

**THESE**  
pour le  
**DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
par  
**Bérengère SOUCHET**

-----  
*Présentée et soutenue publiquement le 13 mai 2004*

**LA GROSSESSE DE LA FEMME  
EPILEPTIQUE- RISQUES POUR LE  
FŒTUS ET LE NOUVEAU NE**

Président : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie  
Membres du jury : Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de  
Pharmacologie  
M. Antoine CHAUVET, Pharmacien

A **Monsieur A. PINEAU**  
Professeur de Toxicologie

*Qui m'a fait l'honneur de  
présider le jury de cette thèse.*

A **Madame N. GRIMAUD**  
Maître de conférences de Pharmacologie

*Qui m'a guidée tout au long  
de mes recherches.*

*Qu'elle trouve ici le  
témoignage de ma plus haute  
considération.*

A **Monsieur A. CHAUVET**  
Pharmacien à Fontenay Le Comte

*Qui a été mon Maître de  
stage pendant les six mois de  
stage en officine et a accepté de  
faire partie du jury.*

*Qu'il en soit vivement  
remercié.*

*Ainsi qu'à Mme Chauvet, à  
Florence, à Roger et Martine.*

A Monsieur et Madame **GRUE**  
Pharmacien à Mouilleron en Pareds

*Dont je garde le meilleur souvenir. Qu'ils trouvent dans cette thèse le témoignage de ma reconnaissance.*

*Ainsi qu'à Nicole et Sandra.*

A **ma famille**

*Pour le soutien permanent qu'elle m'a apportée tout au long de mes études.*

A tous mes **amis**,

*Avec toute mon affection.*

A *Olivier...*

# ***SOMMAIRE***

INTRODUCTION .....	5
1 <sup>ERE</sup> PARTIE : L'EPILEPSIE ET SES TRAITEMENTS .....	7
2 <sup>EME</sup> PARTIE : LA GROSSESSE DE LA FEMME EPILEPTIQUE.....	52
3 <sup>EME</sup> PARTIE : RISQUE TERATOGENE DES ANTIEPILEPTIQUES .....	72
4 <sup>EME</sup> PARTIE : LA PRISE EN CHARGE DE LA GROSSESSE DE LA FEMME EPILEPTIQUE .....	105
CONCLUSION .....	131
BIBLIOGRAPHIE .....	136

# INTRODUCTION

La grossesse chez une femme épileptique concerne 3-5 % des grossesses.

Face à cette grossesse, se pose les problèmes du retentissement de l'épilepsie et de ses traitements sur la grossesse et le fœtus d'une part, et les conséquences de la grossesse sur la maladie épileptique d'autre part.

Afin d'étudier ces différents problèmes, il nous a semblé important de consacrer une partie de la thèse à la maladie épileptique elle-même ainsi qu'à ses traitements.

Après avoir décrit les interactions entre la grossesse et l'épilepsie, nous étudierons les effets tératogènes des antiépileptiques.

Enfin, la dernière partie décrira la prise en charge de la grossesse de la femme épileptique, afin de minimiser tous les problèmes évoqués précédemment.

**1<sup>ère</sup> PARTIE :**

**L'EPILEPSIE ET SES TRAITEMENTS**

## I- L'épilepsie :

### *I-1- Définitions :* (6,10,18,28,41)

D'un point de vue diagnostique, il est important de différencier le terme de « crises épileptiques » de la maladie épileptique.

Les crises épileptiques se définissent comme des manifestations cliniques paroxystiques (motrices, sensitives, sensorielles ou psychiques) accompagnées ou non d'une perte de connaissance, liées à une décharge excessive, anormale des neurones du cortex cérébral. Cette décharge neuronale excessive résulte d'un processus pathologique quelconque dans le système nerveux central.

La maladie épileptique, ou plus généralement l'épilepsie correspond à la répétition, chez un même sujet, de crises épileptiques spontanées. Il s'agit plutôt d'un syndrome, défini par le « groupement d'un certain nombre de symptômes et signes apparaissant ensemble d'une manière constante et non fortuite ». Ce syndrome est causé par une prédisposition héréditaire ou par n'importe quel processus pathologique affectant le cerveau.

Par définition, les crises épileptiques sont transitoires. Toutefois, toutes les formes d'épilepsie peuvent à l'occasion se prolonger et constituer un état de mal épileptique. Cet état de mal épileptique correspond à une répétition des crises les unes après les autres à intervalle fréquent. En pratique, on parle d'état de mal lors de la constatation de trois crises successives sans reprise de conscience, ou lorsqu'une activité convulsive continue se poursuit au-delà de 30 minutes. Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique.

Il peut exister des crises d'épilepsie en dehors d'une épilepsie, dans deux situations :

- une crise isolée sans cause apparente ;
- des crises uniques provoquées par une agression cérébrale aiguë et directe ou par une situation à retentissement cérébral indirect. (cf étiologies).

## **I-2- Historique :** <sup>(41)</sup>

Le terme « épilepsie » est dérivé du verbe grec « epilambanein », signifiant saisir ou attaquer par surprise. Hippocrate écrit vers 400 avant J.-C. que le mal sacré, témoin du courroux des dieux, ne lui paraît avoir « rien de plus divin ni de plus sacré que les autres maladies, ni dans sa nature ni dans sa source ». A l'époque romaine, la survenue d'une crise épileptique chez un participant aux comices, assemblées de la magistrature, est un événement redoutable, remettant en cause les affaires de l'état. De nombreux siècles d'obscurantisme suivront, la maladie étant assimilée pendant le Moyen Age à une possession démoniaque.

