26
	% par ligne	38.5 %	30.8 %	30.8 %	
	% par colonne	41.7 %	57.1 %	61.5 %	
5-9	Quantité	9	3	1	13
	% par ligne	69.2 %	23.1 %	7.7 %	
	% par colonne	37.5 %	21.4 %	7.7 %	
> 10	Quantité	4	3	4	11
	% par ligne	36.4 %	27.3 %	36.4 %	
	% par colonne	16.7 %	21.4 %	30.8 %	
Total	Quantité	24	14	13	51
	% par ligne	47.1 %	27.5 %	25.5 %	
	% par colonne	100.0 %	100.0 %	100.0 %	

Tableau 24.C : Motifs d'hospitalisation des patientes hors recommandations, selon l'indication

Motif d'hospitalisation		Indication			Total
		Thymorégulation	Anxiété	Impulsivité	
Episode maniaque	Quantité	3	0	0	3
	% par ligne	100.0 %	0.0 %	0.0 %	
	% par colonne	12.0 %	0.0 %	0.0 %	
Episode mixte	Quantité	1	0	1	2
	% par ligne	50.0 %	0.0 %	50.0 %	
	% par colonne	4.0 %	0.0 %	5.0 %	
Episode d'hypomanie	Quantité	1	0	0	1
	% par ligne	100.0 %	0.0 %	0.0 %	
	% par colonne	4.0 %	0.0 %	0.0 %	
Episode dépressif	Quantité	4	2	1	7
	% par ligne	57.1 %	28.6 %	14.3 %	
	% par colonne	16.0 %	22.2 %	5.0 %	
Crise suicidaire	Quantité	11	4	7	22
	% par ligne	50.0 %	18.2 %	31.8 %	
	% par colonne	44.0 %	44.4 %	35.0 %	
Episode psychotique	Quantité	1	1	2	4
	% par ligne	25.0 %	25.0 %	50.0 %	
	% par colonne	4.0 %	11.1 %	10.0 %	
Trouble du comportement	Quantité	2	0	4	6
	% par ligne	33.3 %	0.0 %	66.7 %	
	% par colonne	8.0 %	0.0 %	20.0 %	
Recrudescence anxieuse	Quantité	1	2	0	3
	% par ligne	33.3 %	66.7 %	0.0 %	
	% par colonne	4.0 %	22.2 %	0.0 %	
Evaluation en périnatalité	Quantité	0	0	1	1
	% par ligne	0.0 %	0.0 %	100.0 %	
	% par colonne	0.0 %	0.0 %	5.0 %	
Sevrage de toxiques	Quantité	0	0	4	4
	% par ligne	0.0 %	0.0 %	100.0 %	
	% par colonne	0.0 %	0.0 %	20.0 %	

**Tableau 24.C : Motifs d'hospitalisation des patientes hors recommandations, selon l'indication**

Motif d'hospitalisation		Indication			Total
		Thymorégulation	Anxiété	Impulsivité	
Syndrome déficitaire	Quantité	1	0	0	1
	% par ligne	100.0 %	0.0 %	0.0 %	
	% par colonne	4.0 %	0.0 %	0.0 %	
Total	Quantité	25	9	20	54
	% par ligne	46.3 %	16.7 %	37.0 %	
	% par colonne	100.0 %	100.0 %	100.0 %	

**Tableau 24.A-C : Caractéristiques des hospitalisations des patientes dont l'indication ne suit pas les recommandations, selon l'indication**

#### 3.2.3.2.4 Caractéristiques cliniques

Les patientes avec valproate pour son action thymorégulatrice avaient vécu des traumatismes infantiles dans 50 % des cas, des antécédents d'hétéro-agressivité dans 20,8 % des cas, d'auto-agressivité dans 58,3 % des cas, de tentative de suicide dans 45,8 % et de dysrégulation émotionnelle dans 79,2 %.

Les patientes sous valproate pour son action anxiolytique avaient vécu des traumatismes dans l'enfance dans 64,3 % des cas, des antécédents d'hétéro-agressivité dans 35,7 % des cas, d'auto-agressivité dans 78,6 %, de tentative de suicide dans 64,3 % et de dysrégulation émotionnelle dans 78,6 %.

Les patientes sous valproate pour son action anti-impulsive avaient vécu des traumatismes précoces dans 92,3 % des cas, des antécédents d'hétéro-agressivité dans 46,2% des cas,

d'auto-agressivité dans 76,9 % des cas, de tentative de suicide dans 69,2 % des cas et de dysrégulation émotionnelle dans 92,3 % des cas.

**Tableau 25.A :** Existence de traumatismes infantiles des patientes hors recommandations, selon l'indication

Trauma infantile		Indication			Total
		Thymorégulation	Anxiété	Impulsivité	
Oui	Quantité	12	9	12	33
	% par ligne	36.4 %	27.3 %	36.4 %	
	% par colonne	50.0 %	64.3 %	92.3 %	
Non	Quantité	12	5	1	18
	% par ligne	66.7 %	27.8 %	5.6 %	
	% par colonne	50.0 %	35.7 %	7.7 %	
Total	Quantité	24	14	13	51
	% par ligne	47.1 %	27.5 %	25.5 %	
	% par colonne	100.0 %	100.0 %	100.0 %	

**Tableau 25.B :** Antécédents d'hétéro-agressivité des patientes hors recommandations, selon l'indication

Hétéro-agressivité		Indication			Total
		Thymorégulation	Anxiété	Impulsivité	
Non	Quantité	5	5	6	16
	% par ligne	31.3 %	31.3 %	37.5 %	
	% par colonne	20.8 %	35.7 %	46.2 %	
Oui	Quantité	19	9	7	35
	% par ligne	54.3 %	25.7 %	20.0 %	
	% par colonne	79.2 %	64.3 %	53.8 %	
Total	Quantité	24	14	13	51
	% par ligne	47.1 %	27.5 %	25.5 %	
	% par colonne	100.0 %	100.0 %	100.0 %	

**Tableau 25.C** : Antécédents d'auto-agressivité des patientes hors recommandations, selon l'indication

Auto-agressivité		Indication			Total
		Thymorégulation	Anxiété	Impulsivité	
Oui	Quantité	14	11	10	35
	% par ligne	40.0 %	31.4 %	28.6 %	
	% par colonne	58.3 %	78.6 %	76.9 %	
Non	Quantité	10	3	3	16
	% par ligne	62.5 %	18.8 %	18.8 %	
	% par colonne	41.7 %	21.4 %	23.1 %	
Total	Quantité	24	14	13	51
	% par ligne	47.1 %	27.5 %	25.5 %	
	% par colonne	100.0 %	100.0 %	100.0 %	

**Tableau 25.D** : Antécédents de tentative de suicide des patientes hors recommandations, selon l'indication

Tentative de suicide		Indication			Total
		Thymorégulation	Anxiété	Impulsivité	
Oui	Quantité	11	9	9	29
	% par ligne	37.9 %	31.0 %	31.0 %	
	% par colonne	45.8 %	64.3 %	69.2 %	
Non	Quantité	13	5	4	22
	% par ligne	59.1 %	22.7 %	18.2 %	
	% par colonne	54.2 %	35.7 %	30.8 %	
Total	Quantité	24	14	13	51
	% par ligne	47.1 %	27.5 %	25.5 %	
	% par colonne	100.0 %	100.0 %	100.0 %	

**Tableau 25.E** : Existence d'une dysrégulation émotionnelle des patientes hors recommandations, selon l'indication

Dysrégulation émotionnelle		Indication			Total
		Thymorégulation	Anxiété	Impulsivité	
Oui	Quantité	19	11	12	42
	% par ligne	45.2 %	26.2 %	28.6 %	
	% par colonne	79.2 %	78.6 %	92.3 %	
Non	Quantité	5	3	1	9
	% par ligne	55.6 %	33.3 %	11.1 %	
	% par colonne	20.8 %	21.4 %	7.7 %	
Total	Quantité	24	14	13	51
	% par ligne	47.1 %	27.5 %	25.5 %	
	% par colonne	100.0 %	100.0 %	100.0 %	

**Tableau 25.A-E** : Caractéristiques cliniques des patientes dont l'indication ne suit pas les recommandations, selon l'indication

### 3.2.3.2.5 Caractéristiques de prescription

Les patientes dont le valproate a été introduit après 2015 pour un effet stabilisateur de l'humeur, étaient 57,9 % à avoir signé le formulaire d'accord de soin initial, 42,1 % à ne pas l'avoir signé. Les 20,8 % à avoir bénéficié d'une introduction en libéral ne permettant pas de retrouver trace de la signature ont été exclues des calculs de fréquence précédents.

Parmi les patientes, 60,0 % avaient une contraception efficace en place.

Elles étaient 30 % à l'avoir initié avant 2015, 20 % entre 2015 et 2020, 50 % en 2021-2022 et 16,7 % en libéral ne permettant pas de déterminer l'année d'introduction.

Elles étaient 45 % à avoir bénéficié d'une prescription inférieure à 1 an et 16,7 % à avoir repris le suivi en libéral, laissant 100 % des patientes restantes à ne pas avoir signé de consentement annuel.

Par la suite, 45,8 % ont continué le traitement, 4,2 % l'ont arrêté spontanément, 8,3 % l'ont arrêté car inefficace, 8,3 % car mal toléré et 29,2 % pour un relai vers un autre traitement.

