

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE



ANNEE 2008/2009

THESE N° ~~2360~~ 3325/4

Prescription d'antiépileptiques chez la femme enceinte : état des lieux concernant les demandes de renseignement reçues par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges sur 10 ans, de 1996 à 2006.

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le : 14 septembre 2009

PAR

Anne-Valérie, Marie MARLIANGEAS RENOUF

née le 7 novembre 1982 à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 194749 6

M. le Professeur Jacques BUXERAUD

- Président

Mme Catherine FAGNERE

- Juge

Mme Monique AMANIOU (Directeur de thèse)

- Juge

M. Philippe TAPIE

- Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

ASSESEURS

Monsieur le Professeur **CARDOT** Philippe

Madame **FAGNERE** Catherine, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis

BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE

BOTINEAU Michel

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE

BROSSARD Claude

PHARMACOTECHNIE

BUXERAUD Jacques

CHIMIE ORGANIQUE – CHIMIE THERAPEUTIQUE

CARDOT Philippe

CHIMIE ANALYTIQUE

CHULIA Albert

PHARMACOGNOSIE

CHULIA Dominique

PHARMACOTECHNIE

DELAGE Christiane

CHIMIE GENERALE ET MINERALE

DESMOULIERE Alexis

PHYSIOLOGIE

DREYFUSS Gilles

PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE

DUROUX Jean-Luc

PHYSIQUE – BIOPHYSIQUE

LACHATRE Gérard

TOXICOLOGIE

MOESCH Christian

HYGIENE – HYDROLOGIE – ENVIRONNEMENT

ODART Nicole

PHARMACOLOGIE

ROGEZ Sylvie

BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALISTE Claude	BIOPHYSIQUE – MATHEMATIQUES – INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION – THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MARRE – FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUEE A LA THERAPEUTIQUE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUES
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE
VIGNOLLES Philippe	BIOMATHEMATIQUES

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

ATER A MI – TEMPS

GIRY Catherine Sce de Pharmacie Galénique (du 01/09/2008 au 31/08/2009)

SOMMAIRE

INTRODUCTION

1^{ère} partie : Généralités sur l'épilepsie et la grossesse

I. L'épilepsie

1. Physiopathologie de l'épilepsie
2. Les crises épileptiques
3. Les épilepsies et les syndromes épileptiques
1. Les épilepsies et la femme enceinte

II. Les traitements de l'épilepsie et leurs conséquences sur la grossesse

1. Notions de base
2. Les différents antiépileptiques

III. La grossesse et les médicaments

1. Les différents stades de grossesse
2. Le passage des médicaments à travers le placenta
3. Les paramètres modifiés lors de la grossesse

2^{ème} partie : Etude des demandes de renseignements reçues par le Centre de Pharmacovigilance de Limoges de 1996 à 2006

I. Généralités

1. Présentation du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Limoges
2. Présentation du matériel
3. Méthode d'utilisation du matériel

II. Etude au CRPV de Limoges

1. Présentation de l'étude
2. Analyse de l'étude
3. Commentaires

CONCLUSION

DEFINITIONS

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

SERMENT DE GALIEN

REMERCIEMENTS

Merci à Thibault, l'amour de ma vie, qui a su être un appui fidèle lors de mon parcours étudiant.

Merci à Pierre-Elie, mon chaton, qui me donne chaque jour un peu plus de joie.

Merci à Faustine, encore toute petite en taille mais grande dans mon cœur.

Merci à toute ma famille :

Merci à Papa d'avoir toujours cru en moi,

Merci à Maman, pour tous ses soutiens de chaque instant,

Merci à Xavier et Aurélie pour leurs accueils chaleureux à Paris en particulier lors des recherches pour ma thèse et de toute l'aide qui m'a été donnée à ce moment et après,

Merci à Aude et Pierre-Henri pour toutes les fois où ils ont su me remonter le moral,

Merci à Blandine et Thomas pour leur simplicité et leur amour,

Merci à ma belle-famille :

Merci à Nelly et Michel pour leur sympathie témoignée tous les jours,

Merci à Nadège et Michaël pour leur amitié,

Merci à Anaïs, Olivier et Charline pour leur humour et leur chaleur,

Merci à Bérengère et Saïd pour leur aide bien précieuse,

Merci à mes grands-parents toujours fidèles au poste et qui savent être de bons conseils. Ils ont toujours su nous soutenir et nous aider.

Un énorme merci à Monique qui a pris beaucoup de son temps pour la réussite de ma thèse, pour toutes les fois où elle m'a accueillie si chaleureusement, pour tout le travail que je lui ai suscité...

Merci à Philippe qui a su me soutenir quand j'en avais besoin et pour ses conseils si précieux.

Merci à M. Buxeraud et Mme Fagnère qui ont bien aimablement acceptés de faire partie de mon jury de thèse.

Merci à Aurélie et Ludovic qui sont des amis fidèles en tout temps et à toute heure.

Merci à tous mes amis de promo, pour tous ces moments sympas passés ensemble : Carole, Lien, Benjamin, Elodie, Albertine, Aline, Géraldine, Mélanie, Pierre R., et tous les autres tous aussi sympathiques...

Merci à Paule et Maxime pour leur amitié et leur humour.

Merci à tous mes maîtres de stage en officine pour leur sympathie et leur soutien, Mme Basset et M. Leycuras.

Merci à toutes les personnes que j'ai côtoyé lors de mes stages AHU, Voa et tout le personnel de la pharmacie centrale en particulier Mireille et Gaëlle, Marcelle Mounier et tout le personnel du service d'Hygiène en particulier Alain et Hervé, Odile et tout le personnel de la stérilisation...

Merci à toutes les personnes avec qui j'ai passé mes stages officinaux :

- A Peyrat-le-Château : Toutoune
- A Boisseuil : un grand merci à Isa, Babette, Nathalie, Pépette, Aurélie, Estelle, Jean-Pierre, Florence, Stéph, Laurence, Lili, Magali, Nabia.

Merci à tous mes collègues :

- Steph pour son humour et ses merveilleux petits cadeaux...
- Bernadette (et François) pour sa présence, son amitié et ses conseils
- Danielle pour sa sympathie et sa détente
- Pierre pour ses bons petits plats...

Merci à Marie P. de P., qui a été une amie précieuse et de bons conseils lors du début de mes études de pharmacie.

Merci à tous mes amis de Théopolis et d'ailleurs :

- Jean-Baptiste, Marylin, Gabrielle-Marie et Thérèse-Anne
- Jean-François et Coralie
- Myriam, Joseph et toute leur famille
- Marielle
- Caro et Olivier
- Vivien
- Viviane
- Lysiane et Sébastien, Angéline et leur famille
- Marcelle
- Marie-Françoise, Geneviève et leur famille
- Albane et sa famille
- Céline et toute sa grande famille
- Aurélie et Charly
- Baptiste

Merci à Laurent qui sait toujours reconforter et aider.

Merci à tous les membres de la Frat : Godelieve et Alexandre, Cécile et Ludovic, Emmanuelle et Jean, Laure, Marie-Laure et Guy

Merci à tous mes amis Maliens : Dieudonné, Marie-Madeleine, Marc.

Merci à Antoine, pour son amitié qui dure malgré la distance et le temps.

Merci à toutes les personnes que j'ai oublié car ma mémoire est bien vaine...

Merci à Celui qui est, qui était et qui vient, pour son amour, son aide, sa patience envers moi.

**Prescription d'antiépileptiques chez la
femme enceinte : état des lieux concernant
les demandes de renseignement reçues par le
Centre Régional de Pharmacovigilance de
Limoges sur 10 ans, de 1996 à 2006.**

INTRODUCTION

L'épilepsie est une affection neurologique chronique. En réalité, il n'y a pas une, mais des épilepsies, répondant à des syndromes électro-cliniques de pronostic et de traitements différents. L'identification du type de crise épileptique est l'étape initiale du diagnostic de l'épilepsie dont l'électro-encéphalogramme (EEG) est l'examen complémentaire. Les crises épileptiques diffèrent selon leur origine topographique dans le cortex cérébral. Le traitement repose sur une information adaptée, une hygiène de vie et sur des médicaments antiépileptiques, prescrits selon des règles bien précises, ainsi que, parfois, sur des mesures de chirurgie. Le traitement médical contrôle environ 70 % des épilepsies. Les formes pharmaco-résistantes peuvent quelquefois répondre à un traitement chirurgical. [28]

Parmi les femmes souffrant d'épilepsie, 90 % auront une grossesse non compliquée et donneront naissance à des enfants sains. [47] Cependant, la maladie et/ou la prise de certains médicaments indiqués dans le traitement de cette pathologie chez une femme enceinte peuvent avoir des effets et des conséquences néfastes sur le nouvel organisme en croissance.

Il est intéressant, alors, d'étudier ce phénomène dans le but de déterminer quel traitement serait le mieux adapté à la femme enceinte épileptique, car l'épilepsie est une maladie qui, de nos jours, ne se guérit pas, mais, qui, par contre, peut connaître des phases d'accalmies ou d'améliorations.

1^{ère} partie :

Généralités sur l'épilepsie et la grossesse

I- L'épilepsie

Pendant des siècles, les patients épileptiques ont suscité crainte, suspicion et incompréhension. Ils étaient rejetés par la société. Pourtant, certains ont réussi et sont devenus célèbres dans le monde entier, parmi eux, Jules César, le Tsar de Russie Pierre le Grand, le Pape Pie IX, l'écrivain Fedor Dostoïevski, le poète Byron...

Au XIXe siècle, la neurologie commença à s'imposer en tant que nouvelle discipline, distincte de la psychiatrie. L'idée que l'épilepsie était un dérèglement organique cérébral a contribué à améliorer l'image de la personne épileptique. Le premier médicament efficace contre la crise d'épilepsie, le bromure, introduit en 1857, s'est propagé en Europe et aux Etats-Unis au cours de la deuxième moitié de ce siècle.

Notre conception moderne de la physiopathologie de l'épilepsie remonte aussi au XIXe siècle, avec les travaux de Hughlings Jackson. En 1873, ce neurologue Londonien a émis l'hypothèse que les crises d'épilepsie étaient provoquées par des décharges électrochimiques brutales d'énergie dans le cerveau et que le caractère des crises était lié à l'emplacement et à la fonction du site des décharges.

Pendant la première moitié du XXème siècle, les principaux médicaments utilisés pour le traitement de l'épilepsie étaient le phénobarbital (à partir de 1912) et la phénytoïne. Depuis les années 60, on découvre de plus en plus de médicaments, ce qui s'explique notamment par le fait que l'on connaît bien mieux l'activité électrochimique du cerveau, et, en particulier, les neurotransmetteurs de l'excitation et de l'inhibition. Depuis quelques années, de nouveaux médicaments se trouvent sur le marché dans les pays développés. On peut désormais maîtriser les crises d'épilepsie chez les enfants ou les adultes dans 70 à 80 % des nouveaux cas diagnostiqués.

Une attention accrue est portée depuis quelques années à la qualité de la vie des personnes atteintes d'épilepsie, mais les progrès sont lents et les services insuffisants. Néanmoins, les personnes épileptiques connaissent encore de nombreux rejets du fait de leur pathologie. Très souvent, les épileptiques restent confrontés aux vieilles croyances surnaturelles, au rejet professionnel et social, ainsi qu'à la discrimination. Même dans les pays développés, les crises

d'épilepsie demeurent, très souvent encore, taboues et les personnes qui en souffrent préfèrent ne pas en parler. [63]

1. Physiopathologie de l'épilepsie

Le mot « épilepsie » vient du grec *epilambanein* signifiant « prendre par surprise ». Le malade épileptique connaît la répétition de crises spontanées, sans facteur déclenchant. Cette maladie n'atteint que des personnes qui y sont prédisposées. [4]

Elle est définie comme une affection neurologique chronique, la plus fréquente après la migraine. [28]

La ligue internationale contre l'épilepsie (ILAE en anglais) et le bureau international pour l'épilepsie (IBE en anglais) proposèrent une autre définition : « L'épilepsie est une atteinte cérébrale caractérisée par une prédisposition persistante à la production de crises épileptiques, et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cet état. » [41]

L'épilepsie est une maladie fréquente mais souvent cachée, dont la prévalence est de 0,3 à 0,5 %. En France, il y a 500.000 à 600.000 épileptiques, avec environ 30.000 nouveaux cas par an. L'incidence est liée à l'âge, avec une distribution bimodale : plus élevée chez l'enfant et après 60 ans. Environ 50 % des épilepsies débutent avant l'âge de 10 ans.

L'épilepsie peut être idiopathique.

L'épilepsie symptomatique est secondaire à une lésion cérébrale due à une thrombose veineuse, une hémorragie, une ischémie cérébrale. Par contre, une intoxication (telle que la prise de drogues, d'alcool), des troubles physiologiques (comme une hypoglycémie, une hypocalcémie, une hyponatrémie), une rachianesthésie donnent des crises épileptiques symptomatiques qui ne sont pas des épilepsies.

Une épilepsie gestationnelle peut avoir comme causes déclenchantes les stimulations lumineuses, l'alcool, la fièvre, l'hyperventilation, les troubles du sommeil et le stress. [47,28]

L'épilepsie est une maladie neurologique : ce n'est donc pas une maladie mentale.

Enfin, l'épilepsie est une affection chronique : ce n'est pas une maladie aiguë. [28]

a. rappels sur l'anatomie du cerveau

L'origine de l'épilepsie se situe dans le cerveau. Ce dernier, constitué d'un ensemble de neurones, forme le tissu nerveux, composé d'une substance grise et d'une substance blanche. La substance grise ou cortex cérébral se situe à la surface du cerveau. Cette substance grise se retrouve également sous la forme de noyaux gris sous-corticaux, zones plus limitées situées dans la profondeur du cerveau.

Les neurones possèdent des prolongements : les dendrites (prolongements courts), et les axones (prolongements longs). Ces prolongements relient les neurones entre eux, par l'intermédiaire de synapses. Les axones, comparables à de très fins câbles électriques, atteignent toutes les parties du corps et transmettent l'influx nerveux le long des nerfs périphériques. Au niveau des synapses, les neurotransmetteurs libérés, agissent de façon excitatrice ou inhibitrice. L'état normal est un équilibre entre l'excitation et l'inhibition. (cf annexe 1)

Le tissu cérébral est réparti en plusieurs grandes zones, les lobes cérébraux, présents dans les deux hémisphères. Chacun d'eux possède des fonctions bien déterminées :

- le lobe frontal a un rôle sur la pensée, la motricité, la prise de décision, ...
- le lobe temporal dirige la mémoire, le langage, l'affectivité, ...
- le lobe pariétal contribue à la sensibilité, l'équilibre, ...
- le lobe occipital apporte la vision, ...

La région de départ de la décharge électrique, à l'origine de la crise, conditionne en partie les symptômes. Une crise prenant naissance dans le lobe occipital, peut se traduire par une perception visuelle anormale (halos colorés), tandis qu'une crise du lobe temporal peut se manifester par des troubles de l'audition ou du langage. [4] (cf annexe2)

b. anatomie des types de crises épileptiques (cf annexe 3)

Les crises épileptiques prennent naissance dans une région limitée du cortex cérébral : la zone épileptogène. La crise épileptique provient de l'activation de réseaux épileptogènes. Un grand nombre de crises temporales implique des réseaux de l'hippocampe, de l'amygdale, du cortex piriforme et du cortex entorhinal.

Les absences sont générées par un circuit organisé autour d'une boucle thalamo-corticale oscillante (comprenant donc le cortex en lien avec les noyaux relais et réticulaires du thalamus).

Quant aux crises généralisées tonico-cloniques, elles seraient dues à des mécanismes cortico-réticulaires différents.

Le circuit neuronal est propre à la crise : le circuit « initiateur » implique un nombre limité de structures corticales et sous-corticales. L'hyperactivité de ce circuit « initiateur » permet la diffusion de la crise vers des structures distantes par le biais de circuits de propagation. Un phénomène de neuroplasticité résulte de la répétition de ces crises. Les circuits de contrôle (activés par l'initiateur ou indépendamment) modulent la probabilité de survenue d'une crise et permettent son interruption.

Les circuits thalamo-corticaux ont une activité oscillatoire synchrone physiologique. Les activités thalamo-corticales sont fonction de l'état de veille et de certaines fonctions sensori-motrices. Les oscillations pathologiques sont secondaires à une perturbation des caractéristiques intrinsèques des neurones ou des synapses.

Dans les épilepsies généralisées, aucune perte cellulaire ni réorganisation importante des connexions n'est observée, à la différence des épilepsies partielles, qui impliquent le circuit limbique, s'accompagnant d'une réorganisation du circuit. [75]

2. Les crises épileptiques

a. définition et caractéristiques

D'après le rapport de l' « ILAE classification core group », l'ILAE (International League Against Epilepsy) a récemment accepté la définition d'une crise épileptique comme telle : « rencontre passagère de signes et/ou de symptômes dus à l'activité neuronale excessive ou synchronisée anormale dans le cerveau ». [38]

Les crises d'épilepsie sont des manifestations cliniques paroxystiques motrices, sensitives, sensorielles ou psychiques, accompagnées ou non d'une perte de connaissance, liées à une décharge anormale, excessive et hypersynchrone d'une population plus ou moins étendue de neurones du cortex cérébral. [75]

L'ensemble de cette activité produit des variations de potentiel électrique qui peuvent être enregistrées grâce à l'EEG. [4]

Pour que les signes de la crise apparaissent, il faut qu'un nombre suffisant de neurones déchargent les signaux électriques en même temps et à la même fréquence. Le cerveau ne fonctionne plus normalement. [49]

La maladie épileptique (« l'épilepsie » au sens large) est définie par la répétition, chez un même sujet, de crises épileptiques spontanées.

Une crise épileptique unique ou la répétition dans le cadre d'une affection cérébrale aiguë, de crises épileptiques, ne constituent pas une maladie épileptique. Ce sont des crises « accidentelles », accompagnant un dysfonctionnement transitoire et réversible du système nerveux central. Une épilepsie ou maladie épileptique, résulte, en revanche, d'un dysfonctionnement cérébral durable. [75]

Par conséquent, les crises « accidentelles », au moment ou au décours immédiat d'une agression cérébrale aiguë (traumatique, infectieuse, toxique, métabolique...), témoignant rarement d'une épilepsie, ne conduisent que rarement à mettre en route un traitement antiépileptique chronique. [28]

Les crises surviennent de façon inattendue. Elles se traduisent par un ensemble de manifestations physiques (mouvements involontaires, raideurs, secousses musculaires plus ou

moins violentes, chutes) accompagnées de modifications de la conscience. Le sujet ne se rend pas compte de ce qui lui arrive, n'entend plus, ne voit plus, n'est plus capable de parler. Ces crises durent quelques secondes à quelques minutes et sont suivies d'un retour à l'état normal. Certaines crises se manifestent seulement par des modifications de la conscience ou du comportement.

Les crises épileptiques sont parfois appelées « convulsions » ou « crises convulsives », car elles peuvent avoir une composante motrice (mouvements musculaires). Néanmoins, ce terme n'est pas approprié, de façon générale, en raison de la grande diversité des crises. Le terme de « crises convulsives » a été essentiellement utilisé pour désigner les convulsions fébriles chez les petits enfants. D'autres termes s'utilisent de moins en moins, comme « crises comitiales » ou « comitialité ».

Lorsque les crises épileptiques se répètent dans le cadre d'une « maladie épileptique », leur fréquence varie selon le type de crise, selon la cause et en fonction de la réponse au traitement. Certaines crises se produisent à plusieurs jours ou semaines d'intervalle, d'autres plusieurs fois par jour (absences ou myoclonies). Certaines surviennent dans la journée (diurnes), d'autres n'arrivent que pendant le sommeil ou au réveil...

Si la décharge électrique responsable d'une crise est localisée, la crise est dite partielle (ou focale). Sa symptomatologie varie en fonction du point de départ et de la diffusion du phénomène.

Puis, la propagation d'une décharge peut se faire de 2 façons :

- par contiguïté (en taches d'huile) comme dans la crise motrice simple (crise jacksonienne),
- en empruntant des voies de connexions préexistantes entre les différents lobes ou entre les différents hémisphères.

Ceci permet d'expliquer d'une part l'apparition de symptômes successifs au fur et à mesure du cheminement de la décharge (comme dans les crises partielles), et, d'autre part, la généralisation secondaire d'une crise initialement localisée, comme un papier buvard sur lequel la tache s'étend proprement. Si la décharge est diffuse d'emblée, comme dans les absences ou les crises tonico-cloniques généralisées, il faut recourir à d'autres hypothèses plus complexes.

[4]

Quand les crises se répètent sans interruption, il s'agit alors d'un état de mal épileptique qui nécessite une prise en charge médicale en urgence. [75]

L'état de mal épileptique est donc représenté par des crises répétées à très bref délai (quelques minutes ou moins) ou des crises prolongées. Les crises répétées s'accompagnent d'une perturbation de la conscience et/ou de signes neurologiques focaux. Les crises prolongées durent au minimum 10 minutes et souvent bien plus. [28]

b. classification des crises épileptiques (cf annexes 4 et 5)

La classification internationale de 2006 distingue, sur la concordance des critères cliniques et des EEG, trois groupes principaux :

- les crises généralisées
- les crises partielles
- les crises néonatales

Précisons le déroulement de certains types de crises :

→ les crises tonico-cloniques

Elles impliquent la portion de cerveau, probablement préfrontale, et certains mécanismes ganglionnaires basaux. Les crises se manifestent de façon bilatérale principalement et sont de prédominance désinhibitrice. Des mécanismes sont responsables d'une évolution des crises vers une phase clonique permettant l'arrêt de la crise. [75]

Ces crises tonico-cloniques provoquent une perte de conscience, une chute, une contraction tonique en flexion/extension de l'ensemble du corps (c'est la phase tonique), suivies de secousses cloniques aux quatre membres (il est possible de constater à cet instant de l'écume aux lèvres, une révulsion oculaire chez la personne souffrante) (c'est la phase convulsivante). Ensuite survient un coma hypotonique calme avec des phénomènes qui se produisent tels qu'une respiration bruyante, une morsure de langue et une perte d'urine (c'est la phase stertoreuse). Le réveil est progressif avec une amnésie et une confusion. [50]

→ les crises cloniques

Elles sont le fruit d'événements musculaires rapides et rythmiques associées ou non à une altération de la conscience. Les mécanismes sont différents de la phase clonique des crises tonico-cloniques. La répétition des décharges paraît être due à des décharges rythmiques excitatrices.

→ les crises toniques

De la même manière, les crises toniques ne sont pas de la même forme que la phase tonique des crises tonico-cloniques. On rencontre, de façon principale, le syndrome de Lennox-Gastaut.

→ les absences

On distingue, dans ce groupe, les épilepsies-absences de l'enfance qui sont de brève durée et altèrent la conscience.

Les absences typiques sont divisées en 5 grandes catégories :

- les absences simples (avec une altération de la conscience pendant quelques secondes et dont l'enfant ne garde aucun souvenir)
- les absences avec éléments atoniques (avec une diminution du tonus postural)
- les absences avec éléments toniques (avec une révulsion des globes oculaires ou une extension de la tête)
- les absences avec éléments automatiques (avec des automatismes gestuels)
- les absences avec éléments végétatifs (avec des perturbations vasomotrices discrètes)

En revanche, les absences atypiques ont un début et une fin plus progressifs, d'une durée plus longue et avec une altération de la conscience moins marquée.

Par ailleurs, les absences avec éléments cloniques sont caractérisées par une altération de la conscience associée à des myoclonies peu intenses. [38, 75]

En bref, les épilepsies-absences touchent surtout les enfants et les adolescents. Il y a une perte de contact (le regard est fixe et vide), les débuts et fins des crises sont brusques, avec des clonies palpébrales et des automatismes gestuels. Il y a ensuite une reprise de l'activité avec une amnésie de la crise, et seul l'interrogatoire de l'entourage permet de confirmer le diagnostic. [50]

3. Les épilepsies et les syndromes épileptiques

L'épilepsie est une maladie chronique caractérisée par la répétition spontanée de crises épileptiques.

a. classification des épilepsies et des syndromes épileptiques (cf annexes 6 et 7)

Deux grands axes permettent de classer les épilepsies :

- La notion de décharge neuronale localisée ou généralisée au cours de la crise, qui permet de différencier les épilepsies partielles des épilepsies généralisées.
- La notion de lésion ou de dysfonctionnement cérébral(e) caractérisant les épilepsies symptomatiques, opposées aux épilepsies idiopathiques pour lesquelles aucun dommage anatomique ne peut être retenu comme étant à l'origine des crises, dans l'état actuel des connaissances. S'ajoutent à ces deux catégories, les épilepsies présumées symptomatiques, car elles sont partielles, mais dont l'étiologie n'est pas mise en évidence par les examens d'imagerie. Ces épilepsies dites « cryptogéniques » ne diffèrent donc des épilepsies symptomatiques que par l'absence de preuve d'une étiologie.

Ainsi, quatre grandes catégories, que nous étudierons, ressortent dans cette classification : les épilepsies généralisées idiopathiques, les épilepsies généralisées symptomatiques, les épilepsies partielles idiopathiques et les épilepsies partielles symptomatiques. [58] Nous verrons également les épilepsies généralisées et partielles cryptogéniques.

b. les épilepsies et syndromes épileptiques focaux (ou partiels)

i. les épilepsies partielles idiopathiques

Comme nous l'avons vu plus haut, les épilepsies idiopathiques se définissent par l'absence de lésions cérébrales causales. Une prédisposition génétique est le facteur étiologique principal à l'origine de ces épilepsies (Engel, 2001).

La description, ces dernières années, d'épilepsies familiales à transmission autosomique dominante, le plus souvent, permet d'envisager au sein des épilepsies idiopathiques une nouvelle catégorie correspondant aux épilepsies familiales génétiquement déterminées. C'est le cas pour l'« épilepsie frontale nocturne autosomique dominante » (autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy [ADNFLE]) (Steinlein, 2004) qui serait due à des mutations du gène (20q13.3) codant pour les sous-unités $\alpha 4$ et $\beta 2$ des récepteurs nicotiques sensibles à l'acétylcholine. Dans la plupart des cas, l'évolution est bénigne, la fréquence des crises ayant tendance à diminuer avec l'âge. [46, 75]

D'autres formes familiales ont été signalées : les « convulsions fébriles plus » (Steinlein, 2004) et l'« épilepsie autosomique dominante avec hallucinations auditives » (Bisulli et al., 2004). [46]

Néanmoins, parmi les épilepsies partielles idiopathiques, on classe :

- l'« épilepsie partielle bénigne à pointes centro-temporales » ou « épilepsie à paroxysme rolandique ». Elle est souvent rencontrée chez les enfants de 3 à 13 ans, le plus souvent de sexe masculin. Les crises se manifestent au niveau de l'hémiface et de la région bucco-pharyngo-laryngée pendant le sommeil. Elles peuvent s'étendre au membre supérieur du même côté ou elles peuvent se généraliser. On les distingue facilement car l'enfant émet des grognements ou des gargouillements pendant la nuit.
- l'« épilepsie partielle bénigne de l'enfant à paroxysmes occipitaux » dont les crises sont sous forme de symptômes visuels (illusions, hallucinations, amaurose (perte complète de la vue) critique évoluant vers des crises myocloniques, des crises partielles complexes avec automatisme ou vers des crises généralisées). Ces épilepsies

représentent 25 % des cas et sont rencontrées chez des enfants normaux de 2 à 8 ans, plutôt de sexe féminin. Après la crise survient une migraine. Parfois, il a été rapporté des troubles de la conscience avec des vomissements sans phénomènes visuels.

- l'« épilepsie primaire de la lecture » dont les crises motrices ou sensitivomotrices sont orofaciales. Elle est due à une lecture prolongée à haute voix chez les adolescents ou les adultes jeunes ayant des antécédents familiaux (vers 17-18 ans). L'évolution de ces épilepsies va vers une généralisation de la crise si la personne n'interrompt pas sa lecture. [75]

ii. les épilepsies partielles symptomatiques.

Les épilepsies symptomatiques sont associées à des lésions cérébrales (Engel, 2001). Certaines lésions cérébrales sont génétiquement déterminées. [46]

Les différentes épilepsies rencontrées sont :

- le « syndrome de Kojewnikow » ou « épilepsie partielle continue » :
 - le type I se manifeste chez l'enfant ou l'adulte et est secondaire à une lésion épileptogène du cortex rolandique moteur. Les crises partielles sont somatomotrices, suivies par des myoclonies segmentaires permanentes rebelles à toutes thérapeutiques.
 - le type II est une affection neurologique évoluant progressivement et sévèrement. C'est l'encéphalite de Rasmussen.
- les « épilepsies lobaires » : ce sont la majorité des épilepsies partielles.
 - il existe les épilepsies du lobe temporal : les plus fréquentes et débutant chez l'enfant ou l'adulte jeune. Les crises durent 1 à 2 minutes. Surviennent le plus souvent des manifestations viscéro-sensitives comme une pesanteur gastrique localisée ou ascendante, une gêne respiratoire, une sensation de chaleur ou de froid... Des manifestations émotionnelles ou affectives peuvent se présenter. L'altération de la conscience peut être partielle, voire absente. La personne ressent une confusion après la phase ictale (phase de crise d'épilepsie) ainsi que des troubles aphasiques du langage.
 - en ce qui concerne les épilepsies du lobe frontal, les crises sont brèves (quelques secondes). Les accès sont souvent nocturnes, quotidiens ou pluri-quotidiens. Le début des crises est caractérisé par une phase tonique pouvant conduire à des chutes. Les états de mal sont assez fréquents.

- pour les épilepsies de la région centrale, les crises se manifestent par des mouvements moteurs cloniques et/ou sensitifs affectant l'hémicorps controlatéral à la décharge. Des manifestations toniques ou tonico-cloniques prennent naissance quand la décharge est étendue aux régions prémotrices. Les crises issues de la partie basse de la région centrale, sus-jacente à la région de Sylvius, s'accompagnent de manifestations oro-alimentaires motrices telles que la salivation, la déglutition, la mastication.

- les épilepsies du lobe pariétal : elles sont rares et de diagnostic difficile.

- les épilepsies du lobe occipital sont rares également avec des manifestations motrices des globes oculaires. [75]

iii. les épilepsies partielles cryptogéniques.

Elles décroissent notablement depuis les améliorations de l'Imagerie à Résonance Magnétique (IRM). On parle d'épilepsie partielle cryptogénique, lorsque l'étiologie reste inconnue.

c. les épilepsies et les syndromes épileptiques généralisés

Les épilepsies généralisées présentent une décharge paroxystique d'emblée propagée aux deux hémisphères, et semblent de ce fait se répandre simultanément dans l'ensemble du cortex cérébral. Leurs caractéristiques cliniques ne comportent aucun signe pouvant les rattacher à un système anatomo-fonctionnel localisé dans l'un des deux hémisphères. [75]

i. les épilepsies généralisées idiopathiques

Il y a 3 types de crises :

- les crises généralisées tonico-cloniques,
- les absences,
- les myoclonies massives.

L'EEG montre des décharges généralisées bilatérales, synchrones, symétriques.

L'examen clinique et l'état intellectuel sont normaux.

Il n'existe aucune étiologie autre qu'une prédisposition génétique.

La réponse au traitement est bonne le plus souvent.

Parmi ces différentes épilepsies généralisées idiopathiques, on peut citer :

- les « convulsions néonatales familiales bénignes » qui se manifestent chez le nouveau-né par des crises cloniques, de forme apnéique, ou tonico-cloniques. Certains nouveau-nés touchés par ces convulsions développeront plus tard une épilepsie.

- les « convulsions néonatales bénignes » qui se caractérisent par des crises cloniques ou apnéiques fréquentes chez le nouveau-né. L'évolution est favorable et il est assez rare qu'une épilepsie ultérieure se développe.
- l'« épilepsie myoclonique bénigne de l'enfance » qui est un syndrome rare caractérisée par des myoclonies dans les deux premières années de vie chez des enfants normaux.
- l'« épilepsie myoclonique juvénile » qui débute aussi aux alentours de la puberté. Elle prend la forme de myoclonies bilatérales au niveau des membres supérieurs et/ou des membres inférieurs pouvant alors entraîner des chutes brutales sans perte de connaissance. L'association avec des crises généralisées tonico-cloniques est possible. Les crises surviennent principalement le matin au réveil.
- l'« épilepsie-absence de l'enfance » qui débute entre 3 et 12 ans et dont le pronostic est favorable dans 80 % des cas. Les absences sont très nombreuses (100 par jour et parfois plus). Cette forme d'épilepsie peut être associée à des crises tonico-cloniques.
- l'« épilepsie-absence de l'adolescence » qui débute aux alentours de la puberté et dont le pronostic est moins favorable que celui de l'épilepsie précédente. Les absences sont associées à des crises tonico-cloniques, survenant souvent au réveil, et éventuellement à des myoclonies.
- l'« épilepsie avec crise grand mal du réveil » qui débute également aux alentours de la puberté. Elle se manifeste par des crises généralisées tonico-cloniques au réveil provoquées par le manque de sommeil, la prise d'alcool, un réveil soudain. [58]

ii. les épilepsies généralisées cryptogéniques ou symptomatiques

Quatre syndromes épileptiques rares sont recensés dans cette catégorie et leur pronostic est réservé :

- le « syndrome de West » caractérisé par des spasmes infantiles avec un ralentissement du développement de l'enfant dû dans la majorité des cas à une lésion au niveau du cerveau secondaire à un manque d'oxygène ou à une infection. [36]
- le « syndrome de Lennox-Gastaut » qui est une des formes les plus sévères des épilepsies infantiles. Il est l'association de crises toniques, atoniques et d'absences atypiques. Des problèmes du développement psychomoteur sont rencontrés ainsi que des troubles de la personnalité. Les différents traitements ne sont qu'efficaces à court-terme. [75]
- l'« épilepsie à crises myoclonono-astatiques » touchant les garçons de 6 mois à 6 ans. Les crises caractéristiques sont astatiques et myoclonono-astatiques pouvant être accompagnées d'absences à composante clonique ou tonique et de crises tonico-cloniques.
- l'« épilepsie avec absences myocloniques » qui se retrouve plus souvent chez les garçons vers l'âge de 7 ans. Il apparaît une répétition d'absences myocloniques pluriquotidiennes. L'aspect clinique se manifeste sous la forme de mouvements rythmiques des épaules, de la tête et des bras.

Ces syndromes sont appelés symptomatiques quand ils sont en rapport avec une anomalie neurologique de structure ou une affection neurologique et ils sont cryptogéniques lorsque la cause de leur survenue n'est pas connue. [75]

iii. les épilepsies généralisées symptomatiques.

Les épilepsies généralisées symptomatiques surviennent le plus souvent dans l'enfance. Les crises myocloniques, toniques, atoniques, absences atypiques s'associent chez un même patient. Les examens neurologiques témoignent d'une encéphalopathie diffuse.

Les épilepsies généralisées se divisent en deux catégories : les épilepsies généralisées d'étiologies non spécifiques et celles d'étiologies spécifiques.

- les épilepsies généralisées symptomatiques d'étiologies non spécifiques

Ces épilepsies sont comme une encéphalopathie myoclonique dont l'évolution est défavorable et dont l'étiologie est le plus souvent une erreur innée du métabolisme (hyperglycinémie sans cétose) ou comme une encéphalopathie épileptique infantile précoce, dont le pronostic est sévère, pouvant être due à des lésions cérébrales.

- les épilepsies généralisées symptomatiques spécifiques

Parmi celles-ci, il convient de distinguer :

- les « épilepsies myocloniques progressives » (le patient souffre de myoclonies associées à une détérioration intellectuelle et à un syndrome neurologique de type cérébelleux ou extra-pyramidal) dont les exemples sont :

→ la maladie de Lafora qui est une affection autosomale récessive due à l'accumulation intracérébrale de glycoprotéines anormales dont l'évolution est le décès en quelques années.

→ la maladie d'Unverricht-Lundborg qui est une affection autosomale récessive fréquente dans certains groupes ethniques.

- les « neuro-ectodermoses »

C'est l'association d'un syndrome cutané avec un syndrome neurologique. Donnons l'exemple de :

➔ la sclérose tubéreuse de Bourneville qui est une affection autosomale dominante, caractérisée par des adénomes sébacés de la face, des fibromes péri-unguéraux, des taches achromiques, des plaques « peau de chagrin » avec une déficience mentale, des troubles du comportement et une épilepsie.

➔ l'angiomatose encéphalo-trigémينية ou syndrome de Sturge-Weber qui est une affection sporadique, non familiale, caractérisée par un angiome facial de localisation et d'extension variable avec une épilepsie et/ou une hémiplégie acquise, et/ou une hémianopsie et/ou un retard intellectuel. [75]

- d. les épilepsies et syndromes épileptiques dont le caractère généralisé ou focal n'est pas déterminé

Parmi ces épilepsies particulières, il convient de distinguer :

- les « crises néonatales »

Les crises partielles sont polymorphes et méconnues. Les crises généralisées sont représentées par des crises toniques (hémorragie ventriculaire), des crises myocloniques (encéphalopathie précoce) et sont de mauvais pronostic.

- l'« épilepsie myoclonique sévère du nourrisson » ou « syndrome de Dravet »

Elle est caractérisée par des crises cloniques ou tonico-cloniques, unilatérales ou généralisées, de longue durée, avec présence de fièvre chez le nourrisson normal. Les crises partielles ou les absences apparaissent plus tard. Un retard du développement psychomoteur est à noter à partir de 2 ans. Le pronostic est défavorable à long terme.

- l'« épilepsie avec pointes-ondes continues pendant le sommeil lent » (POCS)

Elle se met en place à partir de 4 ans jusqu'à 12 ans. C'est une épilepsie avec des crises sporadiques généralisées ou partielles, souvent nocturnes. Puis les crises stagnent ou régressent en activité. Enfin, la guérison survient et une amélioration des performances intellectuelles se fait percevoir. A l'exception des benzodiazépines (le clobazam), les Médicaments AntiEpileptiques (MAE) usuels sont inefficaces et nombre d'entre eux peuvent avoir un effet aggravant. La prise de corticoïdes au long cours est la seule alternative.

- le « syndrome de Landau-Kleffner »

Il est caractérisé par une aphasie et une activité électro-encéphalographique paroxystique. Les anomalies sont activées par le sommeil. Les crises sont généralisées tonico-cloniques ou partielles somatomotrices et disparaissent à la puberté. Elles débutent par une agnosie auditive verbale et s'accompagnent de troubles de la personnalité et d'une hyperkinésie. Les séquelles sont d'intensités variables malgré le traitement (par valproate, éthosuximide, benzodiazépines et corticothérapie). [75]

4. Les épilepsies et la femme enceinte

D'après le docteur Gauthier-Morel, la femme est touchée différemment par l'épilepsie par rapport à l'homme du fait des modifications hormonales et en particulier de celles de la grossesse. Certaines grossesses n'influencent pas l'épilepsie, d'autres peuvent l'aggraver (25 à 30 % des grossesses amplifient ce phénomène). [45] Néanmoins, en temps ordinaire, la grossesse n'est pas considérée comme une cause d'épilepsie, sauf si la femme enceinte souffre d'une autre affection neurologique, telle qu'une thrombose veineuse cérébrale. [73]

Laidlow, en 1956, conclut que l'épilepsie cataméniale serait influencée par des hormones, en particulier la progestérone qui aurait un effet anticonvulsivant. De même, Backstrom, en 1976, démontre que la fréquence des crises est basse durant la période lutéale (quand le taux de progestérone est haut) et est élevée pendant la phase folliculaire (quand le taux d'œstrogènes est haut). Pendant la grossesse, une augmentation modérée de la fréquence des crises peut avoir lieu. Cependant, l'effet hormonal n'est pas considéré comme étant une cause précise d'épilepsie bien que le taux d'estrogène augmente pendant la grossesse. [79]

Outre le fait que les femmes épileptiques ont des perturbations en hormones de la reproduction, elles connaissent aussi une modification de leur stock d'hormone de croissance, de prolactine et de leur concentration sérique d'androgènes. [59]

D'après le docteur Rotten, dans un tiers des cas, la fréquence des crises diminue pendant la grossesse ; dans un tiers des cas, la fréquence est inchangée ; et dans le tiers restant, la fréquence augmente. De ce fait, il est important pour la femme enceinte d'être suivie de près par un neurologue tout au long de la gestation. [45]

Par ailleurs, il ne semble pas qu'il y ait d'augmentation de la fréquence des états de mal épileptiques durant la grossesse. (Schmidt, 1981 ; Bardy, 1987) ; ce qui est rassurant. [73]

Enfin, 20 à 30 % des cas de malformations seraient le résultat de la maladie elle-même ; les 70 à 80 % restant seraient dus au traitement. [45]

a. les risques pour la mère

De nombreux facteurs peuvent augmenter le risque de survenue de crises durant la grossesse : les facteurs hormonaux (hyperœstrogénie) et métaboliques, les troubles du sommeil, la mauvaise observance du traitement et les modifications de la cinétique des médicaments (avec une baisse des taux sériques). [12]

i. les complications au cours de la grossesse

L'évolution de l'épilepsie pendant la grossesse est imprévisible. Elle est indépendante du type de l'épilepsie, de sa gravité, de son ancienneté, du caractère cataménial des crises avant la grossesse et de la prise de poids.