Le Traité de l'épilepsie de Tissot (1770) constitue une des premières approches scientifiques de la maladie.

Pendant la première moitié du XIXe siècle, des progrès importants sont réalisés sur la terminologie et la neuropathologie des épilepsies :

- Esquirol (1815) distingue « les attaques sévères des attaques légères, c'est ce qu'on appelle le Grand et le Petit mal dans les hôpitaux ».

- Bouchet et Cazauvielh (1825) puis Sommer (1880) décrivent la sclérose temporale mésiale dans le secteur hippocampique H1.

- Parallèlement, des travaux d'observation clinique d'une grande qualité sont publiés par Calmeil (1824), qui étudie l'état de mal convulsif, Falret (1860) puis Sampt (1876) qui individualisent les crises épileptiques non convulsives se manifestant par une perturbation isolée des fonctions supérieures. Ces « équivalents psychiques » prendront le nom de « crises partielles complexes » dans la classification de 1970.

- A Genève, Herpin (1852,1867) individualise les signes cardinaux de l'épilepsie myoclonique juvénile.

- En Angleterre, ce mouvement d'analyse clinique minutieuse se poursuit avec Reynolds (1861), Gowers (1885), Turner (1907) et surtout Jackson.

L'œuvre de John Hughlings Jackson domine la littérature épileptologique pendant la deuxième moitié du XIXe siècle. On lui doit des progrès majeurs dans la connaissance de la maladie épileptique qui, après lui, passa définitivement du champ de la psychiatrie à celui de la neurologie :

- Description de la progression des crises convulsives de la région rolandique.

- Un demi-siècle avant l'essor de l'électroencéphalogramme (EEG), Jackson établit les mécanismes élémentaires de la décharge épileptique dont il souligne les caractéristiques dynamiques et fonctionnelles.

Au cours du XXe siècle, grâce à l'essor des technologies médicales, des avancées nouvelles dans la connaissance des épilepsies sont réalisées :

- Progrès thérapeutiques avec l'introduction en 1912 du phénobarbital par Hauptmann et de la phénytoïne en 1938 par Merritt et Putnam.

- Progrès diagnostiques avec l'introduction en 1929 par Hans Berger de l'EEG.

- Développement, à partir des années 50, de la chirurgie de l'épilepsie avec les travaux de Penfield et Jaspers à Montréal.

- Progrès dans la nosographie des crises, grâce à Henri Gastaut et à l'école de Marseille dont les travaux inspirèrent la première (1970) puis la seconde (1981) classification internationale des crises épileptiques. En 1989, fut adoptée une classification syndromique des épilepsies facilitant l'identification des différentes formes cliniques et permettant de déterminer un pronostic.

- Simplification de l'évaluation paraclinique et du bilan préchirurgical des épilepsies partielles grâce aux progrès de l'imagerie médicale morphologique (tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique) ou fonctionnelle (tomographie à émission de positons, tomographie à émission monophotonique).

- Essor actuel considérable des travaux de recherche

fondamentale concernant les mécanismes neurochimiques et la génétique moléculaire des épilepsies.

### ***I-3- Classification : (6,18,23,28,41)***

#### **I-3-1- Classification des crises :**

La classification internationale des crises épileptiques (1981) ( tableau 1 ) distingue, sur la concordance des critères cliniques et électroencéphalographiques, deux groupes principaux : les crises généralisées et les crises partielles.

A côté de ces deux principaux groupes, une troisième catégorie regroupe les crises impossibles à classer dans leurs groupes précédents.

##### I-3-1-1- Les crises généralisées :

Dans les crises généralisées, la décharge paroxystique intéresse la totalité du cortex cérébral.

Différentes formes de crises généralisées sont décrites :

➤ Les absences (« Petit mal »), caractérisées par une altération (atténuation ou suspension) brève de la conscience avec interruption de l'activité.

Deux types d'absences sont décrits :

▪ Les absences typiques, comportant un début et une fin brusques et s'accompagnant d'une décharge bilatérale, synchrones et symétriques de pointes-ondes à 3 Hz, régulières et de grande amplitude, survenant sur une activité fondamentale normale. Elles sont subdivisées en six variétés cliniques.

▪ Les absences atypiques s'accompagnent de décharges de pointes-ondes généralisées dont la fréquence est inférieure à 3 Hz avec une activité fondamentale anormale.

➤ Les crises myocloniques, deuxième forme de crises

généralisées, correspondant à des secousses musculaires, brèves, en éclair, bilatérales et symétriques, pouvant entraîner la chute. Ces crises surviennent en l'absence d'altération perceptible de la conscience.

➤ Ensuite, les crises cloniques, survenant surtout chez le jeune enfant et constituées par des secousses cloniques bilatérales, souvent asymétriques, progressivement ralenties, de durée variable.

➤ Puis, les crises toniques qui correspondent à des contractions musculaires soutenues, non vibratoires. Elles sont accompagnées d'une altération de la conscience et de troubles végétatifs. Selon la topographie, on distingue :

- les crises toniques axiales, intéressant les muscles du cou et de l'extrémité céphalique ;

- les crises toniques axorhizoméliques qui s'étendent aux ceintures ;

- les crises toniques globales qui intéressent en plus les membres.