Les patientes sous valproate à visée anxiolytique étaient 61,5 % à avoir signé le formulaire d'accord de soin initial, 38,5 % à ne pas l'avoir signé et 13,3 % à l'avoir débuté hors des deux centres hospitaliers étudiés.

Parmi elles, 42,9 % des patientes avaient une contraception efficace en place.

Nous avons compté 16,7 % d'entre elles à avoir commencé le traitement avant 2015, 41,7 % entre 2015 et 2020, 58,3 % entre 2021 et 2022 et 6,7 % l'ont introduit en libéral.

Elles étaient 33,3 % à avoir une prescription inférieure à 1 an et 13,3 % à avoir poursuivi le suivi en libéral, laissant 100 % des patientes restantes à ne pas avoir signé de consentement annuel.

Le traitement a été poursuivi chez 60 % des patientes, 13,3 % l'ont arrêté spontanément, 6,7 % pour inefficacité, 6,7 % pour mauvaise tolérance et 13,4 % pour un relai thérapeutique.

Les patientes pour lesquelles le valproate a été prescrit après 2015 à visée anti-impulsive, étaient 41,1 % à avoir signé le formulaire d'accord de soin initial, 53,8 % à ne pas en avoir signé et 7,7 % à l'avoir démarré dans le secteur privé.

Parmi elles, 46,2 % avaient une contraception efficace en place.

Elles étaient 23,1 % à avoir débuté le valproate avant 2015, 30,8 % entre 2015 et 2020 et 46,2 % entre 2021 et 2022.

De plus, 33,3 % ont bénéficié d'une prescription inférieure à un an et 7,7 % étaient suivies en libéral, laissant 100 % des patientes restantes n'ayant pas signé de consentement annuel

Par la suite, 76,9 % ont poursuivi le traitement, 15,4 % l'ont arrêté spontanément et 7,7 % l'ont arrêté pour mauvaise tolérance.

.

**Tableau 26.A** : Signature du formulaire d'accord de soin initial des patientes hors recommandations, selon l'indication

Consentement initial		Indication			Total
		Thymorégulation	Anxiété	Impulsivité	
Oui	Quantité	11	8	5	24
	% par ligne	45.8 %	33.3 %	20.8 %	
	% par colonne	57.9 %	61.5 %	41.7 %	
Non	Quantité	8	5	7	20
	% par ligne	40.0 %	25.0 %	35.0 %	
	% par colonne	42.1 %	38.5 %	58.3 %	
Prescrit à l'extérieur	Quantité	5	2	1	8
	% par ligne	62.5 %	25.0 %	12.5 %	
	% par colonne	20.8 %	13.3 %	7.7 %	
Total	Quantité	24	15	13	52
	% par ligne	46.2 %	28.8 %	25.0 %	
	% par colonne	100.0 %	100.0 %	100.0 %	

**Tableau 26.B** : Mise en place d'une contraception chez les patientes hors recommandations, selon l'indication

Contraception		Indication			Total
		Thymorégulation	Anxiété	Impulsivité	
Non	Quantité	15	8	7	29
	% par ligne	48.3 %	27.6 %	24.1 %	
	% par colonne	60.0 %	57.1 %	53.8 %	
Oui	Quantité	10	6	6	22
	% par ligne	45.5 %	27.3 %	27.3 %	
	% par colonne	41.7 %	42.9 %	46.2 %	
Total	Quantité	25	14	13	52
	% par ligne	48.1 %	27.5 %	25.5 %	
	% par colonne	100.0 %	100.0 %	100.0 %	

Tableau 26.C : Année d'introduction du valproate chez les patientes hors recommandations, selon l'indication

Année d'introduction		Indication			Total
		Thymorégulation	Anxiété	Impulsivité	
2003	Quantité	1	0	0	1
	% par ligne	100.0 %	0.0 %	0.0 %	
	% par colonne	4.2 %	0.0 %	0.0 %	
2004	Quantité	1	0	0	1
	% par ligne	100.0 %	0.0 %	0.0 %	
	% par colonne	4.2 %	0.0 %	0.0 %	
2007	Quantité	1	0	0	1
	% par ligne	100.0 %	0.0 %	0.0 %	
	% par colonne	4.2 %	0.0 %	0.0 %	
2008	Quantité	1	0	0	1
	% par ligne	100.0 %	0.0 %	0.0 %	
	% par colonne	4.2 %	0.0 %	0.0 %	
2012	Quantité	1	1	1	3
	% par ligne	33.3 %	33.3 %	33.3 %	
	% par colonne	4.2 %	6.7 %	7.7 %	
2013	Quantité	1	0	1	2
	% par ligne	50.0 %	0.0 %	50.0 %	
	% par colonne	4.2 %	0.0 %	7.7 %	
2014	Quantité	0	1	1	2
	% par ligne	0.0 %	50.0 %	50.0 %	
	% par colonne	0.0 %	6.7 %	7.7 %	
2016	Quantité	0	1	1	2
	% par ligne	0.0 %	50.0 %	50.0 %	
	% par colonne	0.0 %	6.7 %	7.7 %	

**Tableau 26.C** : Année d'introduction du valproate chez les patientes hors recommandations, selon l'indication

Année d'introduction		Indication			Total
		Thymorégulation	Anxiété	Impulsivité	
2017	Quantité	2	0	0	2
	% par ligne	100.0 %	0.0 %	0.0 %	
	% par colonne	8.3 %	0.0 %	0.0 %	
2019	Quantité	1	0	1	2
	% par ligne	50.0 %	0.0 %	50.0 %	
	% par colonne	4.2 %	0.0 %	7.7 %	
2020	Quantité	1	4	2	7
	% par ligne	14.3 %	57.1 %	28.6 %	
	% par colonne	4.2 %	26.7 %	15.4 %	
2021	Quantité	6	4	6	16
	% par ligne	37.5 %	25.0 %	37.5 %	
	% par colonne	25.0 %	26.7 %	46.2 %	
2022	Quantité	4	3	0	7
	% par ligne	57.1 %	42.9 %	0.0 %	
	% par colonne	16.7 %	20.0 %	0.0 %	
Prescrit à l'extérieur	Quantité	4	1	0	5
	% par ligne	80.0 %	20.0 %	0.0 %	
	% par colonne	16.7 %	6.7 %	0.0 %	
Total	Quantité	24	15	13	52
	% par ligne	46.2 %	28.8 %	25.0 %	
	% par colonne	100.0 %	100.0 %	100.0 %	

**Tableau 26.D** : Signature du formulaire d'accord de soin annuel des patientes hors recommandations, selon l'indication

Consentement annuel		Indication			Total
		Thymorégulation	Anxiété	Impulsivité	
Non	Quantité	11	10	8	29
	% par ligne	37.9 %	34.5 %	27.6 %	
	% par colonne	100 %	100 %	100 %	
Prescription < 1 an	Quantité	9	5	4	18
	% par ligne	50.0 %	27.8 %	22.2 %	
	% par colonne	45 %	33.3 %	33.3 %	
Prescrit à l'extérieur	Quantité	4	0	1	5
	% par ligne	80.0 %	0.0 %	20.0 %	
	% par colonne	30.7 %	0.0 %	7.7 %	
Total	Quantité	24	15	13	52
	% par ligne	46.2 %	28.8 %	25.0 %	
	% par colonne	100.0 %	100.0 %	100.0 %	

Tableau 26.E : Poursuite du traitement par valproate chez les patientes hors recommandations, selon l'indication

Arrêt		Indication			Total
		Thymorégulation	Anxiété	Impulsivité	
Non	Quantité	11	9	10	30
	% par ligne	36.7 %	30.0 %	33.3 %	
	% par colonne	45.8 %	60.0 %	76.9 %	
Oui (par la patiente)	Quantité	1	2	2	5
	% par ligne	20.0 %	40.0 %	40.0 %	
	% par colonne	4.2 %	13.3 %	15.4 %	
Oui (inefficacité)	Quantité	2	1	0	3
	% par ligne	66.7 %	33.3 %	0.0 %	
	% par colonne	8.3 %	6.7 %	0.0 %	
Oui (mauvaise tolérance)	Quantité	2	1	1	4
	% par ligne	50.0 %	25.0 %	25.0 %	
	% par colonne	8.3 %	6.7 %	7.7 %	
Oui (dépakinémié instable)	Quantité	1	0	0	1
	% par ligne	100.0 %	0.0 %	0.0 %	
	% par colonne	4.2 %	0.0 %	0.0 %	
Oui (relai carbamazépine)	Quantité	3	0	0	3
	% par ligne	100.0 %	0.0 %	0.0 %	
	% par colonne	12.5 %	0.0 %	0.0 %	
Oui (relai lamotrigine)	Quantité	2	0	0	2
	% par ligne	100.0 %	0.0 %	0.0 %	
	% par colonne	8.3 %	0.0 %	0.0 %	
Oui (relai lamotrigine + quetiapine)	Quantité	1	0	0	1
	% par ligne	100.0 %	0.0 %	0.0 %	
	% par colonne	4.2 %	0.0 %	0.0 %	

Tableau 26.E : Poursuite du traitement par valproate chez les patientes hors recommandations, selon l'indication

Arrêt		Indication			Total
		Thymorégulation	Anxiété	Impulsivité	
Oui (relai Risperidone)	Quantité	0	1	0	1
	% par ligne	0.0 %	100.0 %	0.0 %	
	% par colonne	0.0 %	6.7 %	0.0 %	
Oui (relai rTMS)	Quantité	0	1	0	1
	% par ligne	0.0 %	100.0 %	0.0 %	
	% par colonne	0.0 %	6.7 %	0.0 %	
Oui (relai lithium)	Quantité	1	0	0	1
	% par ligne	100.0 %	0.0 %	0.0 %	
	% par colonne	4.2 %	0.0 %	0.0 %	
Total	Quantité	24	15	13	52
	% par ligne	46.2 %	28.8 %	25.0 %	
	% par colonne	100.0 %	100.0 %	100.0 %	

Tableau 26.A-E : Caractéristiques de prescription des patientes hors recommandation, selon l'indication

## 4 Discussion

### 4.1 Une prescription relativement fréquente

Dans cette étude, nous avons inclus 56 patientes en âge de procréer sous valproate ou dérivés entre 2021 et 2022, dans le cadre d'une indication psychiatrique. Ces patientes étaient prises en charge sur deux centres hospitaliers regroupant 4 secteurs de psychiatrie. Ainsi, il semblerait que la prescription de valproate soit plus fréquente que ce que l'on aurait estimé.