Il est important de signaler les modifications du métabolisme des antiépileptiques au cours de la gestation, pouvant expliquer une augmentation des crises en fin de grossesse. Ces modifications n'expliquent pas, pourtant, les aggravations survenant en début de grossesse, qui représentent plus de 50 % des cas. [43]

Des complications sont rapportées chez les femmes enceintes épileptiques comme des saignements vaginaux, des avortements spontanés, des pré-éclampsies et un travail prématuré ou prolongé. [60]

Les crises épileptiques sont réputées augmenter le risque d'avortement spontané ou d'anoxie fœtale, mais cette notion est difficile à démontrer. Dans l'étude de Hiilesmaa et al., aucune femme épileptique enceinte, ayant enduré une crise tonico-clonique, n'a subi, dans les 24 heures, un incident obstétrical. [43]

ii. le risque à l'accouchement

La femme épileptique, désirant une grossesse, devrait être prévenue très tôt par le corps médical que sa gestation sera peut-être à risque. Il est communément admis que les accouchements de femmes épileptiques sont plus souvent pathologiques que ceux des femmes

n'ayant pas d'épilepsie avec une fréquence élevée d'accouchements prématurés et de faible poids du nouveau-né. Néanmoins, l'épilepsie ne modifie pas le déroulement d'un accouchement qui peut se faire par voie basse. L'hyperventilation devra, toutefois, être surveillée car elle peut provoquer des crises. [4]

b. les risques pour l'embryon / le fœtus

i. le risque de malformations

Essentiellement, le risque de malformations est détectable pendant la grossesse. [4]

La fréquence de survenue des malformations congénitales serait 2 à 3 fois plus élevée chez les bébés nés de mères épileptiques que dans la population générale. Le taux de malformations embryonnaires serait doublé chez les femmes enceintes ayant un traitement antiépileptique par rapport à celui de patientes épileptiques non traitées. [47]

Les malformations concernent le cœur, le squelette, l'appareil rénal, l'appareil urinaire ou le système neurologique (anomalies de fermeture du tube neural dont le spina bifida). Parmi les causes de ces malformations, les MAE joueraient un rôle primordial mais ne seraient pas les seuls ; en particulier, les facteurs génétiques, les anomalies métaboliques, les déficiences en vitamines, les modifications de la réponse immunitaire... pourraient être considérés comme des facteurs de risque. [4]

Il a été montré que les enfants nés de femmes épileptiques, qu'elles prennent ou non des MAE ont un risque accru de présenter des anomalies mineures. Les types d'anomalies mineures retrouvées sont des anomalies craniofaciales et digitales et un retard de croissance. [60]

ii. le risque de petit poids à la naissance

Plusieurs études suggèrent que les bébés nés de mère épileptique ont un poids de naissance diminué de façon significative. [43] Leur poids, chez 7 à 10 % d'entre eux, est inférieur à 2,5 kilogrammes. (Yerbi et al., 1985) [79]

iii. le risque de dommages engendrés par les crises épileptiques de la mère pour l'embryon/fœtus.

Il n'a pas été mis en évidence que les crises partielles, les absences ou les crises myocloniques seraient nocives pour le fœtus. Néanmoins, la survenue de crises à répétition et d'état de mal convulsif seraient à l'origine de dommages et même de mort. [60, 4]

L'apparition d'un état de mal pendant la grossesse serait particulièrement dramatique. Les conséquences possibles sont très bien illustrées par Teramo et al., qui met en lumière 29 cas de la littérature montrant la mort de 9 mères et 14 fœtus. [60]

Plusieurs crises associées en fin de grossesse sont susceptibles d'entraîner une hypoxie fœtale et un accouchement prématuré. [4]

Une hémorragie intracrânienne chez un fœtus à la 19^{ème} semaine de grossesse a été rapportée après une crise généralisée (Minkoff et al., 1985) ainsi que l'arrêt cardiaque d'un fœtus durant le travail suivant des crises généralisées (Teramo et al., 1979 ; Yerbi, 1987).

Les crises tonico-cloniques généralisées peuvent causer une bradycardie fœtale. [60] Les crises partielles n'apparaissent pas avoir le même effet pendant la grossesse, cependant, il est très difficile de prévoir quand une épilepsie va se généraliser. [79]

iv. le risque d'anomalies chromosomiques.

Ce risque chez les bébés nés de mères épileptiques semble être le même que dans la population générale. [4]

v. le risque de déficience intellectuelle.

Le QI moyen est sensiblement inférieur pour les enfants nés de mères épileptiques. Ceci suggère que la notion d'intellect est indépendante de l'exposition à un MAE. [60]

vi. le risque de transmission de l'épilepsie à la descendance.

3 à 6 % est le risque encouru de présenter une épilepsie par un jeune patient lorsqu'un parent en est atteint (et en particulier la mère). Quand les deux parents sont atteints de la maladie, le pourcentage s'élève alors à 20 %. Si un premier enfant est atteint, les suivants présenteront un risque de 10 % de développer la maladie. [47] Déjà Annagers et al., avait évoqué ce phénomène de développement des crises en 1978. [79]

En conclusion, il est important de signaler que l'état de mal épileptique peut être à l'origine d'une mortalité fœtale dans 50 % des cas environ, et d'une mortalité maternelle d'environ 25 % des cas. [47] Cet état de mal conduit souvent à une interruption de la grossesse quand il n'est pas très vite pris en charge. [43] Ainsi, il convient d'avertir la femme enceinte épileptique que son traitement est de la plus haute importance quant au devenir de sa grossesse.

II- Les traitements de l'épilepsie et leurs conséquences sur la grossesse

Une épilepsie peut être complètement contrôlée dans près de 80 % des cas par un traitement médical bien conduit et bien suivi et ceci en particulier par le biais des médicaments antiépileptiques (MAE). Cependant, ils empêchent la survenue des crises sans avoir de véritables effets sur la maladie épileptique.

Il a été montré au travers d'études que cette maladie peut disparaître d'elle même après une certaine durée et ceci dans la plupart des cas, seulement parfois elle est résistante et durera toute la vie du patient.

Il est souhaitable de faire le point sur les MAE car ces traitements ont changé et évolué depuis quelques années.

Malheureusement, il reste encore, de nos jours, 20 à 25 % des personnes qui ne connaissent pas de traitement équilibré. [44]

1. Notions de base

a. un peu d'histoire...

Le phénobarbital a été utilisé pour la première fois comme anticonvulsivant dans l'épilepsie en 1912 puis la phénytoïne, en 1932, a été employée pour diminuer l'effet sédatif du phénobarbital.

Trente ans après, on découvre d'autres molécules ayant des effets sur les crises d'épilepsie. Puis, au début des années 1990, de nouvelles molécules ont vu le jour que l'on nomme toujours aujourd'hui les « nouveaux MAE ». [44]

b. le mécanisme d'action des MAE

Les MAE agissent sur plusieurs cibles et la plupart possèdent plusieurs modes d'action. Cependant, pour un médicament donné, un mécanisme d'action est souvent caractéristique.

On peut diminuer les crises d'épilepsie de deux manières : en bloquant l'entrée des ions positifs ou en favorisant l'entrée des ions négatifs dans les cellules nerveuses.

Des mécanismes d'action distincts en fonction des différents MAE sont à aborder :

i. l'effet stabilisateur de la membrane neuronale

Il est mis en évidence par modification des flux ioniques au niveau des canaux voltage-dépendant sodiques et calciques, et, peut-être, potassiques. [34]

Les canaux sodiques voltage dépendant sont essentiels à la conduction de l'influx nerveux. Ils sont constitués de pores situés dans la membrane de la cellule nerveuse et ne laissent entrer que l'ion sodium. Leur fonctionnement est dépendant du voltage à la surface de la cellule nerveuse. L'hyperactivité de ces canaux est à l'origine de décharges nerveuses à haute fréquence lors de certaines crises d'épilepsie. Le blocage du canal sodique limite les décharges nerveuses à haute fréquence. Ce blocage représente le mécanisme principal des MAE efficaces contre les épilepsies focales. Tel qu'il est précisé plus haut, ce blocage est voltage-dépendant (il est maximal sur les neurones partiellement dépolarisés et son effet est nul sur les neurones hyperpolarisés), mais pas seulement. Il est aussi fréquence-dépendant (l'atténuation des potentiels d'action induits croît avec leur fréquence), activité-dépendant (la réduction des potentiels d'action est optimale lorsque l'activité est maximale), temps-dépendant (son effet dure plusieurs centaines de millisecondes). Citons quelques exemples de MAE exerçant ce type d'inhibition : la carbamazépine, la phénytoïne, le valproate de sodium, l'oxcarbazépine, la lamotrigine, le topiramate, le felbamate, la primidone, le phénobarbital et les benzodiazépines. [34, 44, 26]

Par ailleurs, les canaux calciques sont importants dans le contrôle de l'excitabilité neuronale par le biais de l'ion calcium. Les canaux calciques laissent pénétrer l'ion calcium dans la cellule nerveuse. Les neurones expriment plusieurs types de canaux calciques :

- le canal type L dont le courant est de longue durée,
- le canal type T dont la conductance est transitoire,

- d'autres types de canaux (type N, P, Q).

On aurait mis en évidence que la survenue de crises d'épilepsie de type absence serait due au canal calcique de type T présent dans le thalamus. L'inhibition de son fonctionnement contrôlerait les absences typiques. Les médicaments antiépileptiques semblent bloquer électivement les canaux et courants calciques de type L et de type T, ou en bloquant la recapture du calcium au niveau des terminaisons nerveuses, ou en modulant des protéines de liaison du calcium telles que la calmoduline. Quelques MAE jouent ce rôle inhibiteur du courant calcique : l'éthosuximide, le phénobarbital, la phénytoïne et la gabapentine. [34, 44]

Enfin, parmi les MAE bloquant les canaux potassiques au niveau de l'hippocampe, on peut citer la carbamazépine et l'oxcarbazépine. [34]

ii. le renforcement ou la restauration de l'inhibition GABAergique.

Le GABA (acide gamma amino butyrique) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Il se fixe sur le récepteur au GABA du neurone et active l'entrée des ions chlore au travers d'un canal ionique spécifique. L'entrée des ions chlorures Cl^- diminue la décharge nerveuse et donc la manifestation de crises d'épilepsie. [44]

D'autres médicaments peuvent agir par inhibition de la dégradation ou de la recapture synaptique du GABA. [75]

Parmi les MAE jouant sur le métabolisme du GABA, on peut citer la tiagabine (inhibant sa recapture) ou le vigabatrin (inhibant sa dégradation), qui, de la sorte, augmentent la quantité disponible de GABA. D'autres agissent directement sur les récepteurs GABAergiques comme le phénobarbital, la primidone, les benzodiazépines, le felbamate et le topiramate. [34, 26]

Il a été établi qu'une expression pathologique altérée des sous-types de récepteurs GABA A (en particulier le sous-type $\alpha 3$) se déroule dans l'hippocampe et dans les régions néocorticales de patients ayant une épilepsie du lobe temporel médicalement réfractaire. La transmission GABAergique, en étant réduite, contribue à la pathogénicité de cette épilepsie. [55]

iii. l'atténuation de l'excitation glutamatergique.

L'inhibition du glutamate, principal acide aminé exciteur, par les MAE permet la réduction de la transmission excitatrice qui pourrait devenir dangereuse si la stimulation était excessive. Il a ainsi été mis en évidence le blocage des récepteurs NMDA par le felbamate et le blocage des récepteurs de type kaïnate/AMPA par le topiramate. [75]

iv. les autres mécanismes

Enfin, certains médicaments possèdent d'autres mécanismes d'action car les épilepsies sont très diverses dans leur origine et dans leurs mécanismes. [44]

c. les interactions médicamenteuses (cf fig.1 annexe 8)

L'existence d'interactions médicamenteuses lors d'associations des MAE à d'autres médicaments, en particulier lors d'une polythérapie antiépileptique, doit inciter les prescripteurs et même les patients à la prudence.

- Certains MAE ont une activité « inductrice enzymatique ». Les inducteurs du cytochrome P 450 (CYP) accélèrent le métabolisme de certains médicaments, comme les cytotoxiques [51, 52] et réduisent les concentrations en hormones stéroïdes. [59] (voir tableau suivant)

Ces MAE peuvent, donc, réduire l'effet de la contraception orale hormonale [44]. Par exemple, l'oxcarbazépine peut compromettre l'efficacité de la contraception hormonale. Quant au topiramate, il pourrait réduire le taux d'œstradiol d'environ 30 %. [59]

- D'autres MAE sont inhibiteurs enzymatiques et peuvent prolonger et renforcer l'action d'autres médicaments. [44] (voir tableau suivant)

Le valproate semble réduire le métabolisme de la lamotrigine au moment de la grossesse. [76]
Par ailleurs, le felbamate serait un inhibiteur du CYP sous unité 3A4 et serait un inducteur du CYP sous-unité 2C19. [32]

Ces interactions sont plus marquées avec les antiépileptiques classiques qu'avec les nouvelles molécules. [75] En effet, peu de nouveaux MAE interfèrent avec les enzymes du CYP ; par conséquent, le métabolisme des médicaments en est moins affecté (en particulier l'effet sur les hormones stéroïdes est moindre) [52, 59].

Par exemple, la gabapentine et la prégabaline sont excrétées inchangées dans les urines et ne sont pas impliquées dans les interactions pharmacocinétiques des médicaments.

Par ailleurs, l'oxcarbazépine diminue les concentrations sériques de la lamotrigine et de carbamazépine, du topiramate et du lévétiracétam et augmente celles de la phénytoïne et de phénobarbital. Le topiramate inhibe légèrement le métabolisme de la phénytoïne. Enfin, le vigabatrin semble diminuer les concentrations sanguines en phénytoïne selon un mécanisme inconnu. [52, 74]

Les interactions entre médicaments peuvent donner lieu à des effets indésirables ; cependant, il est possible qu'une synergie d'action se mette en place avec des médicaments ayant des mécanismes d'action potentiellement complémentaires. La combinaison idéale n'a pas encore été établie. L'approche scientifique la plus valide serait la méthode isobologique dans laquelle deux MAE seraient donnés en proportions variées. Ceci permettrait d'identifier la meilleure combinaison dans le contrôle des crises épileptiques. [52] (cf fig.2 annexe 8)

Inducteurs enzymatiques	Inhibiteurs enzymatiques
Phénobarbital GARDENAL® Phénytoïne DiHYDAN® Carbamazépine TEGRETOL® Oxcarbazépine TRILEPTAL® Primidone MYSOLINE® Topiramate EPITOMAX® si les doses sont supérieures à 200 mg / jour Lamotrigine LAMICTAL® à fortes doses Felbamate TALOXAX® (2C19)	Valproate de sodium DEPAKINE®, DEPAKINE CHRONO® Felbamate TALOXAX® (3A4)

d. les indications des MAE

Les indications des MAE peuvent être :

- fonction du type de crise : qu'il s'agisse d'absences typiques ou de crises partielles par exemple.
- fonction du type de l'épilepsie : l'épilepsie diagnostiquée pourra justifier le choix d'un certain MAE ou d'une stratégie thérapeutique globale différente.
- fonction du terrain : on évitera les MAE inducteurs enzymatiques chez une jeune femme en raison d'une contraception éventuelle ou bien ceux à effet dépressif chez les patients dépressifs.

Enfin, un traitement de longue durée ne sera justifié qu'en fonction de l'efficacité et de la tolérance du MAE. [44]

Le traitement d'une épilepsie repose actuellement sur 4 grands principes :

- la monothérapie : un seul médicament à dose adéquate diminue les effets collatéraux, les risques d'interactions médicamenteuses et le coût des traitements. Cependant, il peut s'avérer nécessaire de pratiquer une polythérapie avec 2 ou 3 médicaments. Il faut alors prendre conscience des mécanismes d'action et de la pharmacocinétique des antiépileptiques choisis.
- les critères de sélection des MAE (vus plus haut) : le type de crise, l'épilepsie et le profil particulier du patient.
- la surveillance du traitement : elle sera nécessaire pour permettre le dépistage des effets indésirables, une vérification de la compliance (adhésion du patient à son traitement) et de l'efficacité du traitement. La mesure des taux sanguins des MAE pourra avoir une importance selon les médications et les situations cliniques.
- la remise en cause périodique de la nécessité du traitement : après une rémission prolongée, il peut être envisagé de réduire ou d'arrêter le traitement avec l'accord du médecin sauf si le/la patient(e) ne le souhaite pas.

2. Les différents anti-épileptiques

a. classification générale [80]

ANTIÉPILEPTIQUES :

- **Acide valproïque :**
 - voie orale : DEPAKINE®, DEPAKINE® chrono, MICROPAKINE LP®
 - voie injectable : DEPAKINE®

- **Barbituriques :**
 - Phénobarbital : ALEPSAL®, APAROXAL®, GARDENAL®
 - Primidone : MYSOLINE®

- **Benzodiazépines :** RIVOTRIL®, URBANYL®, VALIUM Roche®

- **Carbamazépine :** TEGRETOL®, TEGRETOL LP®

- **Ethosuximide :** ZARONTIN®

- **Gabapentine :** NEURONTIN®

- **Felbamate :** TALOXA®

- **Hydantoïnes :**
 - Phénytoïne : DI-HYDAN®, DILANTIN®, EPANUTIN®
 - Fosphénytoïne : PRODILANTIN®

- **Lamotrigine :** LAMICTAL®, LAMICSTART®

- **Lévétiracétam :** KEPPRA®

- **Oxcarbazépine :** TRILEPTAL®

- **Prégabaline** : LYRICA®
- **Rufinamide** : INOVELON®
- **Stiripentol** : DIACOMIT®
- **Tétracosactide** : SYNACTHENE®
- **Tiagabine** : GABITRIL®
- **Topiramate** : EPITOMAX®
- **Vigabatrin** : SABRIL®
- **Zonisamide** : ZONEGRAN®

b. les différents MAE (indications, posologies, interactions médicamenteuses contre-indiquées, effets pharmacologiques)

Ces tableaux servent de référence à la compréhension des effets des antiépileptiques sur la femme enceinte. De ce fait, certains médicaments ne seront pas étudiés tels que le stiripentol (DIACOMIT®) préconisé chez l'enfant en association avec une benzodiazépine. Les posologies chez l'enfant de tous ces médicaments ne seront pas signalées. Les médicaments sous forme injectable (SYNACTHENE®, SYNACTHENE retard®, DILANTIN®, EPANUTIN®, PRODILANTIN®) ne seront pas, non plus, pris en compte, car nous ne nous intéressons qu'au traitement ambulatoire des femmes enceintes. Le rufinamide ne sera pas, également, traité.

RCP = Résumé des Caractéristiques du Produit

MAE = Médicament AntiEpileptique

RCP MAE	Indications	Posologies
<p>Acide valproïque DEPAKINE® DEPAKINE CHRONO® MICROPAKINE®</p>	<p>Son efficacité est remarquable, à large spectre, et il est actif sur tous les types de crises. [75] Il s'agit d'un antiépileptique relativement polyvalent. Il est donc indiqué dans les :</p> <ul style="list-style-type: none"> • absences • crises tonico-cloniques généralisées • crises partielles [9] 	<p>La posologie est de 20 à 30 milligrammes par kilo et par jour. [9]</p> <p>La posologie initiale est de 250 à 500 milligrammes puis les doses sont augmentées de 250 à 500 milligrammes par semaine. [75]</p>

RCP MAE	Indications	Posologies
Barbituriques : Primidone MYSOLINE®	<p>En monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique, elle est indiquée dans le traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques. • des épilepsies partielles : crises partielles, avec ou sans généralisation secondaire. [80] 	<p>La posologie est de 3 à 6 comprimés par jour (10 à 20 milligrammes par kilo chez l'adulte).</p> <p>Il faut commencer le traitement par un demi-comprimé le soir, en augmentant par demi-comprimé tous les trois jours, jusqu'à 2 comprimés par jour, puis par comprimé entier jusqu'au contrôle des crises ou jusqu'à la dose maximale tolérée. Une dose plus importante pourra être donnée aux moments préférentiels des crises ou lors des crises à survenue périodique (menstruelle par exemple). [80]</p>
Barbituriques : Phénobarbital ALEPSAL® APAROXAL® GARDENAL® KANEURON®	<p>En monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique, le phénobarbital est indiqué dans le :</p> <ul style="list-style-type: none"> • traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques. • traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. [80] 	<p>La posologie est de 2 à 3 milligrammes par kilo. La seule prise par jour s'effectue au coucher. L'efficacité du médicament ne peut être jugée qu'après 15 jours de traitement. Lorsque la clinique le justifie, il faut contrôler la barbitémie en effectuant un prélèvement de préférence le matin. [80]</p>

RCP MAE	Indications	Posologies
<p>Benzodiazépines</p> <p>RIVOTRIL®</p> <p>clonazépam</p> <p>URBANYL®</p> <p>clobazam</p> <p>VALIUM®</p> <p>diazépam</p>	<p>Elles sont de prime abord utilisées comme anxiolytiques et relaxants musculaire. Dans le domaine de l'épilepsie, les indications du clonazépam sont beaucoup plus larges que celle du diazépam. En effet, le clonazépam est préconisé dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> • toutes formes d'épilepsies partielles ou généralisées, • les épilepsies rebelles, • les encéphalopathies épileptiques, • l'état de mal épileptique. <p>Alors que le diazépam est indiqué seulement dans l'état de mal épileptique. [9]</p> <p>Le clobazam est indiqué dans les épilepsies généralisées (toniques, cloniques, tonico-cloniques, absences, myocloniques, atoniques, syndrome de Lennox-Gastaut) mais aussi dans les épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire. [74]</p>	<p>Le clonazépam est utilisé à raison de 0,05 à 0,1 milligramme par kilo par jour. [80]</p> <p>La posologie du clobazam est de 0,5 milligramme par kilo par jour. [74]</p> <p>La posologie du diazépam est de 5 à 20 milligrammes par jour. [74]</p>

RCP MAE	Indications	Posologies
Carbamazépine TEGRETOL® TEGRETOL LP®	<p>Elle est utilisée dans les crises généralisées tonico-cloniques. C'est un médicament de choix dans les crises partielles en raison de son efficacité, de sa bonne tolérance clinique et de l'absence de perturbations des fonctions cognitives lors des traitements au long cours. [75, 80] Elle peut-être prescrite aussi en cas de douleur et dans les psychoses maniaco-dépressives. [80]</p> <p>Il est indiqué dans le traitement, en monothérapie ou en association à un autre antiépileptique, des épilepsies généralisées :</p> <ul style="list-style-type: none"> • absences, • crises myocloniques et atoniques. [80] 	<p>La posologie est de 10 à 15 milligrammes par kilo par jour. [9, 80] L'instauration du traitement doit être progressive pour limiter la survenue d'effets indésirables. [9] Les formes LP limitent le nombre de prises quotidiennes à 2 prises. [75]</p> <p>La posologie efficace se situe à 20 milligrammes par kilo par jour. La posologie maximale est de 2 grammes par jour. La dose journalière doit être répartie en 2 prises à absorber aux repas du matin et du soir. Quand le contrôle des crises est obtenu, une seule prise quotidienne est possible, étant donné la longue demi-vie de l'éthosuximide. [80]</p>
Gabapentine NEURONTIN®	<p>Elle est indiquée dans les épilepsies partielles avec ou sans généralisation, en monothérapie ou en association. [9] Elle est utilisée également dans la douleur. [16, 75]</p>	<p>Sa posologie est progressive sur plusieurs jours jusqu'à 1,8 à 3,6 grammes par jour en 3 prises ; l'ajustement se fait à la demande selon le résultat [9, 75] avec une posologie initiale de 400 milligrammes.</p>

RCP MAE	Indications	Posologies
Felbamate TALOXAX®	Il est indiqué dans le syndrome de Lennox-Gastaut après échec des médicaments classiques, et éventuellement en association. [9]	A partir de 14 ans, la posologie est de 0,6 à 1,2 grammes par jour en 2 ou 3 prises. [9]
Phénytoïne DI-HYDAN®	C'est un antiépileptique de seconde intention, à usage ponctuel ou en association. Elle est indiquée dans les : <ul style="list-style-type: none"> • crises tonico-cloniques généralisées, • crises partielles. [9, 80] 	La posologie est de 2 à 6 milligrammes par kilo par jour. La dose de 600 milligrammes par jour ne sera jamais dépassée. [80]
Lamotrigine LAMICSTART® LAMICTAL®	Elle est utilisée dans le traitement des épilepsies généralisées (cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, myocloniques, atoniques, syndrome de Lennox-Gastaut) ou dans les crises partielles avec ou sans généralisation secondaire, en monothérapie ou en association. [80]	Au delà de 12 ans, la posologie débute par 50 milligrammes par jour en une prise pendant 2 semaines puis en 2 prises de 50 milligrammes par jour pendant les 2 semaines suivantes pour atteindre 200 à 500 milligrammes par jour en traitement d'entretien. [80]

<p style="text-align: center;">RCP MAE</p>	<p style="text-align: center;">Indications</p>	<p style="text-align: center;">Posologies</p>
<p style="text-align: center;">Lévétiracétam KEPPRA®</p>	<p>Il est indiqué en monothérapie dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients à partir de 16 ans présentant une épilepsie nouvellement diagnostiquée.</p> <p>Ou en association :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire, • dans le traitement des crises myocloniques, • dans le traitement des crises généralisées tonico-cloniques primaires. [80] 	<p>En monothérapie, la dose initiale recommandée est de 250 milligrammes 2 fois par jour. Elle peut être augmentée après 2 semaines à la dose thérapeutique de 500 milligrammes 2 fois par jour. La dose peut être augmentée à nouveau de 250 milligrammes 2 fois par jour toutes les 2 semaines en fonction de la réponse clinique. La dose maximale est de 1500 milligrammes 2 fois par jour. En association, la dose initiale est de 500 milligrammes 2 fois par jour. Les augmentations et diminutions de posologies peuvent se faire par paliers de 500 milligrammes 2 fois par jour toutes les 2 à 4 semaines. [80]</p>
<p style="text-align: center;">Oxcarbazépine TRILEPTAL®</p>	<p>Elle est indiquée dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire en monothérapie ou en association à un autre traitement antiépileptique. [80]</p>	<p>En monothérapie comme en association, il convient de débiter par une dose efficace, répartie en 2 prises par jour. Lors d'associations, la charge médicamenteuse antiépileptique globale du patient étant accrue, il peut être nécessaire de réduire la dose de l'antiépileptique associé et/ou d'augmenter plus lentement la dose de l'oxcarbazépine. [80]</p>

RCP MAE	Indications	Posologies
<p>Tiagabine GABITRIL®</p>	<p>Elle est indiquée dans les épilepsies partielles ou généralisées en association aux autres antiépileptiques lorsqu'ils sont inefficaces. [80]</p>	<p>La posologie progressive est de 5 à 10 milligrammes par jour jusqu'à 30 à 50 milligrammes par jour (voire 70 milligrammes par jour chez les patients traités par inducteurs enzymatiques). [80]</p>
<p>Topiramate EPITOMAX®</p>	<p>Il est indiqué dans les épilepsies partielles (crises avec ou sans généralisation) ou généralisées (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques) non contrôlées par les autres antiépileptiques, en monothérapie ou en association. [80]</p>	<p>En association, la posologie initiale est de 25 à 50 milligrammes par jour. En monothérapie, la dose recommandée est de 100 milligrammes par jour. En association, la dose minimale efficace est de 200 milligrammes par jour. La dose maximale est de 1000 milligrammes par jour. [80]</p>
<p>Vigabatrin SABRIL®</p>	<p>Il est indiqué dans le traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> • du syndrome de West (spasmes infantiles), • des épilepsies résistantes en association après échec d'associations "classiques". [48] 	<p>La posologie quotidienne est comprise entre 2 et 3 grammes.</p> <p>Le traitement est instauré à une posologie quotidienne de 1 gramme en complément du traitement antiépileptique du patient. La dose quotidienne doit ensuite être augmentée par paliers de 0,5 gramme. La dose maximale recommandée est de 3 grammes par jour. [80]</p>

<div style="text-align: center;">RCP</div> <div style="text-align: center;">MAE</div>	<div style="text-align: center;">Indications</div>	<div style="text-align: center;">Posologies</div>
<p style="text-align: center;">Prégabaline LYRICA®</p>	<p>La prégabaline est indiquée dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> • les douleurs neuropathiques périphériques et centrales, • le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire, • les troubles anxieux généralisés. [80] 	<p>La posologie varie de 150 à 600 milligrammes par jour, en deux ou en trois prises.</p> <p>Dans l'épilepsie, le traitement par prégabaline peut être instauré à la dose de 150 milligrammes par jour. La posologie peut être augmentée à 300 milligrammes par jour après une semaine. La dose maximale de 600 milligrammes par jour peut être atteinte après un délai supplémentaire d'une semaine. [80]</p>
<p style="text-align: center;">Zonisamide ZONEGRAN®</p>	<p>Le zonisamide est indiqué, en association, dans le traitement de l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire. [80]</p>	<p>La posologie quotidienne est de 300 à 500 milligrammes.</p> <p>La dose initiale recommandée est de 50 milligrammes par jour, répartie en deux prises. La dose peut être augmentée à 100 milligrammes par jour après une semaine et la posologie peut ensuite être augmentée tous les 7 jours, par paliers de 100 milligrammes au maximum. [80]</p>

<p style="text-align: center;">RCP MAE</p>	<p style="text-align: center;">Interactions médicamenteuses contre-indiquées</p>	<p style="text-align: center;">Effets pharmacologiques</p>
<p>Acide valproïque DEPAKINE® DEPAKINE CHRONO® MICROPAKINE LP®</p>	<p>Ce médicament est inhibiteur enzymatique. On préférera donner des formes LP et diminuer la posologie à une prise par jour. [75] Il est contre indiqué en association avec la méfloquine dont il potentialise le pouvoir épiléptogène risquant donc d'entraîner la survenue de crises comitiales. [9] Il en est de même avec le millepertuis qui diminue les concentrations de valproate. Il est déconseillé avec la lamotrigine car il augmente ses concentrations sériques et de plus cette association majore le risque de réactions cutanées graves comme un syndrome de Lyell. [74]</p>	<p>Il modifie la cinétique intra cérébrale du GABA sans que cette propriété n'ait pu être liée à son action antiépileptique. [9]</p>
<p>Barbituriques : -primidone MYSOLINE® -phénobarbital ALEPSAL® APAROXAL® GARDENAL® KANEURON®</p>	<p>Les médicaments contre-indiqués avec ces molécules sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le millepertuis, • le saquinavir, • l'ifosfamide, • le voriconazole (avec le GARDENAL®) [74] 	<p>Le phénobarbital est un barbiturique. Il présente des propriétés anticonvulsivantes, sédatives et hypnotiques. [74]</p> <p>La primidone et le phénobarbital agiraient sur le récepteur au GABA.</p>

<p style="text-align: center;">RCP MAE</p>	<p style="text-align: center;">Interactions médicamenteuses contre-indiquées</p>	<p style="text-align: center;">Effets pharmacologiques</p>
<p style="text-align: center;">Benzodiazépines RIVOTRIL® URBANYL® VALIUM®</p>	<p>Il n'y a pas de médicaments contre-indiqués lors de la prescription de ces médicaments. Par contre, il faut se méfier de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • ceux qui potentialisent les effets des substances à action psychotrope dépressive, • l'alcool. [9] 	<p>Les benzodiazépines modulent l'activité du canal chlore de nombreuses cellules nerveuses (moelle épinière, hypothalamus, hippocampe, locus niger, cortex cérébelleux, cortex cérébral) en potentialisant l'effet du GABA. Elles renforcent l'effet inhibiteur du GABA sur le canal chlore, ce qui entraîne une hyperpolarisation membranaire cellulaire et une diminution des décharges neuronales dans les régions cérébrales concernées. Elles ont plusieurs actions :</p> <ul style="list-style-type: none"> • un effet sédatif, • un effet anxiolytique, • un effet hypnotique, • un effet anticonvulsivant, • un effet relaxant musculaire, • un effet amnésiant. [9,80]

RCP MAE	Interactions médicamenteuses contre-indiquées	Effets pharmacologiques
Carbamazépine TEGRETOL® TEGRETOL® LP	Elle est contre-indiquée avec le saquinavir et le voriconazole car il y a un risque de baisse de l'efficacité de ces médicaments par augmentation de leur métabolisme hépatique à cause de la carbamazépine. [80]	Aux doses thérapeutiques, l'effet de la carbamazépine semble s'exercer sur les canaux sodium voltage dépendants dont elle diminue la vitesse de récupération. Par ailleurs, la diminution de la libération de glutamate et la stabilisation des membranes neuronales peuvent expliquer ses effets antiépileptiques. [9, 80]
Ethosuximide ZARONTIN®	La seule interaction médicamenteuse contre-indiquée à signaler est avec le millepertuis. [80]	L'éthosuximide est un antiépileptique spécifique des absences, il supprime l'activité paroxysmique, pointes-ondes à 3 cycles par seconde, associée aux pertes de conscience, caractéristiques des crises d'absences. [74]
Gabapentine NEURONTIN®	Aucune interaction médicamenteuse contre-indiquée n'est à signaler. [74]	La gabapentine semble agir en augmentant la libération non synaptique du GABA particulièrement sur les neurones du néocortex et de l'hippocampe. [9] Elle s'avère avoir des propriétés antiépileptiques par d'autres mécanismes. [16]

RCP MAE	Interactions médicamenteuses contre-indiquées	Effets pharmacologiques
<p>Felbamate TALLOXA®</p>	<p>Le felbamate modifie les taux plasmatiques de la carbamazépine, de la phénytoïne, du phénobarbital et de l'acide valproïque et/ou de leurs métabolites. Pour réduire le risque d'effets indésirables liés aux interactions médicamenteuses, les posologies de la carbamazépine, de la phénytoïne, du phénobarbital et de l'acide valproïque doivent être diminuées si nécessaire.</p> <p>Par ailleurs, l'efficacité et la tolérance des contraceptifs oraux peuvent être altérées. Le felbamate semble être à la fois un inhibiteur et un inducteur modéré du cytochrome P450 chez l'homme. [74]</p>	<p>Le mécanisme d'action est incertain. Il a une action sur les canaux sodiques voltage dépendant, inhibe la réponse au NMDA et potentialise la réponse gabaergique. [9]</p>
<p>Phénytoïne DI-HYDAN®</p>	<p>Elle est contre-indiquée avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le saquinavir car il y a risque de baisse de l'efficacité du saquinavir, • les cytotoxiques car il y a risque de survenue de convulsions avec certains cytotoxiques ou de majoration de neurotoxicité ou de perte d'efficacité avec d'autres, • le millepertuis car il y a risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité de la phénytoïne. [80] 	<p>Aux doses thérapeutiques humaines, la phénytoïne allonge le temps de récupération après stimulation des canaux sodium voltage dépendants. A doses élevées, supra thérapeutiques, la phénytoïne sensibilise la réponse au GABA. Elle modifie la crise convulsive produite par électrochoc : elle supprime la phase tonique mais peut majorer et prolonger la phase clonique résiduelle. [9]</p>

<p style="text-align: center;">RCP MAE</p>	<p style="text-align: center;">Interactions médicamenteuses contre-indiquées</p>	<p style="text-align: center;">Effets pharmacologiques</p>
<p>Lamotrigine LAMICSTART® LAMICTAL®</p>	<p>Elle est contre-indiquée avec le millepertuis. Le valproate est déconseillé avec la lamotrigine car il augmente le risque de syndrome de Lyell et les concentrations plasmatiques de lamotrigine. [80]</p>	<p>Le mode d'action est voisin de celui de la phénytoïne, de la carbamazépine par blocage spécifique des canaux sodiques voltage dépendants et inhibe la libération de neuromédiateurs excitateurs, en particulier le glutamate. [74, 80]</p>
<p>Lévétiracétam KEPPRA®</p>	<p>Il n'a pas été mis en évidence d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives avec ce médicament. Les médicaments éliminés par sécrétion tubulaire active peuvent réduire la clairance rénale du métabolite du lévétiracétam. [74] Des études cliniques montrent que le lévétiracétam ne modifie pas les concentrations plasmatiques des autres médicaments antiépileptiques. [80]</p>	<p>Le mécanisme d'action n'est pas encore élucidé. Il inhiberait partiellement les canaux calciques de type N et réduirait la libération de calcium des réserves intraneuronales. Il interagirait aussi avec la protéine 2A. [80] De plus, il n'exercerait pas d'influence sur le cytochrome P450, d'où un risque réduit d'interactions médicamenteuses. [61]</p>

RCP MAE	Interactions médicamenteuses contre-indiquées	Effets pharmacologiques
<p>Oxcarbazépine TRILEPTAL®</p>	<ul style="list-style-type: none"> • L'oxcarbazépine est inducteur des isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5 du cytochrome P450 responsables du métabolisme de plusieurs médicaments ; par conséquent des interactions sont à souligner avec les contraceptifs oraux et d'autres antiépileptiques (par exemple avec la carbamazépine) entraînant une diminution des concentrations plasmatiques de ces médicaments. • Cette molécule inhibe le CYP2C19, d'où l'augmentation des concentrations de phénobarbital et de phénytoïne. • Des interactions sont possibles avec les IMAO et le lithium. [74] 	<p>L'activité pharmacologique de l'oxcarbazépine est liée essentiellement à son métabolite (DMH). Le mécanisme d'action de l'oxcarbazépine et du DMH serait essentiellement dû à un blocage des canaux sodiques voltage-dépendant, ce qui a pour effet de stabiliser les membranes neuronales hyperexcitées, d'inhiber les décharges neuronales répétitives et de diminuer la propagation des influx synaptiques. L'oxcarbazépine et le DMH sont des antiépileptiques puissants et efficaces chez l'animal. Il a été montré qu'ils protégeaient les rongeurs contre les crises tonico-cloniques généralisées et, à un moindre degré, contre les crises cloniques. Chez le singe, ces substances actives abolissent ou réduisent la fréquence des crises partielles récurrentes chroniques. [74]</p>
<p>Tiagabine GABITRIL®</p>	<p>Les antiépileptiques inducteurs enzymatiques hépatiques (inducteurs du cytochrome P450) (tels que la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, la primidone) stimulent le métabolisme de la tiagabine ainsi que la rifampicine. [74, 80]</p>	<p>La tiagabine est un inhibiteur puissant et sélectif du captage du GABA, à la fois neuronal et glial. L'administration de tiagabine entraîne une augmentation de la concentration de GABA intracérébral, principal neurotransmetteur inhibiteur. [74]</p>

<p style="text-align: center;">RCP MAE</p>	<p style="text-align: center;">Interactions médicamenteuses contre-indiquées</p>	<p style="text-align: center;">Effets pharmacologiques</p>
<p>Topiramate EPITOMAX®</p>	<p>La phénytoïne et la carbamazépine diminuent le taux plasmatique de topiramate. Avec le millepertuis, un risque de diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du topiramate est signalé. [74]</p>	<p>Le topiramate bloque les canaux sodiques voltage dépendants, est un antagoniste de l'activité excitatrice des récepteurs au glutamate et augmente l'interaction du GABA sur ses sites récepteurs. [9]</p>
<p>Vigabatrin SABRIL®</p>	<p>Le vigabatrin n'a pas d'interactions avec d'autres médicaments. Il peut diminuer les taux d'ASAT et d'ALAT et augmenter les taux d'acides aminés dans les urines. [74]</p>	<p>Il augmente la concentration de GABA en inhibant de façon sélective irréversible sa dégradation par la GABA-transaminase. [9]</p>
<p>Prégabaline LYRICA®</p>	<p>Aucune interaction n'a été montrée comme étant cliniquement significative. [74]</p>	<p>La substance active, prégabaline, est un analogue ((S)-3-(aminométhyl)-5-acide méthylhexanoïque) du GABA. La prégabaline se lie à une sous-unité auxiliaire (protéine alpha2-delta) des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central, déplaçant fortement la [3H]-gabapentine (gabapentine tritiée). [74]</p>

RCP MAE	Interactions médicamenteuses contre-indiquées	Effets pharmacologiques
Zonisamide ZONEGRAN®	Le risque de calculs rénaux peut être augmenté par association du zonisamide avec des médicaments induisant des lithiases urinaires. L'association avec la rifampicine est à contrôler. [74]	Le zonisamide prévient les convulsions et limite l'étendue de la crise, notamment la propagation des convulsions du cortex à la structure subcorticale et il supprime l'activité focale épileptogène. Toutefois, contrairement à la phénytoïne et à la carbamazépine, le zonisamide agit essentiellement sur les crises ayant pour origine le cortex. Le mécanisme d'action du zonisamide n'est pas totalement élucidé, mais il semblerait qu'il agisse sur les canaux sodiques et calciques voltage-dépendants, en bloquant les décharges neuronales synchrones, en réduisant la propagation des décharges épileptiques et en interrompant ainsi l'activité épileptique qui en résulte. Le zonisamide possède également un effet modulateur sur l'inhibition neuronale dans laquelle le GABA sert de médiateur. [74]

c. les risques liés à l'utilisation des antiépileptiques chez la femme enceinte

Tout d'abord, en abordant ce chapitre, il convient de préciser que certains nouveaux antiépileptiques semblent avoir une différence d'efficacité selon qu'ils sont administrés à des hommes ou à des femmes ; c'est le cas de la gabapentine, étudiée dans cinq études multicentriques en comparaison à un *placebo*. Les autres antiépileptiques, tels que la lamotrigine, la tiagabine, le topiramate et le vigabatrin ne présentent pas ce caractère différentiel en fonction du sexe dans le traitement des crises partielles ou généralisées. [59]

La plupart des femmes ayant une augmentation de la fréquence des crises ont des taux de MAE sous évalués. Une partie de ces femmes ne sont pas assez observantes en ce qui concerne leur traitement en raison du fait qu'elles connaissent les risques potentiels des MAE sur l'embryon. Par ailleurs, les concentrations plasmatiques des MAE diminuent au fur et à mesure que la grossesse avance. Ce phénomène peut être expliqué par une mauvaise absorption du médicament au niveau gastrique. De plus, le volume du plasma augmentant chez un tiers des femmes lors du troisième trimestre de grossesse, un effet de dilution se produit alors. Cette spécificité varie suivant les différents MAE. [79]

Ce chapitre expliquera le mécanisme de survenue des malformations, dues aux MAE, mis en jeu pendant la période embryonnaire et les différentes malformations rencontrées avec les divers MAE. Il est également nécessaire de préciser les risques encourus par le fœtus lors de la prise par la mère de MAE particuliers, et les problèmes engendrés au moment de l'accouchement. Enfin, nous parlerons du devenir de l'enfant lors de son développement psychomoteur.

i. risque tératogène (période embryonnaire)

- mécanisme de tératogénicité.