➤ Les crises tonico-cloniques ( « crises Grand mal » ) débutent sans prodromes et se déroulent en trois phases :

- la phase tonique est marquée par une contraction intense et généralisée des muscles des membres, du rachis, du thorax, de la face, avec pour conséquence une apnée et une cyanose. De plus, la conscience est abolie d'emblée et des troubles végétatifs importants ( tachycardie, augmentation de la tension artérielle, mydriase, rougeur du visage, hypersécrétion bronchique...) surviennent. Une morsure de la langue est possible ;

- la phase clonique est caractérisée par des secousses musculaires brusques généralisées, synchrones, d'abord rapprochées puis espacées. La respiration est abolie dès le début de la crise. Une émission d'urine peut être observée ainsi qu'une mousse sanglante au bord des lèvres du fait de l'absence de

mouvement de déglutition et donc d'une accumulation de salive dans la bouche ;

- la phase résolutive correspond à un coma post-critique, marqué par une hypotonie généralisée et par la reprise de la respiration qui est stertoreuse (saccadée, inefficace et bruyante). Lors du retour de la conscience, le patient peut se plaindre de courbatures et de céphalées, parfois corrélées à une augmentation modérée des enzymes musculaires sériques, signe biologique indirect de la crise.

➤ Enfin, les crises atoniques qui sont caractérisées par une diminution ou une abolition du tonus postural. Elles entraînent lorsqu'elles sont de brève durée, un affaissement du corps, parfois limité à une simple chute de la tête en avant. Lorsqu'elles sont prolongées, le sujet demeure au sol en état de résolution musculaire complète.

### I-3-1-2- Les crises partielles (focales) :

Dans les crises partielles ou focales, la décharge paroxystique touche seulement un secteur limité des structures corticales : le foyer épileptique. Elles sont subdivisées en deux groupes selon le niveau de conscience :

◆ les crises partielles simples, où il n'existe aucune modification de la conscience. Les manifestations cliniques de ces crises dépendent du siège de la décharge. On distingue :

- les crises partielles simples avec signes moteurs ;  
- les crises partielles simples avec signes sensitifs ou sensoriels ;

- les crises partielles simples avec signes végétatifs ;  
- les crises partielles simples avec signes psychiques.

◆ les crises partielles complexes, où il existe au contraire une altération de la conscience. Elles sont caractérisées par une altération initiale ou secondaire de la conscience et par une amnésie post-critique plus ou moins prononcée. Ces crises peuvent

prendre des aspects très différents selon les manifestations qui accompagnent le trouble transitoire de la conscience :

- troubles mnésiques ;
- automatismes moteurs ( ex. : automatismes oro-alimentaires, mouvements de déglutition ) ;
- phénomènes hallucinatoires ( olfactifs, auditifs, visuels ) ;
- troubles végétatifs ( tachycardie ou bradycardie, frissons, hypersalivation, sensation de faim ou de soif ).

L'appréciation du niveau de conscience est donc le critère fondamental permettant de différencier les deux types de crises partielles. Dans cette perspective, la conscience peut être définie comme la « qualité de réponse aux stimuli de l'environnement » et comme la « possibilité de garder le souvenir des événements intérieurs et extérieurs pendant la crise ».

**Tableau 1 : Classification internationale des crises épileptiques** <sup>(41)</sup>

---

**1. Crises généralisées**

---

1.1 Absences

- a. Absences typiques
- 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 (focales)**

---

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, accompagné 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**

### I-3-2- Classification des épilepsies :

La première Classification internationale des épilepsies et des syndromes épileptiques (CIESE) (tableau 2) fut définitivement adoptée en octobre 1989, à New Delhi. Elle divise les épilepsies en catégories, et à l'intérieur des catégories en syndromes. Certains de ces syndromes sont de véritables maladies, c'est à dire qu'ils correspondent à une cause unique, identifiée ou non. D'autres traduisent une réaction cérébrale à une agression, dont les causes peuvent être multiples mais les conséquences semblables sur le plan épileptique, dépendant du siège de la lésion dans une épilepsie focale par exemple.

Cette classification repose sur deux axes, symptomatologique et étiopathogénique.

◆ *L'axe symptomatologique* différencie deux types d'épilepsies :

- les épilepsies généralisées lorsque la décharge neuronale intéresse l'ensemble des régions cérébrales dès le début de la crise ;

- les épilepsies partielles ou focales quand la décharge initiale n'occupe un secteur limité des structures corticales : le foyer épileptogène.

De plus, elles se différencient selon les manifestations électroencéphalographiques. Pour les épilepsies partielles, les manifestations EEG critiques sont unilatérales et focales, au moins en tout début de crise, tandis que celles des épilepsies généralisées sont caractérisées par des décharges de pointes, pointes-ondes, ou polypointes-ondes bilatérales, synchrones et symétriques.

◆ *L'axe étiopathogénique* distingue :

- les épilepsies idiopathiques, survenant indépendamment de

toute lésion cérébrale ; le facteur étiologique principale est représenté par une prédisposition héréditaire réelle ou présumée ; l'épilepsie idiopathique est synonyme d'essentielle, de fonctionnelle.