De plus, au niveau national, 1 537 patientes ont bénéficié d'un traitement par valproate en 2019, soit 9,5 % des 16 214 patientes de l'effectif total (56). En comparaison, notre étude a montré que 41 % des patientes de l'effectif total, et 49 % du sous-groupe dont l'indication était hors recommandation, ont initié ce traitement au cours de la période de 2 ans étudiée. Ces chiffres peuvent suggérer une réémergence de la prescription de valproate à distance des alertes. Une interprétation alternative serait un usage général sur des durées courtes, augmentant artificiellement le nombre d'introductions sur une période d'étude.

### 4.2 Des recommandations de prescription non suivies

Nous avons constaté que les précautions de prescription n'étaient pas toujours respectées, que ce soit pour le consentement formel initial et annuel ou pour l'utilisation d'une contraception. En effet, seules 55,1 % des patientes ont signé le formulaire d'accord de soin initial. Plus spécifiquement, nous avons observé une nette diminution des signatures du

consentement initial lorsque l'indication était l'impulsivité, avec seulement 41,2 % de signatures. Or, dans cette population, l'impulsivité constitue un facteur de risque important de grossesse non programmée. De plus, seules 43,1 % de ces patientes utilisaient une contraception au moment de l'introduction du valproate, contre 53,6 % au sein de l'échantillon total. Par ailleurs, aucune des patientes ne semble avoir signé de formulaire d'accord de soin annuel, bien que 59,6 % aient poursuivi le traitement.

#### 4.3 Des recommandations d'indication non suivies

Grâce à l'analyse qualitative, nous avons observé que le valproate était prescrit non seulement afin d'obtenir une action thymorégulatrice, mais aussi anxiolytique ou anti-impulsive. Cela se faisait dans des cas de résistance aux traitements, de mauvaise tolérance, de caractéristiques cliniques spécifiques ou de pseudo-résistance.

En analysant les motifs de prescription en parallèle des chimiogrammes, et en se basant sur la préconisation d'utilisation du valproate par l'ANSM, seules 5 patientes sur les 56 avaient une prescription qui suivaient cette recommandation, soit 9 % de l'effectif total de notre étude. Ainsi, une immense majorité, soit 91% de l'effectif, était sous valproate dans le cadre d'une indication ne suivant pas les recommandations de l'ANSM. Parmi elles, 47 % en bénéficiaient pour stabilisation de l'humeur, 27 % pour anxiété et 25 % pour impulsivité.

##### 4.3.1 Stabilisation de l'humeur

En analysant plus finement les motifs de prescription de ce sous-groupe « thymorégulation hors recommandation », nous avons observé que 5 patientes ont reçu du

valproate à la suite d'un épisode maniaque sans introduction de lithium, 6 devant un épisode mixte, dont 4 sans lithium et 9 dans le cadre d'un épisode dépressif, dont 8 sans lithium.

Ainsi, 71% des patientes ont eu du valproate sans introduction de lithium par les prescripteurs.

Notre étude n'a pas pu interroger les médecins quant à cette pratique, mais la question d'un évitement du lithium semble se dégager de ces données.

De plus, dans le cadre de la thymorégulation, la littérature suggère une efficacité sensiblement similaire au lithium dans le traitement de la manie (12,13,20,21,23) et inférieure dans l'épisode dépressif (24,25,57–60) ou la prophylaxie (26–30). Au vu des risques tératogènes et neurodéveloppementaux et de la disponibilité de traitements d'une efficacité équivalente à supérieure, la balance bénéfice-risque semble peu en faveur du valproate et de ses dérivés.

Par ailleurs, 3 patientes ont bénéficié du valproate à la suite d'une prescription antérieure à 2015 n'ayant pas été réadaptée. Cela nécessiterait également d'interroger les praticiens, puisqu'aucun critère pouvant l'expliquer ne figurait dans les dossiers.

#### 4.3.2 Anxiété

Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant l'efficacité du valproate dans cette indication. Depuis le début des années 2000, que ce soit dans une population sans pathologie psychiatrique comorbide d'un Trouble anxieux présent (61–65) ou induit (66), ou une population avec terrain de Trouble bipolaire (67–69), les études effectuées ont retrouvé quelques signaux en faveur d'une efficacité légère.

Cependant, elles le démontrent avec un faible niveau de preuve dans des travaux d'effectifs réduits. Ainsi, le risque foetotoxique et neurodéveloppemental ne font pas pencher la balance bénéfice-risque en faveur du valproate.

#### 4.3.3 Impulsivité

L'utilisation du valproate dans l'impulsivité se base sur très peu de données probantes. En effet, nous n'avons retrouvé que deux études spécifiques sur le sujet : une revue d'essais cliniques contre placebo et un essai randomisé. Le premier évaluait la fréquence des passages à l'acte et remarquait des données contradictoires concernant l'efficacité du valproate (70). La deuxième étude, un essai randomisé comparant l'efficacité et la tolérance du valproate et de la quetiapine dans l'impulsivité et les passages à l'acte chez des adolescents avec Trouble bipolaire et Trouble des conduites, semblait aller en faveur d'une efficacité comparable entre les deux molécules (71).

Ainsi, l'efficacité du valproate semble faible dans cette indication et la balance ne paraît pas en faveur d'une introduction.

#### 4.4 Caractéristiques des patientes dont l'indication est hors recommandations

##### 4.4.1 Caractéristiques socio-démographiques

La deuxième étape quantitative nous a permis de percevoir que la majorité des patientes dont l'indication étaient hors recommandation avaient entre 45 et 50 ans, n'avaient pas d'enfant, pas de mesure de protection et étaient célibataires.

En analysant plus finement ces caractéristiques socio-démographiques, nous avons remarqué une tendance de prescriptions plus précoces chez les patientes dont l'indication est l'anxiété ou l'impulsivité. En effet, le deuxième pic de prescription se situait vers 25-34 ans, avec 21 % et 23 % des patientes respectivement. Cette tranche d'âge constitue une période plus en lien avec un projet de grossesse. Par ailleurs, si dans la stabilisation de l'humeur les patientes étaient principalement célibataires et sans enfants, dans l'anxiété et l'impulsivité elles étaient mères et en couple. Cela continue d'interroger sur le lien entre prescription et projets de vie des patientes, puisque la question de prochaines grossesses peut se poser face à des patientes en couple et en âge de procréer.

#### 4.4.2 Diagnostics

Nous avons observé la prédominance du Trouble de personnalité état limite quel que soit l'indication du valproate. Il concernait 49 % des patientes dont l'indication était hors recommandations et plus précisément 41,7 % de celles dont l'indication était la stabilisation de l'humeur, 57,1 % pour l'anxiété et 53,8 % pour l'impulsivité.

En parallèle, nous avons constaté que le Trouble bipolaire de type 1, dont on pourrait s'attendre, au vu de l'efficacité du valproate dans la littérature (13,20,22,23), qu'il soit le diagnostic le plus fréquent, est largement minoritaire. Il n'est que le troisième diagnostic en fréquence dans l'indication de thymorégulation de l'effectif total (12,2 % des patientes). Ces résultats nous interrogent sur les effets attendus par les praticiens du valproate.

#### 4.4.3 Caractéristiques des hospitalisations

Il semblerait que l'indication du valproate et de ses dérivés dans le cadre de l'impulsivité se fasse après de nombreuses hospitalisations en lien avec une dysrégulation émotionnelle. Cela pourrait correspondre à une prescription chez des personnes avec un trouble plus sévère et un retentissement important sur le fonctionnement, mais également en termes de santé publique.

En effet, sur 2021-2022, 38,5 % des patientes incluses dans l'étude ont été hospitalisées une fois, et 30,8 % deux fois. De plus, sur vie entière, 30,8 % des patientes ont été hospitalisées plus de 10 fois. Ces hospitalisations ont fait suite à une crise suicidaire dans 35 % des cas ou des Troubles du comportement dans 20 %, et non à une décompensation d'une pathologie psychiatrique chronique.