Une susceptibilité génétique peut prédisposer des embryons exposés à des MAE à la survenue d'anomalies physiques. Des intermédiaires réactionnels de certains MAE peuvent causer des défauts morphologiques. Des déficiences enzymatiques peuvent engendrer une accumulation en intermédiaires de médicaments toxiques. Enfin, un déficit en acide folique lié à la prise de certains MAE pourrait provoquer des effets indésirables chez l'embryon. [59]

- les défauts génétiques

25 % des embryons exposés aux MAE qui développent un spina bifida ont pour antécédents familiaux des défauts de fermeture du tube neural et les taux de malformations sont plus élevés chez les enfants nés de mères épileptiques non traitées par rapport aux enfants de mères non épileptiques. Les défauts de fermeture du tube neural, dont les spina bifida, sont plus communs chez les personnes souffrant d'épilepsies génétiques que chez celles ayant des épilepsies symptomatiques. [59]

- les intermédiaires réactionnels

Quelques médicaments servent de donneurs d'électrons aux peroxydases, résultant en une molécule médicamenteuse déficiente en électron qui, par définition, est appelée un radical libre. Le radical libre cherche à capter des électrons, il peut créer des liaisons covalentes avec des macromolécules cellulaires, incluant les acides nucléiques (ARN, ADN), les protéines, les membranes cellulaires et les lipoprotéines, et exerce ainsi une cytotoxicité. [79] Les radicaux libres oxydés, en se liant aux acides nucléiques et aux protéines, modifient la synthèse d'ADN, d'ARN et des protéines, et perturbent ainsi la transcription, la translation, la division cellulaire et la migration cellulaire. L'exposition excessive aux radicaux libres augmente le risque d'avortement spontané, de décès périnatal, de retard de croissance intra-utérin et de malformations. [59]

Parmi les différents mécanismes suggérés expliquant la tératogénicité des médicaments antiépileptiques quelques hypothèses ont démontré le rôle nocif des radicaux libres :

- un métabolite arène oxyde ou époxyde de MAE pourrait être la cause de la tératogénicité,
- un défaut génétique en époxyde hydrolases (système enzymatique détoxifiant l'époxyde) augmenterait le risque de tératogénicité.

Un grand nombre de médicaments peuvent être convertis en époxydes *via* des réactions qui sont catalysées par le système de monooxygénases microsomiales. La plupart des époxydes sont électrophiles et engendrent des effets carcinogènes, mitogènes et toxiques par la liaison covalente aux macromolécules cellulaires.

Les arènes oxydes sont des époxydes instables formés par des composés aromatiques.

Les époxydes sont détoxifiés par deux principaux types de processus :

- tout d'abord, une époxyde hydrolase convertit les époxydes en dihydrodiols non actifs dans le cytoplasme. L'activité enzymatique se produit dans les lymphocytes maternels et dans les cellules du liquide amniotique. Les embryons qui ont un faible taux d'enzymes destructrices de radicaux libres peuvent subir le risque du syndrome des anticonvulsivants fœtal. Il est à préciser que l'activité de l'époxyde hydrolase dans le foie fœtal est bien inférieure à celle de l'adulte. (Pacifici et al., 1983). [59, 79]
- ou bien la détoxification des époxydes se fait par conjugaison avec le glutathion dans les microsomes (par une glutathion transférase). [79]

Prenons l'exemple de la phénytoïne :

Il a été mis en évidence que les métabolites époxydes de la phénytoïne sont tératogènes. Ils se lient aux tissus. L'inhibition de l'époxyde hydrolase augmente le taux de fentes orofaciales en expérimentation animale, renforce la cytotoxicité des lymphocytes ainsi que la liaison des métabolites époxydes aux microsomes du foie.

La cytotoxicité lymphocytaire due aux époxydes a été démontrée par Dansky et al. en 1987, et a été corrélée à la survenue de malformations majeures. [79]

Les malformations seraient corrélées au fait que le fœtus ne serait pas capable de se débarrasser des métabolites de la phénytoïne par les lymphocytes. [76]

La phénytoïne est oxydée par une prostaglandine synthétase (PGS) produisant des intermédiaires radicaux libres réactifs qui se lient aux protéines (Kubow et Wells, 1989). La tératogénicité de la phénytoïne peut être réduite par l'administration de substances telles que l'acide acétylsalicylique inhibant la PGS ou l'acide caféique, antioxydant. Ces différentes substances diminuent la formation de radicaux libres. Wells et al., (1984) ont montré qu'un pré-traitement avec ses substances chez des souris, ayant été exposées à la phénytoïne et en période de gestation, réduit le nombre de fentes labiales et palatines chez les nouveau-nés. [79]

L'administration maternelle de l'enzyme antioxydante superoxyde dismutase (SOD) et/ou de la catalase conjuguée avec du polyéthylène glycol (PEG) réduit la tératogénicité de la phénytoïne. [76]

Enfin, le glutathion détoxifie les intermédiaires des radicaux libres. Le BICNU® (carmustine), un médicament utilisé dans le traitement du cancer, inhibe la glutathion réductase, enzyme nécessaire au maintien des concentrations de glutathion cellulaire, et augmente la pathologie embryonnaire due à la phénytoïne aux doses où le BICNU® seul n'a pas d'effet embryopathique (Warg et Wells, 1989).

En bref, la production métabolique, par la phénytoïne ou par d'autres MAE, d'intermédiaires radicalaires peut être responsable de la tératogénicité rencontrée chez les enfants nés de mères épileptiques. [79]

- l'activité antifolique

Les vieux MAE ont des effets antifoliques contribuant à leur tératogénicité. Le taux de folates est important dans l'embryogénèse. Chez une femme enceinte, non-épileptique, un déficit en folates est associé à une augmentation du risque de survenue de malformations embryonnaires telles que des défauts du septum ventriculaire et des anomalies de fermeture du tube neural.

La phénytoïne, la carbamazépine et les barbituriques seraient à l'origine d'une malabsorption des folates. L'acide valproïque interférerait avec le métabolisme des folates. Dans le projet de collaboration Hongrois visant à supplémenter les femmes enceintes en vitamines, en donnant de l'acide folique à 0,4 milligramme par jour, une réduction de défauts du tube neural a été démontrée, cependant nous verrons un prochain chapitre que ceci a été remis en cause

récemment. Le « Canadian College of Medical Geneticists », recommande aux femmes ayant un risque de donner naissance à un enfant avec un défaut de fermeture du tube neural de prendre 0,8 à 5 milligrammes par jour d'acide folique. Enfin, le « U.S. Public Health Service » recommande à toutes les femmes de recevoir 0,4 milligramme par jour d'acide folique et aux femmes ayant eu déjà un enfant avec une malformation du tube neural de prendre 4 milligrammes par jour.

Pour réduire le risque d'anomalie de fermeture du tube neural, l'acide folique doit être présent en concentration adéquate entre le 1^{er} et le 28^{ème} jour de grossesse au moment de l'importante formation neurologique. Il apparaît prudent que les femmes ayant des antécédents de malformations et traitées par MAE commencent à prendre de l'acide folique au moins un mois avant la conception de l'enfant.

Il a été mis en évidence qu'une polythérapie antiépileptique augmente le phénomène de malformations en comparaison à la monothérapie.

La polythérapie prédispose au déficit en folates du fait qu'elle entraîne une malabsorption de l'acide folique (polythérapie incluant les barbituriques ou la carbamazépine ou la phénytoïne) ou du fait qu'elle rompt le processus biochimique des médiateurs de folates (polythérapie avec l'acide valproïque). [59]

- enfin un autre mécanisme potentiel de tératogénicité des MAE est décrit

Il est décrit qu'un nombre important de récepteurs aux glucocorticoïdes renforceraient la tératogénicité de la phénytoïne. Les enfants de mères épileptiques, exposés à la phénytoïne, ayant les stigmates du syndrome fœtal de la phénytoïne, ont un nombre de récepteurs aux glucocorticoïdes élevé. (Goldman et al., 1987) [79]

- les malformations en fonction des différents MAE

Tous les médicaments antiépileptiques parviennent à l'embryon puis au fœtus par le biais du placenta, et peuvent être responsables d'effets à court et à long terme sur le bébé en formation. [73]

L'origine des malformations observées chez les enfants de femmes traitées par des MAE fait l'objet de controverses. Les facteurs impliqués pourraient être génétiques, tératogéniques, en directe relation avec un traitement antiépileptique, dus à une ou plusieurs crise(s) épileptique(s) survenue(s) chez la mère pendant la grossesse, d'origine métabolique avec, entre autre, un déficit en acide folique. [8]

Sous traitement antiépileptique, le risque de survenue de malformations congénitales majeures est doublé ou triplé (4 à 9 %), par rapport à celui observé dans la population générale (2 à 3 %). Il devrait être évoqué et discuté avant la grossesse. [60]

Par ailleurs, l'interruption brutale d'un traitement antiépileptique peut entraîner une aggravation de la maladie, préjudiciable à la fois à la mère et à l'enfant à venir.

Les MAE ont un effet sur le développement embryonnaire et fœtal. Les femmes épileptiques qui n'ont pas besoin de prendre des MAE ont un risque moins élevé de concevoir des enfants malformés en comparaison avec celles qui en prennent et, il est vrai que la polythérapie comporte plus de risques que la monothérapie.

Bien que l'on constate une augmentation du nombre d'enfants malformés avec la polythérapie, la part respective des traitements et de la maladie n'a pas été réellement évaluée. [80]

Les malformations les plus souvent rencontrées sont des fentes labiales et / ou palatines et des malformations cardiovasculaires. [80, 79] (cf annexe 9)

Les premières malformations sont des fentes orofaciales Elles représentent 30 % des malformations, 1,5 ‰ naissances dans la population générale, 13,8 ‰ naissances chez les femmes épileptiques.

Les deuxièmes malformations rencontrées sont des défauts cardiaques congénitaux. Cela représente 1,5 à 2 % des enfants nés de mères épileptiques. [79]

Il est nécessaire de préciser qu'avec les MAE, les femmes épileptiques ont un risque accru de fausse-couche spontanée, de décollement du placenta, de rupture prématurée des membranes, de naissance prématurée, et d'avoir un bébé de petit poids. [59]

- Les « vieux MAE »

Des études sur les animaux ont démontré la tératogénicité de tous les vieux MAE. Pour ces MAE, la qualité de l'information des études passées est bien imparfaite. En effet, les études sont souvent hétérogènes, rendant les comparaisons entre elles difficiles. Elles sont souvent rétrospectives. [60]

Les vieux MAE (sauf l'acide valproïque et les benzodiazépines) ont de nettes ressemblances. Parmi leurs effets communs, ils sont inducteurs enzymatiques, interfèrent avec les métabolismes de la vitamine D et de la vitamine K1.

Tous ces vieux MAE sont associés à des troubles de la minéralisation osseuse qui, finalement, peuvent engendrer une ostéopénie, une ostéomalacie, et des fractures. Des résultats d'analyses biochimiques, chez les patients recevant ces MAE, montrent des hypocalcémies, des hypophosphatémies, une élévation de l'activité sérique des phosphatases alcalines, une élévation des taux de la parathormone (PTH), et une réduction du taux de vitamine D. L'altération des os a été associée à une exposition à la phénytoïne, à la carbamazépine et au phénobarbital. [59]

Cependant, en dehors de ce phénomène d'interaction sur le métabolisme de la vitamine D, les vieux MAE peuvent occasionner d'autres atteintes. Ainsi, nous nous intéresserons, dans ce chapitre, à chaque vieux MAE séparément et nous verrons leurs ressemblances ainsi que leurs dissemblances.

→ barbituriques

Chez les enfants de femmes épileptiques traitées par phénobarbital pendant la grossesse, le taux global de malformations est multiplié par 2 ou 3 par rapport à celui de la population générale. La polythérapie anticonvulsivante semble être un facteur déterminant dans cette augmentation. Les principales malformations observées concernent la face (fentes labio-narinaires ou palatines), le cœur et l'appareil génital (hypospadias). D'autres anomalies sont parfois décrites : dysmorphie faciale, microcéphalie, hypoplasie des dernières phalanges et des ongles, retard de croissance à début anténatal, retard psychomoteur. La présence dans la fratrie d'un enfant atteint d'anomalies dues à l'exposition *in utero* au phénobarbital est un facteur de risque de récurrence. [22]

Les anomalies faciales rencontrées sont un nez court, un large pont nasal, un hypertélorisme, des plis épicanthaux, une implantation basse des oreilles, un ptosis et une large bouche avec des lèvres saillantes. Ce phénomène est appelé communément « syndrome fœtal du phénobarbital ». [76]

Ces défauts pourraient provenir d'un déficit en folates qui entraîne ce genre d'atteintes. [79]

The American Academy of Obstetrics and Gynecology a longtemps recommandé le phénobarbital comme médicament de choix chez les femmes enceintes épileptiques. [79]

→ phénytoïne

La phénytoïne, de même, peut provoquer des anomalies congénitales du cœur, des fentes faciales et des anomalies sur le système urogénital. [60] Le syndrome fœtal à l'hydantoïne a été décrit en premier par Loughnan, qui a montré que l'association de la phénytoïne avec le phénobarbital pouvait provoquer une hypoplasie distale digitale. Cette anomalie serait relativement constante d'après Kelly (en 1984). Puis, d'autres malformations ont été mises en évidence telles que des anomalies de la face, du crâne, un retard de croissance intra-utérin et un déficit mental. Ces défauts ressemblent aux défauts décrits pour le syndrome d'alcoolisation fœtale et au syndrome secondaire à une exposition *in utero* au phénobarbital. [79] (cf annexe 10)

→ carbamazépine

L'exposition *in utero* à la carbamazépine multiplierait par 2 la fréquence de base de survenue des malformations (qui est de 2 à 3 % dans la population générale). Elle pourrait entraîner un syndrome polymalformatif dans 4 à 6 % des cas. Ces données ont été recueillies essentiellement chez des femmes enceintes épileptiques. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (essentiellement des spina bifida) (cf annexe 11) dans 1 % des cas (0,1 % dans la population générale), des fentes labiales et / ou palatines, des malformations cardiaques, des hypospadias, des hypoplasies des dernières phalanges et des ongles, des microcéphalies, des retards de croissance à début anténatal et un retard psychomoteur. [15]

La carbamazépine pourrait également être à l'origine de la survenue de hernies inguinales et de fractures des hanches. [60] Ont été décrits aussi, des défauts cranio-faciaux avec des plis épicanthaux, un nez court et un long philtrum. Kallen (en 1986) a montré le petit poids de naissance de ces enfants. Hiilesmaa et al., (en 1981) a suggéré un lien possible avec une réduction de la circonférence de la tête du fœtus. [79]

Plusieurs études cliniques ont rapporté un important risque tératogène quand la carbamazépine est co-administrée avec d'autres MAE. [64]

→ acide valproïque

L'administration d'acide valproïque pendant la grossesse multiplie par 3 ou 4 la fréquence de base des malformations entraînant un syndrome polymalformatif dans 9 à 12 % des cas. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural dans 2 à 3 % des cas (dont des myéломéningocèles lombaires), des dysmorphies faciales, des fentes labiales et/ou palatines, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales, urogénitales et des malformations de membres. [24]

Di Liberti et al. (1984) ont présenté le syndrome fœtal du valproate, caractérisé par la présence d'anomalies faciales (pli épicanthal inférieur, pont nasal plat, nez retourné, grosse lèvre supérieure avec une mince fente vermillon, philtrum peu profond, bouche tournée vers le bas), des anomalies distales digitales (doigts et orteils longs et minces, ongles hyperconvexes). Ardinger et al., (1988) ont rapporté des cas de dysmorphie cranio-faciale. Une forte proportion de ces enfants avait eu un défaut de croissance post natal et une microcéphalie, ceux en particulier exposés à une polythérapie. [79]

Des posologies supérieures à 1000 milligrammes par jour et l'association à d'autres anticonvulsivants sont des facteurs de risque importants dans l'apparition de ces malformations. Quelques études retrouvent des troubles du développement psychomoteur ou du comportement, mais ces résultats doivent encore être confirmés. Si les périodes de mise en place du tube neural et du cœur sont identifiées, respectivement le premier et les deux premiers mois de grossesse, on ne peut déterminer avec précision de période pour l'ensemble du tableau malformatif. [24]

Il a été suggéré que la prescription d'acide valproïque poserait plus de problèmes que celle d'autres anti-épileptiques (lamotrigine, carbamazépine, phénytoïne). En effet, son potentiel tératogène est dose-dépendant, cependant, même à faibles doses (500 milligrammes à 1 gramme par jour), le risque de malformations n'est pas négligeable. Les résultats donnés par l'UK Epilepsy and Pregnancy Registry et par le North American Pregnancy Registry suggèrent aussi une incidence d'effets indésirables majeure avec l'acide valproïque par rapport à celle liée à la prise d'autres anti-épileptiques. [42]

Le valproate inhiberait l'époxyde hydrolase (Kerr et Levy, 1984). Les acides faibles, tels que l'acide valproïque, sont fréquemment tératogènes. Nan et Scott, en 1986, ont suggéré que les altérations du pH intracellulaire pouvaient expliquer la tératogénicité de l'acide valproïque. Lindhout, en 1989 et 1990, a proposé différents mécanismes comme une interférence avec le métabolisme des lipides, des concentrations altérées en zinc ou une difficulté de l'utilisation des folates par l'organisme. [79]

→ benzodiazépines

Les données chez les femmes enceintes exposées aux benzodiazépines au premier trimestre sont peu nombreuses mais le recul est important et, à ce jour, aucun effet malformatif n'est attribué à l'exposition aux benzodiazépines au premier trimestre de grossesse. [14] Aux Etats-Unis, la FDA (Food and Drugs Administration) contre-indique les benzodiazépines en début de grossesse. [72]

- Les « nouveaux MAE »

Pour les femmes prenant un nouvel MAE, les données cliniques sont seulement valables pour la lamotrigine. [60] En effet, les données concernant les autres antiépileptiques récents sont rares.

→ lamotrigine

Les données publiées chez les femmes exposées à la lamotrigine en cours de grossesse, en monothérapie, sont très nombreuses et rassurantes à ce jour, malgré quelques études contradictoires. La lamotrigine n'est pas tératogène chez l'animal.

Une diminution des concentrations plasmatiques de lamotrigine est parfois observée chez la femme enceinte avec un retour à la normale dans le premier mois *post-partum*. [18]

Ce phénomène a été montré par Tomson et al.

Parmi les malformations observées à la suite d'une exposition à la lamotrigine, ont été signalés des fentes labio-palatines, des pieds bots, une hydronéphrose avec méga-uretère, des anencéphalies, une atrésie anale, des malformations cardiaques et de l'œsophage, des anomalies osseuses de la face et du crâne et des hypospadias, sans qu'un lien de cause à effet ait pu être démontré. [76]

La mesure des concentrations plasmatiques de cette molécule dans le cordon ombilical et chez la mère à l'accouchement a permis de montrer que le passage de lamotrigine à travers le placenta était important. La lamotrigine est un faible inhibiteur des dihydrofolates réductases. L'activité antifolique démontrée chez certains MAE est associée à un pouvoir tératogène. Cependant, pour ce médicament, aucune propriété antifolique n'a été démontrée chez les humains. [64]

Deux récentes études ont montré, qu'en définitive, le risque lié à l'administration de lamotrigine au premier trimestre de grossesse ne serait guère supérieur à celui inhérent à toute grossesse, si toutefois il existe. Une légère augmentation du risque de survenue de fentes labio-palatines ne peut être écartée à ce jour.

En 2006, Morrow a recensé 647 bébés nés de femmes enceintes exposées à la lamotrigine en monothérapie. Parmi ces bébés, 21 ont présenté des malformations majeures congénitales, ce qui représente 3,2 % de cette population (ce taux est à peu près similaire à celui rencontré dans la population générale). Les malformations évaluées, au cours de cette étude, sont

semblables à celles constatées avec d'autres antiépileptiques, bien que les hypospadias et les atrésies gastro-intestinales semblent être moins représentés.

Une autre étude (d'Holmes), qui a commencé en janvier 1997 et s'est terminée en juin 2006, a évalué 684 grossesses. Toutes les mères ont pris de l'acide folique en péri-conceptionnel. Parmi les bébés nés de ces grossesses exposées à la lamotrigine en monothérapie, 80 ont présenté des malformations majeures (soit 2,8 %). Parmi ces malformations, 5 fentes faciales ont été mises en évidence (2 fentes labio-palatines et 3 fentes palatines).

Cette dernière étude est à l'origine du signal d'alarme d'un risque potentiel de fentes faciales chez les fœtus exposés *in utero* à la lamotrigine. Cependant, aucune conclusion définitive à ce sujet ne peut être établie. [68]

→ gabapentine

Les données publiées chez les femmes exposées à la gabapentine en cours de grossesse en monothérapie sont peu nombreuses, mais aucun effet malformatif spécifique n'est retenu à ce jour. La gabapentine n'est pas tératogène chez l'animal. [16]

Un registre de grossesse a été établi pour avoir plus d'informations sur la sécurité d'emploi de ce nouveau MAE chez les femmes enceintes. [64]

On recense, après la prise de doses maternotoxiques, des malformations squelettiques, avec un retard d'ossification chez les souris et les rats ainsi qu'un hydro-urètre et/ou une hydronéphrose chez les rats exposés avant la naissance. [60, 76]

→ tiagabine

La tiagabine n'a pas d'évidente tératogénicité chez l'animal. [60]

Leppik et al., ont examiné 27 grossesses lors d'essais cliniques parmi lesquelles 22 étaient exposées à la tiagabine durant la gestation. Le suivi de l'issue de ces grossesses montre que 9 patientes ont donné naissance à des bébés en bonne santé avec un seul ayant une anomalie (une fracture de hanche pour une présentation en siège) ; 5 patientes ont avorté ; 4 patientes ont fait une fausse-couche spontanée ; une patiente a subi une dilatation et un curetage ; une patiente a eu une grossesse extra-utérine ; une patiente s'est noyée dans sa baignoire secondairement à une crise durant le cinquième mois de grossesse (elle avait arrêté la

tiagabine à 3 mois et aucune malformation fœtale n'avait été trouvée à l'autopsie) ; et une patiente était encore enceinte au moment de la publication de l'article. [64]

→ topiramate

Les données publiées chez les femmes exposées au topiramate en cours de grossesse en monothérapie sont peu nombreuses mais aucun élément malformatif n'est retenu à ce jour. Le topiramate est tératogène chez l'animal. Il provoque principalement des anomalies squelettiques (raccourcissements de segments de membres et anomalies vertébrales) chez le Rat et le Lapin à fortes doses et des anomalies cranio-faciales chez la Souris. Ces effets ne préjugent pas d'un effet similaire dans l'espèce humaine. [23, 60]

D'autres sources d'information font mention de malformations secondaires à l'utilisation de ce type de médicament pendant la gestation : telles qu'une ectrodactylie du côté droit (absence congénitale de tout ou partie du doigt) chez les rats et de malformations vertébrales chez les lapins.

Les connaissances concernant l'utilisation de ce MAE chez la femme enceinte sont limitées (de l'ordre de 150 grossesses exposées).

Un cas d'enfant présentant à la naissance un retard de croissance avec un hirsutisme, une troisième fontanelle, un nez court avec des narines antéversées, des phalanges distales émoussées et avec une hypoplasie du cinquième ongle, mais où des facteurs génétiques semblent prioritairement impliqués, a été également rapporté. [64, 76]

Il a également été décrit un cas de fente labio-palatine et un cas d'hypospadias. [68]

→ oxcarbazépine

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à l'oxcarbazépine en monothérapie au premier trimestre sont peu nombreuses, mais aucun effet malformatif spécifique n'est retenu à ce jour. L'oxcarbazépine est tératogène chez le Rat (anomalies squelettiques, cranio-faciales et cardiaques) à la plus haute dose testée. [21]

La carbamazépine et l'oxcarbazépine sont des analogues chimiques et leurs structures sont similaires, cependant leur biotransformation est complètement différente affectant, par là même, leur potentiel tératogène. La carbamazépine se métabolise en carbamazépine-10,11-

époxyde (CBZE) qui est responsable de sa tératogénicité. Par contre, l'oxcarbazépine est métabolisée en un dérivé (10-hydroxy-carbamazépine ou MDH) responsable de l'effet antiépileptique. La différence de toxicité entre la carbamazépine et l'oxcarbazépine est due au fait que leurs métabolites sont différents (différence entre l'oxydation aromatique et d'autres voies métaboliques).

Les études sur des animaux suggèrent que l'effet tératogène de l'oxcarbazépine n'est pas significatif. Dans une étude de cas, un bébé en bonne santé est né d'une mère traitée par oxcarbazépine en monothérapie (à 300 milligrammes 3 fois par jour).

Une étude rétrospective concernant 947 patients traités avec oxcarbazépine a compris 12 grossesses exposées à ce médicament en mono ou polythérapie. 3 avortements spontanés ont été comptabilisés et l'issue des 9 autres a été favorable, les enfants étant en bonne santé ne présentant pas de malformations congénitales ni de pathologie néonatale. [64]

→ lévétiracétam

Les données publiées chez les femmes exposées au lévétiracétam en cours de grossesse sont peu nombreuses mais aucun effet malformatif spécifique n'est retenu à ce jour. Le lévétiracétam n'est pas tératogène chez l'animal (anomalies squelettiques mineures chez l'animal mais uniquement à des doses maternotoxiques). [19]

De très hautes doses de lévétiracétam administrées chez des rates gestantes ont engendré des ratons de petits poids mais cette molécule n'est ni embryotoxique ni tératogène. [60]

→ vigabatrin

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au vigabatrin en cours de grossesse sont peu nombreuses mais aucun effet malformatif spécifique n'est retenu à ce jour. Le vigabatrin est tératogène sur une seule espèce animale (fentes palatines chez le Lapin). Ces effets ne préjugent pas d'un effet similaire dans l'espèce humaine. Les données concernant le risque de survenue d'éventuelles anomalies du champ visuel chez les enfants exposés *in utero* au vigabatrin sont quasiment inexistantes. [25]

Le passage transplacentaire de ce médicament a été documenté chez les humains. Un cas de grossesse exposé au vigabatrin (à raison de 1000 milligrammes par jour), à la carbamazépine (à 800 milligrammes par jour) et à la dexaméthasone (à 0,75 milligramme par jour) a été décrit. L'enfant a présenté de multiples anomalies congénitales incluant une anophtalmie bilatérale congénitale, un *situs incertus*, un lévo-isomérisme, un ventricule cardiaque unique, une sténose infundibulaire, une agénésie du corps calleux, un élargissement du troisième ventricule cérébral et un pied bot bilatéral. L'anophtalmie et le lévo-isomérisme sont des défauts congénitaux rares. Ces malformations ne caractérisent pas l'exposition à la carbamazépine ni à la cortisone. Un effet tératogène du vigabatrin seul ou en polythérapie peut être suspecté. [64]

ii. risque de fœtotoxicité

Certains antiépileptiques peuvent agir sur le fœtus entraînant des signes de fœtotoxicité.

Il en est ainsi de la carbamazépine qui peut engendrer un retard de croissance intra-utérin.

L'acide valproïque peut induire également un retard de croissance intra-utérin, des atteintes hépatique et du SNC pouvant se manifester après la naissance.

Les benzodiazépines peuvent diminuer les mouvements actifs fœtaux et/ou la variabilité du rythme cardiaque fœtal lors de prises aux deuxième et/ou troisième trimestres de grossesse, en particulier à fortes doses. Ces signes sont réversibles à l'arrêt ou à la diminution du traitement.

La gababentine serait fœtotoxique à fortes doses chez les rongeurs. [64]

L'oxcarbazépine passant la barrière placentaire, les concentrations maternelles et néonatales sont équivalentes. Les données publiées chez des femmes enceintes exposées à l'oxcarbazépine aux deuxième et troisième trimestres de grossesse sont peu nombreuses mais aucun effet fœtal ne semble avoir été décrit. [21] Cependant, la survenue d'une hyponatrémie serait un effet indésirable corrélé avec la prise d'oxcarbazépine. Le rôle de la concentration sérique de sodium dans la survenue d'anomalies fœtales ne serait pas exclu. [64]

Les renseignements concernant le risque de fœtotoxicité chez les autres antiépileptiques sont peu nombreux.

iii. risques pour le nouveau-né et pour sa mère dans la période suivant immédiatement l'accouchement.

Plusieurs risques sont à craindre à la naissance d'un bébé lorsque la mère a pris certains anticonvulsivants durant la fin de sa grossesse :

- les signes d'imprégnation du nouveau-né.

La plupart des MAE passe le placenta. Ainsi, le fœtus reçoit, par le biais du cordon ombilical, une partie des molécules médicamenteuses prises par la mère. Le nouveau-né en est donc imprégné à la naissance.

- Les vieux MAE inducteurs enzymatiques, comme la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, peuvent être responsables de troubles de la coagulation chez le nouveau-né (hémorragie néonatale précoce), par diminution des facteurs vitamine-K dépendants. Le risque de toxicité chez le nouveau-né le plus important est celui de survenue d'un syndrome hémorragique précoce pendant le travail et les 24 premières heures de vie, d'où la recommandation d'administrer de la vitamine K à la mère pendant le dernier mois et au nouveau-né à l'accouchement [7]. La supplémentation en vitamine K1 est de 10 milligrammes par jour *per os* (à partir de la 36^{ème} semaine de gestation) chez la mère et d'1 milligramme en IM à la naissance chez le nourrisson. Cette supplémentation est nécessairement effectuée d'autant plus que l'enfant risque d'être prématuré. [60] Des anomalies du bilan phospho-calcique par déficit en vitamine D sont aussi rencontrées. [7] Une supplémentation maternelle lors du dernier trimestre en vitamine D sera effectuée afin de prévenir le risque d'hypocalcémie chez le nouveau-né, qui sera relayé par un traitement préventif en vitamine D chez le nouveau-né. [57]
- L'acide valproïque, inhibiteur enzymatique, peut engendrer des saignements, lui aussi, mais par le biais d'un autre mécanisme. En effet, des thrombopénies et

une diminution du fibrinogène ont été décrites, dans quelques cas, chez des nouveau-nés de mères traitées par de l'acide valproïque jusqu'à l'accouchement. Ces effets indésirables sont indépendants de la vitamine K. Il est conseillé, de ce fait, de faire un dosage du fibrinogène, du TCA et une numération plaquettaire chez la mère avant l'accouchement puis chez le nouveau-né et d'éviter un accouchement traumatique. Des hypoglycémies ont également été signalées dans la première semaine de vie chez des nouveau-nés de mères traitées par l'acide valproïque jusqu'au terme. [24, 7]

- L'oxcarbazépine, du fait de ses propriétés inductrices enzymatiques, pourrait également causer des saignements chez le nouveau-né. [21]
- Les benzodiazépines utilisées jusqu'à l'accouchement peuvent être responsables, chez le nouveau-né, de signes d'imprégnation tels qu'une hypotonie axiale et des troubles de la succion entraînant une mauvaise prise de poids, même à faibles doses. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer une à trois semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine. Dans les situations exceptionnelles où des doses très élevées de benzodiazépines sont utilisées juste avant l'accouchement, une dépression respiratoire ou des apnées ainsi qu'une hypothermie peuvent également apparaître chez le nouveau-né. [14]
- Les signes d'imprégnation au phénobarbital chez le nouveau-né peuvent se traduire par une somnolence, une hypotonie, des troubles de la succion. Le phénobarbital passe à travers le placenta. Les concentrations sanguines maternelles et fœtales sont proches. Il peut causer une dépression respiratoire néonatale. [76]

- le syndrome de sevrage.

- Ce syndrome est possible lors de traitements chroniques par benzodiazépines, même à faibles doses, poursuivis jusqu'à l'accouchement ou arrêtés brutalement quelques jours avant. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations néonatales, survenant à distance de l'accouchement. Son délai d'apparition dépend de la demi-vie d'élimination du médicament. Plus celle-ci est longue, plus le délai est important. [14] Il est donc préférable de choisir une benzodiazépine d'élimination intermédiaire à la dose la plus faible possible mais efficace et pour une période la plus courte possible afin de limiter le risque de manifestations néonatales tout en sachant qu'une surveillance néonatale sera néanmoins nécessaire. [57]
- Lorsque le phénobarbital est totalement éliminé par le nouveau-né, il peut également apparaître un syndrome de sevrage. [7] Les symptômes sont à type de troubles du sommeil, d'hyperexcitabilité, de trémulations... Ils surviennent avec un délai de quelques jours. Ils peuvent succéder ou non à des signes d'imprégnation. [22]
- L'acide valproïque peut également entraîner une irritabilité, une agitation, une hypertonie, des convulsions, des vomissements, des difficultés d'alimentation, des troubles du sommeil. [11, 61]

- le risque de surdosage pour la mère si les doses ont été augmentées en fin de grossesse et ne sont pas diminuées après l'accouchement

- Les concentrations plasmatiques de phénobarbital peuvent diminuer dans la deuxième partie de la grossesse. Une augmentation de la posologie peut être nécessaire en cas de réapparition des crises épileptiques en cours de grossesse. Dans ce cas, les posologies seront réajustées dans le *post-partum* pour éviter un surdosage.
- Si la posologie de lamotrigine a été augmentée en cours de grossesse, elle doit aussi être réajustée dans le mois qui suit l'accouchement ce qui permettra de prévenir un éventuel surdosage. Cependant, les concentrations plasmatiques de la lamotrigine diminuées chez la femme enceinte retournent en principe à la normale dans le premier mois *post-partum*. [18]
- Les autres antiépileptiques agissent très certainement de la même manière, ce qui amène à augmenter leur dose en fin de grossesse et à la diminuer après l'accouchement.

iv. risques pour le développement au long cours des enfants exposés *in utero* aux MAE

Ces risques concernent essentiellement la DEPAKINE® induisant des anomalies du QI verbal et des syndromes du registre autistique, mais également la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital.

- Roman et al., (1986) ont montré lors d'une étude sur l'acide valproïque que 43 % des enfants ont souffert d'hypoxie durant l'accouchement et 28 % ont eu un faible score d'Apgar. Les fortes doses de valproate ont engendré une hypotonie et un retard moteur du langage. [79]

Des auteurs anglais ont publiés, fin 2004, les résultats d'une étude rétrospective incluant 249 enfants exposés à divers antiépileptiques pendant la vie utérine. Quarante et un d'entre eux ont été exposés au valproate de sodium. L'analyse montre une diminution du coefficient d'intelligence verbale de ces enfants par rapport à ceux traités par d'autres médicaments en monothérapie (carbamazépine, phénytoïne) ou non exposés. [29]

Les embryons et fœtus exposés au valproate seul et à une polythérapie contenant du valproate montrent des besoins éducationnels, lors de leur enfance, pour respectivement 20 % et 30 %. [60]

L'acide valproïque peut engendrer aussi un retard de croissance, une hyperactivité, diminue les capacités de concentration et peut induire un retard d'apprentissage. A partir de 800 milligrammes par jour, le QI verbal diminue (alors que le QI global est normal) nécessitant un recours à une aide scolaire ou périscolaire ou une rééducation orthophonique.

L'acide valproïque peut donner lieu à des syndromes du registre autistique et un syndrome d'Asperger. [68]

- L'exposition à la carbamazépine pourrait occasionner également un retard du développement mental. Le QI d'enfants exposés *in utero* à la carbamazépine serait inférieur à 80. [76]
- Les enfants exposés à la phénytoïne *in utero* développent, aussi et de manière significative, un retard au niveau mental. [60]

- Le phénobarbital lui aussi peut engendrer une déficience mentale, des défauts de croissance pré et post natal et un retard du développement. [76]

d. les autres traitements

De récentes études, menées dans des pays développés et des pays en développement, ont montré que 70 % des enfants et des adultes, chez qui le diagnostic d'épilepsie venait d'être posé, pouvaient être traités avec succès au moyen de médicaments antiépileptiques. Après cinq ans de traitement réussi, les médicaments peuvent être supprimés chez environ 70 % des enfants et 60 % des adultes, sans risque de rechute. [62]

Cependant, certaines personnes restent épileptiques sans amélioration sous traitement. Récemment, en 2003, il aurait été découvert qu'une pharmacorésistance serait due à un polymorphisme génétique. Ces gènes, considérés comme anormaux, produiraient cette pharmacorésistance par le biais de deux mécanismes :

- par une perte d'efficacité au niveau des cibles pharmacologiques,
- par une mauvaise pénétration du MAE au niveau de la zone épileptogène.

Une surexpression de gènes de protéines de résistance contribuerait à une rechute de la maladie. Cette surexpression pourrait être de cause génétique ou bien serait une conséquence des crises dues à la maladie épileptique ou aux traitements. [46]

Yvan Cohen, un chercheur, a mis au point récemment un protocole d'enregistrement sur du tissu cortical humain obtenu lors de la chirurgie de patients souffrant d'épilepsie focale du lobe temporal, pharmacorésistante, associée à une sclérose de l'hippocampe. Il a montré la persistance de l'activité électrique dans ces tissus *in vitro*. Les potentiels d'action se propagent dans une région appelée subiculum. L'arrêt de ces bouffées est provoqué pharmacologiquement par le blocage du glutamate (entraînant la transmission excitatrice).

En plus de cette découverte, une autre a été inattendue : le blocage du GABA (provoquant la transmission inhibitrice) a arrêté les décharges. Le GABA aurait-il, alors, un rôle excitateur ? Le GABA a un rôle inhibiteur en grande majorité ; cependant il aurait pour partie un rôle excitateur. Cette découverte peut expliquer la pharmacorésistance chez les patients ayant un renforcement de la transmission GABAergique. [27]

Pour essayer de trouver une solution à la résistance aux traitements médicamenteux, d'autres traitements en cours d'élaboration se sont mis en place :

i. la chirurgie.

Elle s'effectue chez les patients dont un foyer épileptogène est résistant ou bien si la personne souffre d'une épilepsie pharmacorésistante.

La chirurgie est préparée grâce à des techniques d'investigation très spécialisées (IRM fonctionnelle, par exemple). Une évaluation psychiatrique et neuropsychologique spécifique est indispensable avant tout acte chirurgical, et l'évolution psychique de la personne sera suivie après chirurgie. [10]

Les méthodes chirurgicales comprennent des techniques à visée curative (résections corticales temporales et temporo-mésiales, résections extra-temporales, hémisphérotomie, radiochirurgie stéréotaxique (gamma-knife)) et des techniques à visée palliative, lesquelles sont des interventions consistant à interrompre les voies de connexion participant à la bilatéralisation des décharges (callosotomie, trans-sections sous-piales multiples). [3, 75]

ii. la stimulation chronique du nerf vague

C'est une technique nouvelle dont le mécanisme d'action est imparfaitement connu. [58]

iii. le régime cétogène.