- les épilepsies symptomatiques, au contraire sont causées par une lésion cérébrale structurale diffuse ou locale, évolutive ou fixée ; cette lésion est diagnostiquée par les explorations neuroradiologiques ou dans le cas échéant par un déficit neurologique ou une anomalie biologique ;

- les épilepsies cryptogéniques sont présumées symptomatiques d'une cause cachée qui échappe aux moyens de diagnostic.

En réunissant ces deux axes, les épilepsies partielles sont subdivisées en idiopathiques, symptomatiques ou cryptogéniques et les épilepsies généralisées suivent la même subdivision.

Le classement d'un patient à l'intérieur d'un syndrome épileptique permet de sélectionner les examens complémentaires et le traitement les plus adaptés, et aide à établir un pronostic.

### I-3-2-1- Les épilepsies et syndromes épileptiques en relation avec une localisation (partiels, focaux) :

Les épilepsies dites partielles sont dues à une décharge électrique cantonnée au foyer initial. La symptomatologie reste inchangée durant toute la durée de la crise. Mais, la décharge électrique peut se propager et l'épilepsie se généralise secondairement.

Dans cette partie, les épilepsies sont classées en trois groupes :

- Les épilepsies partielles idiopathiques (EPI), probablement génétiquement déterminées.

Les EPI représentent un des groupes les plus importants des épilepsies infantiles. Leur expression est âge-dépendante pour les formes les plus fréquentes.

Dans ce groupe, trois formes cliniques sont reconnues :

- L'épilepsie bénigne de l'enfant avec pointes centro-temporales (épilepsie bénigne à paroxysmes rolandiques). Elle est la plus fréquente des épilepsies partielles bénignes de l'enfant.
- L'épilepsie de l'enfant à paroxysmes occipitaux, une forme rare avec un âge de début variable. Il y a une prédominance des filles et le pronostic est excellent (disparition avant la puberté).
- L'épilepsie primaire de lecture est une forme exceptionnelle débutant chez le grand adolescent, parfois héréditaire, d'évolution bénigne.

➤ Les épilepsies partielles symptomatiques (lésionnelles).

Elles regroupent trois catégories de syndromes :

- L'épilepsie partielle continue progressive (syndrome de Kojewnikow) ;
- Les syndromes caractérisés par des crises provoquées par des stimuli spécifiques (épilepsies réflexes) ; les stimuli peuvent être d'ordre auditifs, tactiles ou proprioceptifs.
- Les syndromes « topographiques » classés en fonction de l'origine anatomique des crises (temporale, frontale, occipitale et pariétale).
  - Épilepsies du lobe temporal : ce sont les plus fréquentes des épilepsies lobaires. Elles débutent dans l'enfance ou chez l'adulte jeune. On retrouve fréquemment des antécédents de crises fébriles ou des antécédents familiaux d'épilepsie.
  - Épilepsies frontales : elles sont également fréquentes.
  - Épilepsies occipitales.
  - Épilepsies pariétales, elles sont rares.

➤ Les épilepsies partielles cryptogéniques. La

différence avec les épilepsies partielles symptomatiques est l'absence d'étiologie.

### I-3-2-2- Les épilepsies généralisées :

➤ Les épilepsies généralisées idiopathiques (EGI). Leur expression clinique consiste en des crises généralisées d'emblée, avec à l'EEG des anomalies bilatérales. Elles sont dues à une prédisposition héréditaire, en l'absence d'une lésion cérébrale structurale. Les EGI sont fréquentes, en règle générale bénignes et débutent le plus souvent dans l'enfance ou l'adolescence.

Sept formes cliniques sont reconnues, classées en fonction de leur âge d'apparition :

- Convulsions néonatales familiales bénignes.

Elles se manifestent au deuxième ou troisième jour de vie par des crises cloniques, apnéiques ou tonico-cloniques. L'hérédité est dominante (anomalie génétique au niveau du chromosome 20).

- Convulsions néonatales bénignes.

Elles sont d'étiologie inconnue. Cliniquement, les mêmes types de crises sont observés, mais elles ne sont jamais toniques. Par contre, elles surviennent un peu plus tard dans la vie du nourrisson, vers le cinquième jour. L'évolution est favorable et le développement d'une épilepsie ultérieure est exceptionnel.

- Epilepsie myoclonique bénigne du nourrisson.

C'est un syndrome rare, caractérisé par de brèves bouffées de myoclonies généralisées, d'intensité variable survenant dans la première ou deuxième année de la vie chez des enfants normaux.

- Epilepsies-absences de l'enfant (EAE).

Cette forme d'épilepsie est aussi surnommée « pycnolepsie » (du grec pyknos : fréquent) pour désigner la forme pure d'EAE, soulignant ainsi la fréquence très élevée des absences. Leur évolution est variable.

- Epilepsies-absences de l'adolescent (EAA).

Par rapport aux précédentes, leur survenue est plus tardive (début à la puberté) et les absences sont beaucoup plus rares et surviennent préférentiellement de salves le matin au réveil.

- Epilepsie avec crises Grand mal du réveil.

Les crises surviennent d'une manière exclusive ou prédominante peu après le réveil du matin ou pendant la période de relaxation vespérale. Ce syndrome épileptique débute pendant l'adolescence, il est relativement plus fréquent chez les filles.

- Epilepsie myoclonique juvénile.

C'est un des syndromes les mieux définis. Elle apparaît aux environs de la puberté. Elle survient en pleine conscience peu près le réveil et est typiquement favorisée par le manque de sommeil.