Par ailleurs, sur l'ensemble de l'effectif, les hospitalisations faisaient suite à des troubles en lien avec une dysrégulation émotionnelle plus qu'un besoin de stabilisation de l'humeur. En effet, quel que soit l'indication, le motif d'hospitalisation le plus fréquent était la crise suicidaire, qui représentait 40,7 % des hospitalisations de l'effectif total, 44 % pour thymorégulation et anxiété et 35 % pour impulsivité.

#### 4.4.4 Caractéristiques cliniques

Nous avons observé que les patientes sous valproate avaient des caractéristiques cliniques dans le registre de l'impulsivité et de la dysrégulation émotionnelle avec beaucoup de traumatismes dans l'enfance. En effet, les patientes présentaient des antécédents traumatiques dans 64,7 % des cas, une dysrégulation émotionnelle dans 82,4 %, avec des passages à l'acte

auto-agressifs chez 68,6 % et des tentatives de suicide chez 56,9 %. Cela concorderait avec les résultats retrouvant un Trouble de la personnalité état limite chez 49 % d'entre elle et des hospitalisations pour crise suicidaire chez 40,7 %, ce qui représentait le motif d'hospitalisation le plus fréquent de notre étude et irait dans le sens d'une sévérité de la symptomatologie.

Il semblerait alors qu'une quatrième indication de prescription se dégage de l'étude quantitative : la dysrégulation émotionnelle. L'efficacité du valproate dans la dysrégulation émotionnelle a été plus récemment étudiée, notamment dans le cadre du Trouble de personnalité état limite. Quelques signaux semblent montrer une efficacité assez modéré sur le sentiment de colère (72–78). Pour l'impulsivité, les relations interpersonnelles et le fonctionnement social ainsi que les symptômes dépressifs, les études montrent des résultats contradictoires, notamment les méta-analyses, ce qui pourrait s'expliquer par des tailles d'échantillon trop faibles gommant une efficacité qui serait faible à modérée (72,74,76–81). Pour autant son utilisation n'est pas recommandée devant un bénéfice jugé trop faible comparativement au risque tératogène et développemental au sein de cette population dont l'instabilité est au cœur des troubles. En effet, cela ne permet pas de garantir un suivi médical régulier, une prise de contraception ou une surveillance de grossesse chez des patientes pouvant se mettre en danger sur le plan sexuel.

#### 4.5 Forces de l'étude

Notre étude qualitative permet de voir la problématique de la prescription du valproate et de ses dérivés chez la femme en âge de procréer sous un nouvel angle. En effet, l'analyse exhaustive des dossiers effectuée permet une compréhension plus précise des indications

choisies pour la prescription de valproate, ce qui la distingue des études épidémiologiques pharmacologiques publiées jusqu'alors (82–87). Cette nouvelle approche pourrait permettre d'éclairer plus précisément les pratiques actuelles, en identifiant les indications ayant le plus de validité ou celles le moins, basées sur des habitudes non étayées ou montrées comme peu efficaces. Cette précision permettra de délivrer des informations et une formation aux cliniciens dans ce contexte où la balance bénéfice-risque doit être bien pesée, et ainsi faciliter le changement de pratiques.

Si l'échantillon analysé reste limité, une étude approfondie de 56 dossiers constitue un échantillon conséquent dans le cadre d'une analyse qualitative, permettant ainsi d'avoir une représentation large et variée des situations cliniques, en termes d'indication, de caractéristiques cliniques et de modalités de prises en charge.

Notre étude est réalisée sur deux centres hospitaliers dont un CHU et un hôpital psychiatrique de périphérie, ce qui permet d'avoir des données issues de centres aux pratiques potentiellement variées. Par ailleurs, ces deux hôpitaux représentent un tiers des lieux de soins publics du Bas-Rhin, ce qui représente un large champ de population.

Enfin, ce travail est effectué en population réelle, ce qui le rend plus écologique que les études précédentes sur le sujet dont les populations sont issues de centres experts dans le trouble bipolaire, donc en population sélectionnée (83).

#### 4.6 Limites de l'étude

Notre étude présente cependant certaines limites qui peuvent limiter la généralisation des conclusions et justifient de poursuivre les investigations. D'une part, il s'agit d'une étude réalisée dans une zone géographique limitée (Alsace), pour des raisons de faisabilité dans le cadre d'une thèse. Ainsi, il se peut que les pratiques dans les 2 centres sélectionnés soient proches du fait de leur proximité géographique et que les pratiques soient similaires (formations communes, même parcours universitaire pour une proportion significative des praticiens, mêmes leaders d'opinion locaux), ce qui pourrait faire que les pratiques ne soient pas représentatives des pratiques en France. Cependant, ce travail reste effectué sur deux centres l'un universitaire, l'autre de premier recours, dans une zone géographique carrefour et cosmopolite recensant un certain nombre de praticiens étrangers.

D'autre part, cette étude n'a été réalisé que dans le système de la psychiatrie publique, n'incluant pas de patients pris en charge dans des cliniques privées ou par des psychiatres libéraux. Pour des raisons de faisabilité (difficultés liées à l'identification et d'analyses de dossier pour des praticiens libéraux, difficultés liées aux règles éthiques) nous avons fait le choix de limiter le champ de notre recueil. Nous pouvons penser que cette limite ne changerait que peu les résultats, d'une part parce qu'il y a peu de cliniques privées en Alsace (une dans tout le département du Bas-Rhin qui est le département d'étude, une autre en Alsace), et que les patients inclus avaient des critères de sévérité indiquant de fréquentes hospitalisations, suggérant un passage dans les services de soins étudiés pour notre population cible.

La méthode utilisée pour le recueil des dossiers ambulatoires des HUS s'est faite uniquement sur les dossiers rapportés par les praticiens à la suite de nos sollicitations. Elle est donc à risque de biais de volontariat et de mémorisation, puisque les dossiers de patients suivant un traitement régulier ou ayant des tableaux cliniques plus sévères avaient plus de chance d'être rapportés. Cependant, par l'absence d'informatisation des dossiers médicaux ambulatoire, il n'était pas possible d'effectuer notre recherche selon une méthodologie plus fiable.

Les données recueillies, ne se basent que sur le séjour hospitalier ou l'ordonnance réalisée en consultation, et non sur la délivrance effective du traitement. En effet, nous n'avons pas effectué de croisement avec les données de la sécurité sociale pour vérifier la prise effective des traitements, la durée d'exposition au produit et vérifier l'existence de cas non identifiés. Néanmoins, notre question première consistait à analyser l'indication, plutôt que la prise effective du valproate ou de ses dérivés, et celle-ci nécessitait des données cliniques détaillées, non accessibles par des registres. Des études pharmacoépidémiologiques ont cependant un intérêt majeur pour une estimation plus précise de la prévalence. Idéalement, elles devraient être croisées avec les données diagnostiques, comme le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). En effet, nous n'avons pas pu obtenir d'estimation de prévalence précise car il ne semble pas y avoir de chiffres précis publiés récemment sur la population prise en charge en psychiatrie. Nous n'avons également recueilli les données qu'à un instant précis, ne permettant pas d'analyser l'évolution des prescriptions au cours du temps.

Enfin, cette étude s'est faite sur une population exposée sans population contrôle, par exemple une population sous un autre stabilisateur de l'humeur (par exemple lamotrigine),

ou en comparant aux prescriptions pour des patient avec même profil clinique tirés au sort. Cette population contrôle aurait pu permettre de comparer de manière plus claire les caractéristiques de sévérité et cliniques des patientes sous valproate. Dans notre étude, nous n'avons utilisés ces données que comme des marqueurs, sans comparaison statistique. De tels résultats plus précis sur les caractéristiques des patientes auraient permis d'avoir une meilleure connaissance des habitudes de prescription du valproate, et potentiellement un meilleur impact sur les pratiques futures, mais n'était pas réalisable dans le cadre de ce travail exploratoire.

#### 4.7 Recommandations et perspectives

Nous avons constaté que l'utilisation du valproate reste relativement courante, et que les recommandations de prescription et d'indication étaient peu respectées. En effet, il est utilisé chez des patientes impulsives, ce qui constitue un facteur de risque accru de grossesse non programmée, et dans des contextes cliniques où la littérature ne démontre pas de bénéfice probant à son utilisation.

Au vu de ces observations, il serait pertinent d'organiser des formations pour sensibiliser les professionnels concernés, comme les psychiatres, les infirmiers en pratiques avancées (IPA) et les pharmaciens, aux données actuelles de la littérature sur les indications, les recommandations et les précautions d'emploi du valproate. Ces formations pourraient se dérouler sous forme de sessions de groupe dispensés dans les hôpitaux, avec la remise d'une check-list rappelant les lignes thérapeutiques à envisager avant de proposer le valproate, ainsi

que les risques tératogènes et neurodéveloppementaux, et les recommandations de bonnes pratiques.

Il serait également intéressant de poursuivre les recherches en élargissant l'échantillon étudié ou en recueillant des données d'autres régions pour affiner le profil clinique des patientes traitées valproate. En outre, une étude auprès des psychiatres, via une méthode Delphi par exemple, permettrait de mieux comprendre les pratiques actuelles, notamment en ce qui concerne l'utilisation du lithium. Enfin, un croisement des données pharmacoépidémiologiques avec des suivis à plus long terme offrirait une analyse plus précise des caractéristiques cliniques des patientes sous valproate, au-delà des prescriptions ponctuelles.