Le régime cétogène, contraignant, est d'indication rare dans les épilepsies pharmacorésistantes, essentiellement chez l'enfant. Il s'agit d'un régime composé essentiellement de graisses, pauvre en protéines et en hydrates de carbone, qui impose à l'organisme d'utiliser les graisses comme source d'énergie. Cette énergie est produite par les lipides *via* la bêta oxydation mitochondriale, et entraîne la production de corps cétoniques qui sont utilisés comme carburant par le cerveau. Le mécanisme exact de l'action anticonvulsivante du régime cétogène est encore inconnu. L'instauration de ce régime impose une hospitalisation, qui pourra être répétée lors du suivi. Chez le nourrisson et le petit enfant, ce régime peut être administré sous forme de « laits » industriels (KetoCal®).

La surveillance ambulatoire consiste à vérifier régulièrement la présence de corps cétoniques dans les urines (en utilisant des comprimés réactifs aux corps cétoniques), et à surveiller et prévenir l'apparition d'une dénutrition éventuelle (supplémentation en calcium, potassium, compléments nutritionnels). [10]

II- La grossesse et les médicaments

La prise de médicaments au cours de la grossesse suscite une inquiétude certaine tant chez la femme enceinte que chez le corps médical, le placenta étant une zone d'échanges entre la mère et l'embryon puis le fœtus.

Il convient de préciser, en premier lieu, que dans la population générale, 2 à 3 % des enfants environ présentent une malformation congénitale, le « risque zéro » n'existant pas.

Par ailleurs, une femme traitée au long cours ne doit pas arrêter son traitement ou en diminuer la posologie dans l'idée de minimiser les risques pour son enfant. Il faut seulement choisir le traitement le plus efficace et le mieux adapté à la grossesse.

De plus, il faut signaler que la prise d'un médicament antiépileptique ne justifie jamais, à elle seule, d'envisager une interruption de la grossesse.

Le risque pour l'enfant à venir dépend de la période de prise du médicament et de sa demi-vie plasmatique.

1. Les différents stades de grossesse

a. gamétogénèse

Les gamètes renferment seulement 23 chromosomes (nombre haploïde de chromosomes) et ils ne possèdent qu'un membre de chaque paire de chromosomes homologues. C'est ainsi que, lorsqu'un ovule et un spermatozoïde s'unissent, ils forment un ovule fécondé qui rétablit le nombre diploïde de chromosomes (46) caractéristique des cellules somatiques du corps humain. [56]

→ l'ovogénèse

Le processus appelé ovogénèse consiste en la production de cellules sexuelles femelles sous la gouvernance de la méiose. Il s'échelonne sur plusieurs années. [56]

Lors de la période fœtale d'une future petite fille, les ovogonies (cellules germinales diploïdes des ovaires), reliées par des ponts cytoplasmiques, se multiplient rapidement par mitose, puis entrent en période de croissance et emmagasinent des nutriments. [56, 13]

Les follicules ovariens primordiaux commencent ensuite à se développer. A mesure que les ovogonies se transforment en ovocytes primaires ou ovocytes I, ils s'entourent d'une couche unique de cellules folliculaires plates.

Les ovocytes commencent une première division méiotique qui se bloque vers la fin de la prophase, puis vient une période de repos. [56, 13]

A sa naissance, le bébé fille possède tous ses ovocytes I (400.000 environ).

A la puberté, un petit nombre d'ovocytes I est activé chaque mois. Un seul sera choisi pour suivre la méiose I. Il donnera finalement deux cellules haploïdes. La plus petite de ces cellules est appelée globule polaire I et subit la méiose II, donnant alors deux globules polaires encore plus petits. La plus grosse, l'ovocyte II, s'arrête en métaphase II et est expulsée au moment de l'ovulation. [56]

b. de l'ovule à l'embryon

Le cycle ovarien dure en règle générale 28 jours. Les deux phases qui le composent sont :

- la phase folliculaire qui se termine par l'ovulation. L'œstradiol y est l'hormone dirigeante. Cette phase dure en règle générale 14 jours, mais sa longueur peut varier considérablement !
- la phase progestative durant laquelle est produite la progestérone par le corps jaune qui dure de manière assez constante 14 jours. [13] (schéma 1 annexe 12)

Pour une fécondation couronnée de succès, le spermatozoïde doit atteindre un ovocyte II viable dans les 12 à 24 heures après son expulsion de l'ovaire, après quoi la probabilité d'une grossesse est réduite à néant.

Bien que certains « super spermatozoïdes » demeurent viables pendant 5 jours dans les voies génitales de la femme, la plupart des spermatozoïdes ne conservent leur pouvoir de fécondation que pendant 24 à 72 heures après l'éjaculation.

La fécondation se produit lorsqu'un spermatozoïde fusionne avec un ovule (c'est l'imprégnation) pour former un zygote (cellule haploïde) constituant la première cellule du nouvel individu. [56]

Le développement pré-embryonnaire débute au moment de la fécondation et se poursuit pendant que le pré-embryon avance dans la trompe utérine, flotte librement dans la cavité utérine, puis s'implante dans l'endomètre.

La migration dure six jours. A ce moment, le zygote se divise plusieurs fois jusqu'au stade morula (16 cellules). (schéma 2 annexe 12) Pendant ce temps, une cavité se remplit de liquide, le blastocœle. On parle alors de blastocyste. [56] On pense que le blastocyste se nourrit des sécrétions provenant des glandes de l'oviducte et de l'utérus. [12]

Enfin, le blastocyste libre se fixe à la muqueuse utérine (c'est l'adplantation) et il la dégrade grâce à ses enzymes et y pénètre progressivement. [56, 13]

La période de développement (pré-organogénèse) est une période où les cellules (totipotentes) ont un potentiel multiple et peuvent compenser des dommages peu importants, et en même temps l'exposition à certains agents pourrait causer des anomalies bien que les mécanismes d'action pendant cette période ne sont pas réellement établis. [64]

La loi qui régit cette période s'appelle la loi du « tout ou rien » (soit absence d'effet sur l'embryon, soit mort embryonnaire). Jusqu'à la fin de l'implantation, qui s'achève au 12^{ème} jour après la conception, les échanges materno-fœtaux sont encore peu importants et on pense que le risque de répercussion d'un agent extérieur sur l'embryon est faible. [20]

c. le développement embryonnaire

La période pré-embryonnaire ou pré-organogénèse (les deux premières semaines après la conception) est suivie de la période embryonnaire proprement dite (de la troisième à la huitième semaine) pendant laquelle se forment les ébauches des premiers organes (c'est l'organogénèse).

Des échanges s'établissent avec le plasma maternel. Les villosités entourant l'embryon sont la clé des échanges transplacentaires. Des échanges transamniotiques ont lieu également pendant toute la grossesse. [12]

C'est au cours de la période embryonnaire que le risque d'atteinte morphologique (tératogène) est le plus important. (cf schéma 1 annexe 13) Pendant cette période, tous les organes se mettent en place selon un calendrier précis. Un médicament (ou tout autre agent exogène) ne peut interférer avec la formation d'un organe si celui-ci est établi. Par exemple, un médicament responsable d'anomalies de fermeture du tube neural sera sans conséquence s'il est administré après la fermeture du tube neural (après le 29^{ème} jour post-conceptionnel). Le risque d'anomalie de fermeture du tube neural ne sera pas augmenté non plus par rapport à celui de la population générale si l'exposition au médicament, en tenant compte de sa demi-vie d'élimination, a été arrêtée avant le début de l'organogénèse du SNC. [20]

Les facteurs génétiques et environnementaux sont très importants pendant cette période. Les facteurs tératogènes principaux sont les maladies infectieuses, les substances chimiques et médicamenteuses et les radiations ionisantes. [56, 13]

Le risque majeur de malformations de l'embryon se situe entre le 13^{ème} et le 56^{ème} jour post-conceptionnels. Chaque organe présente une période de sensibilité maximale vis-à-vis d'une éventuelle dangerosité des médicaments. Ainsi, le cœur est particulièrement vulnérable entre la troisième et la quatrième semaine de grossesse, le système nerveux central entre le 20^{ème} et le 40^{ème} jour de grossesse, les membres du 24^{ème} au 36^{ème} jour de grossesse. [37]
(schéma 2 annexe 13)

Ce chapitre présentera les points essentiels à aborder. Tout d'abord, nous expliquerons ce que représente la tératologie, puis nous donnerons quelques explications concernant les malformations neurologiques rencontrées pendant cette période du développement de l'embryon et enfin nous verrons comment détecter des anomalies de fermeture du tube neural.

i. la tératologie.

La tératologie est l'étude du développement embryonnaire anormal qui résulte de l'exposition à un facteur tératogène, lequel peut produire des anomalies structurelles ou fonctionnelles chez l'enfant à venir. Certains principes de tératogénèse ont été définis :

- La tératogénèse dépend du génotype de l'embryon et de l'environnement. L'interaction avec le facteur tératogène produit une altération morphologique ou métabolique génétiques. Le génotype détermine ainsi le degré de sensibilité embryonnaire et l'expression de différents phénotypes.
- L'organogénèse est la période la plus sensible en termes de tératogénicité. Par ailleurs, pendant la période fœtale, l'exposition à des agents tératogènes ne produit pas de malformation congénitale majeure mais le fœtus peut connaître un retard de croissance ou des désordres fonctionnels.
- Certains mécanismes de la tératogénèse ont été identifiés comme une inhibition de la mitose, une altération des acides nucléiques, une diminution des réducteurs et des substrats pour la biosynthèse et des altérations des fonctions enzymatiques engagées dans les processus de différenciation et de croissance.
- Le potentiel tératogénique de certains médicaments dépend non seulement de leur transfert placentaire mais également de la dose prise par la mère, de la forme d'administration, des propriétés physiques des médicaments et du taux d'absorption dans la circulation systémique. Le métabolisme maternel a un bon nombre de systèmes de détoxification enzymatiques pouvant réduire la concentration de médicament. Pour certains médicaments, seuls quelques-uns de leurs métabolites peuvent être tératogènes. [64]

ii. les malformations neurologiques (cf schéma 2 annexe 13)

Des malformations neurologiques sont nombreuses à être dépistées pendant la période anténatale. En France, on estime la fréquence des malformations neurologiques à 1,3 ou 1,4 ‰ grossesses. Ces malformations sont responsables de 10 % de la mortalité prénatale et occasionnent de très graves séquelles motrices et intellectuelles. Plusieurs facteurs sont référencés tels que des facteurs génétiques (chromosomiques ou géniques), des facteurs maternels (dont l'épilepsie fait partie), des facteurs tératogènes toxiques, radioactifs et infectieux (parmi les toxiques, on retrouve les médicaments comme l'acide valproïque responsable de spina bifida), des facteurs ovulaires (comme une grossesse gémellaire). [69]

Les Anomalies de Fermeture du Tube Neural (AFTN) sont parmi les plus fréquentes malformations observées chez le nouveau-né. [71]

Les carences en acide folique, en méthionine ont été rapportées comme pouvant favoriser la survenue d'AFTN. Une étude prospective a montré que la prise systématique d'acide folique avant et pendant les 12 premières semaines de grossesse fait chuter l'incidence des AFTN de 75 % par rapport à un groupe témoin et cela justifie, pour la plupart des auteurs, l'administration d'un traitement préventif à toute femme ayant eu un enfant atteint d'une AFTN, ou ayant des antécédents d'AFTN dans sa famille. En effet, le risque de récurrence est plus élevé dans cette population et il augmente si plusieurs enfants ont déjà été atteints. [12]

Cependant, 4 études récentes ont montré que la supplémentation périconceptionnelle en acide folique semble inefficace, quelle que soit sa posologie (0,4 ou 5 milligrammes par jour), chez les femmes traitées par antiépileptiques, y compris ceux qui sont responsables d'AFTN (la carbamazépine et l'acide valproïque). La prescription d'acide folique peut s'envisager, chez ces patientes, dans le cadre de mesures de prévention préconisées dans la population générale. [17]

iii. le dépistage des anomalies de fermeture du tube neural.

Le dépistage s'effectue par le biais de deux techniques (biologique et échographique).

- le dépistage biologique

- L'alpha foëto-protéine (AFP), synthétisée par la vésicule vitelline puis par le foie foëtal, diffuse dans le liquide amniotique et à travers le placenta dans le sérum maternel. Dans le liquide amniotique, le pic est atteint à la 17^{ème} semaine de grossesse et est de l'ordre de 35 grammes par millilitre. Chez la mère, à la même période, le taux sérique est d'environ 50 nanogrammes par millilitre, le pic étant atteint à 30 semaines de grossesse. Le dépistage est réalisé entre la 16^{ème} et la 18^{ème} semaine de grossesse par ponction au pli du coude de la mère. Devant la découverte d'un taux d'AFP sérique maternel élevé, il faut effectuer un contrôle biologique puis une échographie afin d'éliminer certaines causes d'erreur. Une amniocentèse sera alors proposée pour effectuer un dosage de l'AFP amniotique. Si ce dernier est élevé, il y aura une forte suspicion d'anomalie du tube neural. On diagnostique, de la sorte, 95 % des cas de spina bifida et 100 % des anencéphalies. Habituellement on fait recours simultanément à un autre dosage plus fiable, celui de l'acétylcholinestérase amniotique. [69, 79]
- L'acétylcholinestérase est dosée dans le liquide amniotique, synthétisée par les cellules du SNC, uniquement d'origine foëtale. Elle passe du Liquide CéphaloRachidien (LCR) foëtal dans le liquide amniotique en cas d'ouverture de la gouttière neurale. Son taux est anormalement élevé dans 99 % des cas d'anomalies de fermeture du tube neural. Son activité est stable entre la 15^{ème} et la 22^{ème} semaine de grossesse.
- La bilirubine amniotique est aussi élevée en cas d'anencéphalie ou d'hydrocéphalie. [69]

- le dépistage échographique.

Une première échographie vers la 12^{ème} Semaine d'Aménorrhée (SA) confirme l'âge gestationnel et permet de recueillir les premières données sur l'aspect ovulaire.

Les échographies indispensables se situent

- entre la 18^{ème} et la 22^{ème} SA où l'on détecte la plupart des malformations du SNC comme le spina bifida, l'anencéphalie, l'encéphalocèle, le méningocèle et les hydrocéphalies.

- entre la 28^{ème} et la 32^{ème} SA par laquelle il y aura confirmation d'une éventuelle microcéphalie, d'hydrocéphalies modérées et tardives [69]. On pourra à partir de ce moment suspecter une fente labio-palatine et une cardiopathie ; on vérifiera également la morphologie et la croissance fœtale. [8]

Enfin, l'examen du crâne se fait selon 3 types de coupes (axiales, coronales et sagittales). La coupe axiale, en particulier, permet de mesurer le diamètre pariétal (BIP). [69]

d. le développement fœtal

Le développement fœtal est la croissance rapide des structures corporelles établies durant la période embryonnaire. La période fœtale, qui débute après l'organogénèse, alors que la morphogénèse est pratiquement terminée, voit la croissance, la maturation et la différenciation des organes s'effectuer progressivement jusqu'à l'accouchement. Pendant la première période fœtale, les cellules continuent de se spécialiser pour former des tissus distincts de l'organisme. Durant toute cette période et particulièrement en fin de grossesse, les effets des médicaments sur le fœtus vont être de plus en plus semblables à ceux que l'on peut observer chez l'adulte (effet thérapeutique et effets indésirables), mais il n'y aura plus d'atteinte morphologique au sens strict du terme. [20, 56]

Etant donné qu'un grand nombre de substances potentiellement néfastes peuvent traverser la barrière placentaire et pénétrer dans le sang fœtal, la femme enceinte doit porter attention à tout ce qu'elle absorbe. [56]

La toxicité des médicaments durant cette période repose, entre autre, sur la particularité du système circulatoire du fœtus. En effet, à ce stade, il existe un shunt partiel du foie (donc des dispositifs enzymatiques d'épuration) et un court-circuit de la circulation pulmonaire par le canal artériel. La conséquence de ces spécificités est une exposition plus importante pour le système nerveux central qui sera plus rapidement exposé et mal protégé contre les substances médicamenteuses administrées à la mère.

Une exposition toxique pendant la vie fœtale peut donner lieu à une atteinte de la croissance, une atteinte de la maturation histologique (SNC, organes génitaux, ...), des anomalies fonctionnelles temporaires ou définitives et une cancérogénèse à distance.

Les effets d'une exposition toxique fœtale peuvent se traduire par de lourds handicaps.

La fœto-toxicité des médicaments peut être aussi dramatique que certains effets tératogènes. En effet, les conséquences de la fœto-toxicité peuvent être par exemple la mort fœtale ou une insuffisance rénale définitive, visibles par échographie en anténatal. Elles sont également difficiles à détecter avant ou à la naissance ne se manifestant que quelques mois (pour le développement psychomoteur) ou quelques années (pour les effets carcinogènes transplacentaires) après l'exposition. [6]

2. Le passage des médicaments à travers le placenta

Le placenta peut être considéré comme une membrane lipidique multicouche permettant les échanges materno-fœtaux.

Le principe régissant le passage des médicaments à travers le placenta est du même type que celui de la distribution des médicaments à travers les tissus.

Du fait de ce transfert à travers le placenta, certains effets délétères peuvent se produire. En fonction des trois périodes de la vie *in utero*, le médicament aura certaines conséquences :

- la période pré-implantatoire met en jeu la loi du tout ou rien,
- la période embryonnaire concerne le risque de tératogénicité,
- la période fœtale peut engendrer une fœtotoxicité. (cf annexe 14)

L'étude du passage des médicaments par le placenta peut avoir des applications en thérapeutique fœtale à titre préventif ou curatif telles que l'administration de vitamines K et D dans la prévention des accidents néonataux nés de mère épileptique traitée par antiépileptiques.

[69]

a. la diffusion passive

Le mode de fonctionnement du placenta montre que celui-ci ressemble à un filtre entre deux circulations. Les molécules circulantes sont filtrées par le placenta et la circulation ombilicale permet la libération de ces molécules du placenta vers le fœtus. [12]

Ce passage est considéré comme bidirectionnel. Il se fait, dans la grande majorité des cas, par simple diffusion selon un gradient de concentration et selon les débits circulatoires [69, 12]. Il est réglé par les concentrations maternelles et fœtales qui donnent lieu à ce transfert de molécules.

Certains facteurs conditionnent ce passage placentaire :

- la structure anatomique de l'échangeur placentaire : le médicament devra traverser trois structures de nature fœtale (le cytotrophoblaste, le tissu conjonctif et l'endothélium vasculaire des vaisseaux ombilicaux),
- les propriétés physico-chimiques du médicament : le passage s'effectue préférentiellement du fait que le médicament ait un poids moléculaire inférieur à 500 daltons, qu'il soit non ionisé, liposoluble et non lié aux protéines,
- les facteurs hémodynamiques maternels et placentaires : plus le débit sanguin maternel est élevé, plus le transfert médicamenteux s'effectue. [69,12] Il a été montré que les contractions utérines influencent le transfert du diazépam, [69]
- les facteurs hémodynamiques fœtaux : la vitalité fœtale garantit un bon débit cardiaque et une acidose éventuelle provoque la rétention de médicaments,
- la biotransformation des médicaments par l'intermédiaire des enzymes du placenta, [69]
- la surface importante de contact du placenta. [12]

Le passage transplacentaire varie également en fonction du terme de la grossesse, du mode d'administration du médicament et de l'état pathologique de la mère et du fœtus. [66]

(cf annexe 15)

Le coefficient de diffusion est calculé selon l'équation de Fick :

$$Q/t = K.S (C_m - C_f)/e$$

Avec K = constante de diffusion du composé pour le placenta

S = surface d'échange

e = épaisseur de l'épithélium trophoblastique

C_m, C_f = concentrations maternelles et fœtales

La surface d'échange se modifie lors de la grossesse pour passer de quelques m² à 11 m² voire 14 m² en fin de grossesse.

L'épaisseur de l'épithélium trophoblastique va, quand à lui, diminuer au cours de la grossesse.

Par ailleurs, un autre mécanisme bien connu peut influencer le passage de molécules à travers le placenta. Il s'agit du transport actif.

b. le transport actif

Le transport actif requiert l'intervention d'une molécule porteuse et obéit aux lois de l'inhibition compétitive. Il exige une dépense d'énergie. Il peut agir contre un gradient de concentration. [78, 69]

Le placenta peut intervenir sur le transport de substances par le biais de canaux ioniques ou de transporteurs sélectifs. Ceux-ci accélèrent la captation ou la libération de molécules.

Le placenta peut également agir par son métabolisme propre en utilisant ou en transformant des molécules au cours des échanges. Il peut les retenir aussi sur des récepteurs spécifiques ou non spécifiques. Ce fonctionnement engendre un retentissement sur les échanges entre la mère et le fœtus et donc peut autant affecter la mère que le fœtus. [12]

c. les autres mécanismes

D'autres mécanismes se rencontrent au cours des échanges transplacentaires. Brièvement, nous pouvons citer :

- la diffusion à travers les pores de la membrane chorionique pour les molécules endogènes hydrosolubles de petite taille. On ne connaît pas de médicament empruntant cette voie de transfert.
- La pinocytose intervenant dans le transfert placentaire des immunoglobulines. [69]
- Le transfert facilité, dont la molécule porteuse accélère le transfert mais n'entraîne pas de dépense énergétique. Ce type de transfert est incapable d'agir contre un gradient de concentration. [78]

2. Paramètres modifiés lors de la grossesse

Dans ce chapitre, nous prendrons en compte les paramètres touchant la mère et ceux affectant l'enfant à venir.

Les modifications hémodynamiques et les volumes de distribution sont tellement perturbés lors de la grossesse, que l'on doit redoubler de vigilance vis-à-vis du suivi thérapeutique médicamenteux. [44]

a. pharmacocinétique chez la femme enceinte (cf annexe 16)

- l'absorption

Aléatoire au début de la grossesse, le phénomène d'absorption chez la femme enceinte est marqué par une réduction de l'activité sécrétoire acide, une diminution de la vitesse de vidange gastrique et un ralentissement du transit intestinal. Les médicaments instables à pH acides seront d'autant plus dégradés que le temps de séjour gastrique sera long. Leur biodisponibilité diminuera. C'est le cas, par exemple, de la phénytoïne. D'autres, dont la vitesse d'absorption dépend de l'acidité du milieu, auront un temps d'absorption maximal encore plus rapide. Ceci est vrai pour les barbituriques. [69]

- la distribution

La distribution dépend de nombreux facteurs engendrant des changements conséquents chez la femme enceinte :

- l'augmentation des volumes sanguin et hydrique peut entraîner des modifications de la distribution des médicaments hydrosolubles,
- les débits sanguins sont perturbés, en particulier les débits cardiaque et rénal,
- le coefficient de liaison aux protéines plasmatiques est diminué en raison de l'hypoalbuminémie relative de dilution, et de la diminution des α -1 glycoprotéines,

- (inversement, le coefficient de liaison protéique, en particulier celui des HDL (High Density Lipoprotein) et LDL (Low Density Lipoprotein), est augmenté.)

Pour une même concentration de médicaments (comparativement entre la femme enceinte et celle qui ne l'est pas), les effets pharmacodynamiques et toxiques, dus à la fraction libre du médicament, seront augmentés dans le cas d'une diminution du taux de liaison protéique, et inversement. [69]

- la biotransformation

L'activité métabolique hépatique augmentant progressivement au cours de la grossesse. Ceci pourrait expliquer la diminution des concentrations plasmatiques de la phénytoïne, de l'acide valproïque, de la carbamazépine... Par ailleurs, les hormones possèdent une action sur l'activité enzymatique hépatique. La progestérone, par exemple, est un inducteur enzymatique pour les réactions d'hydroxylation et l'œstradiol exerce une « pseudo-inhibition » des oxydases microsomiales en entrant en compétition avec les substances médicamenteuses. [69]

- l'élimination

L'excrétion biliaire peut être perturbée sous l'effet cholestatique des œstrogènes. Ce phénomène peut provoquer l'augmentation de certaines concentrations de médicaments.

L'élimination rénale est, quant à elle, fortement perturbée du fait d'une augmentation du débit sanguin rénal et par conséquent, d'une augmentation de la filtration glomérulaire et donc de la clairance rénale des médicaments. Les pathologies rénales, la position en décubitus aggravent une déficience d'élimination au niveau rénal. [69]

Du fait d'une augmentation du volume plasmatique, un effet de dilution se produit. Alors, on voit apparaître un déclin assez régulier de la concentration en acide valproïque (Koerner et al., 1989). Par ailleurs, 80 % de perte en phénytoïne survient au cours du premier trimestre ; de même pour le phénobarbital. La carbamazépine voit ses concentrations diminuer au troisième trimestre. (Yerbi et al., 1990 ; Otani, 1985) [79]

L'état de grossesse expose à une diminution de concentrations des substances. De ce fait, les effets des médicaments sont moindres pendant cette période de la vie d'une femme, dus à une absorption digestive aléatoire, un volume de distribution augmenté, une fixation protéique moindre et une élimination rénale accélérée. La réflexion avant la prescription d'un médicament ou la poursuite d'un traitement chronique au cours de la grossesse paraît essentielle. Des effets toxiques peuvent se manifester comme un sous-dosage apparaître. [69]

b. pharmacocinétique chez le fœtus

- la distribution

Au niveau anatomique, l'effet de premier passage hépatique diminue du fait du shunt du foie par le *ductus venosus*. Environ la moitié du médicament est susceptible d'y échapper et est aussitôt distribué au cœur ou au cerveau fœtal.

Au niveau biologique, l'affinité de l'albumine fœtale pour les médicaments est plus faible que celle de l'albumine de l'enfant ou de l'adulte. Par conséquent, pour une même concentration plasmatique, le taux de forme libre active de médicaments sera plus élevé ; par conséquent, les effets pharmacodynamiques s'en feront plus ressentir. Ceci se remarque en particulier avec le diazépam et le phénobarbital.

Par ailleurs, le pH sanguin fœtal dans les situations d'acidose favorise la forme ionisée. Cette forme ionisée, par définition, ne peut franchir les membranes biologiques, d'où une accumulation de médicaments chez le fœtus. [69]

- la biotransformation

L'induction enzymatique est probablement réduite sauf au terme de la grossesse. Certaines enzymes sont inductibles par de multiples substances (phénobarbital, fumée de cigarette). Des essais d'application thérapeutique ont été mis en place tels que l'induction de la glycuronoconjugaison de la bilirubine par le phénobarbital dans la prévention de l'hyperbilirubinémie néonatale. [69]

- l'élimination

La signification clinique du processus d'élimination biliaire et rénale est négligeable au cours de la période fœtale du fait que le médicament retourne vers la mère qui l'élimine. [69]

2^{ème} partie :

**Etude des demandes de renseignement reçues
par le Centre Régional de Pharmacovigilance
de Limoges de 1996 à 2006**

I- Généralités

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a défini, en 1972, la Pharmacovigilance (PV) comme étant : « toute activité tendant à obtenir des indications systématiques sur les liens de causalité probables entre médicaments et réactions adverses dans une population ».

Elle a pour objet la surveillance du risque d'effets indésirables, laquelle comporte en particulier l'identification, l'évaluation et la prévention du risque résultant de l'utilisation des produits à finalité sanitaire à usage humain.

En France, le système national de PV repose sur un réseau de trente et un Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) analysant, chacun, les données recueillies en collaboration avec les établissements pharmaceutiques concernés et employant une méthode d'imputabilité pour un contrôle de qualité des informations recueillies. Ces données sont centralisées et évaluées par le Comité Technique et la Commission Nationale de Pharmacovigilance qui donnent des avis au directeur général de l'AFSSAPS sur les mesures à prendre, pour informer sur le risque de survenue d'effets indésirables liés au(x) médicament(s), pour prévenir ce risque ou pour en diminuer la gravité. [33]

1. Présentation du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Limoges

Le CRPV de Limoges est une structure de pharmacovigilance, placée au sein du Service de Pharmacologie et Toxicologie du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges. Il participe à l'organisation officielle et décentralisée de la pharmacovigilance. Il est agréé par arrêté du ministre chargé de la santé, sur proposition du Directeur général de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). [33] (annexe 18)

Il couvre 4 départements : Haute-Vienne, Corrèze, Creuse et Indre.

a. rôle

Le CRPV de Limoges prend en charge, comme l'ensemble des CRPV, certaines missions définies par le décret du 14 mars 1995 (articles R.5121-150, -151, -152 du Code de la Santé Publique). Son rôle est d'assurer :

- le traitement des notifications spontanées ou des suspicions d'effets indésirables médicamenteux, recueillis à la suite d'appels téléphoniques, de lettres, de télécopies, de courriers électroniques ou de visites du personnel du Centre dans les structures sanitaires puis la déclaration à l'AFSSAPS des effets indésirables susceptibles d'être dus à des médicaments,
- la réponse à des demandes d'informations concernant les effets indésirables des médicaments, les interactions médicamenteuses et la prescription de médicaments sur certains terrains (insuffisance rénale, déficit immunitaire, grossesse, allaitement...) ou toute autre information concernant l'utilisation des médicaments,
- une aide à la prescription de médicaments,
- la réalisation d'enquêtes officieuses ou officielles demandées par le Comité Technique de Pharmacovigilance,
- la rédaction et la publication d'articles,
- la formation et l'encadrement d'internes, d'étudiants en 5^{ème} année hospitalo-universitaire et de stagiaires,
- une contribution à la recherche sur les méthodes en pharmacovigilance et le mécanisme des effets indésirables médicamenteux,
- l'enseignement de la pharmacovigilance dans le *cursus* universitaire ou par le biais de la formation médicale continue.

Il est nécessaire que les déclarations soient bien faites, comportant tous les éléments nécessaires pour comprendre le contexte dans lequel est survenu l'effet constaté à la suite de l'utilisation de médicaments. Des formulaires adaptés sont disponibles. Il peut y être adjoint tout document jugé pertinent pour compléter le dossier.

L'intérêt de ce système de notification est de mettre en évidence l'apparition de nouveaux effets indésirables. [65]

b. personnes qui le composent

Les personnes qui faisaient partie du CRPV, au moment où les dossiers ont été recueillis, étaient :

- des médecins
- des pharmaciens
- des internes
- des étudiants en cinquième année hospitalo-universitaire (5-AHU)
- des secrétaires

Depuis, 2 attachés de recherche clinique ont rejoint le CRPV de Limoges.

2. Présentation du matériel

a. sources d'information (livres, informatique, revues)

Pour chaque demande de renseignements, concernant les grossesses prises en charge par le CRPV de Limoges, des livres scientifiques ont été exploités, tels que :

- le Dictionnaire Vidal

- des ouvrages spécialisés :

- Drugs during pregnancy and lactation, CH. SCHAEFER, Elsevier, 2001.
- Drugs in pregnancy and lactation, G. BRIGGS, R. FREEMAN, S. YAFFE, 6th Edition, LWW, 2002.
- Teratogenic effects of drugs (TERIS), J.M. FRIEDMAN, J. POLIFKA, Johns Hopkins, 1994.
- Guide des médicaments anti-infectieux lors de la grossesse et de l'allaitement, A. BERREBI, C. DAMASE-MICHEL, E. ELEFANT, Doin, 2003.
- Chemically Induced Birth Defects, J. SCHARDEIN, 2nd Edition, Dekker, 1993.
- Smith's recognizable Patterns of Human Malformation, K. L. JONES, 5th Edition, Saunders, 1997.
- Human Embryology, W. LARSEN, 3rd Edition, Churchill Livingstone, 2001.
- Et, en l'absence d'éléments, le MARTINDALE 34th Edition.

Des banques de données informatiques ont éventuellement été consultées, comme :

- La base de données Micromedex avec les interfaces TERIS, SHEPARD'S, REPROTOX, REPROTEXT, DRUGDEX.
- Les données saisies aux adresses internet suivantes : CRAT, Science-direct, Thériaque, BIAM, AFSSaPS, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Institut Pasteur de Lille, Vidalpro.net, caducee.net, click@doc.
- La base de données de pharmacovigilance « Baby », concernant exclusivement les grossesses.

La documentation des laboratoires pharmaceutiques a pu être utilisée, et, si besoin, le laboratoire pharmaceutique concerné a pu être contacté pour mettre à jour cette documentation et/ou pour recueillir de nouvelles données. [65]

Il a enfin pu être fait recours à des revues comme :

- Prescrire, de l'association « Mieux Prescrire ».
- Reactions, Wolters Klumer/Adis.
- Ou, de façon ponctuelle, toute autre revue.

b. données expérimentales animales et liens avec les risques chez la femme enceinte

Lorsqu'un nouveau médicament est administré à une femme enceinte, les résultats expérimentaux sur les animaux sont observés. Ces données doivent être analysées avec précaution, en tenant compte de la nature de l'effet, du dosage du médicament concerné, de l'existence éventuelle de signes d'une toxicité maternelle associée.

Les études sur les risques malformatifs chez l'animal sont de la plus haute importance. Etudier les phénomènes que produisent les médicaments sur les étapes de la reproduction et du développement animal (fertilité, périodes embryonnaire, fœtale, pré- et post-natales), ainsi que leur éventuel effet mutagène ou cancérigène, est nécessaire pour mieux anticiper le type de risque auquel on peut s'attendre chez l'humain. Les études sur la reproduction se divisent en quelques branches :

- L'étude sur la fertilité : Après administration du produit testé au mâle et/ou à la femelle, des modifications de l'activité sexuelle peuvent être décelées, en particulier des troubles du déroulement et de la fréquence des accouplements. Une modification de la fertilité peut être découverte (en estimant la fréquence des gestations).
- L'étude sur l'embryogenèse : L'activité tératogène d'un médicament se manifeste par l'apparition d'anomalies morphologiques ou fonctionnelles dans la descendance de femelles traitées pendant la gestation. L'étude sur l'embryogenèse est réalisée sur 2 ou 3 espèces animales dont une appartient aux rongeurs et une autre aux non-rongeurs. Les administrations médicamenteuses sont répétées pendant toute la durée de la gestation. Plusieurs doses sont octroyées aux animaux. Finalement, l'expérimentation comporte l'examen des animaux à la mise bas et éventuellement à plus long terme.

Un effet tératogène démontré expérimentalement chez l'animal sur au moins une espèce, laisse supposer l'apparition possible d'un effet malformatif dans l'espèce humaine, mais pas obligatoirement. La découverte d'un effet malformatif à la suite d'une prise médicamenteuse chez la femme enceinte est, en principe, toujours précédée de l'observation expérimentale de cas de tératogénicité chez l'animal. [12]

Par ailleurs, l'absence d'effet malformatif chez l'animal, sur 2 espèces au moins, est rassurante. Ainsi, le fait qu'aucun effet tératogène ne soit décelé chez le Rat et le Lapin, espèces communément choisies, est une donnée essentielle. Pourtant, ce résultat ne garantit pas l'innocuité du médicament chez la femme enceinte. [5]

L'étude sur l'embryogenèse distingue deux principaux cas de figure :

- Des anomalies importantes ou fréquentes sont observées. Par conséquent, le médicament est, *a priori*, contre-indiqué chez la femme enceinte.
- Les anomalies ne sont pas plus fréquentes que celles qui surviennent spontanément. Dans ce cas, le risque tératogène, dans l'espèce humaine, est considéré comme faible. Le laboratoire pharmaceutique doit, malgré cette absence d'effet tératogène du médicament suspecté chez l'animal, et en l'absence de données humaines, déconseiller son utilisation chez la femme enceinte.

En ce qui concerne l'ensemble des MAE (les anciens surtout et à un moindre degré les nouveaux), les animaux semblent être plus sensibles à leurs effets tératogènes que l'humain, en particulier à cause de leur différence de métabolisme. Il faut également souligner le fait que les doses testées sur les animaux sont plus fortes en comparaison à celles utilisées en thérapeutique chez les humains.

Néanmoins, les recherches en toxicologie sur la reproduction animale apparaissent être favorables aux nouveaux MAE comparées aux études effectuées avec les anciens MAE. (cf annexe 17). Les malformations telles que les fentes orofaciales, les malformations cardiovasculaires, du tube neural ou bien urogénitales décrites avec les vieux MAE ne semblent pas (ou nettement moins) observées avec les nouveaux MAE, suggérant ainsi que les nouveaux MAE seraient moins tératogènes que les anciens. En revanche, il faut préciser que des anomalies squelettiques et des retards de développement intra-utérin ont été détectés dans les deux catégories de MAE. [59]

- L'étude sur la période fœtale : on administre le principe actif pendant la période fœtale et on analyse la croissance du fœtus.

- L'étude sur la périnatalité : on administre le principe actif en fin de gestation et/ou durant la lactation.

- Enfin, les études sur le développement postnatal et sur sa descendance (première génération et éventuellement les suivantes), à propos de la répercussion de l'administration d'un produit à la femelle gestante, doivent être également prises en compte. [5]

c. méthodes d'évaluation des risques malformatifs chez l'Homme

Les risques malformatifs survenant chez l'Homme sont susceptibles d'être découverts à la suite d'observations de cas isolés ou de différentes études épidémiologiques.

i. cas isolés

Il s'agit d'observations éparses de malformations, observées chez des enfants de mères traitées pendant leur grossesse par un médicament. Ces cas, pris séparément, n'ont que peu de valeur. Une attention plus grande leur est apportée lorsque leur nombre et leur similitude augmentent et lorsque la chronologie des prises est compatible avec l'hypothèse d'une atteinte médicamenteuse. A ce moment, les cas isolés ont un rôle d'alerte. Ainsi, la plupart des agents tératogènes chez l'Homme ont été découverts initialement sous la forme de cas isolés.

Seul le recueil d'un nombre suffisant de dossiers permet de définir l'ordre de grandeur des risques tératogène, foetotoxique et néonatal (risque d'imprégnation puis syndrome de sevrage). C'est pour cette raison que plusieurs CRPV essaient de recueillir, de façon prospective mais également rétrospective, le maximum de données possibles concernant la description de cas isolés d'utilisation de médicaments pendant la grossesse et l'issue des grossesses concernées. [12]

ii. études épidémiologiques

- les registres

Les registres sont des enregistrements de cas cliniques effectués de manière systématique. Des cas de malformations congénitales peuvent être recueillis par ce biais. Ils peuvent aider à évaluer le pourcentage de malformations en fonction de la période d'exposition, du lieu de recueil des informations et éventuellement de la cause (par exemple un spina bifida après une prise d'acide valproïque). De ces registres sont obtenues des conclusions en perpétuel renouvellement. [12]

- les études cas-témoins

Ce sont des études d'observation rétrospective qui consistent à comparer un groupe de sujets malades (les cas) à un groupe de sujets indemnes de la maladie (les témoins).

Les études cas-témoins intéressantes naissent de la comparaison d'une population de nouveau-nés malformés (les cas) à des nouveau-nés bien portants (les témoins).

Il est à préciser que dans les études cas-témoins, les effectifs, la durée d'étude et le coût sont réduits. Le problème principal réside en la présence de biais (choix de la population, mode d'interrogatoire). [12]

Ces études donnent lieu à l'exploration d'un événement du passé, car on cherche à obtenir, de la part des mères, des renseignements antérieurs à la naissance de leur enfant. Ces études ont, alors, pour limite ce caractère rétrospectif et la difficulté de conclure sur le lien entre la présence de la malformation et l'exposition à un médicament particulier. De plus, si ce phénomène de malformation est rare, le nombre de cas ne sera pas suffisant et constituera un frein à cette étude.

- les études comparatives de type cohorte

Une cohorte est un groupe de sujets sélectionnés en fonction d'une ou plusieurs caractéristique(s) et suivis dans le temps pour identifier, mieux connaître ou quantifier un phénomène. En pharmacovigilance, une étude de cohorte consiste donc à surveiller l'apparition d'effet(s) indésirable(s) au cours d'une période donnée chez un nombre n de sujets exposés à un médicament. L'effet indésirable recherché peut être défini à l'avance ou non.

La constitution d'une cohorte témoin n'est pas indispensable, mais très souhaitable, si l'on veut démontrer que la différence est significative entre sujets exposés et non exposés. Les sujets témoins devront être aussi semblables que possible aux sujets traités. (Dans le cas de la grossesse, il sera tenu compte de l'âge, du tabagisme, de l'existence de pathologies comme le diabète, l'hypertension artérielle...)

En bref, par le biais de l'étude de cohorte, l'issue des grossesses d'un groupe de femmes exposées à un médicament est comparée à celle d'un groupe de femmes non exposées dans la même population. Il y a suivi des femmes enceintes à partir du début de leur grossesse. Certains biais sont exclus en comparaison avec les études cas-témoins, rendant les conclusions plus fiables. Le problème de ce type d'étude viendrait de la difficulté d'interprétation due au grand nombre d'expositions simultanées et du fait que les effectifs ne soient pas assez importants. [12]

Enfin, ce type d'étude est très coûteux.