- Autres formes cliniques d'épilepsies généralisées idiopathiques.

Cette catégorie regroupe certaines formes d'épilepsies présentant les mêmes caractéristiques électrocliniques que les précédentes, mais elles ne correspondent à aucun des syndromes décrits précédemment.

- Epilepsies photogéniques pures.

➤ Les épilepsies généralisées cryptogéniques et/ou symptomatiques. Cette catégorie regroupe quatre syndromes épileptiques les plus souvent graves :

- Le syndrome de West, caractérisé par une triade associant des spasmes, un retard mental sévère, et un tracé électro-encéphalographique évocateur (l'hypsarythmie). Les spasmes intéressent l'ensemble du corps ou sont limités à la nuque. Ce syndrome apparaît vers l'âge de un an. La thérapeutique est à base d'ACTH ou de corticoïdes, ayant une efficacité immédiate remarquable mais leurs effets à long terme, surtout en ce qui concerne la possibilité d'éviter une régression du développement intellectuel, restent discutés. Le pronostic est le plus souvent grave : retard mental sévère, épilepsie séquellaire.

- Le syndrome de Lennox-Gastaut, survenant plus tardivement (entre 2 et 6 ans) et souvent secondaire à un syndrome de West. Les altérations du développement psychique sont quasi constantes

et sévères, liées en partie aux lésions cérébrales sous-jacentes et en partie à l'épilepsie elle-même. Ce syndrome évolue souvent vers une épilepsie partielle. Le traitement est difficile, une polythérapie est souvent nécessaire.

- Épilepsie avec crises myoclonico-astatiques (syndrome de Doose), débutant entre 6 mois et 6 ans après un développement en général normal. Elle touche surtout les garçons. Une prédisposition génétique est fréquemment retrouvée.
- Épilepsie avec absences myocloniques, débutant autour de 7 ans.

➤ Les épilepsies généralisées symptomatiques. Elles surviennent le plus souvent dans l'enfance et sont caractérisées par des crises généralisées dont les caractéristiques électrocliniques diffèrent de celles rencontrées dans les épilepsies généralisées idiopathiques :

- les crises myocloniques, toniques, atoniques, absences atypiques s'associent souvent chez un même patient ;
- les données des examens neurologiques, neuropsychologiques et neuroradiologiques témoignent d'une encéphalopathie diffuse, spécifique ou non ;
- l'EEG critique montre des anomalies bilatérales.

Les épilepsies généralisées symptomatiques sont divisées en deux catégories :

- les épilepsies généralisées symptomatiques d'étiologie non spécifique. Dans cette catégorie, on distingue :
  - l'encéphalopathie myoclonique précoce (ou néonatale), débutant avant l'âge de 3 mois. L'évolution est constamment défavorable, la moitié des enfants décédant avant l'âge de 1 an. Plusieurs causes peuvent être à l'origine du syndrome, l'une des plus importantes étant l'hyperglycémie sans cétose.
  - l'encéphalopathie épileptique infantile précoce avec suppression-bursts (syndrome d'Ohtahara), débutant dans les premiers mois de la vie. L'évolution se fait souvent vers un syndrome de West et/ou vers un syndrome de Lennox-Gastaut. Les

causes principales seraient des lésions cérébrales malformatives ou lésionnelles.

D'autres types d'épilepsies généralisées symptomatiques sans étiologie spécifique peuvent se rencontrer.

- Les épilepsies généralisées symptomatiques spécifiques.

On inclut dans ce cadre des affections définies dans lesquelles le symptôme initial ou dominant est représenté par des crises épileptiques. Il peut s'agir de syndromes malformatifs (syndrome d'Aicardi, lissencéphaliepachyrie, phacomatoses...) ou d'erreurs innés du métabolisme.

### I-3-2-3- Les épilepsies dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé :

On regroupe dans cette catégorie les syndromes et les épilepsies dont la nature généralisée ou focale est incertaine. Il s'agit des patients présentant à la fois des crises focales et des crises généralisées, soit successivement, soit simultanément. L'EEG peut simultanément montrer des anomalies à la fois focales (foyer de pointes temporales) et généralisées (décharges de pointes-ondes bilatérales).

➤ Épilepsies comportant à la fois des crises généralisées et des crises partielles. Cette catégorie regroupe quatre formes d'épilepsies ou quatre syndromes :

- Les crises néonatales ;
- L'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson ;
- L'épilepsie avec pointes-ondes continues pendant le sommeil lent ;
- Le syndrome de Landau-Kleffner, dominé par une aphasie acquise, parfois associée à une véritable agnosie auditive. Il n'y a pas de détérioration intellectuelle. L'erreur diagnostique la plus fréquente est alors la suspicion d'une hypoacousie ou d'un

comportement autistique. Des troubles de la personnalité et une hyperkinésie sont fréquents.

➤ Epilepsies dont le caractère focal ou généralisé n'est pas défini.

Tous les patients chez lesquels les arguments cliniques et EEG sont insuffisants pour classer comme focale ou généralisée une épilepsie comportant des crises généralisées tonicocliniques, sont inclus dans cette rubrique (crises tonicocloniques survenant pendant le sommeil par exemple).

#### I-3-1-4- Les syndromes spéciaux :

Ces syndromes sont liés à une situation épileptogène transitoire et réversible.