## 5 Conclusion

Le valproate, traitement de référence dans le Trouble bipolaire, continue d'être prescrit malgré son risque foetal et neurodéveloppemental reconnu depuis le début du XXI<sup>e</sup> siècle.

Afin de comprendre pourquoi cette prescription perdure chez les psychiatres, nous avons mené une étude mixte, multicentrique, dans le département du Bas-Rhin, au sein d'un Centre Hospitalier de périphérie et d'un Centre Hospitalier universitaire, sur les années 2021 et 2022.

La première étape qualitative nous a permis de nous distinguer des études de pharmaco-épidémiologie existantes. En effet, grâce à une analyse minutieuse des motifs de prescription sur un échantillon de 56 patientes de 16 à 50 ans, nous avons constaté que le valproate était prescrit non seulement pour stabiliser l'humeur, mais aussi en raison de ses effets anxiolytiques ou anti-impulsifs. Le traitement était utilisé en cas de résistance, d'intolérance à d'autres alternatives pharmacologiques, mais également dans des contextes cliniques spécifiques ou des situations de pseudo-résistance. Pourtant, les recommandations de l'ANSM limitent son usage au traitement des épisodes maniaques avec résistance et/ou mauvaise tolérance à d'autres alternatives thérapeutiques, dont le lithium. Dans notre étude, seules 5 patientes sur les 56 dont les dossiers ont été étudiés, correspondaient à ces critères. Concernant la stabilisation de l'humeur (et notamment le traitement et la prévention des rechutes maniaques), certaines prescriptions ne suivaient pas les recommandations, ce qui pourrait s'expliquer par une réticence à prescrire du lithium. Par ailleurs, dans le cadre de la prévention des rechutes dépressives et de l'anxiété, l'efficacité du valproate reste incertaine. Son effet antidépresseur serait moindre que d'autres stabilisateur de l'humeur comme la quetiapine, la lurasidone, l'association olanzapine-fluoxétine.

Quant à son utilisation pour traiter l'impulsivité, indication fréquente, les rares études existantes, de faible qualité méthodologique, suggèrent une diminution légère à modérée de ce symptôme. Le faible niveau de preuve met en question la pratique de la prescription dans cette indication devant le risque lié à la grossesse potentielle.

L'analyse quantitative a révélé que les patientes sous valproate en dehors des recommandations – prévention et traitement des épisodes dépressifs, thymorégulation sans introduction préalable de lithium, anxiolyse, anti-impulsivité – étaient principalement traitées nous pour une dysrégulation émotionnelle qui s'exprimait à travers des hospitalisations pour crise suicidaire, des passages à l'acte fréquents et le diagnostic de Trouble de personnalité état limite. Or, les données recensées depuis le début du siècle ne confirment pas l'efficacité des stabilisateurs de l'humeur sur le taux de suicide, les comportements auto-dommageables, les troubles anxieux, les troubles dépressifs, la colère, les problématiques interpersonnelles et le fonctionnement global des patientes. Ainsi, la balance bénéfico-risque de prescription du valproate en dehors des indications préconisées par l'ANSM, paraît défavorable.

Par ailleurs, bien que les études épidémiologiques nationales montrent une baisse de 60 % de l'utilisation du valproate entre 2013 et 2019 chez les patientes suivies en psychiatrie, sa prescription reste non négligeable. Par ailleurs, la nette augmentation des introductions constatée dans notre étude en 2021 et 2022 soulève des interrogations. Enfin, il est frappant de constater un non-respect des préconisations en termes de consentement et de contraception pour environ 50% des patientes.

Toutefois, notre étude comporte plusieurs limites justifiant la poursuite des explorations. En effet, elle a été menée dans deux centres hospitaliers en Alsace, géographiquement proches, dont les pratiques peuvent s'influencer. De plus, en nous concentrant sur le domaine de la psychiatrie publique, une certaine tranche de la population potentiellement plus sévère qu'en libéral a été sélectionnée. Ensuite, afin de permettre l'analyse qualitative, elle n'a été réalisée qu'en population exposée, sans population contrôle et sans estimation de prévalence en l'absence de données précises sur la population cible prise en charge en psychiatrie, ne permettant pas de statuer sur des distinctions cliniques statistiquement significatives. Enfin, la méthode utilisée pour extraire les dossiers ambulatoires des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, par absence d'informatisation des dossiers, reste peu fiable.

Il pourrait donc être judicieux d'étendre cette méthodologie à d'autres centres et d'effectuer une comparaison avec une population contrôle, afin de confirmer ces résultats et mieux comprendre les phénomènes de represcription du valproate surtout dans une population dysrégulée sur le plan émotionnel. L'enjeu est de rendre les prescriptions de valproate dans cette population les plus raisonnées et basées sur les preuves et d'avoir le meilleur impact sur le changement de pratiques à l'échelle nationale. De fait, une enquête auprès des praticiens concernant leur réticence à utiliser le lithium pourrait s'avérer pertinente.

Strasbourg le 5/9/24

Le Président du Jury de Thèse



Professeur Gilles BERTSCHY

VU et approuvé

Strasbourg le



Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA

# Annexe

## RÉSUMÉ

Le valproate (comme ses dérivés : acide valproïque, valpromide et divalproate), lorsqu'il est administré pendant la grossesse, est associé à :

- o Un risque de malformations congénitales majeures dans environ 11% des cas
- o Un risque de troubles neuro-développementaux jusqu'à 30 à 40% des cas.

Afin d'éviter toute exposition pendant la grossesse à ce médicament tératogène (malformations congénitales) et fœtotoxique (troubles neuro-développementaux) :

- **Dans l'épilepsie, le valproate est contre-indiqué**
  - o pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée ;
  - o chez les filles et femmes en âge de procréer sauf si :
    - les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.
    - et toutes les conditions du programme de prévention des grossesses chez les patientes traitées par valproate (mentionnées dans la section 3 de ce guide) sont remplies.
- **Dans les épisodes maniaques des troubles bipolaires, le valproate est contre-indiqué :**
  - o pendant la grossesse ;
  - o chez les femmes en âge de procréer sauf si :
    - les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.
    - et toutes les conditions du programme de prévention des grossesses chez les patientes traitées par valproate (mentionnées dans la section 3 de ce guide) sont remplies.

Un Programme de Prévention des Grossesses contenant un certain nombre de mesures, dont la nécessité d'une contraception efficace et la réalisation de tests de grossesse en cas de traitement par valproate, est mis en place afin d'éviter la survenue de toute grossesse (cf détails dans la section 3 de ce guide).

Un traitement antiépileptique ne doit jamais être arrêté brutalement.

## MÉDECINS SPÉCIALISTES ET MÉDECINS GÉNÉRALISTES\*\* :

### Patientes de sexe féminin – première prescription

1. Le valproate doit uniquement être initié par un médecin spécialiste.
2. Initiez le valproate uniquement si aucun autre traitement n'est efficace ou toléré,
3. Expliquez à votre patiente les risques associés au valproate lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse,
4. Vérifiez l'absence de grossesse avant l'initiation du traitement par valproate, par l'obtention d'un test négatif de grossesse plasmatique (sensibilité d'au moins 25 mUI/mL), afin d'éliminer toute possibilité d'utilisation involontaire du médicament pendant la grossesse. Des tests de grossesse plasmatiques seront ensuite réalisés à intervalles réguliers pendant le traitement (un test de grossesse est recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL)).

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

5. Expliquez à votre patiente, et/ son représentant\* que l'utilisation d'une contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée du traitement et jusqu'à un mois après l'arrêt du traitement, est obligatoire ou si les patientes ne sont pas encore pubères dès l'apparition des premières règles.
6. Assurez-vous que votre patiente et/ou son représentant\* a/ont compris les risques associés au valproate lorsqu'il est pris pendant la grossesse, a/ont reçu la brochure d'information a /ont signé le formulaire annuel d'accord de soins (conserver ce document dans le dossier médical, remettre une copie à la patiente et transmettre une copie au médecin traitant)
7. Dites à votre patiente et/ou à son représentant\* de vous contacter en urgence et de ne surtout pas arrêter le traitement par valproate d'elle-même si elle pense qu'elle pourrait être enceinte ou qu'elle débute une grossesse.

### Femmes en âge de procréer n'envisageant pas une grossesse

1. Le traitement par valproate doit être réévalué régulièrement (au moins 1 fois par an) par un médecin spécialiste, le renouvellement peut être effectué par un médecin généraliste pendant 1 an.
2. Rappelez à la patiente et/ou son représentant\* lors de chaque consultation les risques associés au valproate lorsqu' il est utilisé pendant la grossesse.
3. Rappelez à votre patiente et/ou son représentant\* lors de chaque consultation que l'utilisation d'une contraception efficace sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate est obligatoire et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement.
4. Il est recommandé de réaliser un test de grossesse à intervalles réguliers pendant le traitement (un test de grossesse est recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL)).
5. Assurez-vous que votre patiente et/ou son représentant\* a/ont compris les risques associés au valproate lorsqu'il est pris pendant la grossesse, a/ont reçu la brochure d'information et a/ont signé le formulaire annuel d'accord de soins (conserver ce document dans le dossier médical, remettre une copie à la patiente et transmettre une copie au médecin traitant).
6. Rappelez à votre patiente et/ou son représentant\* à chaque consultation de vous contacter en urgence et de ne pas arrêter le traitement par valproate d'elle-même si elle pense qu' elle pourrait être enceinte ou qu'elle débute une grossesse.