3. Méthode d'utilisation du matériel

Au CRPV de Limoges, lors d'une demande de renseignements concernant l'utilisation de MAE pendant la grossesse, la méthode d'évaluation des risques encourus par l'embryon-fœtus, repose sur l'analyse des données disponibles au moment où la question est posée. Pour cela :

- les résultats des études précliniques effectuées chez l'animal sont recherchés,
- le risque d'un retentissement sur la reproduction humaine est analysé. Ainsi, les documents concernant les conséquences de l'exposition à un médicament sur la fertilité, sur la fréquence des malformations, sur le développement foetal et/ou néonatal sont recherchés,
- le bénéfice thérapeutique est évalué, en sachant qu'il existe, parfois mais pas toujours, des alternatives thérapeutiques,
- enfin, les données de pharmacologie sont examinées (pharmacocinétique, probabilité de passage placentaire...).

A l'issue de cette évaluation, 3 principales situations sont possibles :

- Il existe un risque malformatif ou fœtotoxique prouvé dans l'espèce humaine. L'utilisation du médicament est, *a priori*, proscrite durant la grossesse. Cependant, le rapport bénéfice/risque pour la mère doit être évalué et, en fonction du cas exposé, la prescription de médicaments contre-indiqués pendant la grossesse à des femmes enceintes pourra s'effectuer si on ne trouve pas d'autres alternatives (par exemple, pour certains anticancéreux).
- La prescription n'est pas formellement proscrite pendant la grossesse. Le bénéfice thérapeutique pour la mère doit être suffisamment important pour que le médicament soit prescrit (par exemple, la recommandation d'utiliser l'acide valproïque pendant la grossesse).
- Une situation où l'utilisation d'un médicament est possible au cours de la grossesse.

[2]

En fonction de chaque demande de renseignement, le CRPV fait connaître son avis sur le sujet.

Le travail de cette thèse a débuté par l'exploitation des demandes de renseignement, concernant l'utilisation des médicaments antiépileptiques pendant la grossesse, transmises au

CRPV de Limoges. Les données reçues, traitées manuellement, ont été rentrées dans la base de données informatique du Centre (base de données « Baby »).

Les appels sont classés par années. Il est signalé la date et le motif d'appel. Il est précisé si les médicaments concernés sont connus pour être tératogènes ou pas. Puis, des données personnelles concernant chaque patiente sont indiquées :

- Son nom, son prénom et son âge, ses antécédents familiaux et personnels sachant que les dossiers sont ensuite rendus anonymes pour que les données qu'ils comportent puissent être mises en commun avec celles d'autres CRPV et exploitées au niveau national.
- La date de début de grossesse.
- L'âge de la grossesse au moment de l'appel.
- Le nombre de grossesses antérieures dont le nombre de fausses-couches, d'interruptions volontaires de grossesse (IVG), d'interruptions médicales de grossesse (IMG), de grossesses extra-utérines (GEU), de morts intra-utérines (MIU) ou de naissances.
- La consommation en cigarettes, en alcool, en autres toxiques.
- Le recours à l'assistance médicale à la procréation.

Ensuite, l'exposition médicamenteuse est précisée. Les différents médicaments pris par la patiente sont désignés. Il est noté l'âge de la grossesse lorsque le (ou les) médicament(s) en question a (ont) été ou est (sont) utilisé(s) avec son (leur) indication, son (leur) dosage, sa (leur) posologie, la date de début de traitement, la date de fin de traitement.

L'évolution de la grossesse figure, avec la date réelle d'accouchement, le terme en semaine d'aménorrhée (SA), l'issue de la grossesse (naissance, fausse-couche, MIU...), la modalité d'accouchement (voie basse instrumentale ou non, césarienne).

Puis, des renseignements concernant le bébé à la naissance sont mentionnés : son sexe, son poids, sa taille, son périmètre crânien, le score d'APGAR à 1 et 5 minutes, s'il ou si elle a présenté des malformations ou une pathologie néonatale.

II. Etude au CRPV de Limoges

Avant de prescrire un médicament à une femme enceinte, le médecin doit évaluer, au besoin en ayant recours aux banques de données informatiques reconnues et aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance, le rapport bénéfice/risque du traitement qu'il envisage de prescrire. [57]

Il se peut que le médecin, tout autre professionnel de santé (pharmacien, sage-femme, infirmière...) ou bien toute personne intéressée, soit dans l'impossibilité de répondre seul(e) à une question au sujet d'un cas bien particulier, nécessitant l'administration d'un traitement pendant la grossesse, la gamétogenèse ou l'allaitement. Cette personne peut, alors, déposer sa demande de renseignement (DR) auprès du CRPV de sa région, en l'occurrence, ici, celui de Limoges. [33]

Dans le cadre de cette étude, nous allons analyser les différentes demandes de renseignements obtenues par le CRPV.

1. Présentation de l'étude

a. où et sur quelle période l'étude a-t-elle été réalisée ?

L'étude se déroule au Centre Régional de Pharmacovigilance, dans le Service de Pharmacologie et Toxicologie du CHRU de Limoges. Elle prend en considération les demandes de renseignements concernant l'utilisation de médicaments antiépileptiques pendant la grossesse par des femmes enceintes épileptiques, adressées au CRPV entre 1996 et 2006.

b. combien y a-t-il de dossiers au total ?

Le nombre total de dossiers adressés au CRPV concernant l'utilisation de médicaments antiépileptiques pendant la grossesse, la gamétogenèse et l'allaitement est de 73.

La classe des antiépileptiques comprend des médicaments qui ont 2 grandes indications : l'épilepsie et les pathologies psychiatriques. Les questions concernant l'utilisation des antiépileptiques à visée psychiatrique ont été exclues. Ainsi, des dossiers de femmes traitées par antiépileptiques dans le cadre de psychoses maniaco-dépressives, de psychopathies, de dysthymies ou de syndromes dépressifs, ont été ôtés de cette étude. Seuls les dossiers de femmes enceintes épileptiques ont été gardés.

De même, les questions concernant l'impact éventuel des antiépileptiques sur la gamétogenèse, et, en particulier sur la spermatogénèse, ont été exclues, telles que :

- le lien entre la prise médicamenteuse chez un père de RIVOTRIL®, LAROXYL®, ACTISKENAN® et la naissance d'un enfant ayant une myéломéningocèle lombosacrée.
- l'évaluation du risque lié à la prise chez un autre père de DEPAKOTE®, RISPERDAL®, TRANXENE®, TOCO 500® avant une grossesse.
- la conséquence possible de la prise d'EPITOMAX® par un père sur une fécondation avec assistance médicale à la procréation.

- les répercussions éventuelles sur la spermatogénèse d'un traitement par EPITOMAX®, TRILEPTAL®, STABLON®, XANAX® et AVLOCARDYL®.

Les dossiers à propos de l'allaitement ont, aussi, été écartés car ils n'entraient pas dans la définition du sujet, comme par exemple, des demandes concernant l'évaluation du risque à poursuivre un allaitement sous LAMICTAL®, sous NEURONTIN® ou bien sous TEGRETOL®.

D'autres cas particuliers ont été exclus. Par exemple :

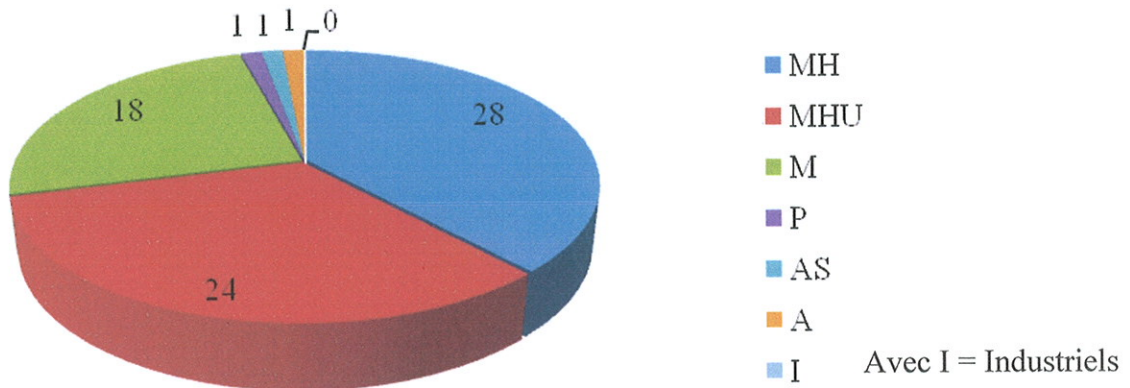
- un cas pour lequel la question était l'impact du LAMICTAL® sur la contraception oestro-progestative chez la femme et sur la longueur du cycle menstruel.
- des demandes de renseignements au sujet des interactions médicamenteuses comme la prise de NORLEVO® avec le SABRIL® ou d'une association entre DEPAKINE® et SOLUPRED® chez une femme enceinte.
- une grossesse non désirée sous NEURONTIN®, SPECIAFOLDINE® et DEROXAT® s'étant terminée par une IVG.

Ainsi, seuls 29 dossiers de femmes traitées par antiépileptiques pour une épilepsie pendant leur grossesse ont finalement été retenus.

c. quels sont les types de personnes qui ont transmis ces dossiers au CRPV ?

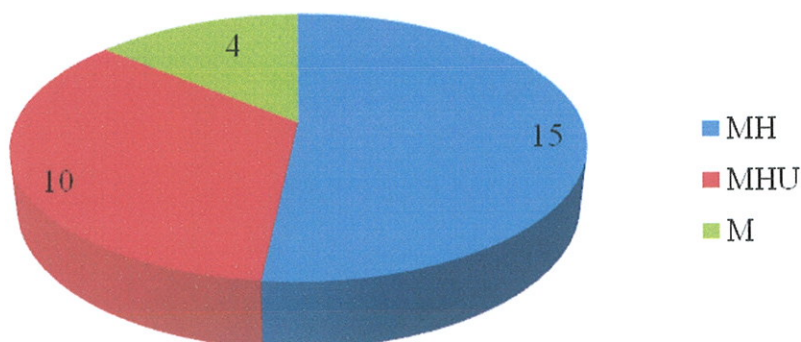
Les personnes qui ont adressé les 73 cas au CRPV de Limoges sont des Médecins Hospitaliers Universitaires (MHU), des Médecins Hospitaliers (MH), des Pharmaciens (P), des Médecins libéraux (M), d'Autres professionnels de Santé (AS) (infirmières, sages-femmes, dentistes) et d'Autres types de personnes (A).

Qui a posé les 73 questions concernant les antiépileptiques (pour l'épilepsie et la psychiatrie) en périodes de gamétogénèse, de grossesse et d'allaitement ?



Une grande partie du milieu médical se sent alertée vis-à-vis des médicaments administrés au cours de la gamétogénèse, de la grossesse et de l'allaitement. Les médecins travaillant en centres hospitaliers publics ou privés représentent 38 % des contacts. Les médecins du centre hospitalo-universitaire, en communication presque directe avec le CRPV de Limoges, représentent 33 % du personnel médical concerné. Les médecins de ville représentent 24 % des personnes ayant posé ces questions.

Qui a posé les 29 questions à propos des cas de grossesse traités par antiépileptiques utilisés dans le cadre d'une épilepsie ?



Il est vrai que l'épilepsie est une maladie devant être traitée, de manière générale, sous la surveillance conjointe d'un neurologue, d'un gynécologue et d'un médecin traitant. Les médecins hospitaliers (près de 52 % des interrogations recensées) sont les premiers en nombre à poser ces questions. Il faut également signaler que la recherche clinique est une des préoccupations premières des MHU, ce qui peut expliquer le nombre important de DR communiquées par ces médecins (34 %).

d. quel est le type de questions posées ?

Avant d'aborder ce thème, il convient d'expliquer certains termes.

- Le caractère préventif

Une question posée au CRPV est définie comme étant de type « préventive » lorsqu'une femme enceinte, n'ayant pas encore reçue de traitement médicamenteux, doit être traitée ou lorsqu'une femme, déjà traitée médicalement, souhaite une grossesse mais n'est pas encore enceinte au moment où la question est posée.

Le rôle du CRPV est de prévenir du risque possible d'interaction délétère entre la thérapeutique et la grossesse, en essayant de choisir le médicament le mieux adapté pour l'enfant à venir, tout en donnant un traitement efficace et correctement dosé à la femme enceinte. Lorsqu'une question préventive est posée, il est alors possible de proposer des mesures préventives (acide folique...) et de programmer les éléments de surveillance de la mère comme de l'embryon puis du fœtus. Si le changement d'un traitement chronique est nécessaire, il est préférable de l'effectuer avant le début de grossesse en s'assurant de l'efficacité de la nouvelle thérapeutique. [12] Lorsque ce type de question est posé, le CRPV est sollicité avant que le prescripteur ne prenne la décision de traiter ou d'agir.

- Le caractère prospectif

Une femme enceinte a pris un médicament antiépileptique alors qu'elle ignorait qu'elle était enceinte. Quels sont les risques pour l'enfant à naître ? Il n'y a pas, au moment où la question est posée, encore d'information concernant l'éventuel impact de ce traitement sur l'enfant.

Cette interrogation nécessite de connaître précisément le traitement avec sa posologie, la durée de prise, son indication, en tenant compte du contexte médical, gynéco-obstétrical, des antécédents (personnels, familiaux, génétiques) et en essayant de connaître les habitudes de la personne (alcool, tabac, drogue, automédication...). Le CRPV analyse les informations disponibles (pharmacologiques, embryologiques, épidémiologiques) et, quand le traitement est chronique, le CRPV précise les modalités de prise en charge et de surveillance de la grossesse jusqu'au terme. [12]

Cette question est posée alors que l'issue de grossesse n'est pas encore connue.

- Le caractère rétrospectif

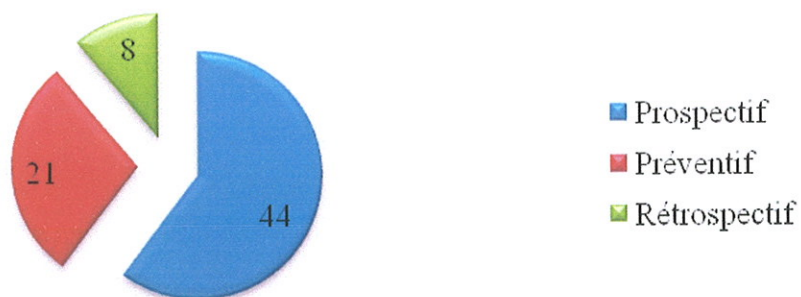
Enfin, un dernier type de question peut-être posé au CRPV. Il s'agit d'une interrogation effectuée après la naissance de l'enfant ou lorsqu'une anomalie a été détectée à l'échographie ou lorsque le fœtus est mort.

Dans ce contexte, il est important d'obtenir des détails concernant la (ou les) malformation(s) ou la pathologie néonatale présentée ainsi que sur le déroulement de la grossesse et de l'accouchement. Il est toujours nécessaire de rechercher une cause non-médicamenteuse, en particulier génétique, et d'envisager, dans ce cas, une consultation auprès d'un service spécialisé en génétique. [12]

2. Analyse de l'étude

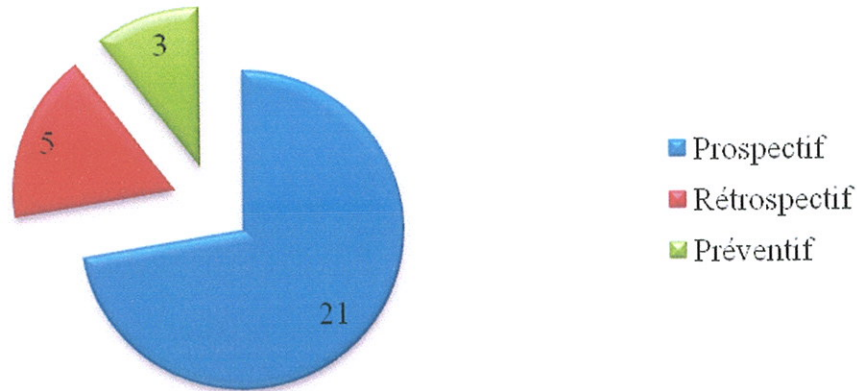
a. combien de questions préventives, prospectives, rétrospectives ont été posées ?

**Combien de questions préventives,
prospectives et rétrospectives,
concernant les 73 cas, ont été posées ?**



On remarque que 44 questions prospectives (soit 60 %) sont posées lors d'une grossesse, et en particulier au premier trimestre quand une femme signale à son médecin qu'elle est enceinte. 29 % des questions posées sont de type préventif et 11 % sont de type rétrospectif.

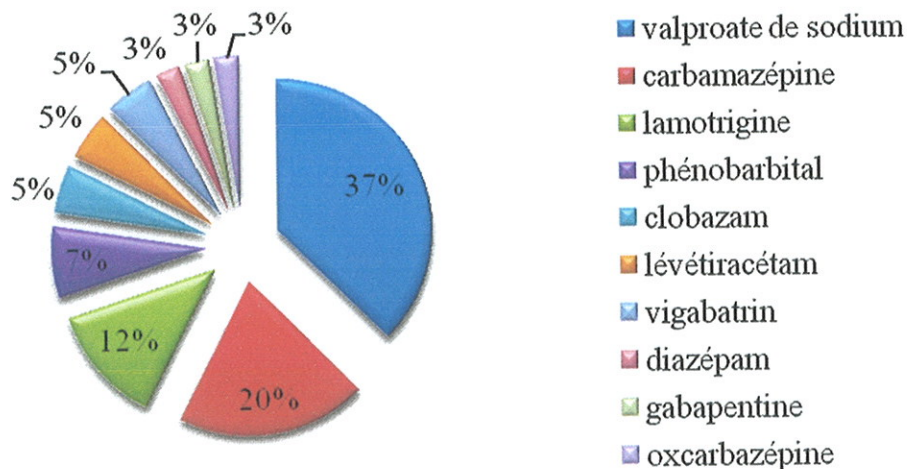
Combien de questions préventives, prospectives ou rétrospectives ont été posées à propos des 29 cas de grossesse traités dans le cadre de l'épilepsie ?



Ce dernier schéma confirme le fait que les questions, dans le cadre de l'épilepsie et de la grossesse, sont posées le plus souvent de façon prospective (à 72 %). 17 % de ces questions concernant l'épilepsie et la grossesse sont de type rétrospectif. En comparaison au schéma précédant, peu de questions préventives ont été adressées au CRPV au sujet de la prescription d'antiépileptiques chez la femme enceinte épileptique.

b. quelles sont les molécules les plus utilisées ?

Les molécules utilisées dans les différents dossiers compulsés



La molécule la plus utilisée, toute épilepsie confondue, a été le valproate de sodium (à 38 %) suivie par la carbamazépine (à 20 %) puis la lamotrigine (à 12 %). L'emploi du phénobarbital (ici à 8 %) est en nette régression.

Ces molécules peuvent être prescrites dans le cadre du traitement de différentes formes d'épilepsie. Plusieurs termes, retrouvés dans ces dossiers, ont été utilisés par les personnes ayant contacté le CRPV pour décrire les types d'épilepsie et de crise épileptique, tels que :

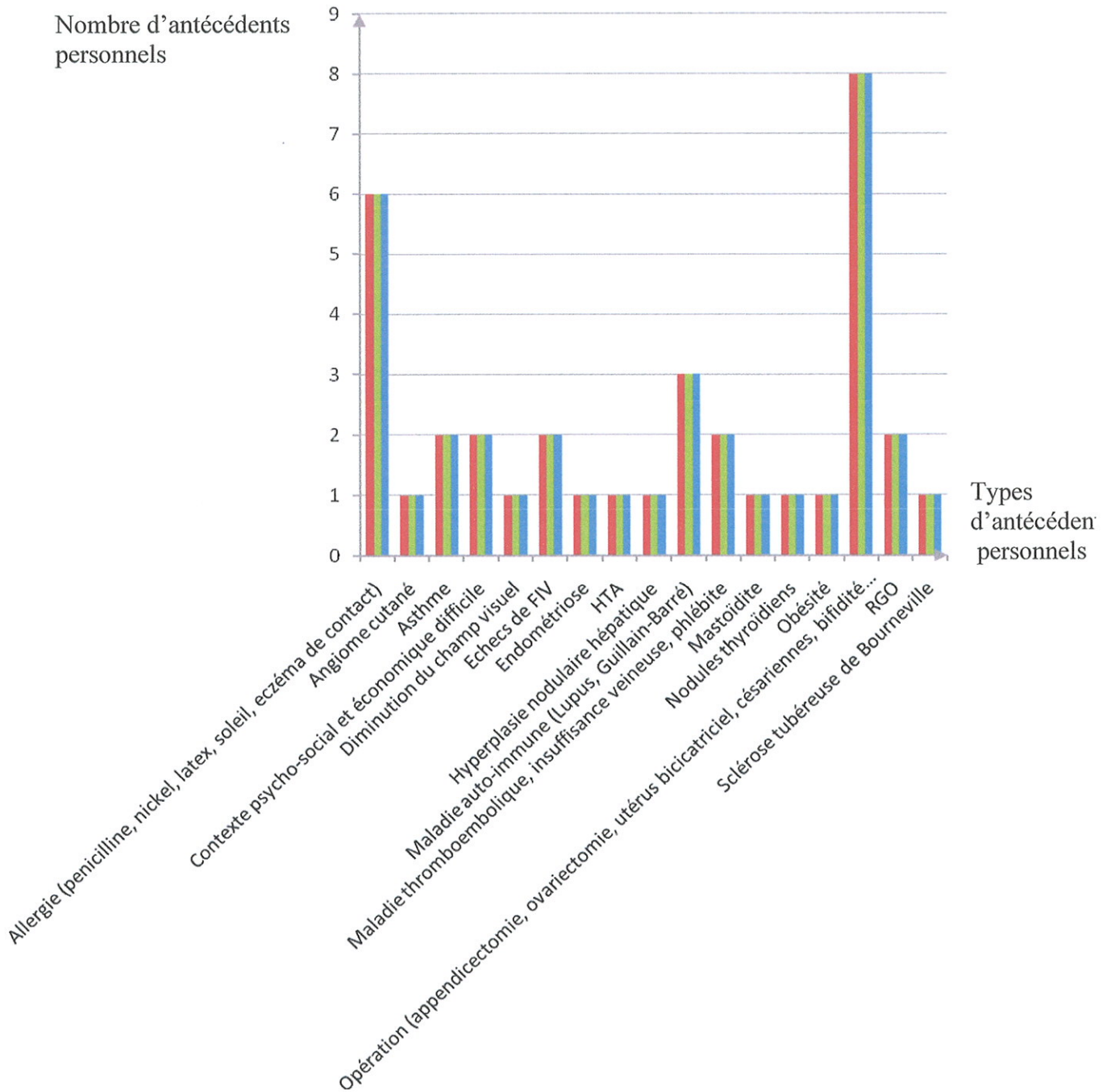
- « épilepsie » dans 15 dossiers
- « état de grand mal » dans 1 dossier
- « épilepsie à type de crises partielles secondairement généralisées » dans 1 dossier
- « épilepsie généralisée tonico-clonique » dans 1 dossier
- « crise convulsive due à l'alcool et à une hyposomnie » dans 1 dossier
- « épilepsie sans étiologie » dans 1 dossier
- « Sclérose tubéreuse de Bourneville » dans 1 dossier
- « épilepsie myoclonique familiale » dans 1 dossier
- « épilepsie myoclonique à crises exceptionnelles » dans 1 dossier
- « comitialité temporale gauche » dans 1 dossier
- « épilepsie temporale droite » dans 1 dossier
- « épilepsie partielle lésionnelle sur malformation vasculaire cérébrale » dans 1 dossier
- « épilepsie sur lésion cérébrale (dysplasie étendue du lobe temporal gauche) » dans 1 dossier

Il est à noter que dans la plupart des dossiers le type d'épilepsie n'est pas bien renseigné à cause, peut-être, du fait de la difficulté à interpréter les crises d'épilepsie.

c. les antécédents familiaux ou personnels des femmes enceintes épileptiques

Antécédents personnels

Nombre d'antécédents personnels



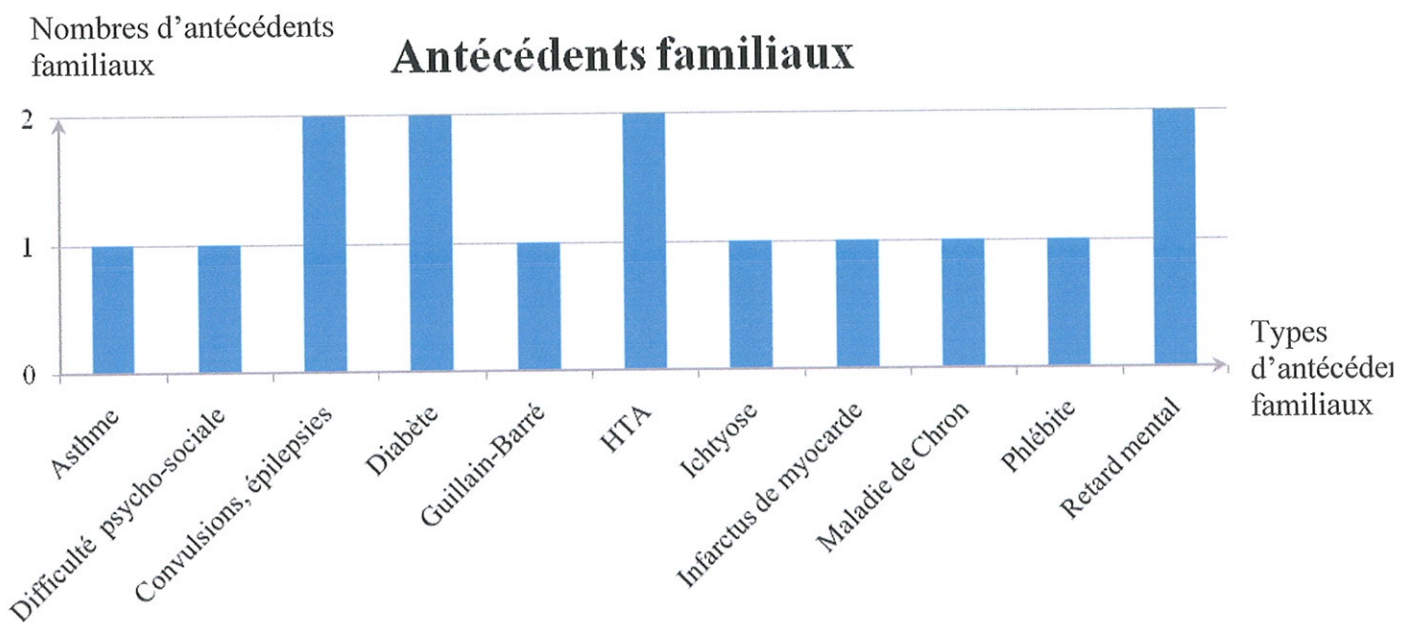
Les antécédents personnels sont d'une très grande variabilité. 5 de ces femmes ont subi des opérations (4 d'entre elles ont eu une appendicectomie, 1 a été ovariectomisée, 2 césariennes ont été effectuées chez la même femme et 1 femme a été opérée d'une bifidité urétérale).

Parmi les antécédents personnels, il revient assez souvent le mot « allergie » (à la pénicilline, au soleil, au latex, au nickel). Un eczéma de contact a aussi été signalé.

3 d'entre ces femmes souffrent de maladies auto-immunes : 2 sont atteintes de lupus et 1 a une maladie de Guillain-Barré.

Puis quelques femmes ont signalé avoir des problèmes d'asthme, d'hypertension artérielle, de reflux gastro-œsophagien...

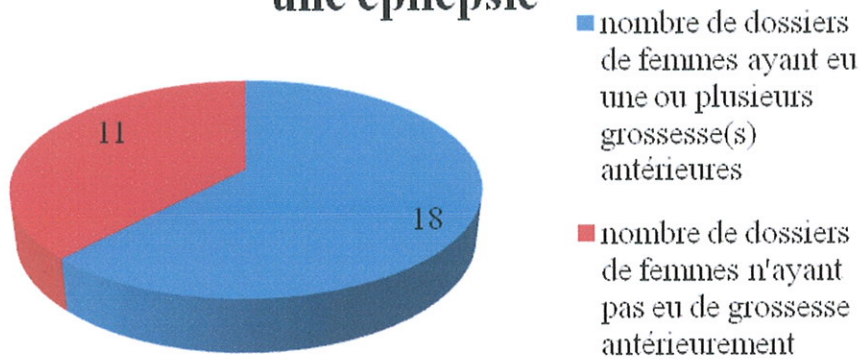
Enfin, certaines ont de lourds passés tant sur le plan social que sur le plan psychique.



Les antécédents familiaux ne sont pas toujours entièrement connus de la part de la personne étudiée. Dans les dossiers, il a été retrouvé, en grande majorité, des antécédents familiaux d'épilepsies, de retards mentaux, de diabète et d'hypertension artérielle.

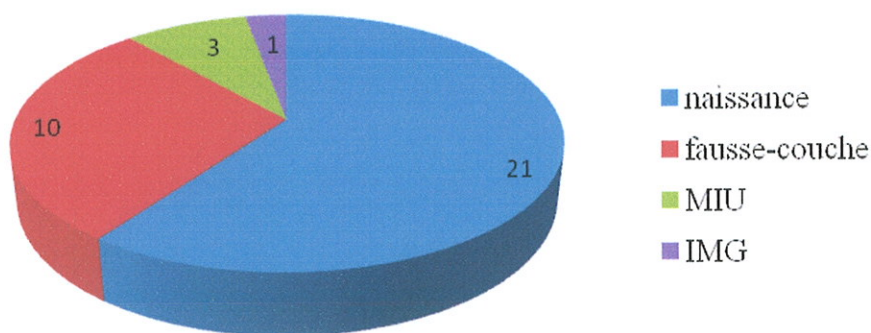
d. le nombre de grossesses antérieures des différentes femmes enceintes épileptiques

Grossesses antérieures des femmes ayant été traitées par MAE pour une épilepsie



Dans 18 dossiers sur 29 (soit 62 %) ces femmes avaient eu au moins une grossesse avant celle au sujet de laquelle une question a été adressée au CRPV. En fait, sur ces 18 dossiers, seulement 17 femmes (soit donc 60 % des femmes) ont eu une ou des grossesse(s) antérieure(s), car l'une d'entre elle est rentrée dans la constitution de deux dossiers différents.

Le type d'issue des grossesses antérieures pour ces 18 dossiers



14 femmes ont donné naissance à au moins un enfant (une femme en a eu 5). Parmi les 21 naissances recensées, certains bébés étaient atteints d'anomalies congénitales, d'autres en bonne santé et pour d'autres les renseignements n'étaient pas assez précis.

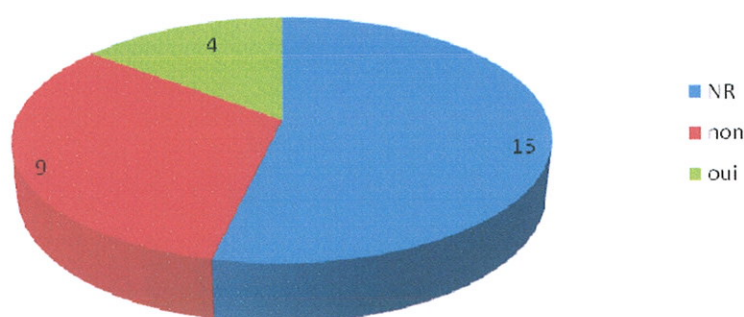
e. la consommation de tabac, la prise d'alcool ou d'autres médicaments chez les femmes enceintes épileptiques

- le tabac :

La nicotine a des effets sur le système de l'acétylcholine et celui des catécholamines dans le cerveau. Elle a un rôle sur la programmation débutante des systèmes de neurotransmetteurs dans le cerveau fœtal.

Pendant la grossesse, les risques du tabagisme sur l'embryon et le fœtus sont liés à l'inhalation du monoxyde de carbone (CO) entraînant un manque d'oxygénation chez l'embryon puis le fœtus, et de la nicotine, un neuro-térogène, ayant un effet vasoconstricteur chez le fœtus. Le tabagisme augmenterait les phénomènes de GEU, de fausse-couches spontanées, d'hématome rétroplacentaire, de placenta *prævia*, d'accouchement prématuré et enfin de mort fœtale *in utero*. Le développement du fœtus est ralenti, ce qui peut engendrer un retard de croissance intra-utérin, une perte de la masse musculaire et osseuse, une diminution des périmètres crânien et thoracique. Chez le nouveau-né, un risque de sevrage nicotinique peut être constaté. Pendant l'enfance, d'autres phénomènes sont détectés tels que des perturbations des fonctions respiratoires, une hyperactivité neurologique avec une perte de l'attention, la survenue d'une hypertension artérielle systolique. [1]

Le tabagisme chez les femmes enceintes épileptiques



NR = Non Renseigné

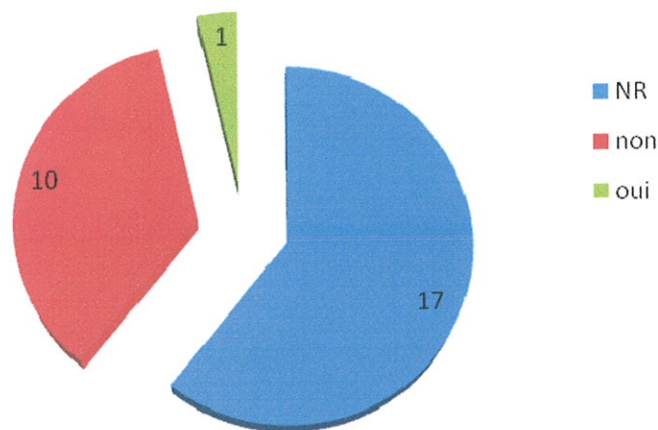
Ce schéma montre que dans plus de 50 % des cas, la personne qui posé une question au CRPV ne savait pas si la patiente fumait ou pas. Cette information ne semblait pas avoir d'importance à ses yeux.

- l'alcool :

L'alcool est une substance tératogène et fœtotoxique, en particulier sur le système nerveux central. Certaines complications chez le fœtus ont été mises en évidence lors d'alcoolisations importantes mais également même très faibles de la mère.

Le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) constitue l'atteinte la plus grave de l'exposition prénatale à l'alcool, se manifestant par des anomalies faciales, une malformation de la boîte crânienne et de l'encéphale, un retard de croissance, un retard du développement, un déficit intellectuel, des troubles de l'apprentissage et une hyperactivité. L'alcoolisation fœtale est la première cause non génétique de handicap mental chez l'enfant. [48]

La prise d'alcool chez les femmes enceintes épileptiques



NR = Non renseigné

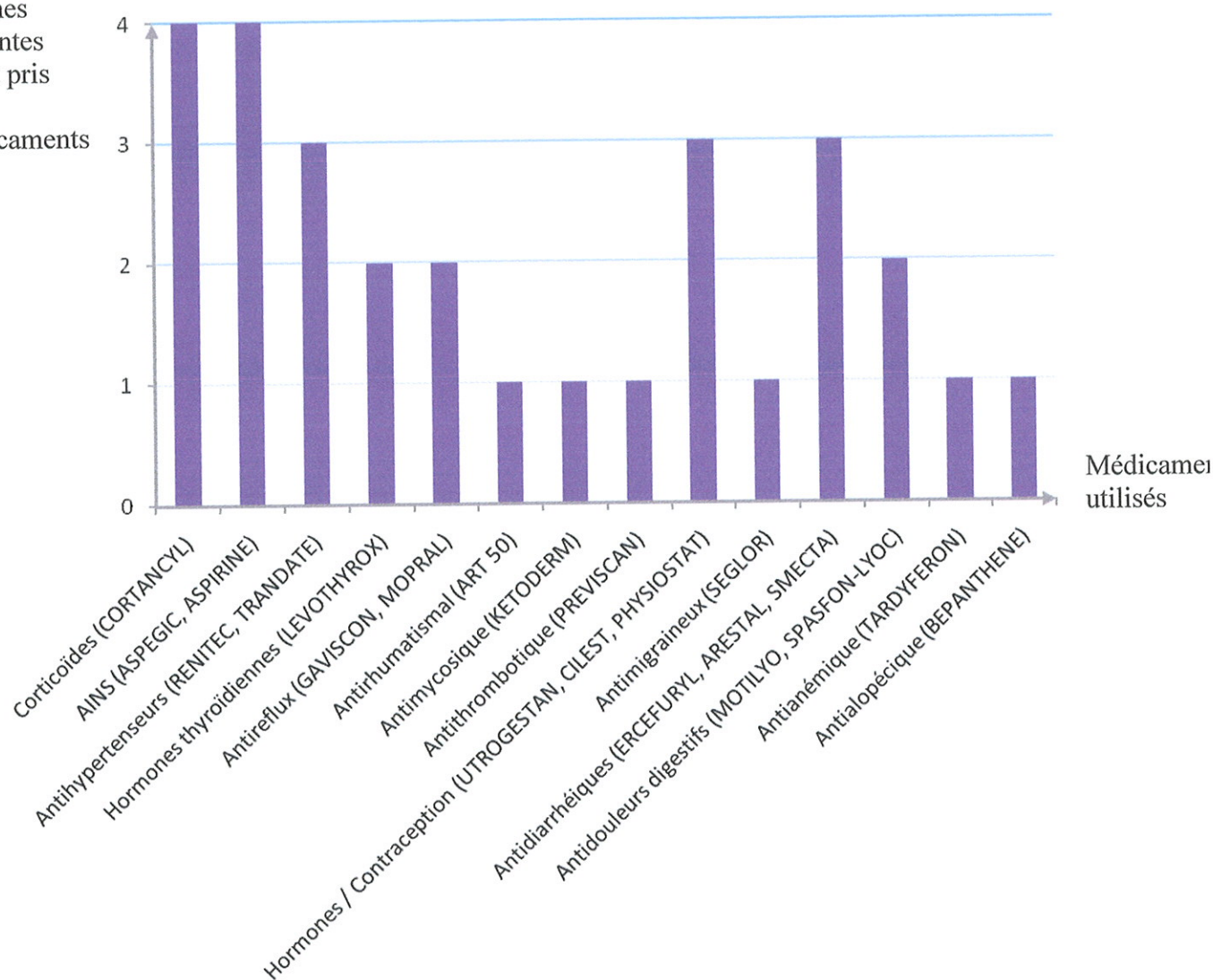
De la même façon, le recueil des données concernant la possible prise d'alcool par la patiente n'a été que partiel. En effet, les professionnels en relation avec le CRPV ne détenaient pas ces informations. Une seule femme aurait affirmé boire jusqu'à deux verres d'alcool par jour ; après la consultation médicale, il lui aurait été recommandée d'éviter l'alcool et depuis elle n'aurait pas revu le médecin.

- les médicaments non antiépileptiques pris pendant les grossesses :

Il faut faire attention à la prise de médicaments autres que les MAE pendant la grossesse, car leurs effets peuvent également être délétères pour l'enfant à venir.

Les autres médicaments utilisés pendant les grossesses

Nombre de femmes enceintes ayant pris ces médicaments

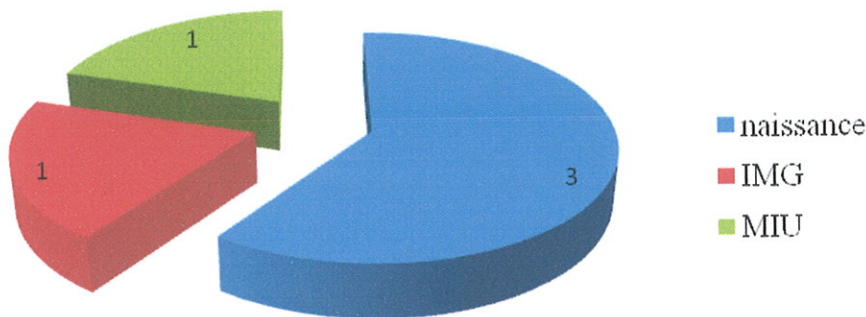


Les médicaments non antiépileptiques les plus consommés par les femmes, étudiées ici pendant leur grossesse, sont l'aspirine à faible dose, donnée en prévention du risque de survenue de fausses couches, d'une pré-éclampsie ou d'une hypertension artérielle familiale. Les corticoïdes ont été pris dans le cadre de maladies auto-immunes. 3 femmes ont continué à prendre leur contraception ou leur traitement hormonal au début de leur grossesse du fait qu'elles ignoraient qu'elles étaient enceintes.

f. au niveau des questions rétrospectives

- quelles ont été les issues de grossesse ?

Les issues des grossesses



Avec :

IMG = Interruption Médicale de Grossesse

MIU = Mort fœtale *In Utero*

En ce qui concerne les 3 bébés nés vivants, deux sont nés à terme, le premier à 39 SA (nouveau-né A) et le second à 41 SA (nouveau-né B). Le terme d'accouchement du troisième bébé (nouveau-né C) n'a pas été renseigné.

Par ailleurs, la mère du nouveau-né D a eu recours à une IMG à 18 SA.

Des jumeaux E1 et E2 sont morts *in utero* à 17 SA. Il est à signaler que leur mère est également celle du nouveau-né B.