On distingue :

➤ les crises en relation avec une situation particulière regroupant les convulsions fébriles, les crises isolées et les états de mal isolés.

Le terme convulsion fébrile (CF) désigne, par définition, toutes les crises épileptiques motrices qui surviennent en association avec une fièvre en dehors d'une affection cérébro-méningée aiguë. La plupart des CF sont brèves, bilatérales, tonicocloniques, apparaissant entre l'âge de 6 mois et 4 ans.

➤ les crises uniquement provoquées par un événement métabolique ou toxique, extrêmement fréquentes. Les facteurs déclenchants sont nombreux : hypoglycémie, hypocalcémie, hypercalcémie, déshydratation, insuffisance rénale, alcool, psychotropes, théophylline...

**Tableau 2 : Classification internationale des épilepsies et syndromes épileptiques (1989) <sup>(41)</sup>**

---

	<b>1- Epilepsies et syndromes épileptiques focaux</b>
1.1-	<u>Idiopathiques, liés à l'âge :</u> Epilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes rolandiques Epilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes occipitaux Epilepsie primaire de lecture
1.2-	<u>Symptomatiques :</u> Cette catégorie inclut des syndromes très variés en fonction de la localisation et de l'étiologie.
1.3-	<u>Cryptogéniques :</u> Lorsque l'étiologie reste inconnue, il est préférable de parler d'épilepsie partielle cryptogénique.

---

	<b>2- Epilepsies et syndromes épileptiques généralisées</b>
2.1-	<u>Idiopathiques, liés à l'âge, avec par ordre chronologique :</u> Convulsions néonatales familiales bénignes Convulsions néonatales bénignes Epilepsie myoclonique bénigne de l'enfance Epilepsie-absences de l'adolescence Epilepsie myoclonique juvénile Epilepsie à crises Grand Mal du réveil
2.2-	<u>Cryptogéniques et/ou symptomatiques, avec en particulier :</u> Spasmes infantiles (syndrome de West) Syndrome de Lennox-Gastaut Epilepsie avec crises myoclonico-astatiques Epilepsie avec absences myocloniques
2.3-	<u>Symptomatiques :</u> <u>2.3.1 Sans étiologie spécifique :</u> Encéphalopathie myoclonique précoce Encéphalopathie infantile précoce avec suppression-bursts Autres <u>2.3.2 Syndromes spécifiques :</u> De nombreuses étiologies métaboliques ou dégénératives peuvent entrer dans ce cadre.

---

	<b>3- Epilepsies dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé</b>
3.1-	<u>Avec association de crises généralisées et partielles, avec en particulier :</u> Epilepsie myoclonique sévère Epilepsie avec pointes-ondes continues pendant le sommeil lent Epilepsie avec aphasia acquise (syndrome de Landau-Kleffner)
3.2-	<u>Sans caractères généralisés ou focaux certains</u>

---

	<b>4- Syndromes spéciaux</b>
4.1-	<u>Crises occasionnelles, liées à une situation épileptogène transitoire :</u> Convulsions fébriles Crises uniquement précipitées par un facteur toxique ou métabolique
4.2-	<u>Crise isolée, état de mal isolé.</u>

## ***I-4- Physiopathologie des épilepsies : (10,23,41,53)***

### **I-4-1- Bases neurophysiologiques :**

L'activité neuronale est le fruit d'un équilibre entre les neurotransmetteurs inhibiteurs ( GABA ou l'acide gamma-aminobutyrique ) et les neurotransmetteurs excitateurs, principalement le glutamate mais aussi l'aspartate.

L'effet inhibiteur du GABA est du à une augmentation de la perméabilité aux ions chlorure ; ce qui provoque une hyperpolarisation. Par contre, l'effet excitateur est du à une libération synaptique de glutamate par l'ouverture des canaux sodiques voltage-dépendants. Le glutamate agit par l'intermédiaire de récepteurs dont deux sont bien individualisés :

- les récepteurs NMDA ( N-méthyl-D-aspartate )
- les récepteurs AMPA

et les récepteurs kainiques.

Lors d'un stimulus physiologique, il se produit une ouverture des canaux sodiques voltage-dépendants suivie d'une dépolarisation rapide. Cette dépolarisation rapide des canaux sodiques est caractéristique de l'activité neuronale normale.

### **I-4-2- Mécanismes électrophysiologiques et biochimiques des épilepsies :**

Précédemment, nous avons vu que, dans les crises partielles, la décharge paroxystique était limitée à une zone bien définie, appelée « le foyer épileptique ou épileptogène ». Ce foyer est une région du cortex cérébral dont les neurones sont le siège d'une activité électrique anormale permanente. Dans cette zone, le tissu nerveux est altéré mais non détruit.

Les caractéristiques électrophysiologiques communes des neurones épileptiques sont :

- ◆ La capacité de générer des décharges paroxystiques autonomes et prolongées, se traduisant sur l'EEG par des pointes. Ces décharges peuvent être modulées par les afférences synaptiques.

- ◆ L'excitabilité anormale des neurones épileptiques est sous la dépendance d'une dépolarisation partielle permanente de leur membrane cellulaire. Cette dépolarisation se manifeste sous forme de décharges de très haute fréquence et peut relever de divers mécanismes : désafférention partielle des neurones, suppression de certaines activités inhibitrices (neurones de Renshaw), troubles du métabolisme cellulaire.