### Femmes en âge de procréer envisageant une grossesse

1. Rappelez à votre patiente et/ou à son représentant\* les risques associés au valproate lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse,
2. Assurez-vous que votre patiente et/ou son représentant\* a/ont compris les risques associés au valproate lorsqu'il est pris pendant la grossesse, a/ont reçu la brochure d'information et a /ont signé le formulaire annuel d'accord de soins (conserver ce document dans le dossier médical, remettre une copie à la patiente et transmettre une copie au médecin traitant).
3. Procédez à l'arrêt progressif du traitement par valproate et passez à une alternative thérapeutique appropriée pour votre patiente (voir section 5 de ce Guide) (sauf situations exceptionnelles d'épilepsie résistante aux autres traitements).
4. Rappelez à votre patiente et/ou à son représentant\* que le changement pour un autre traitement peut prendre du temps.
5. Expliquez à votre patiente et/ou à son représentant\* que la contraception doit uniquement être arrêtée 1 mois après l'arrêt complet du valproate

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

### Femmes présentant une grossesse non planifiée

1. Organisez une consultation en urgence avec votre patiente et/ou son représentant\*.
2. Expliquez leur pourquoi elle doit poursuivre son traitement jusqu' à la date du rendez-vous.
3. Assurez-vous que votre patiente et son partenaire et/ou leurs représentants\* ont compris les risques associés au valproate et orientez-les vers un spécialiste pour obtenir des conseils supplémentaires.
4. Organisez l'arrêt du valproate (voir section 5 de ce Guide).
5. Dans des situations exceptionnelles d'épilepsie résistante aux autres traitements où le maintien du valproate s'avèrerait indispensable, une surveillance multidisciplinaire adaptée doit être mise en œuvre.

### GYNÉCOLOGUES/OBSTÉTRICIENS, SAGES-FEMMES, CENTRES de PMI et de PLANNING FAMILIAL\*\*

1. Prodiguez des conseils sur les méthodes de contraception et sur la planification des grossesses.
2. Fournissez des informations sur les risques de l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
3. Orientez la patiente, et/ou son représentant\*, vers le spécialiste de sa maladie pour qu'elle le consulte lorsqu'elle envisage une grossesse.
4. Lorsqu' une patiente vous consulte pour une grossesse, orientez en urgence cette patiente et son partenaire, ainsi que leurs représentants\* le cas échéant vers :
  - o son médecin prescripteur (spécialiste de sa maladie) pour arrêt du traitement (sauf situations exceptionnelles d'épilepsie résistante aux autres traitements).
  - o un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour une évaluation et des conseils concernant la grossesse exposée.

### PHARMACIENS\*\*

1. Assurez-vous que la patiente, et/ou son représentant\*, a/ont reçu la brochure qui lui est destinée ; et qu' elle (patiente et/ou son représentant\*) en comprend le contenu.
2. Assurez-vous d'avoir détaché ou de récupérer la carte patiente dans la boîte afin de la remettre à la patiente et/ou à son représentant\* et qu' elle (patiente et/ou son représentant\*) en comprend le contenu.
3. Assurez-vous que la patiente vous présente
  - o l'ordonnance d'un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre).
  - o le Formulaire d'accord de soins.
4. Rappelez à la patiente les messages de sécurité d'emploi, y compris la nécessité d'une contraception efficace et d'un rendez-vous annuel avec le spécialiste.
5. Conseillez aux patientes et/ou leurs représentants\* de ne pas arrêter le valproate et de contacter leur médecin en urgence lorsqu'elles planifient une grossesse ou en cas de suspicion de grossesse.

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

\*\*De plus amples informations figurent dans la section 2 de ce Guide.

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

Nom et prénom de la patiente : .....

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

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

Nom du spécialiste : .....

Signature et tampon : ..... Date : .....

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

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

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

Nom et prénom de la patiente : .....

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

Signature : ..... Date : .....

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

## INFORMATIONS ESSENTIELLES À RETENIR

- Le valproate\* est un médicament efficace pour traiter l'épilepsie et le trouble bipolaire.
- Le valproate\* peut avoir des effets graves sur l'enfant à naître s'il est pris pendant la grossesse.
- Votre médecin ne doit vous traiter par valproate\* qu'à la seule et unique condition qu'aucun autre traitement n'est possible pour vous.
- Quelle que soit votre maladie (épilepsie ou trouble bipolaire) ne jamais arrêter la prise de valproate\*, sauf si votre médecin vous indique expressément de le faire, car votre maladie pourrait s'aggraver.
- Vous devez toujours utiliser une contraception efficace lorsque vous prenez du valproate\*.
  - Utilisez au moins un moyen de contraception sans interruption tout au long du traitement par valproate\* et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement.
  - N'arrêtez pas votre contraception au cours du traitement.
  - Votre médecin vous recommandera un moyen de contraception efficace pour vous, afin que vous n'ayez pas une grossesse non planifiée.
- Prenez un rendez-vous en urgence avec votre médecin spécialiste si vous pensez être enceinte.
- Consultez rapidement votre médecin spécialiste si vous envisagez d'avoir un bébé et ne cessez pas d'utiliser votre méthode de contraception avant de l'avoir consulté.
- Consultez régulièrement votre spécialiste, au moins une fois par an.
- Pendant cette consultation, votre médecin spécialiste et vous-même et/ou votre représentant\*\*, discutez et signez un Formulaire d'accord de soins afin de s'assurer que vous avez bien conscience des risques liés à l'utilisation du valproate\* pendant la grossesse et que vous les comprenez. Un Formulaire d'accord de soins doit être obligatoirement complété et signé avec votre médecin spécialiste chaque année.
- Vous devrez présenter ce Formulaire d'accord de soins annuel signé à votre pharmacien accompagné de l'ordonnance pour chaque délivrance de valproate\*.

\* Le valproate est contenu dans les spécialités Dépakine®, Dépakine Chrono®, Micropakine®, Dépakote® ou Dépamide® et leurs génériques

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

## Valproate : grossesse et contraception – ce que vous devez retenir

Nom :

Date :

- Le valproate est un médicament efficace, utilisé pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires.
- Le valproate entraîne environ 11% de cas de malformations graves et jusqu'à 30 à 40% de cas de troubles graves du développement et du comportement tels que l'autisme, troubles psychomoteurs, troubles du langage, ou troubles de l'attention, chez l'enfant à naître.
- Lorsque vous prenez du valproate, assurez-vous de toujours utiliser au moins un moyen de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement, sans interruption, pour ne pas être enceinte.

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

## ce que vous devez faire



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

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

# Bibliographie

1. Burton: On the propyl derivatives and decomposition... - Google Scholar [Internet]. [cité 14 juill 2024]. Disponible sur:  
[https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?journal=Am.+Chem.+J.&title=On+the+propyl+derivatives+and+decomposition+products+of+ethylacetate&author=B.S.+Burton&volume=3&publication\\_year=1882&pages=385-395&#d=gs\\_cit&t=1720968113394&u=%2Fscholar%3Fq%3Dinfo%3A7Y959pHJ8TUJ%3Ascholar.google.com%2F%26output%3Dcite%26scirp%3D0%26hl%3Dfr](https://scholar.google.com/scholar_lookup?journal=Am.+Chem.+J.&title=On+the+propyl+derivatives+and+decomposition+products+of+ethylacetate&author=B.S.+Burton&volume=3&publication_year=1882&pages=385-395&#d=gs_cit&t=1720968113394&u=%2Fscholar%3Fq%3Dinfo%3A7Y959pHJ8TUJ%3Ascholar.google.com%2F%26output%3Dcite%26scirp%3D0%26hl%3Dfr)
2. Tomson T, Battino D, Perucca E. The remarkable story of valproic acid. *The Lancet Neurology*. 1 févr 2016;15(2):141.
3. Monneret C. La Dépakine, Dr Jekyll et Mr Hyde ?
4. Carraz G, Darbon null, Lebreton S, Beriel H. [PHARMACODYNAMIC PROPERTIES OF 2,2-DIPROPYLACETIC ACID AND ITS DERIVATIVES. 4TH REPORT: 2,2-DIPROPYLACETAMIDE]. *Thérapie*. 1964;19:468-76.
5. Lebreton S, Carraz G, Meunier H, Beriel H. [PHARMACODYNAMIC PROPERTIES OF 2,2-DIPROPYLACETIC ACID. 2D REPORT ON ITS ANTI-EPILEPTIC PROPERTIES]. *Thérapie*. 1964;19:451-6.
6. Carraz G, Lebreton S, Boitard M, Borselli S, Bonnin J. [Apropos of 2 new anti-epileptic drugs of the N-dipropylacetic series]. *Encephale*. 1965;54(5):458-65.
7. Meunier H, Carraz G, Neunier Y, Eymard P, Aimard M. [Pharmacodynamic properties of N-dipropylacetic acid]. *Thérapie*. 1963;18:435-8.