Indiquons à présent les différents renseignements obtenus par le CRPV concernant ces 5 grossesses :

- Le nouveau-né A a eu besoin de ventilation au masque à la naissance. A l'examen du quatrième mois, il a été signalé qu'il ne pouvait pas se redresser sur les avant-bras, le reste de l'examen étant normal. A l'examen du neuvième mois, ce bébé ne répétait pas les syllabes, ne se déplaçait pas. Néanmoins, ces signes n'étaient pas spécifiques d'un mauvais développement neurologique. A 4 ans, des troubles massifs des compétences verbales et de la

communication non verbale ont été mis en évidence. Les éléments cliniques renvoyaient à un trouble envahissant du développement non spécifié d'après le DSM 4 (Diagnostic and Statistical Manual) ou la CIM 10 (classification internationale des maladies). Une dysharmonie psychotique a, par la suite, été mise en évidence avec un bilan neurologique normal, un caryotype normal sans X fragile, une IRM cérébrale normale. D'après le neurologue, qui a évalué le développement psychomoteur de cet enfant à l'âge de 5 ans, il n'avait pas de dysmorphie.

- Le médecin ayant fait le suivi du nouveau-né B ne lui a pas trouvé de problème particulier à 6 mois de vie.

- Le nouveau-né C a présenté un hypospadias puis un retard mental. Un avis génétique a été demandé. Les résultats n'ont pu être obtenus.

- Le fœtus ayant fait l'objet d'une IMG à 18 SA n'avait pas présenté d'anomalie à l'échographie à 12 SA. A celle de 17 SA, il avait été retrouvé une microcéphalie avec déformation du crâne évoquant un CHIARRI II et une vraisemblable anomalie rachidienne. Quatre jours plus tard, il avait été décelé une myéломéningocèle sacrée de petite taille (CHIARRI II) avec déformation caractéristique et anomalie du cervelet. Le caryotype avait été effectué sur villosités placentaires et avait montré que c'était une fille avec 46 chromosomes. Un examen anatomopathologique avait été réalisé. Il avait confirmé l'existence d'un spina bifida lombo-sacré ouvert de 1,7 cm sur 0,9 cm, situé très bas, avec une toute petite membrane hémorragique. La fosse postérieure était un peu hémorragique. Il n'y avait pas de signe évoquant des anomalies de mobilité des membres ni de malformation associée.

- Aucune information n'a pu être recueillie concernant les jumeaux décédés à 17 SA.

- de quelle façon les bébés sont-ils nés (voie basse ou césarienne)?

Les modalités d'accouchement pour les 3 naissances (voie basse, voie instrumentale ou césarienne) n'ont pas été renseignées.

- quels MAE ont été utilisés (avant la grossesse, aux premier, deuxième, troisième trimestres), à quelle dose et pendant quelle durée ?

Le MAE utilisé était la DEPAKINE® pour le nouveau-né A. La mère du nouveau-né A avait pris de l'acide valproïque depuis bien avant sa grossesse et l'avait continué pendant toute la durée de celle-ci à la dose d'un gramme par jour (soit 500 milligrammes matin et soir).

La mère des nouveau-nés B, E1 et E2 avait pris, lorsqu'elle attendait ses jumeaux, du TEGRETOL® (600 milligrammes par jour avant et durant toute sa grossesse) associé à de la SPECIAFOLDINE® (5 milligrammes matin et soir avant et pendant toute sa grossesse) et, pour le nouveau-né B, du LAMICTAL® (200 milligrammes par jour avant et pendant toute sa grossesse) ainsi que de la SPECIAFOLDINE® (5 milligrammes matin et soir avant et pendant toute sa grossesse).

La mère du nouveau-né C avait pris de la DEPAKINE® pendant sa grossesse. La posologie et la durée d'exposition de ce MAE n'ont pas été précisées.

La dernière patiente (la mère du nouveau-né D) avait pris de la DEPAKINE® (750 milligrammes matin et soir avant sa grossesse et jusqu'à l'IMG), avec du LAMICTAL® (100 milligrammes matin et soir avant sa grossesse et jusqu'à l'IMG), de l'URBANYL® (20 milligrammes par jour avant sa grossesse et jusqu'à l'IMG) et de la SPECIAFOLDINE® (5 milligrammes par jour avant sa grossesse et jusqu'à l'IMG).

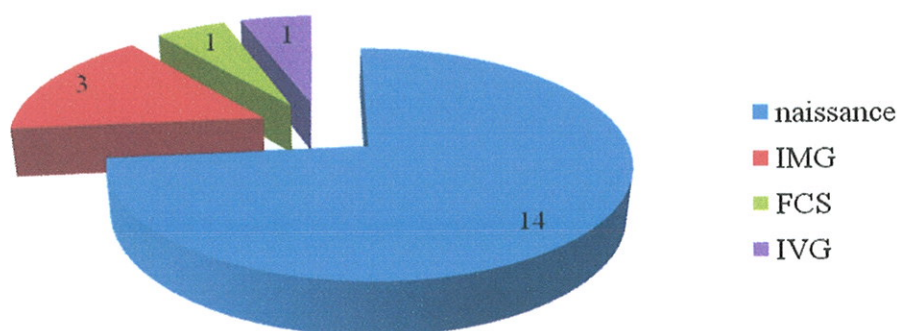
g. au niveau des questions prospectives :

Parmi les 21 dossiers prospectifs, 2 n'ont pas été exploités du fait d'un manque d'informations concernant l'issue des grossesses.

- quelles ont été les issues des grossesses ?

Sur les 19 dossiers étudiés, il a été recensé 14 naissances (soit 74 % des dossiers) dont 10 bébés à terme et 4 prématurés, 3 IMG (soit 16 % des dossiers), 1 FCS et 1 IVG.

Les issues des grossesses



Avec :

IMG = Interruption Médicale de Grossesse

FCS = Fausse-Couche Spontanée

IVG = Interruption Volontaire de Grossesse

Parmi les 14 naissances, 5 bébés ont connu des complications néonatales (2 ont été transférés dans le service des prématurés, à cause d'un manque de vivacité, dont un est décédé des suites de convulsions ; 1 a fait un ictère ; 1 est né avec une agénésie complète du corps calleux et 1 a présenté un tératome sacro-coccygien avec prolongement endo-pelvien modéré qui a été opéré à la naissance).

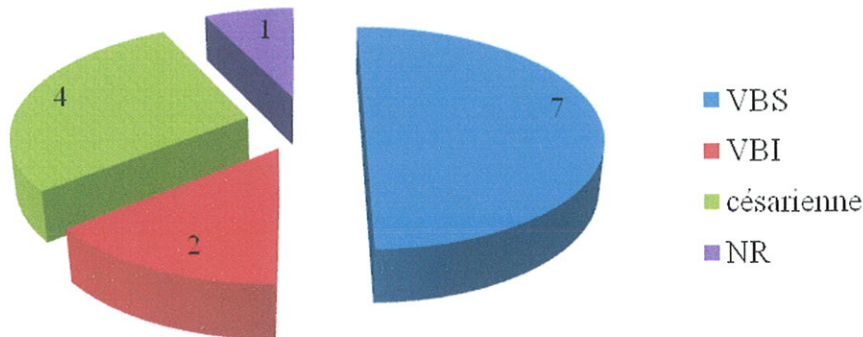
2 des 3 IMG ont été effectuées à 25 et 26 SA après la découverte de myéloméningocèles sacrées chez les fœtus. Peu de renseignements concernant la troisième IMG réalisée ont été obtenus.

La FCS a eu lieu à 10 SA.

Enfin, l'IVG (à 18 SA à l'étranger car une IMG a été refusée en France) a été effectuée car la grossesse n'était pas désirée.

- de quelle façon les bébés sont-ils nés (voie basse ou césarienne) ?

Les modalités d'accouchement



Avec :

VBS = Voie Basse Spontanée

VBI = Voie Basse Instrumentale

NR = Non Renseigné

Pour ces 14 naissances, il a été dénombré 7 accouchements par voie basse spontanée (soit 50 % des accouchements), 2 accouchements par voie basse instrumentale (soit 14 % des accouchements) et 4 accouchements par césarienne (soit 29 % des accouchements).

- quels MAE ont été utilisés (avant la grossesse, aux premier, deuxième, troisième trimestres), à quelle dose et pendant quelle durée ?

Parmi les différents MAE utilisés en monothérapie, on recense :

- Le TEGRETOL® qui a été utilisé dans tous les cas avant les grossesses :
 - ✓ à 200 milligrammes par jour, jusqu'à une IVG à 18 SA (à l'étranger), pour une grossesse non désirée.
 - ✓ à 600 milligrammes par jour, jusqu'à une IMG à 26 SA.
 - ✓ à une posologie non connue mais dont l'issue est favorable.

- La DEPAKINE® utilisée dans tous les cas avant les grossesses :
 - ✓ à 1000 milligrammes par jour, jusqu'à une IMG à 25 SA, après la mise en évidence à l'échographie (à 22 SA) d'une microcéphalie avec une dilatation ventriculaire bilatérale à 15 millimètres, d'une malformation de CHIARI II et d'une myéломéningocèle sacrée.
 - ✓ à 700 milligrammes par jour, jusqu'à une fausse-couche à 10 SA.
 - ✓ à 1000 milligrammes par jour, jusqu'à l'accouchement à 34 SA.
 - ✓ à 1000 milligrammes par jour, jusqu'à l'accouchement à 41 SA.
 - ✓ à 700 milligrammes par jour, jusqu'à l'accouchement à 37 SA. Le bébé est décédé après des nombreuses crises convulsives.
 - ✓ à 2000 milligrammes par jour, jusqu'à l'accouchement à 36 SA.
 - ✓ à 1000 milligrammes par jour, jusqu'à l'accouchement à 41 SA.
 - ✓ à 1500 milligrammes par jour, jusqu'à l'accouchement à 42 SA.

- Le LAMICTAL® utilisé dans tous les cas avant les grossesses :
 - ✓ à 400 milligrammes par jour, jusqu'à l'accouchement à 40 SA.
 - ✓ à 200 milligrammes par jour, jusqu'à la rupture spontanée des membranes à 35 SA. L'accouchement a été difficile avec une décélération du rythme cardiaque fœtal pendant le travail. Il a été noté 8 bradycardies à 80 battements par minute au moment des contractions. Le bébé a été transféré en néonatalogie pour prise en charge de sa prématurité. Par la suite, l'évolution a été favorable.

Les différentes associations rencontrées ont été :

- de la DEPAKINE® (à 2500 milligrammes par jour) avec du GARDENAL® (à 150 milligrammes par jour), pris chacun avant la grossesse jusqu'à une IMG à 26 SA effectuée après la découverte d'une myéломéningocèle sacrée, d'une microcéphalie, d'une anomalie de positionnement des membres inférieurs.

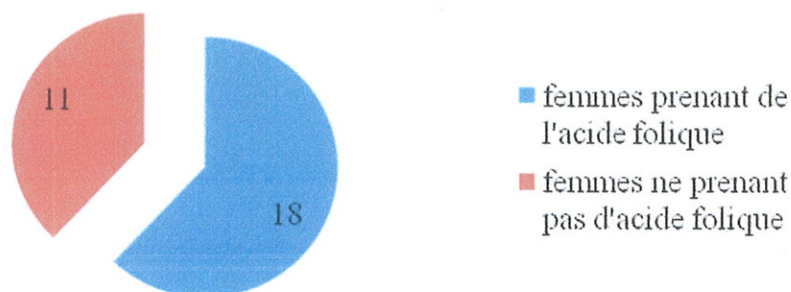
- de la DEPAKINE® (à 1000 milligrammes par jour jusqu'à 18 SA. La patiente a alors fait 2 crises d'épilepsie. La dose d'acide valproïque a pour cette raison été augmentée à 1500 milligrammes par jour) avec du TEGRETOL® (à 800 milligrammes par jour),

pris tous les 2 avant la grossesse jusqu'à l'accouchement d'un bébé sans corps calleux à 38 SA.

- de la DEPAKINE® (à 2500 milligrammes par jour) avec du GARDENAL® (à 300 milligrammes par jour, le dosage étant diminué à 25 SA), pris tous les 2 avant la grossesse et ceci jusqu'à l'accouchement à 38 SA. Le bébé a été transféré dans le service des prématurés, malgré son terme, pour un faible score d'Apgar, puis en néonatalogie.
- du TEGRETOL® (dose NR) avec du SABRIL® (à 2000 milligrammes par jour), pris avant la grossesse jusqu'à l'accouchement à 40 SA. L'issue de la grossesse s'est révélée normale.
- du NEURONTIN® (à 1200 milligrammes par jour) avec du SABRIL® (à 2000 milligrammes par jour), pris avant la grossesse jusqu'à 38 SA. En début de grossesse, il a été rajouté du VALIUM® (à 10 milligrammes par jour) jusqu'à la fin. La grossesse s'est déroulée presque normalement avec peu de crises.
- du TRILEPTAL® pris avant la grossesse à 900 milligrammes par jour. La dose a été augmentée à 1200 milligrammes par jour, en raison de la survenue d'une crise comitiale, d'abord partielle puis généralisée, à 19 SA. A ce moment, du KEPPRA® a été ajouté à la dose de 1000 milligrammes par jour. A 20 SA, après une nouvelle crise, le dosage d'oxcarbazépine a été augmenté à 1500 milligrammes par jour. Enfin, à 24 SA, une dernière crise a motivé une modification du traitement : l'oxcarbazépine a alors été diminuée à 1350 milligrammes par jour et le KEPPRA® a été augmenté à 1200 milligrammes par jour. Ces posologies ont été poursuivies jusqu'à l'issue de la grossesse et au-delà. L'accouchement s'est fait par forceps pour non-progression du fœtus.

h. combien de femmes ont été mises sous acide folique avant leur grossesse, aux premier, deuxième et troisième trimestres ?

Combien de femmes ont pris de l'acide folique ?



Seulement 18 femmes enceintes sur 29 ont été traitées par SPECIAFOLDINE® (acide folique ou vitamine B9) pendant leur grossesse après avis médical, ce qui représente 60 % des cas.

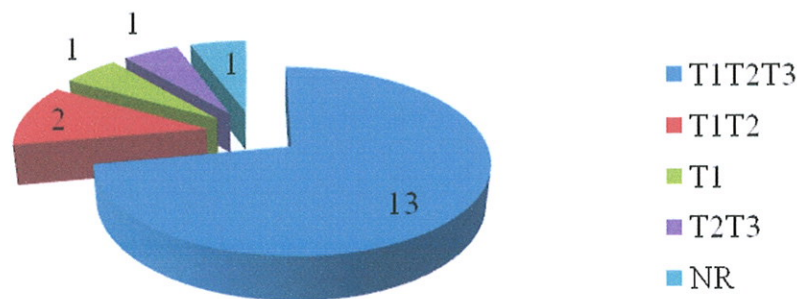
Dosages de l'acide folique en milligrammes et par jour pour ces femmes lors de leur grossesses



Ce dernier schéma expose les dosages d'acide folique prescrits par les différents médecins aux femmes enceintes concernées. Il est à signaler que 50 % de ces femmes ont pris 5 milligrammes d'acide folique pendant leur grossesse, ce qui correspond aux recommandations internationales. Il a été prescrit à 6 femmes 5 milligrammes deux fois par jour. Enfin, 2 femmes ont pris 5 milligrammes 3 fois par jour.

Il est important de souligner que 11 de ces femmes ont commencé ce traitement avant la conception de leur enfant : 7 femmes ont débuté la prise d'acide folique très longtemps avant la grossesse, pendant que d'autres ont pris cette thérapeutique 4 semaines (pour 2 femmes), 5 semaines (pour 1 seule femme) ou 12 semaines (pour 1 seule femme) avant la grossesse. 6 femmes n'ont débuté le traitement de SPECIAFOLDINE® qu'après la conception.

Femmes enceintes ayant pris de l'acide folique lors des différents trimestres de grossesse



Avec :

T1T2T3 = La grossesse entière

T1T2 = Deux premiers trimestres de grossesse

T1 = Premier trimestre de grossesse

T2T3 = Deuxième et troisième trimestres de grossesse

NR = Non renseigné

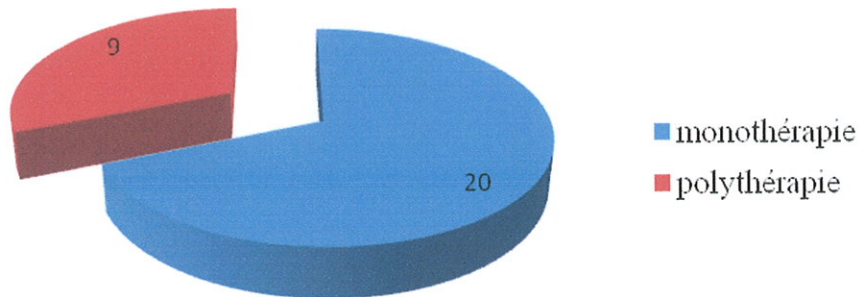
En règle générale, les médecins ont prescrit l'acide folique tout au long de la grossesse de ces femmes. Il est à noter que cela n'était, en principe, pas nécessaire. En effet, il convient de prendre l'acide folique au minimum un mois avant la conception et ceci jusqu'à 2 mois de grossesse.

Une femme sous acide folique lors du premier trimestre de grossesse a fait une fausse-couche à 10 SA. Les 2 femmes sous acide folique lors des 2 premiers trimestres de grossesse ont rencontré des complications pendant leur grossesse qui se sont terminées par une MIU et une IMG.

Une seule femme a débuté le traitement par acide folique au cours du deuxième trimestre de grossesse et n'a pas connu de difficultés particulières durant sa gestation.

i. combien de femmes ont été mises sous mono ou polythérapie ?

Combien de femmes ont pris une monothérapie ou une polythérapie ?



On constate que près de 70 % des femmes ont pris une monothérapie.

En règle générale, les médecins essaient de limiter le nombre de médicaments antiépileptiques lors de la grossesse. La règle voudrait que l'on tende vers la monothérapie. Seulement, la décision finale dépend de la personne concernée et du type de son épilepsie. Malheureusement, certains MAE, même pris en monothérapie, sont susceptibles d'être tératogènes et fœtotoxiques.

j. parmi les femmes sous DEPAKINE® :

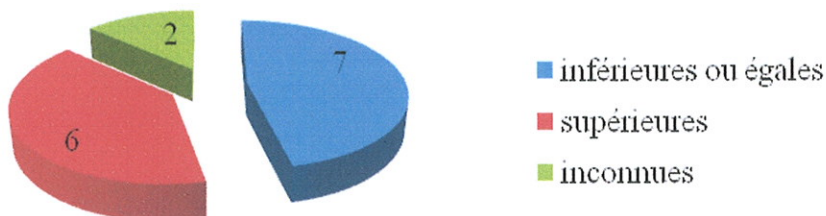
- combien ont pris des doses inférieures ou supérieures à 1000 milligrammes ?

Le valproate de sodium est le seul médicament pour lequel il a été démontré un lien entre le risque de survenue de malformations et la posologie prise. Ce risque serait nettement augmenté quand la dose de valproate de sodium dépasse les 1000 milligrammes par jour (et/ou quand le taux sanguin est supérieur à 70 milligrammes par litre).

Une étude, publiée en 1997, a eu pour objet le risque de survenue de malformations congénitales majeures, en particulier le risque de spina bifida, chez les femmes prenant du valproate. Il y aurait 7 fois plus de risques de développer une malformation congénitale si la dose de valproate prise est supérieure à 1000 milligrammes par jour (et 1,5 fois plus de risques pour des doses de DEPAKINE® allant de 600 à 1000 milligrammes par jour). [70]

Il convient de préciser que cette étude est plutôt discutable compte tenu du fait que la dose d'acide valproïque est à ajuster en fonction du poids de la patiente.

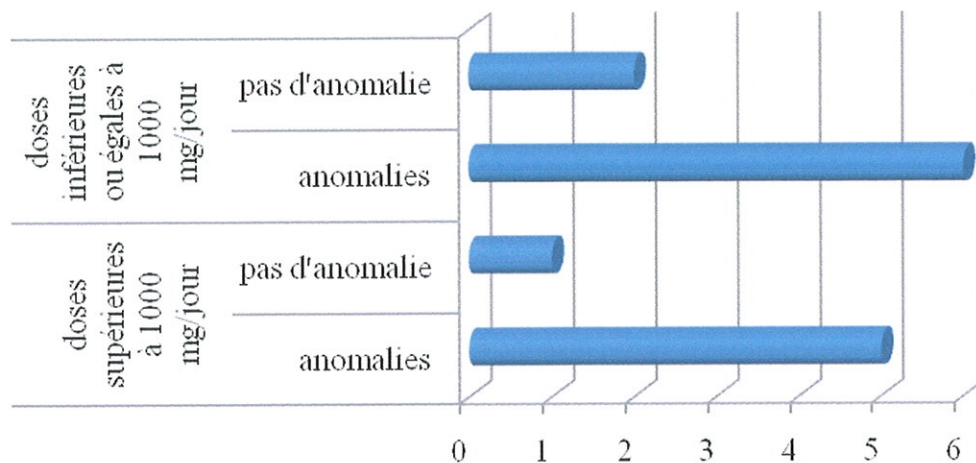
**Parmi les femmes traitées par
DEPAKINE®, combien ont pris des
doses supérieures ou inférieures à
1000 milligrammes ?**



Ce graphique montre, qu'environ, une femme sur deux a été traitée avec de fortes doses de valproate de sodium supérieures à 1000 milligrammes par jour.

- combien de femmes ont donné naissance à des bébés malformés (questions prospectives et rétrospectives confondues) ?

Anomalies en fonction de la dose de valproate de sodium



Parmi les cas étudiés, le risque de survenue d'anomalies augmente en fonction de la dose d'acide valproïque. Selon ce schéma, pour des doses d'acide valproïque, données aux femmes enceintes, allant jusqu'à 1000 milligrammes par jour, ce risque est multiplié par 3. Et, pour des doses d'acide valproïque supérieures à 1000 milligrammes par jour, ce risque est multiplié par 5.

Les anomalies détectées chez les nouveau-nés ont été les suivantes :

- une agénésie complète du corps calleux (pour une dose d'acide valproïque de 1000 puis 1500 milligrammes par jour pendant la grossesse),
- une dysharmonie psychotique (dosage d'acide valproïque = 1000 milligrammes par jour),
- une prématurité et de faibles scores d'APGAR (dosage d'acide valproïque = 2500 milligrammes par jour),
- un décès de nouveau-né secondaire à des crises convulsives itératives (dosage d'acide valproïque = 700 milligrammes par jour),
- une ensellure nasale marquée avec un nez court à l'échographie (dosage d'acide valproïque = 1500 milligrammes par jour),
- un ictère du nouveau-né (dosage d'acide valproïque = 1000 milligrammes par jour),

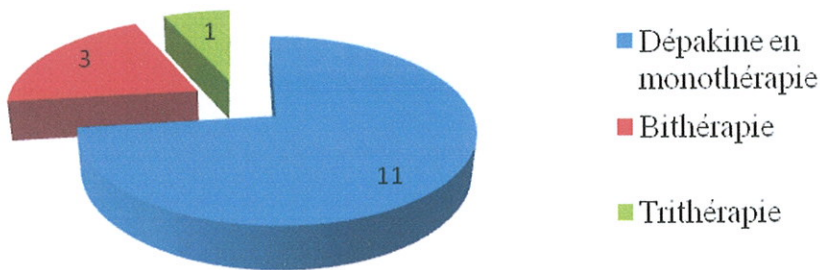
- un tératome sacro-coccygien de développement exo-pelvien de 40 millimètres de diamètre, latéralisé à gauche, avec au doppler un pédicule vasculaire bien individualisé au niveau du sacrum (dosage d'acide valproïque = 1000 milligrammes par jour),
- un hypospadias avec retard mental par la suite (dose NR).

D'autres anomalies ont été découvertes chez l'embryon ou le fœtus décédés *in utero* ayant conduit à :

- une fausse-couche après traitement de la femme enceinte par DEPAKINE® (à 700 milligrammes par jour), RENITEC® et CORTANCYL®,
- une IMG à 26 SA effectuée après visualisation à l'échographie du deuxième trimestre d'une myéloméningocèle sacrée avec une microcéphalie, une anomalie de positionnement des membres inférieurs (dosage d'acide valproïque = 2500 milligrammes par jour),
- une IMG à 18 SA après détection d'un spina bifida lombo sacré (dosage d'acide valproïque = 1500 milligrammes par jour),
- une IMG à 25 SA après la découverte d'un myéloméningocèle avec une malformation d'Arnold-Chiari II, des reins en fer à cheval, un épanchement séreux pleural, péricardique et péritonéal (dosage d'acide valproïque = 1000 milligrammes par jour).

- combien de femmes ont été traitées par DEPAKINE® en mono-, bi- ou trithérapie ?

Combien de femmes ont suivi une mono ou polythérapie anti-épileptique ?



Pour la plupart des cas de grossesse sous acide folique, les médecins ont préféré conserver une monothérapie à base de DEPAKINE®, ce qui est le plus prudent pour l'embryon puis le fœtus quand l'épilepsie est bien stabilisée.

Les dossiers de bithérapies étaient une association de DEPAKINE® avec du TEGRETOL® (1 seul dossier) ou de DEPAKINE® avec du GARDENAL® (2 dossiers).

La seule trithérapie était composée de DEPAKINE® avec du LAMICTAL® et de l'URBANYL®. Dans tous ces dossiers d'associations, il a été observé la survenue de malformations congénitales ayant pour conséquence 4 interruptions médicales de grossesse.

- combien de femmes sous DEPAKINE® ont été traitées par acide folique ?

Dans 10 cas sur 15, les femmes ont pris de la SPECIAFOLDINE® :

- 4 femmes ont débuté le traitement d'acide folique après la conception (entre 5 et 11 SA) et ont poursuivi ce traitement jusqu'à leur accouchement. La posologie envisagée était de 5 milligrammes par jour pour 3 de ces femmes (les bébés sont nés en bonne santé, à l'exception d'un nouveau-né qui a présenté un tératome sacro-coccygien qui a été opéré et dont les suites ont été satisfaisantes). La quatrième femme a reçu 15 milligrammes par jour, cependant cette prévention n'a pas empêché l'apparition d'une agénésie complète du corps calleux chez son bébé.

- 6 autres femmes ont reçu de l'acide folique avant la conception et cela jusqu'au terme de la grossesse. Parmi ces 6 femmes, 4 ont pris 5 milligrammes par jour (les issues de grossesse ont été d'1 fausse-couche, de 2 IMG, d'1 nouveau-né décédé après des crises convulsives) ; les 2 autres femmes ont reçu la dose de 10 milligrammes par jour (1 prématuré et 1 nouveau-né en bonne santé).

Quelques informations concernant les issues des grossesses antérieures de ces femmes traitées par DEPAKINE® et acide folique ont été recueillies. Il a ainsi été recensé :

- un cas de microcéphalie avec une infirmité motrice et cérébrale et une fente labio-palatine,
- un cas de myéloméningocèle avec une microcéphalie et une anomalie des membres,
- un cas de naissance d'un garçon avec une fente palatine et un retard mental et psychomoteur important,
- un cas de naissance d'une fille présentant un pouce surnuméraire, une fente palatine et un retard mental,
- 2 cas de mort *in utero*,
- 4 fausses-couches,
- la naissance de 7 enfants en bonne santé.

3. Commentaires

a. critique de l'étude

Cette étude a été réalisée sur dix ans, de 1996 à 2006.

Au fur et à mesure des années, le changement du mode de prescription est flagrant. Jusqu'à l'année 2002, les « vieux » MAE sont prescrits exclusivement. Puis à partir de cette période, on voit l'émergence de nouvelles molécules, en particulier du LAMICTAL®. A ce même moment, les prescripteurs prennent conscience de la nécessité de rajouter de l'acide folique au traitement antiépileptique. Néanmoins, la prescription des « vieux » MAE est toujours bien existante et stable.

- les points forts et les points faibles de cette étude

Parmi les points positifs, on remarque qu'au cours de ces dix années, les réponses aux demandes de renseignements se sont étoffées. Les responsables de pharmacovigilance se sont aperçus du manque d'informations recensées, du fait qu'elles n'étaient pas demandées à titre systématique au moment de la prise de notes concernant les demandes de renseignement. Cela a suscité un changement dans la prise des DR.

La prise des DR n'est plus effectuée par des étudiants en 5^{ème} année hospitalo-universitaire. En effet, il convient que la prise d'information soit la plus complète possible afin de discerner au mieux la question posée. Une personne expérimentée assure le suivi du cas et se rend garante de la réponse apportée.

Néanmoins, cette étude a mis en évidence des lacunes.

Plusieurs difficultés ont été rencontrées :

- l'effectif réduit de femmes exposées,
- la sous-notification : le personnel médical n'échange pas systématiquement les informations concernant le suivi des grossesses de femmes épileptiques traitées par MAE avec le service de pharmacovigilance. Une minorité de médecins, pharmaciens ou autres se sentent impliqués dans le suivi. Cependant, est-ce que le service rendu par les CRPV est bien assimilé par le monde médical ? Cette question paraît importante.

Les CRPV permettent de bien orienter les premiers acteurs du bon suivi de la femme enceinte et de son futur bébé, que sont les médecins ainsi que le personnel médical qui les entourent, dont les pharmaciens.

- la difficulté de recueillir les dates de prises médicamenteuses, les posologies, les facteurs de risque de la survenue d'atteintes chez l'enfant à venir (antécédents, terrain, pathologies, prises de toxiques concomitantes, rayonnements ionisants...) et les données concernant l'issue de la grossesse à court terme et encore plus à long terme. En effet, seules deux relances, au plus, après l'accouchement sont effectuées. Ainsi des indications importantes sur la fin de la grossesse et le devenir de l'enfant ne sont pas recueillies.

Par ailleurs, il est à signaler que, dans un nombre important de dossiers, le type exact d'épilepsie n'est pas connu. Ceci pourrait être amélioré sachant que parfois le neurologue lui-même a des difficultés à étiqueter l'épilepsie.

b. observations concernant l'étude

On peut dégager de cette étude, dont le résultat est l'analyse du recueil des données effectué sur plusieurs années par le CRPV de Limoges, plusieurs observations :

- la collaboration des médecins avec le CRPV

D'une manière générale les médecins, en particulier les praticiens hospitaliers et les médecins du Centre Hospitalo-Universitaire du fait de leur rapprochement géographique avec le CRPV de Limoges ou de leur désir de voir avancer la recherche clinique, ont été les premiers acteurs à se sentir impliqués à fournir des renseignements au sujet de femmes enceintes épileptiques traitées par les MAE. Il est à préciser que les pharmaciens, derniers représentants de la chaîne du médicament, ne semblent jusqu'ici que peu engagés dans la transmission d'informations au CRPV.

- un suivi médical débuté lors de la découverte d'une grossesse

Les questions les plus souvent posées sont des questions prospectives. Ainsi, les personnes qui interrogent le CRPV sont confrontées à une grossesse débutante. La prise en charge de la mère épileptique et de son futur enfant n'est, alors, véritablement commencée que tardivement.

- l'acide valproïque : un médicament à éviter chez la femme enceinte

Il est à signaler que la molécule la plus utilisée de 1996 à 2006 reste le valproate de sodium très tératogène, fœtotoxique et risquant d'engendrer des effets sur le développement de l'enfant au long cours. Cette étude confirme bien que les anomalies détectées après la prise d'acide valproïque chez la mère sont dose dépendante. Lors de l'étude des dossiers, il a bien été montré qu'une posologie supérieure à 1000 milligrammes par jour augmente le risque de survenue de malformations congénitales. La polythérapie à base d'acide valproïque augmente également ce risque. Ainsi, pour des femmes traitées avec de la DEPAKINE®, il convient, dans le meilleur des cas, d'en interrompre l'administration et de prendre le relais par une autre molécule avant le début de la grossesse. Sinon, il serait bien d'envisager une monothérapie et si possible d'utiliser la plus petite dose efficace (inférieure ou égale à 1000 milligrammes par jour), surtout lors du premier trimestre de grossesse. Il paraît nécessaire, aussi, d'éviter, le plus possible, l'association avec de la lamotrigine car il a été décrit, dans la littérature, de

nombreux cas de tératogénicité à la suite de l'utilisation de cette association. Des cas de troubles envahissants du développement ainsi que l'observation de cas de retard mental ont été découverts dans les dossiers de cette étude, confirmant bien que la DEPAKINE® intervient sur le développement au long cours des enfants exposés *in utero*. Enfin, on pourrait émettre une réserve vis-à-vis de l'efficacité de l'acide folique sur le risque de survenue d'anomalies de fermeture du tube neural, lors de la prise d'acide valproïque chez la femme enceinte épileptique, compte tenu du fait qu'une myéломéningocèle sacrée et un spina bifida lombo sacré ont été découverts dans deux dossiers différents. La supplémentation en SPECIAFOLDINE® chez ces 2 mères épileptiques, à raison de 5 milligrammes par jour (avant la conception jusqu'à la découverte de ces défauts) n'a pas empêché la survenue de ce type de malformations qui ont conduit à des IMG.

- la supplémentation en acide folique chez la femme enceinte épileptique : une question controversée

La supplémentation périconceptionnelle en acide folique est efficace pour prévenir certaines malformations dans la population générale ou chez les femmes ayant déjà un enfant porteur d'une AFTN. Par contre, elle semble inefficace chez les femmes traitées par antiépileptiques quelle que soit la dose, même ceux connus pour pouvoir être responsables d'AFTN tels que la carbamazépine et l'acide valproïque. Cependant, dans le cadre des mesures de prévention préconisées dans la population générale, il faudrait envisager de débiter la supplémentation en acide folique au moins un mois avant la conception et d'en poursuivre la prise jusqu'à 2 mois de grossesse. Il n'a pas été démontré que de continuer le traitement par acide folique jusqu'à la fin de la grossesse permettrait un meilleur déroulement de celle-ci, même si cette position peut se défendre dans la mesure où certains antiépileptiques ont également des propriétés antifoliques.

- la prise d'alcool et de tabac pendant la grossesse

Les informations contenues dans les différents dossiers, au sujet de la consommation de tabac et/ou d'alcool, ne sont pas suffisantes pour conclure que ces toxiques aient un lien avec une éventuelle survenue de malformations. Cependant, il est certain que ces deux substances peuvent avoir un effet délétère sur l'enfant à venir.

- le choix des nouveaux MAE chez la femme enceinte épileptique

Il est à noter que, dans cette étude, les nouveaux MAE n'ont pas été prescrits en monothérapie, à part la lamotrigine. Il faut signaler que, parmi les anticonvulsivants qui soulèvent le moins d'inquiétude chez la femme enceinte à ce jour, la lamotrigine est la plus recommandée car les données publiées à son sujet sont très nombreuses et rassurantes. L'observation, dans un dossier de cette étude, d'une bithérapie avec de nouveaux MAE, à savoir une prescription d'oxcarbazépine avec du lévétiracétam, s'est montrée encourageante : l'enfant est né en bonne santé. Par contre, la grossesse a été difficile, avec la survenue de plusieurs crises comitiales qui ont motivé plusieurs fois la modification du traitement en cours de grossesse. Enfin, un dossier concernant la prescription d'une trithérapie à base de gabapentine, de vigabatrin et de diazépam n'a révélé aucune anomalie particulière tant chez l'enfant que chez la mère, la grossesse s'étant déroulée normalement avec peu de crises. Ces différentes informations recensées laissent supposer que la prescription des nouveaux MAE serait un choix intéressant à faire chez la femme enceinte épileptique.

- l'utilisation de la polythérapie

La polythérapie pourrait être utilisée soit après l'échec d'une molécule, soit après l'échec de plusieurs monothérapies. Cependant, les médecins préfèrent recommander la monothérapie pour les patientes dont l'épilepsie est nouvellement diagnostiquée.

Il faut préciser que les femmes ayant une polythérapie antiépileptique ont des épilepsies plus sévères que celles recevant une monothérapie. Les interactions médicamenteuses, résultant de l'association de plusieurs antiépileptiques, peuvent conduire à certains risques sur le déroulement de la grossesse, en particulier la polythérapie à base d'acide valproïque.

Il paraît, ainsi, souhaitable de contrôler les crises avec, si possible, une monothérapie antiépileptique à la plus petite dose efficace. [70]

- la modification du traitement antiépileptique

Avant une grossesse la modification du traitement antiépileptique chez la femme peut, dans certains cas, être envisageable. Elle doit alors être effectuée par un épiléptologue, en collaboration avec le gynécologue et le médecin traitant, en essayant de toujours privilégier la monothérapie.

Pendant la grossesse, l'interruption d'un traitement antiépileptique est à discuter en fonction de la forme de l'épilepsie traitée. L'arrêt du (ou des) médicament(s) est évoqué quand le traitement a été donné à tort, ou à la suite de conditions favorisant la survenue de crises (manque de sommeil, alcool, drogues... comme dans un des dossiers de cette étude), ou bien lorsque la forme clinique de l'épilepsie est susceptible de s'amender spontanément (épilepsie à paroxysmes rolandiques, épilepsie post-traumatique asymptomatique pendant au moins deux ans).

Par ailleurs, la modification d'un traitement au long cours pendant la grossesse n'est pas toujours nécessaire. Il faut vérifier régulièrement, tout au long de la grossesse que la posologie de l'antiépileptique convient à la femme épileptique. L'augmentation de la dose chez la femme enceinte est souvent nécessaire du fait de l'augmentation du volume de distribution entraînant une diminution de la concentration sanguine en principe actif. De plus, la décision d'augmenter les doses est plus facile à prendre en fin de grossesse qu'en début de grossesse, le risque tératogène étant dépassé. [43]

CONCLUSION

La prescription des antiépileptiques chez la femme enceinte, dans le cadre du traitement de l'épilepsie, a évolué en 10 ans. La prescription d'anciens MAE a tendance à être supplantée par celle de nouveaux MAE. Les observations du CRPV correspondent aux données retrouvées dans la littérature.

Chez toute femme épileptique en âge de procréer, il paraît indispensable d'anticiper un désir de grossesse. Plusieurs risques sont à envisager avec elle : ceux liés à l'épilepsie elle-même, ceux liés au traitement mais également ceux liés à une absence de traitement.

Les risques liés à l'épilepsie non traitée chez la femme enceinte, et les plus communément retrouvés, sont des avortements spontanés, des pré-éclampsies, un travail prématuré et un accouchement pouvant être difficile. Pour l'enfant à venir, les risques consistent en la survenue de malformations congénitales (des anomalies de fermeture du tube neural, des anomalies cardiaques...), de bradycardie, d'hypotrophie, d'une déficience intellectuelle et d'une épilepsie.

Les MAE, en particulier les anciens, en comparaison aux nouveaux, joueraient un rôle plus important dans la survenue de malformations que la maladie épileptique elle-même. Une meilleure maîtrise de la prescription des médicaments antiépileptiques pourrait donc permettre de diminuer ce risque.

Il convient d'éviter tout d'abord, dans la mesure du possible, la prescription d'anciens MAE. En effet, un risque tératogène est particulièrement rencontré avec les anciens MAE, tels que les barbituriques, la phénytoïne, la carbamazépine et l'acide valproïque. La prescription de lamotrigine, dans le but de prévenir au mieux le risque tératogène, paraît préférable. Les données ne sont pas suffisamment nombreuses aujourd'hui, avec les autres nouveaux MAE, pour que l'on puisse les recommander de prime abord.

Ensuite, un risque de fœtotoxicité est à redouter, surtout avec les benzodiazépines qui peuvent entraîner une diminution des mouvements actifs fœtaux, mais également avec la carbamazépine et l'acide valproïque qui peuvent être à l'origine d'un retard de croissance intra-utérin.

Par ailleurs, tous les MAE, mais surtout les anciens, sont susceptibles d'entraîner des syndromes d'imprégnation puis de sevrage du nouveau-né, nécessitant une prise en charge pédiatrique à la naissance et dans les jours suivants.

Enfin, le développement au long cours des enfants exposés *in utero* aux MAE est à surveiller, en particulier si la mère a pris pendant sa grossesse de l'acide valproïque. En effet, ce médicament peut induire, surtout à la suite de prise de fortes posologies, des anomalies du QI verbal et des syndromes du registre autistique.

Au demeurant, il paraît opportun de réévaluer chez la femme épileptique, avant la grossesse puis à intervalles réguliers pendant celle-ci, la nécessité de poursuivre un traitement antiépileptique.

Du reste, il est judicieux de privilégier la monothérapie chez une femme enceinte et, si possible, d'utiliser la plus petite dose efficace, en essayant de prescrire, dans la mesure du possible, des formes à libération prolongée. En ce qui concerne l'acide valproïque, la prescription d'une posologie inférieure ou égale à 1000 milligrammes par jour devrait être favorisée.