- ◆ L'excitabilité des neurones épileptiques explique leur sensibilité accrue à des perturbations générales telles que l'hyperthermie, l'hyperhydratation, l'hyponatrémie, l'hypoxie, l'hypoglycémie... facteurs dont on connaît l'influence sur le déclenchement des crises en pathologie humaine.

- ◆ Au sein du foyer épileptogène, les neurones épileptiques se caractérisent non seulement par leur hyperexcitabilité mais aussi par une tendance marquée à synchroniser leur décharges. C'est cette synchronisation qui aboutit à la formation des pointes sur le tracé.

- ◆ Le tracé EEG du foyer épileptogène met en évidence des pointes et des ondes lentes. Si les pointes représentent la dépolarisation synchrone des neurones hyperexcitables, les ondes lentes correspondent à des potentiels inhibiteurs hyperpolarisants. Il y a donc au sein de ce foyer une alternance d'effets excitateurs et inhibiteurs.

- ◆ La dernière propriété correspond à la capacité des neurones épileptiques de générer, par voie transynaptique, des foyers épileptiques à distance.

Ces caractéristiques sont associées à des anomalies biochimiques diverses :

- ◆ des anomalies des propriétés intrinsèques des

membranes neuronales, essentiellement les canaux ioniques voltage-dépendants, canaux sodium, canaux calcium, canaux potassium, dont la distribution et la constitution peuvent être soumises à des variations physiologiques ou pathologiques ;

- ◆ un déficit de la neurotransmission inhibitrice médiée par l'acide gamma-aminobutyrique, liée à une diminution quantitative ou qualitative des récepteurs GABA A (canal chlore) ou GABA B ;

- ◆ une augmentation relative ou absolue de la neurotransmission excitatrice, liée surtout aux acides aminés excitateurs comme le glutamate.

Certaines de ces anomalies biochimiques ne sont qu'une conséquence de l'activité métabolique accrue du tissu nerveux et sont dépourvues de signification étiologique.

Donc le processus épileptique, qui n'est que l'exagération d'une activité physiologique, résulte d'un déséquilibre entre les systèmes inhibiteurs et les systèmes excitateurs, avec, selon les cas :

- une diminution de l'inhibition GABAergique, soit par altération des différents composants du système GABA, soit par absence d'activation des interneurons GABAergiques ;

- une augmentation de l'inhibition GABAergique, facteur d'hypersynchronie ;

- un renforcement de la transmission excitatrice et du développement de circuits récurrents excitateurs.

### **I-4-3- Déroulement de la crise focale :**

Le début de la crise se marque au niveau du foyer par la substitution aux décharges de pointes sporadiques d'une décharge hypersynchrone très rapide et soutenue.

Au moment de la crise, la décharge hypersynchrone cesse d'être limitée à un petit nombre de neurones épileptiques chroniquement

hyperexcitables pour intéresser un nombre croissant de neurones normaux.

Cette période est marquée cliniquement par une contraction tonique des muscles.

A la phase suivante, les décharges de pointes sont séparées par des ondes qui indiquent la mise en jeu de phénomènes inhibiteurs. Le balancement des deux dispositifs excitateur et inhibiteur détermine la phase clonique.

### **I-4-3- Conséquences cérébrales des crises épileptiques :**

Les crises épileptiques de longue durée peuvent entraîner des lésions cellulaires (perte neuronale, réaction gliale) susceptibles de provoquer des déficits immédiats plus ou moins réversibles et d'aggraver l'épilepsie par développement d'une épileptogenèse secondaire.

Les lésions neuronales sont liées à un phénomène d'excitotoxicité, déclenché par l'activation excessive des récepteurs glutamatergiques et à des réactions neurobiologiques en cascade secondaires à l'accumulation intracellulaire d'ions calcium. L'accumulation d'ions calcium dans les neurones provoque une activation de protéases qui lysent le cytosquelette, de lipases qui libèrent des radicaux libres et déclenchent par action sur le génome un processus d'apoptose.

A la perte neuronale responsable d'atrophie, est associée la sclérose hippocampique.

### **I-5- Etiologies des épilepsies : (10,23,53)**

Les étiologies des épilepsies sont nombreuses et associent des facteurs génétiques et des facteurs acquis. Mais certaines lésions épileptogènes relèvent d'une maladie génétique (sclérose tubéreuse de Bourneville, maladie de Lafora...).

L'hérédité de l'épilepsie est multifactorielle. Dans certains cas où l'hérédité est monogénique, le gène en cause a été identifié : sur le chromosome 20 pour les convulsions néonatales familiales bénignes ; sur le bras court de chromosome 6 pour l'épilepsie myoclonique juvénile. Certaines épilepsies partielles ont un caractère familial, dans le cas de l'épilepsie frontale nocturne autosomale dominante.

A côté, les facteurs acquis sont très nombreux. Ils sont différenciés selon la période de la vie :

- Dans la petite enfance, les étiologies sont représentées par des facteurs périnataux et des anomalies du développement cortical.

Parmi les causes prénatales, citons :

- les malformations ;
- les accidents vasculaires cérébraux survenant pendant la vie intra-utérine ;
- les infections du système nerveux central (toxoplasmose, cytomégalovirose) ;
- les intoxications médicamenteuses materno-fœtales.