8. Henry TR. The history of valproate in clinical neuroscience. *Psychopharmacol Bull.* 2003;37 Suppl 2:5-16.
9. López-Muñoz F, Shen WW, D'Ocon P, Romero A, Álamo C. A History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder. *Int J Mol Sci.* 23 juill 2018;19(7):2143.
10. Lambert: CR Congr de Psychiatrie et de Neurologie... - Google Scholar [Internet]. [cité 6 juill 2024]. Disponible sur:  
[https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=CR+Congr+de+Psychiatrie+et+de+Neurologie+de+Langue+Francaise&author=P.A.+Lambert&author=S.+Borselli&author=G.+Marcou&author=M.+Bouchardy&author=G.+Carraz&publication\\_year=1966&](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=CR+Congr+de+Psychiatrie+et+de+Neurologie+de+Langue+Francaise&author=P.A.+Lambert&author=S.+Borselli&author=G.+Marcou&author=M.+Bouchardy&author=G.+Carraz&publication_year=1966&)
11. Lempérière T. [Brief history of the development of valproate in bipolar disorders]. *Encephale.* 2001;27(4):365-72.
12. Emrich HM, von Zerssen D, Kissling W, Möller HJ, Windorfer A. Effect of sodium valproate on mania. The GABA-hypothesis of affective disorders. *Arch Psychiatr Nervenkr (1970).* 1980;229(1):1-16.
13. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA.* 23 mars 1994;271(12):918-24.
14. 1 Recommendations | Bipolar disorder: assessment and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2014 [cité 22 avr 2023]. Disponible sur:  
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg185/chapter/1-Recommendations>
15. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* mars 2018;20(2):97-170.

16. Hasler G, Preisig M, Müller TJ, Kawohl W, Aubry JM, Greil W. Troubles bipolaires: mise à jour 2019. *Swiss Med Forum* [Internet]. 14 août 2019 [cité 23 avr 2023]; Disponible sur: <https://doi.emh.ch/fms.2019.08325>
17. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the Treatment of Acute Mania. *The World Journal of Biological Psychiatry*. janv 2009;10(2):85-116.
18. Hirschfeld RMA, Bowden CL, Gitlin MJ, Keck PE, Suppes T, Thase ME, et al. WORK GROUP ON BIPOLAR DISORDER. 2010;
19. Goodwin G, Haddad P, Ferrier I, Aronson J, Barnes T, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. juin 2016;30(6):495-553.
20. Bowden CL, Davis J, Morris D, Swann A, Calabrese J, Lambert M, et al. Effect size of efficacy measures comparing divalproex, lithium and placebo in acute mania. *Depress Anxiety*. 1997;6(1):26-30.
21. Hirschfeld RMA, Baker JD, Wozniak P, Tracy K, Sommerville KW. The safety and early efficacy of oral-loaded divalproex versus standard-titration divalproex, lithium, olanzapine, and placebo in the treatment of acute mania associated with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. juill 2003;64(7):841-6.
22. Keck PE, McElroy SL, Bennett JA. Pharmacologic loading in the treatment of acute mania. *Bipolar Disord*. mars 2000;2(1):42-6.
23. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Nomura I, et al. Pharmacological treatment for bipolar mania: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Mol Psychiatry*. févr 2022;27(2):1136-44.

24. Taylor DM, Cornelius V, Smith L, Young AH. Comparative efficacy and acceptability of drug treatments for bipolar depression: a multiple-treatments meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand.* déc 2014;130(6):452-69.
25. Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM, Perugi G, Vieta E, Young AH, et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* avr 2010;122(1-2):1-9.
26. Vieta E, Günther O, Locklear J, Ekman M, Miltenburger C, Chatterton ML, et al. Effectiveness of psychotropic medications in the maintenance phase of bipolar disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* sept 2011;14(8):1029-49.
27. Keck PE, McElroy SL. Carbamazepine and valproate in the maintenance treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2002;63 Suppl 10:13-7.
28. Cipriani A, Reid K, Young AH, Macritchie K, Geddes J. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 oct 2013;2013(10):CD003196.
29. Hayes JF, Marston L, Walters K, Geddes JR, King M, Osborn DPJ. Lithium vs. valproate vs. olanzapine vs. quetiapine as maintenance monotherapy for bipolar disorder: a population-based UK cohort study using electronic health records. *World Psychiatry.* févr 2016;15(1):53-8.
30. Kang MG, Qian H, Keramatian K, Chakrabarty T, Saraf G, Lam RW, et al. Lithium vs valproate in the maintenance treatment of bipolar I disorder: A post- hoc analysis of a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry.* mars 2020;54(3):298-307.
31. Nau H, Zierer R, Spielmann H, Neubert D, Gansau C. A new model for embryotoxicity

testing: teratogenicity and pharmacokinetics of valproic acid following constant-rate administration in the mouse using human therapeutic drug and metabolite concentrations.

Life Sci. 28 déc 1981;29(26):2803-14.

32. Mast TJ, Cukierski MA, Nau H, Hendrickx AG. Predicting the human teratogenic potential of the anticonvulsant, valproic acid, from a non-human primate model. Toxicology. mai 1986;39(2):111-9.

33. Samrén EB, van Duijn CM, Koch S, Hiilesmaa VK, Klepel H, Bardy AH, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. Epilepsia. sept 1997;38(9):981-90.

34. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. Epilepsy Res. sept 2008;81(1):1-13.

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

36. Orphanet: Embryofoetopathie au valproate [Internet]. [cité 23 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/1906>

37. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. Lancet Neurol. juin 2018;17(6):530-8.

38. valproate-guide-pds-v6-decembre-2021.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/17/valproate-guide-pds-v6-decembre-2021.pdf>

39. Blotière PO, Raguideau F, Weill A, Elefant E, Perthus I, Goulet V, et al. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology*. 9 juill 2019;93(2):e167-80.
40. Margulis AV, Hernandez-Diaz S, McElrath T, Rothman KJ, Plana E, Almqvist C, et al. Relation of in-utero exposure to antiepileptic drugs to pregnancy duration and size at birth. *PLoS One*. 2019;14(8):e0214180.
41. Stadelmaier R, Nasri H, Deutsch CK, Bauman M, Hunt A, Stodgell CJ, et al. Exposure to Sodium Valproate during Pregnancy: Facial Features and Signs of Autism. *Birth Defects Res*. 15 août 2017;109(14):1134-43.
42. CRAT L. Acide valproïque – Grossesse – Le CRAT [Internet]. 2023 [cité 24 juill 2024]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/12594/>
43. Kikuchi N, Ohira S, Asaka R, Tanaka K, Takatsu A, Shiozawa T. Prenatal sonographic diagnosis of fetal valproate syndrome: a case report. *J Med Case Rep*. 3 nov 2016;10(1):312.
44. Baker GA, Bromley RL, Briggs M, Cheyne CP, Cohen MJ, García-Fiñana M, et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology*. 27 janv 2015;84(4):382-90.
45. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 24 avr 2013;309(16):1696-703.
46. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, Cheyne C, Clayton-Smith J, García-Fiñana M, et al. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juin 2013;84(6):637-43.
47. Cohen MJ, Meador KJ, May R, Loblein H, Conrad T, Baker GA, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and learning and memory functioning at 6 years of age: The NEAD

prospective observational study. *Epilepsy Behav.* mars 2019;92:154-64.

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

49. Unnikrishnan G, Jacob NS, Salim S, Jose M, Salini RA, Pavithran V, et al. Enduring language deficits in children of women with epilepsy and the potential role of intrauterine exposure to antiepileptic drugs. *Epilepsia.* nov 2020;61(11):2442-51.

50. Barton S, Nadebaum C, Anderson VA, Vajda F, Reutens DC, Wood AG. Memory dysfunction in school-aged children exposed prenatally to antiepileptic drugs. *Neuropsychology.* oct 2018;32(7):784-96.

51. Bech LF, Polcwiartek C, Kragholm K, Andersen MP, Rohde C, Torp-Pedersen C, et al. In utero exposure to antiepileptic drugs is associated with learning disabilities among offspring. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 déc 2018;89(12):1324-31.

52. Bromley RL, Calderbank R, Cheyne CP, Rooney C, Trayner P, Clayton-Smith J, et al. Cognition in school-age children exposed to levetiracetam, topiramate, or sodium valproate. *Neurology.* 1 nov 2016;87(18):1943-53.

53. Kasradze S, Gogatishvili N, Lomidze G, Ediberidze T, Lazariashvili M, Khomeriki K, et al. Cognitive functions in children exposed to antiepileptic drugs in utero - Study in Georgia. *Epilepsy Behav.* janv 2017;66:105-12.

54. Richards N, Reith D, Stitely M, Smith A. Developmental outcomes at age four following maternal antiepileptic drug use. *Epilepsy Behav.* avr 2019;93:73-9.

55. Huber-Mollema Y, Oort FJ, Lindhout D, Rodenburg R. Behavioral problems in children of mothers with epilepsy prenatally exposed to valproate, carbamazepine, lamotrigine, or levetiracetam monotherapy. *Epilepsia.* juin 2019;60(6):1069-82.