De même, chez la femme enceinte épileptique, il était conseillé jusqu'ici de prévoir une supplémentation en acide folique, en débutant sa prise au moins un mois avant la conception et en la poursuivant jusqu'à 2 mois de grossesse (soit jusqu'à la fin de l'embryogénèse qui comprend, entre autres, la période de fermeture du tube neural). En effet, l'administration de ce produit est connue, dans un autre contexte, pour diminuer le risque tératogène. Les données actuelles tendent à montrer que l'acide folique n'a pas de véritable efficacité dans ce but chez les femmes traitées par antiépileptiques.

En outre, le souci d'une bonne hygiène de vie, chez la femme enceinte épileptique, est primordial. Il lui est conseillé d'éviter certaines situations pouvant provoquer des crises épileptiques telles que l'hyperthermie ou pouvant nuire à l'embryon puis au fœtus comme la consommation d'alcool ou de tabac...

Un suivi conjoint entre l'épileptologue, le gynécologue et le médecin traitant doit être prévu. Le but de ce suivi est de dépister, au mieux, la survenue de facteurs de risques obstétricaux,

d'anomalies morphologiques ou d'un retard de croissance intra-utérin de l'enfant à venir à l'aide d'une surveillance clinique échographique et biologique (par le biais du dosage de l'alpha-fœtoprotéine dans le sang et de l'acétylcholinestérase dans le liquide amniotique). Si cela paraît nécessaire, une amniocentèse pourra être proposée. De plus, des dosages sanguins du principe actif chez la mère devraient être effectués, en raison d'une augmentation prévisible du volume de distribution, surtout au troisième trimestre. En fonction des résultats obtenus, les doses médicamenteuses seront adaptées.

Par ailleurs, si la mère, pendant sa grossesse, a eu recours à un traitement à base d'inducteurs enzymatiques (tels que le phénobarbital, la primidone, la carbamazépine, la phénytoïne, la lamotrigine à forte dose, l'oxcarbazépine, le felbamate et le topiramate à forte dose), un apport de vitamine D est alors nécessaire lors du dernier trimestre de grossesse ainsi que l'administration de vitamine K1 pendant le dernier mois. En cas de traitement par de l'acide valproïque, un dosage du fibrinogène, du TCA et des plaquettes devrait être entrepris avant le terme de la grossesse chez la mère. L'accouchement devrait être le moins traumatique possible.

Il convient, après l'accouchement, de rétablir les doses du traitement antiépileptique, si elles ont été modifiées en fin de grossesse.

A la naissance, le nouveau-né doit être pris en charge par une équipe médicale, prévenue des risques néonataux, qui surveillera la survenue de signes d'imprégnation puis de sevrage. L'administration de vitamine K1 au nouveau-né est également effectuée de façon systématique. Si la mère a pris de l'acide valproïque pendant sa grossesse, il semble indispensable de doser le fibrinogène, le TCA et d'effectuer la numération plaquettaire du nouveau-né.

Enfin, il paraît important de transmettre les dossiers au CRPV, dans le but d'améliorer les informations disponibles au sujet de l'utilisation des antiépileptiques pendant la grossesse, si possible de façon prospective, sinon de façon rétrospective. Les éléments qui devraient y figurer sont les suivants : l'âge de la mère et la date de début de grossesse, les antécédents familiaux et personnels, la notion de prise ou pas d'alcool, de consommation de tabac ou de drogues, le type d'épilepsie dépistée, la prise d'acide folique avec son dosage et sa durée, les MAE utilisés avec leur posologie et leur durée d'utilisation, les formes à libération prolongée prescrites... Et en vue d'obtenir des renseignements encore plus détaillés, la description des

signes faisant évoquer un syndrome d'imprégnation et/ou de sevrage devront être recueillis ainsi que le suivi au long cours des bébés.

On ne peut pas douter que, dans les années à venir, la médecine fera des progrès dans les domaines de la neurologie et de la pharmacologie. La prescription d'antiépileptiques n'en sera donc sûrement que facilitée et meilleure. Cependant, est-ce que le traitement chimique sera toujours le moyen le plus efficace pour améliorer le quotidien et soigner une femme enceinte épileptique ou, au vu de tous les indéniables effets que les antiépileptiques peuvent susciter chez son enfant et les générations suivantes, sera-t-il évincé par les traitements chirurgicaux ou à plus long terme par de nouveaux traitements ?

DEFINITIONS :

Agnosie : trouble cognitif qui se manifeste par un déficit de la capacité de reconnaissance. Le sujet atteint perçoit les stimuli, mais ne les traite pas au niveau logique. L'agnosie n'est pas un trouble de la perception.

Anencéphalie : le crâne est absent et le pôle céphalique fœtal est composé d'un tissu hypervascularisé composé de débris neuronaux et méningés. Malformation rapidement létale.
[40]

Anophtalmie : malformation congénitale qui caractérise l'absence de l'un ou des deux globes oculaires.

Aphasie : trouble du langage affectant l'expression ou la compréhension du langage parlé ou écrit survenant en dehors de tout déficit sensoriel ou de dysfonctionnement de l'appareil phonatoire.

Bifidité urétérale : uretère qui se divise en deux et dont les deux conduits se rejoignent dans la vessie en empruntant un orifice unique.

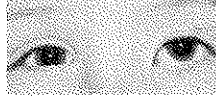
Craniosténose : fermeture prématurée, par soudure anticipée, d'une ou de plusieurs sutures de la voûte crânienne.

Ectrodactylie : maladie génétique rare qui se signale par une absence d'un ou plusieurs doigts de pieds et/ou de doigts de la main, formant pour la main une pince, dite pince de crabe, ou pince de homard.

Encéphalocèle : hernie de tissu cérébral et des méninges par une déhiscence de la voûte crânienne. Il n'est pas facile de distinguer méningocèle (hernie de méninges seule) d'encéphalocèle. Le dosage d'alpha-foetoprotéine est inutile puisqu'il n'y a pas d'ouverture du tube neural. Plus de la moitié des cas ont un encéphalocèle associé à une malformation de

Chiari. Le pronostic est sévère sur le plan du développement psychomoteur quand l'encéphalocèle est volumineuse.

Epicanthus : repli vertical de la peau qui s'étend de la paupière supérieure au bord du nez, très fréquente chez les Orientaux.



Epilepsies cryptogéniques (dont la cause est cachée) échappent à tous les moyens d'investigation (anamnestiques, cliniques ou paracliniques). Cette catégorie ne peut prendre en compte les épilepsies dues à une lésion cérébrale ni les épilepsies idiopathiques. Elle est plutôt présentée comme une catégorie d'attente pour les épilepsies non encore identifiées.

Epilepsies généralisées : toutes les crises sont de type généralisé. Les manifestations motrices sont dues à l'atteinte des deux parties du cerveau de façon symétrique.

Epilepsies idiopathiques surviennent indépendamment de toute lésion cérébrale. Les personnes souffrant de ce type d'épilepsie ont une prédisposition génétique réelle ou présumée.

Epilepsies partielles ou focales : toutes les crises naissent de la zone épileptogène (cette zone est constituée par une population neuronale confinée à une partie d'un seul hémisphère) puis une généralisation secondaire est possible. Le réseau neuronal est complètement désorganisé et par conséquent les manifestations cliniques sont possibles.

Epilepsies symptomatiques résultent d'une lésion structurelle diffuse ou focale, évolutive ou fixée, du système nerveux central. Cette lésion peut être mise en évidence par des explorations neuroradiologiques.

Guillain-Barré : atteinte de plusieurs racines de nerfs périphériques et de nature inflammatoire

Hémianopsie : perte ou diminution de la vue dans une moitié du champ visuel d'un œil ou des deux yeux.

Hyperkinésie : symptôme caractérisé par des mouvements involontaires de nature non épileptique.

Hypertélorisme : malformation du crâne et du visage se caractérisant par un agrandissement de la petite aile du sphénoïde (os horizontal situé à l'intérieur du crâne, derrière les orbites, à sa partie moyenne), entraînant un agrandissement de la distance séparant les deux orbites contenant les yeux et de la racine du nez.

Hypoplasie : terme général qui désigne un arrêt du développement ou un développement insuffisant d'un tissu ou d'un organe.

Hypospadias : malformation du fœtus masculin, qui se manifeste par l'ouverture de l'urètre dans la face inférieure du pénis au lieu de son extrémité.

Ichtyose : maladie de peau se caractérisant par une sécheresse importante et la présence de squames très fines dont les bords sont libres, ressemblant à des écailles de poisson, ce qui donne à la peau un aspect rêche.

Lévo-isomérisme : syndrome d'asplénisme correspondant à une variété de *situs incertus* au cours de laquelle chacun des deux poumons possède deux lobes.

Malformation de Chiari : il y a différentes formes de malformations de Chiari, mais la plupart sont des type I ou II. Le type de symptômes se produisant avec une malformation de Chiari inclus des aspirations répétées, apnées, douleurs dorsales et une faiblesse ou une drôle de sensation dans les bras. [40]

Microcéphalie : taille anormalement petite du crâne.

Micrognathie : insuffisance de développement des maxillaires (os des mâchoires). Quand elle est héréditaire, la micrognathie entraîne un encombrement des dents qui ne possèdent pas suffisamment de place au niveau de l'implantation sur les maxillaires pour se disposer convenablement. Leur alignement est alors perturbé. Quand la micrognathie touche le maxillaire inférieur, le sujet présente alors un rétrognathisme, c'est-à-dire que l'examen de la mâchoire de profil montre un recul de celle-ci, qui paraît être rejetée en arrière. Chez l'enfant,

l'utilisation d'un appareil dentaire pendant plusieurs années ou l'extraction d'un groupe de dents (prémolaires, germes des dents de sagesse), permettent le plus souvent un développement normal des mâchoires, et donc un alignement dentaire convenable. Chez l'adulte, la correction de la micrognathie s'obtient grâce à la pose d'un appareil orthodontique et à des interventions chirurgicales visant à corriger l'encombrement des dents et à réaliser leur alignement.

Myéломéningocèle : défaut de fermeture du canal rachidien permettant l'issue de la moelle et des méninges dans un sac herniaire. Malformation sévère, responsable d'un polyhandicap variable : à l'atteinte motrice parfois suspectée *in utero* devant une immobilité fœtale (pieds bots, varus équins), s'ajoute une malformation de la charnière cervico-occipitale (malformation d'Arnold Chiari II) responsable d'une hydrocéphalie. Les troubles sensitifs, sphinctériens, constants, ne peuvent être évalués avant la naissance ni le retard intellectuel, fréquent et significativement lié à la présence d'une hydrocéphalie. Le tableau est d'autant plus sévère qu'il existe des facteurs de gravité tels que l'existence de malformations associées, d'un RCIU, d'une hydrocéphalie évolutive, d'une microcéphalie. Enfin, elle peut s'associer à une cardiopathie et à une imperforation anale.

Oviducte : conduit qui achemine les ovocytes issus de l'ovaire vers l'utérus. Chez les mammifères on parle volontiers de trompes utérines ou de trompes de Fallope.

Philtrum : zone de la lèvre supérieure dessinant une petite dépression située juste en dessous de la cloison séparant les deux narines. La philtrum est plus ou moins long suivant les individus et parfois apparaît modifié dans certaines malformations de la face (fente labiopalatine).

Ptosis : chute de la paupière supérieure (uni ou bilatérale) résultant d'un déficit du muscle releveur de la paupière supérieure ou d'une désinsertion de ce muscle et de son aponévrose.

Rétrognathie : terme issu de rétro, en arrière et de gnathos, mâchoire, traduisant une déformation de la mâchoire qui semble rejetée en arrière quand elle est observée de profil.

Score d'Apgar : conçu, en 1952, par le Dr. Virginia Apgar, pour évaluer rapidement et sommairement l'état de santé des nouveau-nés immédiatement après l'accouchement. Le score d'Apgar est déterminé par l'évaluation du nouveau-né sur cinq critères simples (l'Apparence, le Pouls, la Grimace, l'Activité et la Respiration). Il varie de 0 à 10. Le test s'effectue à 1 et 5 minutes après la naissance, mais peut être réitéré plus tard si le score est faible. De 1 à 3, le score d'Apgar est très faible. De 4 à 6, il est considéré assez faible. De 7 à 10, il est normal.

Situs incertus : syndrome partiel se caractérisant par la présence d'une inversion des viscères au cours de laquelle certains organes sont inversés alors que d'autres organes sont situés normalement et dans le thorax.

Spina bifida : (du latin signifiant « épine (dorsale) fendue en deux ») malformation congénitale liée à un défaut de fermeture du tube neural durant la vie embryonnaire, qui reste ouvert à son extrémité caudale. Il en résulte l'absence d'un ou plusieurs arcs vertébraux de la moelle épinière, provoquant une protrusion de la moelle. Ces malformations sont de gravité variable, du spina bifida occulta au myéломéningocèle. Elle concerne une naissance sur 2000. 12% des spina bifida n'entraînent qu'un handicap léger.

Syndrome d'Asperger : trouble du développement situé dans la partie haute du spectre autistique. Il affecte la vie sociale de la personne, ses perceptions sensorielles, mais aussi sa motricité.

Syndrome de Baller-Gerold : il associe une fusion des sutures coronales du crâne (craniosynostose) aboutissant à une brachycéphalie avec des globes oculaires proéminents (proptosis) et un front saillant; des anomalies des membres supérieurs touchant le radius; une oligodactylie touchant principalement le pouce; un retard de croissance et un érythème télangiectasique ou poïkilodermie.

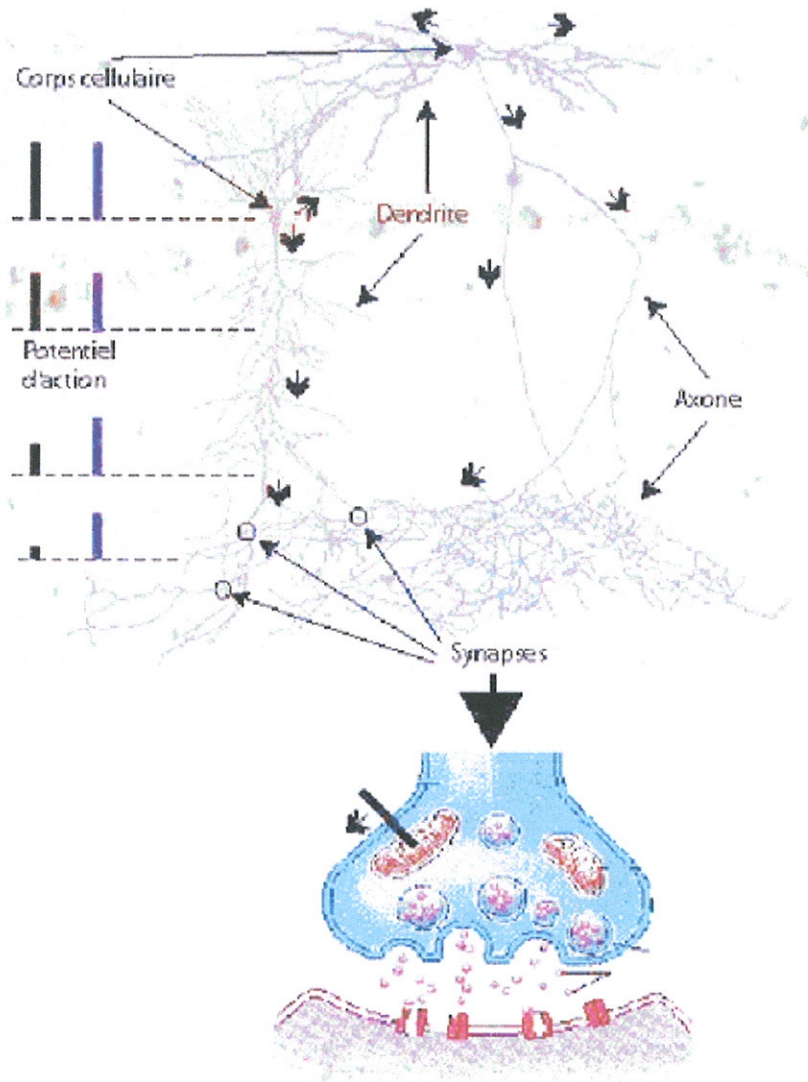
Tératome sacro-coccygien : tumeur malformative dérivée de cellules multipotentielles embryonnaires et provenant donc des trois feuillets de l'embryon. Il est généralement développé à l'extérieur du nouveau-né dans la région fessière ou coccygienne.

Trigonocéphalie : malformation du crâne, qui a une forme de cône. Elle est due à la soudure prématurée de la suture métopique (suture située entre les deux os composant la partie avant du crâne : l'os frontal). La largeur du front est réduite avec une saillie médiane (au milieu) qui

donne au crâne une forme de triangle, les yeux sont rapprochés et le visage est étroit. Il s'agit d'une atteinte plus fréquente chez les garçons et très souvent associée à d'autres malformations. Le trigonocéphalie est une forme de craniosténose, qui est la fermeture prématurée, par soudure anticipée, d'une ou de plusieurs sutures de la voûte crânienne. La craniosténose est à l'origine d'un arrêt du développement et de déformations sous-jacentes de diverses parties du crâne. Une craniosténose peut être découverte à n'importe quel âge et dans n'importe quelles circonstances. Soit les modifications anatomiques sont visibles dès la naissance, soit elles le deviennent rapidement par la suite.

ANNEXES

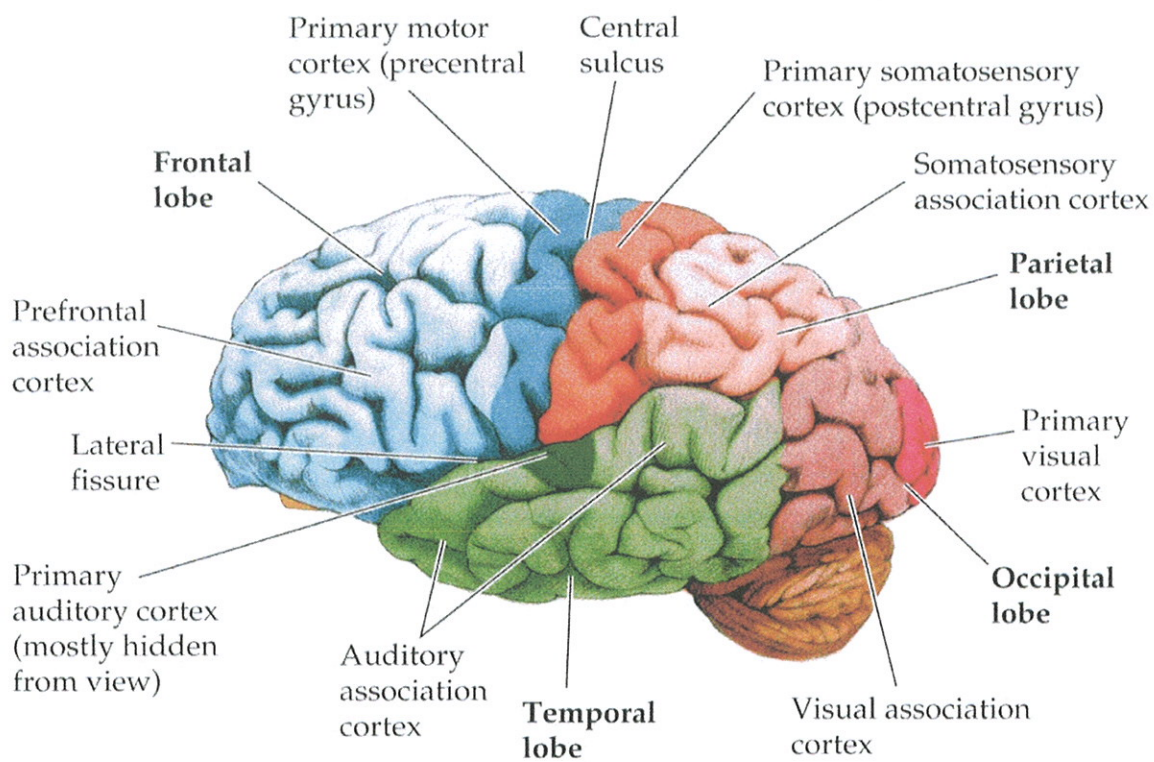
ANNEXE 1



Anatomie du cerveau, consultée sur :

http://images.google.fr/imgres?imgurl=http://www.forumlabo.com/2006/actus/actus/INSERM/pics/100.3962.jpg&imgrefurl=http://www.forumlabo.com/2006/actus/actus/INSERM/0904epilepsie.htm&h=572&w=400&sz=66&hl=fr&start=14&tbnid=11tM7yYTga4_CM:&tbnh=134&tbnw=94&prev=/images%3Fq%3Dcrise%2B%25C3%25A9pileptique%26gbv%3D2%26svnum%3D10%26hl%3Dfr

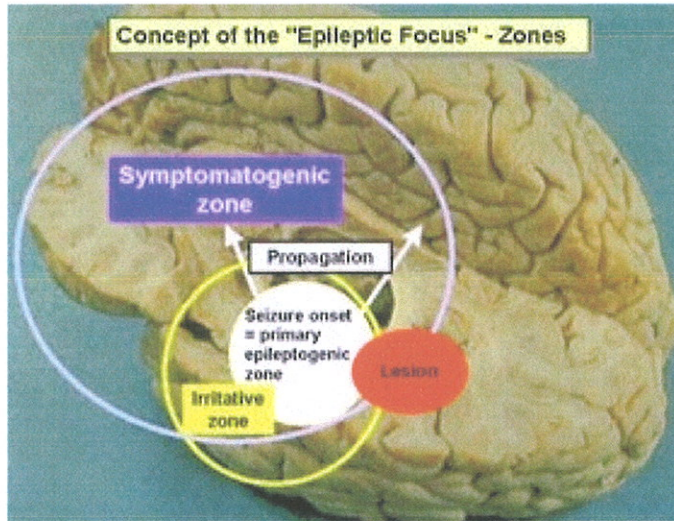
ANNEXE 2



Les différentes parties du cerveau

http://www.neuropsychopathologie.fr/downloads/structure_cerveau004.jpg

ANNEXE 3



Zone épileptogène

<http://www.neurochirurgie.usz.ch/NR/rdonlyres/A8C794EF-39C3-44B8-BD1B-4F1FF90E09C8/0/Abb2.jpg>

ANNEXE 4

Classification de l'ILAE des crises épileptiques d'après *Epilepsia*, vol 47, n°9, 2006

CRISES EPILEPTIQUES LIMITEES AUX INDIVIDUS

I. Crises généralisées :

- A. Crises avec manifestations toniques et/ou cloniques
 - 1. Crises tonico-cloniques
 - 2. Crises cloniques
 - 3. Crises toniques
- B. Absences
 - 1. Absences typiques
 - 2. Absences atypiques
 - 3. Absences myocloniques
- C. Types de crises myocloniques
 - 1. Crises myocloniques
 - 2. Crises myocloniques astatique (atonique) : état d'équilibre indifférent
 - 3. Myoclonie des paupières
- D. Spasmes épileptiques
- E. Crises atoniques

II. Crises partielles

- A. Locales
- B. Néocorticales
 - 1. Sans diffusion partielle
 - i. Crises cloniques partielles
 - ii. Crises myocloniques partielles
 - iii. Crises motrices inhibitrices
 - iv. Crises sensorielles partielles avec symptômes élémentaires
 - v. Crises aphasiques
 - 2. Avec diffusion partielle

- i. Crises Jacksonienne
- ii. Crises toniques partielles
- iii. Crises sensorielles partielles avec symptômes empiriques

C. Hippocampales et parahippocampales

D. Avec propagation ipsilatérale vers :

- 1. Les aires néocorticales (crises hémicloniques incluses)
- 2. Les aires limbiques (crises gélastiques incluses)

E. Avec diffusion contra latérale vers :

- 1. Les aires néocorticales (crises hypercinétiques)
- 2. Les aires limbiques (crises dyscognitives avec ou sans automatismes [psychomoteurs])

F. Généralisées secondairement

- 1. Crises tonico-cloniques
- 2. Crises d'absences
- 3. Spasmes épileptiques (non vérifiés)

III. Crises néonatales

ANNEXE 5

Classification internationale des crises épileptiques (1981) [58]

1. Crises généralisées

1.1. Absences

- a. Absences
- b. Absences atypiques

1.2. Crises myocloniques

1.3. Crises cloniques

1.4. Crises toniques

1.5. Crises tonico-cloniques

1.6. Crises atoniques

2. Crises partielles

2.1. Crises partielles simples

- a. avec signes moteurs
- b. avec signes somatosensitifs ou sensoriels
- c. avec signes végétatifs
- d. avec signes psychiques

2.2. Crises partielles complexes

- a. début partiel simple suivi de troubles de la conscience et/ou d'automatismes
- b. avec trouble de la conscience dès le début de la crise, accompagnée ou non d'automatismes

2.3. Crises partielles secondairement généralisées

- a. Crises partielles simples secondairement généralisées
- b. Crises partielles complexes secondairement généralisées
- c. Crises partielles simples évoluant vers une crise partielle complexe puis vers une généralisation secondaire

3. Crises non classées

ANNEXE 6

Classification internationale des épilepsies et syndromes épileptiques (1989) [58]

1-Épilepsies et syndromes épileptiques focaux

1.1. Idiopathiques, liés à l'âge

Épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes rolandiques

Épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes occipitaux

Épilepsie primaire de la lecture

1.2. Symptomatiques

Syndrome de Kojewnikow ou épilepsie partielle continue

Épilepsies lobaires

Épilepsies du lobe temporal

Épilepsies du lobe frontal

Épilepsies du lobe pariétal

Épilepsies du lobe occipital

1.3. Cryptogéniques

Lorsque l'étiologie reste inconnue, on parle d'épilepsie partielle cryptogénique

2- Épilepsies et syndromes épileptiques généralisés

2.1. Idiopathiques, liés à l'âge, avec par ordre chronologique

Convulsions néonatales familiales bénignes

Convulsions néonatales bénignes

Épilepsie myoclonique bénigne de l'enfance

Épilepsie-absences de l'enfance

Épilepsie-absences de l'adolescence

Épilepsie myoclonique juvénile

Épilepsie à crises Grand Mal du réveil

Épilepsies à crises précipitées par certaines modalités spécifiques

2.2. Cryptogéniques ou symptomatiques, avec en particulier

Spasmes infantiles (syndrome de West)

Syndrome de Lennox-Gastaut

Épilepsie avec crises myoclonico-astatiques

Épilepsie avec absences myocloniques

2.3. Symptomatiques

2.3.1 Sans étiologie spécifique

Encéphalopathie myoclonique précoce

Encéphalopathie infantile précoce avec suppression-bursts (Syndrome d'Ohtahara).

Autres

2.3.2 Syndromes spécifiques

De nombreuses étiologies métaboliques ou dégénératives peuvent entrer dans ce cadre

3. Épilepsies dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé

3.1. Avec association de crises généralisées et partielles, avec en particulier

Crises néonatales

Épilepsie myoclonique sévère

Épilepsie avec pointes-ondes continues pendant le sommeil lent

Épilepsie avec aphasie acquise (syndrome de Landau-Kleffner)

3.2. Sans caractères généralisés ou focaux certains

4. Syndromes spéciaux

4.1. Crises occasionnelles, liées à une situation épileptogène transitoire

Convulsions fébriles

Crises uniquement précipitées par un facteur toxique ou métabolique

4.2. Crise isolée, état de mal isolé

ANNEXE 7

CLASSIFICATION SELON LES FORMES CLINIQUES (1981) [54]

I. Epilepsies généralisées

- Crise tonico-clonique, le grand mal : forme la plus fréquente. Les crises se déroulent en 3 phases, après une perte de connaissance initiale : une phase tonique de 10 à 20 secondes, une phase clonique d'une trentaine de secondes, puis une phase post critique avec reprise d'une respiration bruyante. Ensuite restauration progressive de la conscience. L'EEG après la crise montre des ondes lentes généralisées accompagnées de bouffées de pointes bilatérales synchrones.
- Crise tonique : contraction musculaire soutenue, d'installation brusque ou lente en quelques secondes, de topographie variable. Elle entraîne souvent une chute. Une altération de la conscience est presque constante. Ces crises se voient surtout chez l'enfant.
- Crise clonique : secousses cloniques généralisées, de fréquence et d'amplitude variable, souvent asymétriques, voire unilatérales, chez l'enfant avant 3 ans. Dans les crises bilatérales, la conscience est abolie d'emblée.
- Crise myoclonique : secousses musculaires violentes, très brèves, en éclair, bilatérales, sans trouble de la conscience. Les myoclonies peuvent être isolées, ou se répéter durant quelques secondes à plusieurs heures. L'EEG montre des polypointes brèves/ondes lentes.
- Crise atonique : soit brèves, soit prolongées. Les crises brèves peuvent être limitées à la tête, qui tombe brutalement en avant, ou atteindre les muscles posturaux, avec

chute. Les crises prolongées s'accompagnent d'une perte de conscience pendant 1 à 2 minutes. Ces crises se rencontrent seulement chez l'enfant.

- Les absences (Petit Mal) : altération de la conscience de courte durée, à début et à fin brusques, sans autre signe sauf des myoclonies palpébrales. L'incidence des absences est estimée à 7/100 000 enfants. L'EEG montre des décharges prolongées, à début et fin brusques de pointes/ondes rythmiques à 3 cycles/seconde, bilatérales et synchrones. Les signes EEG ne sont pas obligatoirement corrélés à la crise.

II. Epilepsies partielles

Les crises partielles sont plus fréquentes que les crises généralisées, et se rencontrent dans 60 % des cas lors des études d'incidence et de prévalence.

Selon la sémiologie clinico-électrique, on peut les classer en :

- crises élémentaires, dont le diagnostic peut être difficile, surtout chez la personne âgée
 - motrices, avec les crises BJ (origine prérolandique) et rolandique
 - sensitives : crise BJ sensitive
 - sensorielles : hallucinations visuelle, olfactive, auditive ou vestibulaire (vertiges)
- crises partielles complexes si la conscience est altérée ou la sémiologie complexe, ou s'accompagnant de manifestations végétatives ou psychiques.

Une crise partielle simple peut rester partielle, se complexifier, ou se généraliser secondairement en crise tonico-clonique.

L'EEG des crises partielles

- entre les crises
 - normal

- ondes lentes plus ou moins abondantes, uni ou multifocales, indépendantes
- pointes ou pointes-ondes ou ondes lentes à front raide dans une région limitée
- ces modifications sont activées par le sommeil lent
- pendant les crises :
 - modification de l'activité du foyer épileptique. L'amplitude des pointes augmente, leur fréquence s'accroît. Extension de la zone d'activité paroxystique au voisinage mais aussi à distance au niveau d'autres aires corticales
- fin de la crise :
 - espacement des pointes, multiplication des ondes lentes
- après la crise :
 - un foyer d'ondes lentes persiste de façon plus ou moins durable
 - lorsque le foyer est profond, notamment temporal, les signes critiques et inter-critiques sont moins typiques

CLASSIFICATION SELON L'ETIOLOGIE (1989)

On distingue 3 groupes

- Les épilepsies idiopathiques, qui atteignent l'enfant ou le jeune adulte, n'ont pas de cause organique, et répondent à un facteur génétique, plus ou moins confirmé.
 - on distingue les formes suivantes:
 - épilepsie bénigne de l'enfant avec pointes centrotemporales (EPCT, ex épilepsie rolandique)
 - épilepsie de l'enfant avec paroxysmes occipitaux
 - épilepsie primaire à la lecture (crises déclenchées uniquement par la lecture, surtout à voix haute)
 - EGI : Epilepsie Généralisée Idiopathique
 - EMJ : Epilepsie Myoclonique Juvénile
 - EAE : Epilepsie Absence de l'Enfant
- Les épilepsies symptomatiques
 - symptomatiques de lésions cérébrales ou secondaires à des troubles métaboliques. Toutes les formes d'épilepsies peuvent se voir.
- Les épilepsies cryptogénétiques
 - présumées être secondaires à une cause qu'on ne peut identifier.

Parmi ces 2 dernières classes, il faut signaler 2 formes aux implications pronostiques et thérapeutiques particulières : le syndrome de West et le syndrome de Lennox Gastaut qui touchent l'enfant et s'accompagnent de troubles psychiques et intellectuels graves.

ANNEXE 8

AED	Undergoes hepatic metabolism	Affects hepatic cytochrome P450 enzymes	Affects metabolism of other AEDs	Metabolism affected by other AEDs
Older AEDs				
Carbamazepine	Yes	Yes	Yes	Yes
Clobazam	Yes	No	No	Yes
Clonazepam	Yes	No	No	Yes
Ethosuximide	Yes	No	No	Yes
Phenobarbital	Yes	Yes	Yes	Yes
Phenytoin	Yes	Yes	Yes	Yes
Primidone	Yes	Yes	Yes	Yes
Valproic acid	Yes	Yes	Yes	Yes
Newer AEDs				
Felbamate	Yes	Yes	Yes	Yes
Gabapentin	No	No	No	No
Lamotrigine	Yes	No	No	Yes
Levetiracetam	No	No	No	Yes ²
Oxcarbazepine	Yes	Yes	Yes ²	Yes
Pregabalin	No	No	No	No
Tiagabine	Yes	No	No	Yes
Topiramate	Yes	Yes	Yes ²	Yes
Vigabatrin	No	No	Yes ²	No
Zonisamide	Yes	No	No	Yes

Fig.1 Interactions pharmacocinétiques entre les différents anti-épileptiques.

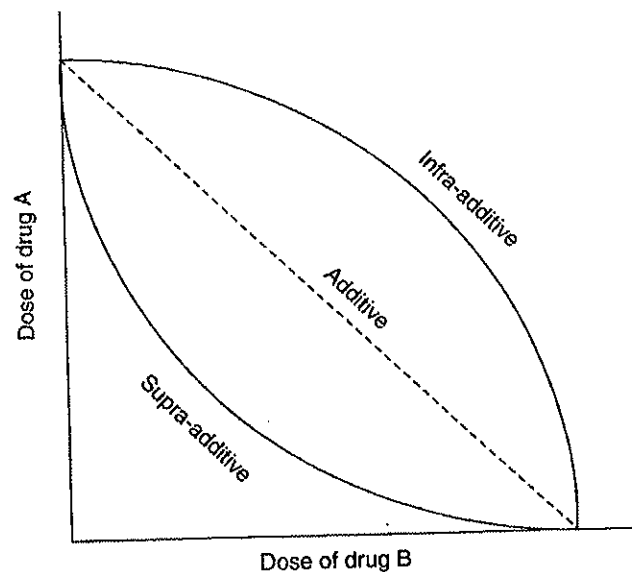


Fig.2 Isobologramme hypothétique montrant les doses de deux médicaments requis produisant un effet spécifique : effet additif (les médicaments sont soit efficaces soit toxiques), effet supra-additif (les effets sont en synergie), ou effet infra-additif (les effets sont antagonistes).

ANNEXE 9



[70] Fente labiale en échographie 3 D (à droite) et aspect normal (à gauche).

ANNEXE 10

Syndrome fœtal à l'hydantoïne : anomalies les plus fréquentes chez 5 enfants

1. Taille et performance

- a. Déficience motrice ou mentale
- b. Microcéphalie
- c. Déficit de croissance post-natal

2. Crâniofaciales

- a. Nez court avec pont nasal bas
- b. Hypertélorisme
- c. Implantation basse ou anomalies des oreilles

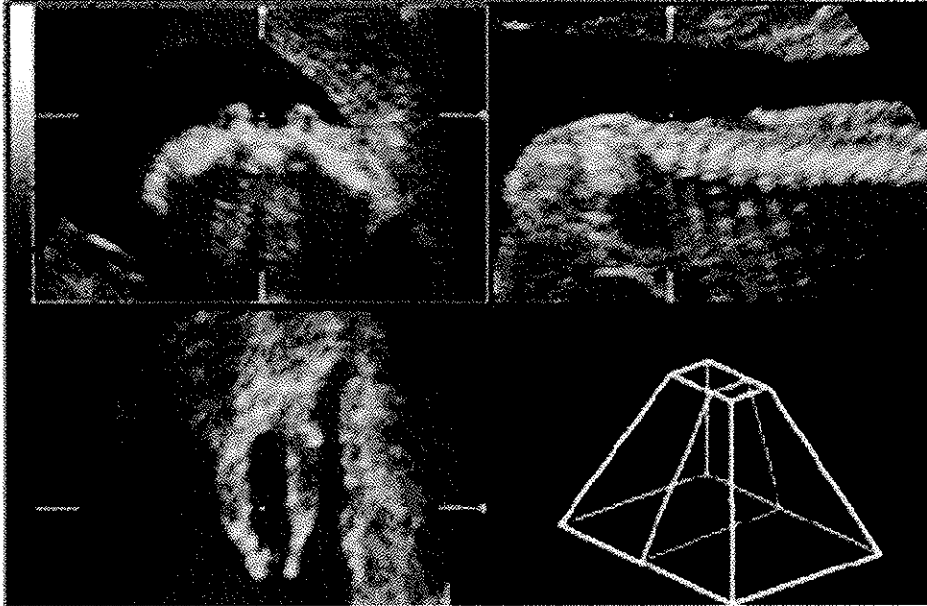
3. Membres

- a. Hypoplasie des ongles et des phalanges distales
- b. Orteils ressemblant à des doigts

D'après Hanson et Smith (1975)

[73]

ANNEXE 11



[70] Anomalie de fermeture du tube neural détecté en échographie.

ANNEXE 12

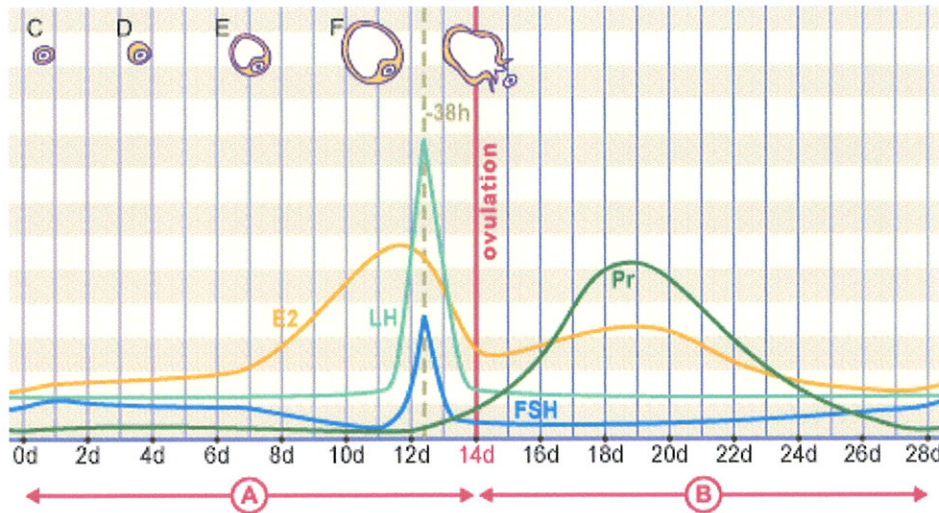


Schéma 1

A Phase folliculaire
B Phase progestative

C Follicule primaire
D Follicule secondaire
E Follicule tertiaire
F Follicule de Graaf

E2 Œstradiol
Pr Progestérone
LH Hormone lutéinisante
FSH Hormone folliculo-stimulante

Les courbes montrent l'évolution des concentrations dans le sang des hormones FSH, LH, œstradiol et progestérone. Elles sont reportées tout au long du cycle qui dure en moyenne 28 jours. On observe un pic de LH environ 38 heures avant l'ovulation. [13]

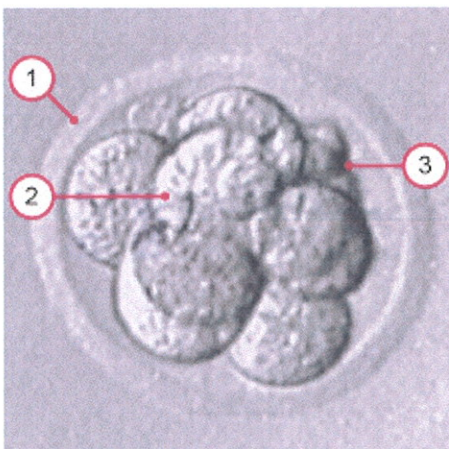


Schéma 2

L'embryon bicellulaire s'est développé en une morula. Photographie prise env. 48h après la fécondation.