56. ANSM [Internet]. [cité 14 juill 2024]. Actualité - Valproate et dérivés : l'exposition des femmes enceintes a fortement diminué mais persiste. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/valproate-et-derivees-lexposition-des-femmes-enceintes-a-fortement-diminue-mais-persiste>
57. Samalin L, Nourry A, Llorca PM. [Lithium and anticonvulsants in bipolar depression]. *Encephale*. déc 2011;37 Suppl 3:S203-208.
58. Selle V, Schalkwijk S, Vázquez GH, Baldessarini RJ. Treatments for acute bipolar depression: meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium and antipsychotics. *Pharmacopsychiatry*. mars 2014;47(2):43-52.
59. Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J, et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry*. janv 1997;54(1):37-42.
60. Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. août 2010;124(3):228-34.
61. Aliyev NA, Aliyev ZN. Valproate (depakine-chrono) in the acute treatment of outpatients with generalized anxiety disorder without psychiatric comorbidity: randomized, double-blind placebo-controlled study. *Eur Psychiatry*. mars 2008;23(2):109-14.
62. Adamou M, Puchalska S, Plummer W, Hale AS. Valproate in the treatment of PTSD: systematic review and meta analysis. *Curr Med Res Opin*. juin 2007;23(6):1285-91.
63. Van Ameringen M, Mancini C, Pipe B, Bennett M. Antiepileptic drugs in the treatment of anxiety disorders: role in therapy. *Drugs*. 2004;64(19):2199-220.
64. Mula M, Pini S, Cassano GB. The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: a critical review of the evidence. *J Clin Psychopharmacol*. juin 2007;27(3):263-72.

65. Kinrys G, Pollack MH, Simon NM, Worthington JJ, Nardi AE, Versiani M. Valproic acid for the treatment of social anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* mai 2003;18(3):169-72.
66. de Angelis L. Effects of valproate and lorazepam on experimental anxiety: tolerance, withdrawal, and role of clonidine. *Pharmacol Biochem Behav.* oct 1995;52(2):329-33.
67. Rakofsky JJ, Dunlop BW. Treating nonspecific anxiety and anxiety disorders in patients with bipolar disorder: a review. *J Clin Psychiatry.* janv 2011;72(1):81-90.
68. Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM, Perugi G, Vieta E, Young AH, et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* avr 2010;122(1-2):1-9.
69. Choi KY. Valproate Adjuvant Cognitive Behavioral Therapy in Panic Disorder Patients With Comorbid Bipolar Disorder: Case Series and Review of the Literature. *Psychiatry Investig.* août 2022;19(8):614-25.
70. Huband N, Ferriter M, Nathan R, Jones H. Antiepileptics for aggression and associated impulsivity. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 févr 2010;2010(2):CD003499.
71. Barzman DH, DelBello MP, Adler CM, Stanford KE, Strakowski SM. The efficacy and tolerability of quetiapine versus divalproex for the treatment of impulsivity and reactive aggression in adolescents with co-occurring bipolar disorder and disruptive behavior disorder(s). *J Child Adolesc Psychopharmacol.* déc 2006;16(6):665-70.
72. Nosè M, Cipriani A, Biancosino B, Grassi L, Barbui C. Efficacy of pharmacotherapy against core traits of borderline personality disorder: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol.* nov 2006;21(6):345-53.
73. Ingenhoven T, Lafay P, Rinne T, Passchier J, Duivenvoorden H. Effectiveness of pharmacotherapy for severe personality disorders: meta-analyses of randomized controlled

trials. *J Clin Psychiatry*. janv 2010;71(1):14-25.

74. Gartlehner G, Crotty K, Kennedy S, Edlund MJ, Ali R, Siddiqui M, et al.

Pharmacological Treatments for Borderline Personality Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*. oct 2021;35(10):1053-67.

75. Stoffers J, Völlm BA, Rücker G, Timmer A, Huband N, Lieb K. Pharmacological interventions for borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 juin 2010;(6):CD005653.

76. Stoffers-Winterling JM, Storebø OJ, Pereira Ribeiro J, Kongerslev MT, Völlm BA, Mattivi JT, et al. Pharmacological interventions for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 14 nov 2022;11(11):CD012956.

77. Hollander E, Allen A, Lopez RP, Bienstock CA, Grossman R, Siever LJ, et al. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry*. mars 2001;62(3):199-203.

78. Frankenburg FR, Zanarini MC. Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry*. mai 2002;63(5):442-6.

79. Vita A, De Peri L, Sacchetti E. Antipsychotics, antidepressants, anticonvulsants, and placebo on the symptom dimensions of borderline personality disorder: a meta-analysis of randomized controlled and open-label trials. *J Clin Psychopharmacol*. oct 2011;31(5):613-24.

80. Bellino S, Paradiso E, Bogetto F. Efficacy and tolerability of pharmacotherapies for borderline personality disorder. *CNS Drugs*. 2008;22(8):671-92.

81. Mercer D, Douglass AB, Links PS. Meta-analyses of mood stabilizers, antidepressants and antipsychotics in the treatment of borderline personality disorder: effectiveness for depression and anger symptoms. *J Pers Disord*. avr 2009;23(2):156-74.

82. Paton C, Cookson J, Ferrier IN, Bhatti S, Fagan E, Barnes TRE. A UK clinical audit addressing the quality of prescribing of sodium valproate for bipolar disorder in women of childbearing age. *BMJ Open*. 12 avr 2018;8(4):e020450.
83. Samalin L, Godin O, Olié E, Etain B, Henry C, Pelletier A, et al. Evolution and characteristics of the use of valproate in women of childbearing age with bipolar disorder: Results from the FACE-BD cohort. *J Affect Disord*. 1 nov 2020;276:963-9.
84. Tachibana M, Hashimoto T, Tanaka M, Watanabe H, Sato Y, Takeuchi T, et al. Patterns in Psychiatrists' Prescription of Valproate for Female Patients of Childbearing Age With Bipolar Disorder in Japan: A Questionnaire Survey. *Front Psychiatry*. 2020;11:250.
85. Kan ACO, Chan JKN, Wong CSM, Chen EYH, Chang WC. Psychotropic drug utilization patterns in pregnant women with bipolar disorder: A 16-year population-based cohort study. *Eur Neuropsychopharmacol*. avr 2022;57:75-85.
86. Gaudio M, Konstantara E, Joy M, van Vlymen J, de Lusignan S. Valproate prescription to women of childbearing age in English primary care: repeated cross-sectional analyses and retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 27 janv 2022;22(1):73.
87. Paton C, Citrome L, Fernandez-Egea E, Rendora O, Barnes TRE. Who is prescribed valproate and how carefully is this treatment reviewed in UK mental health services? Data from a clinical audit. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2022;12:20451253221110016.

# DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine

maïeutique et sciences de la santé

Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : MIRENONT Prénom : léa

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main :** « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.*

Signature originale :

À Strasbourg, le 01/09/2026

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**

**RÉSUMÉ :**

Malgré le risque tératogène et neurodéveloppemental, le valproate et ses dérivés restent un traitement de référence dans le Trouble bipolaire. Afin de comprendre pourquoi, nous avons effectué une étude mixte sur deux centres hospitaliers en 2021 et 2022, ce qui nous a permis de recueillir 56 dossiers.

Grâce à la première étape qualitative nous avons compris que le valproate était prescrit dans un contexte de stabilisation de l'humeur, d'anxiété ou d'impulsivité avec résistance et/ou mauvaise tolérance des traitements antérieurs, avec spécificités cliniques, ou avec pseudo-résistance notamment à la suite d'un évitement du lithium. La deuxième étape quantitative nous a permis de percevoir que les patientes présentaient des symptômes de dysrégulation émotionnelle dans 82 % des cas, avec des passages à l'acte auto-agressifs chez 68 % et des tentatives de suicide chez 57 %. Cela concorde avec les résultats retrouvant un Trouble de la personnalité état limite chez 49 % des patientes et des hospitalisations pour crise suicidaire chez 41 % des patientes et comme motif d'hospitalisation le plus fréquent. De plus, nous avons également perçu que les précautions de prescription n'étaient pas respectées avec 57 % n'ayant pas de contraception en place, 54 % des patientes ayant signé un formulaire d'accord de soin initial et aucune l'ayant signé de manière annuelle.

Or les données de la littérature retrouvent un effet minime du valproate et de ses dérivés dans le traitement de l'épisode dépressif bipolaire, dans la prophylaxie de la stabilisation de l'humeur, dans l'anxiété, l'impulsivité ou la dysrégulation émotionnelle. Ainsi la balance bénéfico-risque ne semble pas indiquer la poursuite de ce traitement dans ces indications.

Cependant, afin de conclure de manière certaine, il faudrait explorer les pratiques dans d'autres centres et vérifier auprès des praticiens pourquoi le lithium semble évité, cela pourrait se faire au moyen d'un questionnaire.

Rubrique de classement : Psychiatrie

**Mots-clés :**

Valproate, Femmes, Anxiété, Impulsivité, Stabilisation de l'humeur, Dysrégulation émotionnelle, Trouble borderline

**Président :**

Pr Gilles Bertschy

**Assesseurs (si non HU, préciser la qualité) :**

Dr Sébastien Weibel (Praticien Hospitalier)

Dr Guillaume Meyer (Praticien Hospitalier)

Dr Hélène Coppée (Chef de Clinique Assistant)

**Adresse de l'auteur :**

1 Place de l'Hôpital

67100 Strasbourg