© Dr. A. Senn et al, CHUV
Lausanne

ANNEXE 13

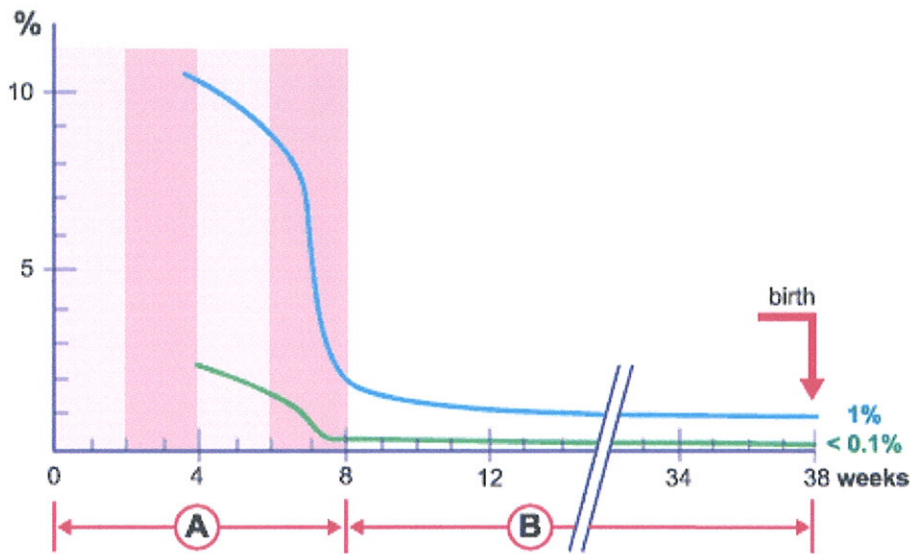


Schéma 1

La section A correspond à la période embryonnaire au cours de laquelle l'embryon est particulièrement sensible aux malformations. L'incidence des malformations (courbe bleue) responsables d'avortements spontanés, passe de plus de 10 à moins de 1 % au cours des premières semaines. La fréquence des malformations du tube neural diminue au cours de la période embryonnaire de 2,5 % à 0,1 % (courbe verte).

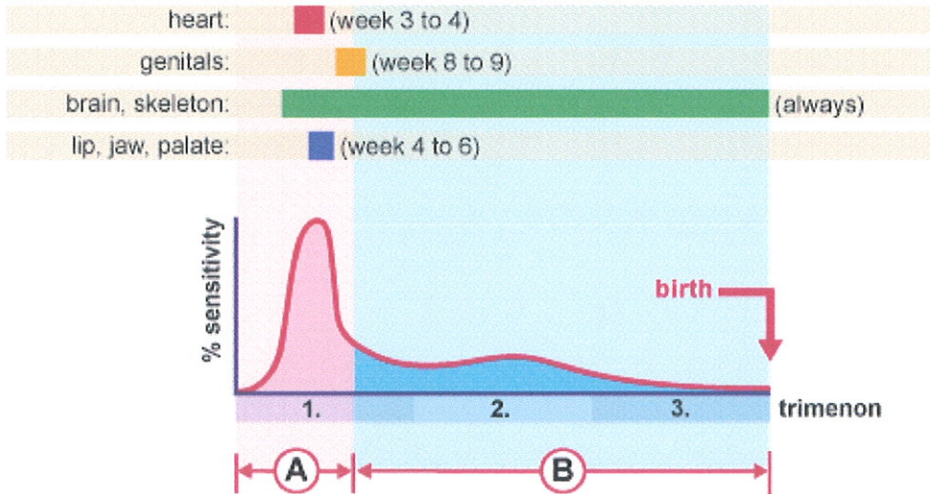
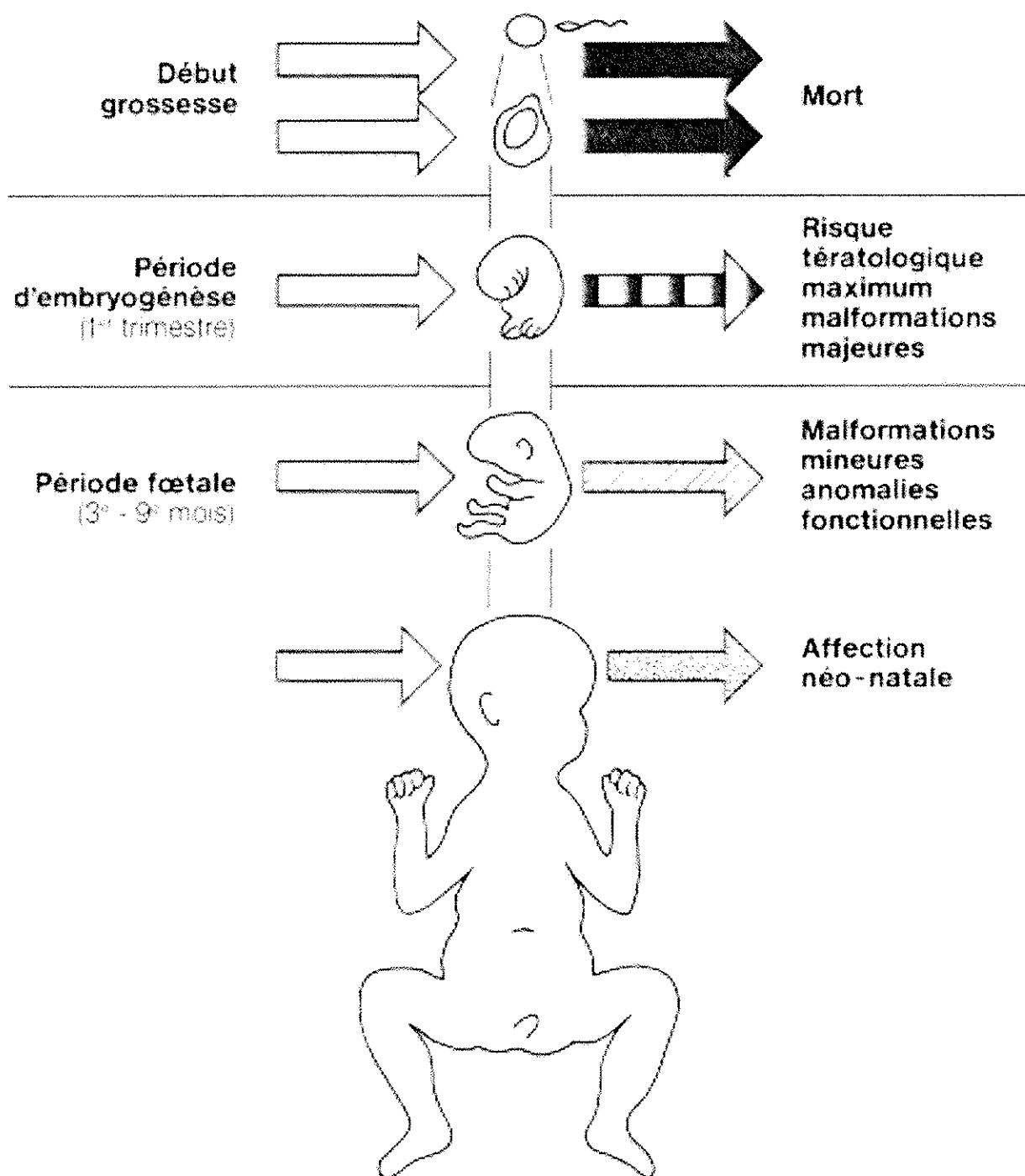


Schéma 2

[13]

ANNEXE 14



ANNEXE 15

Conditions régissant la perméabilité placentaire aux médicaments.

Conditions	Perméabilité placentaire accrue et
Propriétés physico-chimiques du médicament	<ul style="list-style-type: none">- faible poids moléculaire;- forte liposolubilité;- faible fixation aux protéines plasmatiques;- ionisation réduite
Pharmacocinétique maternelle	Concentration sanguine maternelle plus élevée que concentration fœtale
Stade de la grossesse	Âge de la grossesse plus avancé (substances facilement diffusibles ++)
Etat du fœtus	Modifications hémodynamiques et biochimiques (fraction libre des médicaments plus élevés, mais élimination accrue).
Etat de la mère	<ul style="list-style-type: none">- jeune âge, bon état nutritionnel;- aucune pathologie associée (H.T.A., éclampsie, diabète...).
Etat du placenta	<ul style="list-style-type: none">- effractions placentaires nombreuses (transfert passif);- forte activité métabolique et enzymatique (transfert actif);- insertion placentaire normale;- pas de sénescence prématurée (H.T.A., éclampsie, diabète...).

ANNEXE 16

Pharmacocinétique des médicaments chez la femme enceinte.

Pharmacocinétique des médicaments	Modifications gravidiques de l'organisme	Impact sur la pharmacocinétique des médicaments	Conséquences thérapeutiques
Absorption	Estomac : ↑ pH Intestin : ↓ motilité	↓ absorption ↑ absorption (substances hydrophiles +++)	Absorption médicamenteuse variable (nature du produit, âge de la grossesse)
Distribution	↑ volume de distribution ↓ albuminémie maternelle	↓ efficacité (substances hydrophiles ++) ↑ efficacité (↑ fraction libre, active)	Imprévisibles
Biotransformation et élimination	Foie : inhibition enzymatique (œstrogènes - progestérone) Rein : ↑ filtration glomérulaire; excrétion et réabsorption tubulaires variables; pathologie intercurrente (infection).	↓ réactions de biotransformation élimination rénale variant selon : - substance; - âge de la grossesse; - pathologie associée.	↑ efficacité Efficacité variable (surtout valable pour médicaments hydrosolubles)
Post-partum	Retour progressif aux valeurs "non-gravidas" en moins de 2 mois		

[39]

ANNEXE 17

AED	IUGR	Skeletal ^a	Orofacial clefts	Cardiovascular	NTDs	Urogenital
Standard						
CBZ	+		+		+	+
PB	+	+	+	+		+
PHT	+	+	+			+
VPA		+		+	+	
New						
FBM	+					
GBP	+	+				
LTG	+	+				
OCBZ ^b	+	+				
TGB	+					
TPM	+	+ ^c				
VGB	+		+			

^a Delayed ossification.

^b Teratogenic at maternal toxic dose.

^c Limb agenesis at high dose.

CBZ, carbamazepine; FBM, felbamate; GBP, gabapentin; LTG, lamotrigine; OCBZ, oxcarbazepine; PB, phenobarbital; PHT, phenytoin; TGB, tiagabine; TPM, topiramate; VGB, vigabatrin; VPA, valproate; AED, antiepileptic drug; IUGR, intrauterine growth retardation; NTDs, neural tube defects.

La tératogénicité : les études sur les animaux [59]

BIBLIOGRAPHIE

[1] ABBARA A. Le tabac et la femme. [d'après le communiqué de l'INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé), Gynécologie pratique n° 174 - avril 2005, p.17].

In : Site du Dr Aly Abbara, Paris. Site disponible sur :

<http://www.aly->

[abbara.com/livre_gyn_obs/recommandations/tabagisme_femme_grossesse.html](http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/recommandations/tabagisme_femme_grossesse.html) (page consultée le 12/06/2009)

[2] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Médicaments et grossesse, évaluation. [en ligne]. In : Saint-Denis, France. Site disponible sur :

[http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/\(offset\)/3](http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Medicaments-et-grossesse/Evaluation/(offset)/3)

(page consultée le 15/05/2009)

[3] Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Conférence de consensus (2004 ; Maison de l'Unesco-Paris). Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. [en ligne]. Site disponible sur :

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Epilepsies_court.pdf (page

consultée le 18/05/2009)

[4] AISPACE-ARPEIJE-EOLE-BFE-FFRE-LFCE-Coordinatrice Dr Elisabeth Landré (LFCE). Epilepsies, guide à l'usage des patients et de leur entourage. Paris : Bash éditions médicales, 2005, 230 p. (Nouveaux traitements)

[5] ALLAIN P. Etude chez l'animal ou étude préclinique, extrait de « Les médicaments », 3^e éd. CdM Editions. [en ligne]. In : Pharmacorama. Site disponible sur :

http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Etapes_de_letude3.php (page consultée le 18/05/2009)

[6] ANTOINE J.M. De la conception à la naissance. Paris : Masson, 2002, p. 59-62, 288 p. (Abrégés ; Modules transversaux ; 2)

[7] AUBERT J. P. Médicaments et grossesse : anticonvulsivants. [en ligne]. In : SFTG Paris-Nord, France. Site disponible sur :

www.esculape.com/gynecologie/grossesse_medicaments.html (page consultée le 15/05/2009)

[8] BALDY-MOULINIER M. Epilepsies en questions. Paris : John Libbey Eurotext, 1998, p. 203-206, 250 p. (Pathologie science formation)

[9] BESSARD G. Antiépileptiques. [en ligne]. In : Université de Grenoble, faculté de Médecine. Site disponible sur :

<http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/pharma/site.fac/antiepil/index.htm> (page consultée le 18/05/2009)

[10] BEUZON S. Epilepsies graves. Guide – affection de longue durée. [en ligne]. In : Haute Autorité de Santé. Site disponible sur :

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ald_9_epilepsies_guide_medecin.pdf (page consultée le 18/05/2009)

[11] BRIGGS G., FREEMAN R., YAFFE S. Drugs in Pregnancy and Lactation. 7^e éd. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 1689-1698.

[12] CABROL D., PONS J-C., GOFFINET F. Traité d'obstétrique. Paris : Flammarion, médecine-sciences, 2003, p. 3-5, p. 18-19, p. 34-37, p. 224-225, p. 676-679, p. 698-703, 1152 pages. (Traités)

[13] Campus Virtuel Suisse. Embryogénèse : vue d'ensemble. [en ligne] In : Universités de Fribourg, Lausanne et Berne, Suisse. Site disponible sur :

<http://www.embryology.ch/francais/bvueEmbr/vueembryo.html#> (page consultée le 11/11/2008)

[14] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Clobazam. [en ligne]. In : Hôpital Trousseau, Paris. Site disponible sur :

<http://www.lecrat.org/medicament.php3#>. (page consultée le 15/05/2009)

[15] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Carbamazépine. [en ligne]. In : Hôpital Trousseau, Paris. Site disponible sur :

<http://www.lecrat.org/medicament.php3#>. (page consultée le 15/05/2009)

[16] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Gabapentine. [en ligne]. In : Hôpital Trousseau, Paris. Site disponible sur :

<http://www.lecrat.org/medicament.php3#>. (page consultée le 15/05/2009)

[17] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Intérêt de l'acide folique chez les femmes enceintes traitées par anticonvulsivants (épileptiques ou non) ? [en ligne]. In : Hôpital Trousseau, Paris. Site disponible sur :

http://www.lecrat.org/articlerint.php3?id_article=884 (page consultée le 09/07/2009)

[18] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Lamotrigine. [en ligne]. In : Hôpital Trousseau, Paris. Site disponible sur :

<http://www.lecrat.org/medicament.php3#>. (page consultée le 15/05/2009)

[19] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Lévétiracétam. [en ligne]. In : Hôpital Trousseau, Paris. Site disponible sur :

<http://www.lecrat.org/medicament.php3#>. (page consultée le 15/05/2009)

[20] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Médicaments et grossesse. [en ligne]. In : Hôpital Trousseau, Paris. Site disponible sur :

http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=24 (page consultée le 15/05/2009)

[21] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Oxcarbazépine. [en ligne]. In : Hôpital Trousseau, Paris. Site disponible sur :

<http://www.lecrat.org/medicament.php3#>. (page consultée le 15/05/2009)

[22] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Phénobarbital. [en ligne]. In : Hôpital Trousseau, Paris. Site disponible sur :

- <http://www.lecrat.org/medicament.php3#>. (page consultée le 15/05/2009)
- [23] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Topiramate. [en ligne]. In : Hôpital Trousseau, Paris. Site disponible sur :
<http://www.lecrat.org/medicament.php3#>. (page consultée le 15/05/2009)
- [24] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Valproate. [en ligne]. In : Hôpital Trousseau, Paris. Site disponible sur :
<http://www.lecrat.org/medicament.php3#>. (page consultée le 15/05/2009)
- [25] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Vigabatrin. [en ligne]. In : Hôpital Trousseau, Paris. Site disponible sur :
<http://www.lecrat.org/medicament.php3#>. (page consultée le 15/05/2009)
- [26] CHU-Pitié-Salpêtrière. Les antiépileptiques. In : CHU-ps, chap. 15.3. [en ligne]. Site disponible sur :
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.15.3.html> (page consultée le 18/05/2009)
- [27] COHEN Y., CHAVEZ M., JAMBAQUE I., et al. Actualités de la recherche. [en ligne]. In : Recherches et Perspectives, Paris, 2006. Site disponible sur :
http://www.fondation-epilepsie.fr/IMG/pdf_R_P-Nov2006.pdf (page consultée le 15/05/2009)
- [28] Collège des Enseignants de Neurologie. Epilepsie de l'enfant et de l'adulte. [en ligne]. In : Université de Rouen, France. Site disponible sur :
<http://www.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.utils.LectureFichierJoint?CODE=138&LANGUE=0> (page consultée le 15/05/2009)
- [29] DAMASE-MICHEL C. Médicaments et grossesse. Valproate et grossesse : Effets à long terme. Bulletin d'Informations de Pharmacologie, CHU de Toulouse, 2005, 11, (1), p. 5.

[30] DELALOYE J-F. Médicaments, grossesse et lactation. 2^e éd, Genève : Médecine et hygiène, 1997, p. 116-123, 123 pages.

[31] DEPASSE F. L'épilepsie et le sabril. [en ligne]. In : Service d'Ophthalmologie, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles. Site disponible sur : www.ophtalmologia.be/download.php?dof_id=434 (page consultée le 18/05/2009)

[32] DESMEULES J. Division de la Pharmacologie et Toxicologie clinique. [en ligne]. In : HUG. Pharma-Flash, 2002, 29, 4. Site disponible sur : http://www.pij-medic.info/site/images/stories/interactions_mdicamenteuses_et_cyt_p4500809.pdf (page consultée le 18/05/2009)

[33] Douste-Blazy P. Arrêté du 28 avril 2005 relatif aux Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance. Journal Officiel de la République Française. [en ligne] In : Légifrance, Paris. Site disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000812853&dateTexte=> (page consultée le 15/05/2009)

[34] DUPONT S., ADAM C. Epilepsies : stratégies thérapeutiques chez l'adulte. Montrouge : J. Libbey Eurotext, 2002, p. 14-23, p. 28-33, P. 56-59, p 68-75, 136 p. (Pathologie-science-formation)

[35] EISENSCHENK S. Treatment with oxcarbazepine during pregnancy. [en ligne]. In : Pubmed. Site disponible sur : www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=A... (page consultée le 18/05/2009)

[36] Encyclopédie Orphanet Grand Public. Le syndrome de West. [en ligne]. In : Orphanet, Paris. Site disponible sur : www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/West-FRfrPub894v01.pdf (page consultée le 18/05/2009)

[37] Encyclopédie Vulgaris. Médicaments et grossesse. [en ligne]. In : Vulgaris-Medical. Site disponible sur :

<http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie/medicaments-et-grossesse-2953.html> (page consultée le 14/12/2008)

[38] ENGEL J., JR., CHAIR. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia*, 2006, 47 (9), p. 1558-1568.

[39] ENNEZAT P. V. Médicaments et Grossesse. Cours du module 11, item 171 du cycle universitaire. [en ligne]. In : Université de Lille. Site disponible sur :

www.med.univ-lille2.fr/pedagogie/contenu/mod-transv/module11/item171/medicaments-grossesse.pdf (page consultée le 23/11/2008)

[40] FELDSTEIN N. A., GHATAN S., ANDERSON R. Department of Neurological Surgery, Spina bifida. [en ligne]. In Columbia University Medical Center, Etats-Unis. Site disponible sur :

http://www.cumc.columbia.edu/dept/nsg/ct/spina_bifida.html (page consultée le 15/05/2009)

[41] FISCHER R. S., VAN EMDE BOAS W., BLUME W., et al. Crises épileptiques et épilepsie : définitions proposées par la Ligue internationale contre l'épilepsie et le bureau international pour l'épilepsie. *Epilepsies*, 2005, 17, 3, p. 129-132. [en ligne] In : CAT.INIST. Site disponible sur :

<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=17104273> (page consultée le 18/05/2009)

[42] FOLIA. Médicaments et grossesse. [en ligne]. In Folia Pharmacotherapeutica, Belgique Site disponible sur :

www.cbip.be/Folia/2006/F33F12B.cfm (page consultée le 15/05/2009)

[43] FOURNIE A., TREISSER A. Premier trimestre de la grossesse chez les femmes à risques. Paris : Doin, 1992, p. 95-104, 190 p. (Progrès en gynécologie)

[44] GENTON P., GELISSE P. Les médicaments épileptiques en 2003. [en ligne] In : Recherches et Perspectives, Paris, 2003, p.1-4. Site disponible sur :

http://www.fondation-epilepsie.fr/IMG/pdf/rech_1003.pdf (Page consultée le 15/05/2009)

[45] GLAXOWELLCOME laboratoire. Questions sur l'épilepsie au féminin. Marly-le-Roi, 1998, 51 p.

[46] HIRSCH E., RUDOLF G., VALENTI M.P., et al. La génétique a-t-elle changé nos pratiques. In : Epilepsies, 18, 3, 131-137, 2006. [en ligne] Site disponible sur :
<http://www.jle.com/fr/revues/medecine/epi/e-docs/00/04/27/00/article.md?type=text.html>
(page consultée le 18/05/2009)

[47] HOHLFELD P., MARTY F. Le livre de l'interne, obstétrique. 3^e éd, Paris : Flammarion médecine-sciences, 2004, p. 168-171, 363 pages.

[48] INPES et Ministère de la Santé et de la Solidarité. Zéro alcool pendant la grossesse. In : INPES, Saint-Denis, France. Site disponible sur :
<http://www.inpes.sante.fr/70000/dp/06/dp060911.pdf> (page consultée le 06/06/2009)

[49] INTEGRASCOL. Epilepsies (les). [en ligne]. In : Integrascol. Site disponible sur :
<http://www.integrascol.fr/fichemaladie.php?id=27> (page consultée le 15/07/2008)

[50] IZEOS-Infirmiers.com. Deux grands types d'épilepsie. [en ligne]. In : Webring-infirmiers.com. Site disponible sur :
<http://www.infirmiers.com/etudiants-en-ifsu/cours/cours-neurologie-l-epilepsie/deux-grands-types-d-epilepsie.html> (page consultée le 20/07/2009)

[51] KOCH S., JAGER-ROMAN E., LOSCHEE G., et al. Antiepileptic drug treatment in pregnancy : drug side effects in the neonate and neurological outcome. Acta Paediatr, 1996, 84, p. 739-746.

[52] KWAN P., BRODIE M. J. Combination Therapy in Epilepsy [when and what to use]. Drugs, 2006, 66 (14), p. 1817-1829.

[53] LAFORCE R. J., JUTRAS M.-F., en collaboration avec le Dr DESBIENS. Epilepsie : lévétiracétam ou carbamazépine à libération contrôlée ? L'actualité médicale, 2007, p. 50

[54] LECOMPTE F., IGLESIAS S. Epilepsies. In : SFTG Paris-Nord. [en ligne]. Site disponible sur :
<http://www.paris-nord-sftg.com/cr.epilepsies.0311.php3> (page consultée le 18/05/2009)

[55] LOUP F., PICARD F., ANDRE V.M., KEHRLI P., et al. Altered expression of $\alpha 3$ -containing GABA A receptors in the neocortex of patients with focal epilepsy. Brain, 2006, 129, 12, p. 3277-3289. Site disponible sur :
<http://brain.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/129/12/3277> (page consultée le 19/08/2009)

[56] MARIEB E. N. Anatomie et physiologie humaines. 4^e éd. Américaine. Paris, Bruxelles : De Boeck Université 1999, 1194 p.

[57] MARRET H., WAGNER-BALLON J., GUYOT H. 101 questions en gynécologie-obstétrique. Issy-les-Moulineaux : Masson, 2004, p. 72-79, 404 p. (Abrégés de médecine)

[58] MAUGUIERE F. Les épilepsies de l'enfant et de l'adulte. [en ligne] In : Collège des enseignants de neurologie, université Claude Bernard de Lyon 1. Site disponible sur :
www.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHE=194746&OBJET=0017&ID_FICHER=44410 (page consultée le 17/08/2009)

[59] MORRELL M. J. The new Antiepileptic Drugs and Women : Efficacy, Reproductive Health, Pregnancy, and Fetal Outcome. Epilepsia, 1996, 37 (6), p. S34-S44.

[60] MORROW J. I., CRAIG J. J. Anti-epileptic drugs in pregnancy : current safety and others issues. Expert opinion, 2003, 4 (4), p. 445-456.

[61] Office Canadien de Coordination de l'Evaluation des Technologies de la Santé. Médicament émergent : lévétiracétam. [en ligne]. Site disponible sur :

http://www.cadth.ca/media/pdf/108_No22_keppra_edrug_f.pdf (page consultée le 18/05/2009)

[62] Organisation Mondiale de la Santé. Epilepsie : étiologie, épidémiologie et pronostic. [en ligne]. In : WHO Media centre, aide-mémoire n°165. Site disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs165/fr/> (page consultée le 18/05/2009)

[63] Organisation Mondiale de la Santé. Epilepsie : historique. [en ligne]. In : WHO Media centre, aide-mémoire n°168. Site disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs168/fr/> (page consultée le 18/05/2009)

[64] PALMIERI C., CANGER R. Teratogenic Potential of the Newer Antiepileptic Drugs [what is know en how should this influence prescribing ?]. CNS Drugs, 2002, 16 (11), p. 755-764.

[65] PLATS D., AMANIOU M. Procédure de prise en charge des demandes de renseignements concernant la grossesse, l'allaitement ou la gamétogénèse. Limoges : Centre Régional de Pharmacovigilance. 2005, 25 p.

[66] PONS G., CABROL D., TOURNAIRE M. Les traitements médicamenteux du fœtus. Recherche clinique et décision thérapeutique. 1995, 245 p. (Springer-Verlag)

[67] RICARD-MOUSNIER B. Classification internationale des épilepsies. [en ligne]. In : faculté de médecine, Université d'Angers. Site disponible sur : <http://www.med.univ-angers.fr/cours/neuroD3/epilepsie.htm> (page consultée le 18/05/2009)

[68] SCHAEFER C., PETERS P., MILLER R. K. Drugs during pregnancy and lactation. 2^e éd. New-York : Elsevier, 2007, p. 269-287, p. 274-275.

[69] SCHLAEDER G., MEESER J., HADDAD J. Précis de médecine fœtale et néonatale. Paris : Springer, 1993, p. 152-163, p. 190-191, p. 196-199, p. 341-351.

[70] SEMAH F., ISNARD V., LAMY C. Epilepsie et grossesse. Quels risques ? Quels traitements ? Neurologies, 2003, 6, p.123-129.

[71] Société de Formation Thérapeutique du Généraliste Paris-Nord. Acide folique avant le début d'une grossesse : une complémentation utile à votre bébé. [en ligne]. In : SFTG Paris-Nord. Site disponible sur :
<http://www.paris-nord-sftg.com/patients.acide.folique.grossesse.0009.htm> (page consultée le 15/05/2009)

[72] TCHOBROUTSKY C., OURY J.F., HENRION R. Prendre en charge et traiter une femme enceinte, Préconception-grossesse-post-partum. 2^e éd. Paris : Arnette, 1997, p. 316-317, p. 342-343, p. 354, 463 p.

[73] THEODORE W. H., PORTER R. J. Epilepsie : 100 principes de base. Paris : Flammarion, 1996, p. 151-155, 211 p. (Médecine-Sciences)

[74] Thériaque. Banque de données sur le médicament. [en ligne]. In : Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament, Le Kremlin Bicêtre. Site disponible sur :
<http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm?> (page consultée le 18/05/2009)

[75] THOMAS P., ARZIMANOGLU A. Epilepsies, 3^e éd. Paris : Masson, 2003, 272 p. (Abrégés)

[76] Thomson Micromedex ® Healthcare Series. Base de données sur Internet. [en ligne]. In : Greenwood Village, Colorado: Thomson Reuters (Santé).

[77] TOMSON T., LUEF G., SABERS A., et al. Valproate effects on kinetics of lamotrigine in pregnancy and treatment with oral contraceptives. [en ligne]. In : Pubmed. Site disponible sur :
www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=A... (page consultée le 18/05/2009)

[78] TOURNAIRE M. Physiologie de la grossesse. 2^e éd. Paris, Milan, Barcelone, Bonn : Masson, 1991, p. 136, p. 271, 290 p.

[79] TRIMBLE M. R. Women and epilepsy. New-York : John Wileyand Sons, 1991, p. 55-57, 285 p.

[80] Vidal 2009 : le dictionnaire. 85^e éd. Paris : Ed. du Vidal, 2008, 2666 p.

TABLE DES MATIERES

LISTE DU CORPS ENSEIGNANT DE LA FACULTE.....	p.2
SOMMAIRE.....	p.5
REMERCIEMENTS.....	p.7
INTRODUCTION.....	p.11
1 ^{ère} partie : Généralités sur l'épilepsie et la grossesse.....	p.12
II- L'épilepsie.....	p.13
1. Physiopathologie de l'épilepsie.....	p.15
a. rappels sur l'anatomie du cerveau.....	p.16
b. anatomie des crises épileptiques.....	p.17
2. Les crises épileptiques.....	p.18
a. définition et caractéristiques.....	p.18
b. classification des crises épileptiques.....	p.21
3. Les épilepsies et les syndromes épileptiques.....	p.24
a. classification des épilepsies et des syndromes épileptiques...p.24	
b. les épilepsies et syndromes épileptiques focaux (ou partiels)p.25	
i. les épilepsies partielles idiopathiques.....	p.25
ii. les épilepsies partielles symptomatiques.....	p.27
iii. les épilepsies partielles cryptogéniques.....	p.29
c. les épilepsies et syndromes épileptiques généralisés.....	p.30
i. les épilepsies généralisées idiopathiques.....	p.30
ii. les épilepsies généralisées cryptogéniques ou	
symptomatiques.....	p.32
iii. les épilepsies généralisées symptomatiques.....	p.33

d.	les épilepsies et syndromes épileptiques dont le caractère généralisé ou focal n'est pas déterminé.....	p.35
4.	Les épilepsies et la femme enceinte.....	p.36
a.	les risques pour la mère.....	p.37
i.	les complications au cours de la grossesse.....	p.37
ii.	le risque à l'accouchement.....	p.37
b.	les risques pour l'embryon / le fœtus.....	p.39
i.	le risque de malformations.....	p.39
ii.	le risque de petit poids à la naissance.....	p.39
iii.	le risque de dommages engendrés par les crises épileptiques de la mère pour l'embryon/fœtus.....	p.40
iv.	le risque d'anomalies chromosomiques.....	p.40
v.	le risque de déficience intellectuelle.....	p.40
vi.	le risque de transmission de l'épilepsie à la descendance.....	p.41
III-	Les traitements de l'épilepsie et leurs conséquences sur la grossesse.....	p.42
1.	Notions de base	p.43
a.	un peu d'histoire.....	p.43
b.	le mécanisme d'action des MAE.....	p.44
i.	l'effet stabilisateur de la membrane neuronale.....	p.44
ii.	le renforcement ou la restauration de l'inhibition GABAergique.....	p.45
iii.	l'atténuation de l'excitation glutamatergique.....	p.46
iv.	les autres mécanismes.....	p.46
c.	les interactions médicamenteuses.....	p.47
d.	les indications des MAE.....	p.49
2.	Les différents antiépileptiques.....	p.50
a.	classification générale.....	p.50

b.	les différents MAE (indications, posologies, interactions médicamenteuses contre-indiquées, effets pharmacologiques).....	p.52
c.	les risques liés à l'utilisation des antiépileptiques chez la femme enceinte.....	p.68
	i.	risque tératogène (période embryonnaire).....
		- mécanisme de tératogénicité.....
		• les défauts génétiques.....
		• les intermédiaires réactionnels.....
		• l'activité antifolique.....
		• enfin un autre mécanisme potentiel de tératogénicité est décrit.....
	- les malformations en fonction de différents MAE...	p.73
	• les « vieux MAE ».....	p.74
	→ barbituriques.....	p.74
	→ phénytoïne.....	p.75
	→ carbamazépine.....	p.75
	→ acide valproïque	p.76
	→ benzodiazépines	p.77
	• les « nouveaux MAE ».....	p.78
	→ lamotrigine.....	p.78
	→ gabapentine.....	p.79
	→ tiagabine.....	p.79
	→ topiramate.....	p.80
	→ oxcarbazépine.....	p.80
	→ lévétiracétam.....	p.81
	→ vigabatrin.....	p.81
	ii.	risque de fœtotoxicité.....
	iii.	risques pour le nouveau-né et pour sa mère dans la période suivant immédiatement l'accouchement.....
	- les signes d'imprégnation du nouveau-né.....	p.84
	• les vieux MAE.....	p.84

	• l'acide valproïque.....	p.84
	• l'oxcarbazépine.....	p.85
	• les benzodiazépines.....	p.85
	• le phénobarbital.....	p.85
	- le syndrome de sevrage.....	p.86
	• les benzodiazépines.....	p.86
	• le phénobarbital.....	p.86
	• l'acide valproïque.....	p.86
	- le risque de surdosage pour la mère si les doses ont été augmentées en fin de grossesse et ne sont pas diminuées après l'accouchement.....	p.87
	• le phénobarbital.....	p.87
	• la lamotrigine.....	p.87
	• les autres antiépileptiques.....	p.87
iv.	risques pour le développement au long cours des enfants exposés <i>in utero</i> aux MAE.....	p.88
	• l'acide valproïque.....	p.88
	• la carbamazépine.....	p.88
	• la phénytoïne.....	p.88
	• le phénobarbital.....	p.89
d.	les autres traitements.....	p.90
	i. la chirurgie.....	p.91
	ii. la stimulation chronique du nerf vague.....	p.91
	iii. le régime cétogène.....	p.91
IV-	La grossesse et les médicaments.....	p.93
1.	Les différents stades de grossesse.....	p.94
	a. la gamétogénèse.....	p.94
	➔ l'ovogénèse.....	p.94
	b. de l'ovule à l'embryon.....	p.95

c.	le développement embryonnaire.....	p.97
i.	la tératologie.....	p.99
ii.	les malformations neurologiques.....	p.100
iii.	le dépistage des anomalies de fermeture du tube neural.....	p.101
-	le dépistage biologique.....	p.101
•	l'alpha foeto-protéine.....	p.101
•	l'acétylcholinestérase.....	p.101
•	la bilirubine amniotique.....	p.101
-	le dépistage échographique.....	p.102
d.	le développement foetal.....	p.103
2.	Le passage des médicaments à travers le placenta.....	p.104
a.	la diffusion passive.....	p.105
b.	le transport actif.....	p.107
c.	les autres mécanismes.....	p.108
3.	Les paramètres modifiés lors de la grossesse.....	p.109
a.	pharmacocinétique chez la femme enceinte.....	p.109
-	l'absorption.....	p.109
-	la distribution.....	p.109
-	la biotransformation.....	p.110
-	l'élimination.....	p.110
b.	pharmacocinétique chez le foetus.....	p.112
-	la distribution.....	p.112
-	la biotransformation.....	p.112

- l'élimination.....p.112

2^{ème} partie : Etude des demandes de renseignements reçues par le Centre de Pharmacovigilance de Limoges de 1996 à 2006.....p.113

I. Généralités.....p.114

1. Présentation du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Limoges.....p.115

a. rôle.....p.116

b. personnes qui le composent.....p.117

2. Présentation du matériel.....p.118

a. sources d'information (livres, informatique, revues).....p.118

b. données expérimentales animales et liens avec les risques chez la femme enceinte.....p.120

c. méthodes d'évaluation des risques malformatifs chez l'Homme.....p.123

i. cas isolés.....p.123

ii. études épidémiologiques.....p.123

- les registres.....p.123

- les études cas témoins.....p.124

- les études comparatives de type cohorte.....p.124

3. Méthode d'utilisation du matériel.....p.126

II. Etude au CRPV de Limoges.....p.128

1. Présentation de l'étude.....p.129

a. où et sur quelle période l'étude a-t-elle été réalisée ?.....p.129

b. combien y a-t-il de dossiers au total ?.....p.129

c. quels sont les types de personnes qui ont transmis ces dossiers au CRPV ?.....	p.130
d. quel est le type de questions posées ?.....	p.132
2. Analyse de l'étude.....	p.134
a. combien de questions préventives, prospectives, rétrospectives ont été posées ?.....	p.134
b. quelles sont les molécules les plus utilisées ?.....	p.135
c. les antécédents familiaux ou personnels des femmes enceintes épileptiques.....	p.137
d. le nombre de grossesses antérieures des différentes femmes enceintes épileptiques.....	p.139
e. la consommation de tabac, la prise d'alcool ou d'autres médicaments chez les femmes enceintes épileptiques.....	p.140
f. au niveau des questions rétrospectives.....	p.143
• <u>quelles ont été les issues de grossesse ?</u>	p.143
• <u>de quelle façon les bébés sont-ils nés (voie basse ou césarienne) ?</u>	p.144
• <u>quels MAE ont été utilisés (avant la grossesse, aux premier, deuxième, troisième trimestres), à quelle dose et pendant quelle durée ?</u>	p.145
g. au niveau des questions prospectives.....	p.146
• <u>quelles ont été les issues de grossesse ?</u>	p.146
• <u>de quelle façon les bébés sont-ils nés (voie basse ou césarienne) ?</u>	p.147
• <u>quels MAE ont été utilisés (avant la grossesse, aux premier, deuxième, troisième trimestres), à quelle dose et pendant quelle durée ?</u>	p.147
h. combien de femmes ont été mises sous acide folique avant leur grossesse, aux premier, deuxième et troisième trimestres ?...	p.150
i. combien de femmes ont été mises sous mono ou polythérapie ?.....	p.152

j. parmi les femmes sous DEPAKINE®	p.153
• <u>combien ont pris des doses inférieures</u> <u>ou supérieures à 1000 milligrammes ?</u>	p.153
• <u>combien de femmes ont donné naissance</u> <u>à des bébés malformés (questions</u> <u>prospectives et rétrospectives confondues) ?</u>	p.154
• <u>combien de femmes ont été traitées par</u> <u>DEPAKINE® en mono-, bi- ou trithérapie ?</u>	p.156
• <u>combien de femmes sous DEPAKINE® ont</u> <u>été traitées par acide folique ?</u>	p.156
3. Commentaires.....	p.158
a. critique de l'étude.....	p.158
• les points forts et les points faibles de cette étude.....	p.158
b. observations concernant l'étude.....	p.160
• la collaboration des médecins avec le CRPV.....	p.160
• un suivi médical débuté lors de la découverte d'une	
grossesse.....	p.160
• l'acide valproïque : un médicament à éviter	
chez la femme enceinte.....	p.160
• la supplémentation en acide folique	
chez la femme enceinte épileptique :	
une question controversée.....	p.161
• la prise d'alcool et de tabac pendant la grossesse.....	p.161
• le choix des nouveaux MAE chez la femme enceinte	
épileptique.....	p.162
• l'utilisation de la polythérapie.....	p.162
• la modification du traitement antiépileptique.....	p.162
CONCLUSION	p.164
DEFINITIONS	p.168

ANNEXES	p.174
ANNEXE 1.....	p.174
ANNEXE 2.....	p.175
ANNEXE 3.....	p.176
ANNEXE 4.....	p.177
ANNEXE 5.....	p.179
ANNEXE 6.....	p.180
ANNEXE 7.....	p.182
ANNEXE 8.....	p.186
ANNEXE 9.....	p.187
ANNEXE 10.....	p.188
ANNEXE 11.....	p.189
ANNEXE 12.....	p.190
ANNEXE 13.....	p.191
ANNEXE 14.....	p.192
ANNEXE 15.....	p.193
ANNEXE 16.....	p.194
ANNEXE 17.....	p.195
BIBLIOGRAPHIE	p.196
TABLE DES MATIERES	p.207
SERMENT DE GALIEN	p.216

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et des mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 3325

LE PRÉSIDENT DE LA TERSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Lors d'une grossesse, les antiépileptiques ne sont pas dépourvus d'effets indésirables. En effet, certains risques sont à redouter lors de la prescription de ce genre de médicaments à la femme enceinte, en particulier les risques de survenue de malformations chez l'embryon (surtout les anomalies de fermetures du tube neural), de problèmes de croissance chez le fœtus, de signes d'imprégnation et de sevrage chez le nouveau-né et enfin de troubles du développement chez l'enfant à plus long terme. Alors, quel est le traitement antiépileptique le plus adapté à la femme enceinte ? Comment doit-on suivre médicalement une femme enceinte épileptique (augmenter les posologies, supplémenter en acide folique) ? Quels sont les risques à craindre pour l'enfant à venir ? Le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Limoges répond à ce type de questions. Il permet ainsi d'aider à la prescription avant une grossesse, évalue les risques et l'exposition médicamenteuse pendant celle-ci et recueille des informations sur les nouveau-nés exposés *in utero* aux antiépileptiques. Les réponses, apportées par le CRPV de Limoges, aux demandes de renseignements adressées par les professionnels de santé (ou autres) permettront d'assurer une meilleure prise en charge de la femme enceinte épileptique.

DISCIPLINE

PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

MOTS-CLES : EPILEPSIE, GROSSESSE, ANTIÉPILEPTIQUES,
PHARMACOVIGILANCE, TERATOGENE

SERVICE DE PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

CENTRE REGIONAL DE PHARMACOVIGILANCE

HOPITAL DUPUYTREN

2 AVENUE MARTIN-LUTHER-KING

87042 LIMOGES CEDEX