Les causes, pendant la période néonatale, sont nombreuses :

- les encéphalopathies ;
- les hémorragies intracrâniennes spontanées et provoquées par un traumatisme ;
- les troubles métaboliques...

- Dans l'enfance et l'adolescence, des encéphalopathies épileptogènes graves (syndrome de West, syndrome de Lennox-Gaxtaut) sont principalement exprimées.

Des convulsions fébriles chez le nourrisson peuvent provoquer des lésions anatomiques caractéristiques (sclérose hippocampique). Ces lésions s'exprimeront plus tard, sous la forme d'une épilepsie partielle pharmacorésistante.

- Chez l'adulte, des épilepsies symptomatiques sont souvent

observées.

Les différentes causes sont :

- traumatisme crânien
- accident cérébro-vasculaire
- infection du système nerveux central
- tumeurs cérébrales
- crise post-neurochirurgicale
- toxique (drogues ; médicaments : aminophylline, imipramine ;  
accident d'overdose ; intoxication alcoolique aiguë ; intoxication par  
l'oxyde de carbone ; le plomb ; le camphre ; les organo-phosphorés)
- accident de sevrage ( sevrage de l'alcool et de drogues )
- troubles métaboliques : déséquilibre électrolytique,  
hypoglycémie, hyperazotémie, anoxie, éclampsie
- fièvre
- causes multiples
- cause indéfinie : situation aiguë présumée.

### ***I-6- Epidémiologie : (2,18)***

Le taux moyen de prévalence de l'épilepsie dans les pays industrialisés se situerait à environ 7 pour 1000, soit environ 400 000 personnes en France.

Le taux moyen d'incidence annuelle de l'épilepsie dans ces mêmes pays a été évalué à environ 50 pour 100 000 habitants. Ce taux est différent selon l'âge : il est plus élevé dans la première année de la vie ; puis ensuite, il diminue au cours de l'enfance et de l'adolescence et se stabilise jusqu'à l'âge de 55 ans. A partir de cet âge, le taux remonte rapidement pour atteindre un taux d'incidence supérieur à celui de l'enfance.

L'épilepsie est associée à un risque accru de mortalité.

Environ 60% des épilepsies sont des épilepsies partielles. Chez les enfants, les épilepsies généralisées sont les plus fréquentes et les épilepsies partielles prédominent chez les personnes âgées.

### ***I-7- Diagnostic :*** (10,53)

Le diagnostic est avant tout clinique : il repose sur l'interrogatoire du patient lui-même ( si absence d'altération de la conscience ) ou des témoins de la crise ( si altération de la conscience). Cet interrogatoire permet de reconnaître le type de crise et de rapporter la crise à une forme d'épilepsie.

La pratique d'un EEG standard de veille permet dans certains cas de confirmer le diagnostic.

D'autres examens peuvent être réalisées pour confirmer le diagnostic, comme un bilan biologique sanguin et une IRM encéphalique ou un scanner cérébral.

Un diagnostic différentiel doit être réalisé afin d'éliminer les autres causes de perturbations paroxystiques de la conscience :

- les absences doivent être différenciées de l'inattention de l'enfant ;
- les myoclonies doivent être distinguées des tics et des secousses musculaires d'endormissement ;
- les crises généralisées tonico-cloniques doivent être distinguées des syncopes convulsivantes et des problèmes comportementaux ;
- les crises partielles complexes temporales ne doivent pas être confondues avec un accident ischémique transitoire.

## **II- Les traitements :**

### ***II-1- Généralités :***

Les médicaments antiépileptiques ou « anticonvulsivants » sont des médicaments capables de supprimer ou de diminuer la fréquence ou la sévérité des crises d'épilepsie chez l'homme, ou seulement capables de modifier l'allure de la crise ou les

composants psychiques qui peuvent accompagner la maladie épileptique.

Quatre molécules sont considérées comme des antiépileptiques majeurs, du fait de leur spectre d'activité et de leur large diffusion. Il s'agit du phénobarbital, de la phénytoïne, de la carbamazépine et du valproate de sodium..

A côté de ces antiépileptiques majeurs, sept nouveaux médicaments ont été commercialisés entre 1990-2000 : le vigabatrin, le gabapentin, la lamotrigine, la tiagabine, le topiramate, l'oxcarbamazépine et le lévétiracetam ainsi que, le felbamate.

( tableau 4 )

D'autres produits sont en cours de développement : la rétigabine et le stiripentol. La rétigabine, dont le mode d'action est de promouvoir l'ouverture des canaux potassium est une molécule au potentiel intéressant. Le stiripentol, commercialisé sous le nom de DIACOMIT, est réservé à l'usage hospitalier et dispose d'une autorisation temporaire d'utilisation depuis le 10 avril 2002.

Les mécanismes d'action des antiépileptiques peuvent être séparés en trois catégories :

- potentialisation des phénomènes inhibiteurs, le plus souvent gabaergiques ;
- diminution de la transmission excitatrice, surtout celle dépendant du glutamate ;
- modulation des conductances ioniques membranaires, sodique, calcique ou potassique.

## ***II-2- Les médicaments antiépileptiques :***

(2,13,18,23,41,53,65,76,77)

### **II-2-1- Les antiépileptiques potentialisant l'inhibition physiologique du GABA :**

## A- Phénobarbital :

C'est le seul barbiturique utilisé dans le traitement de l'épilepsie.

Il est commercialisé sous différentes nominations : GARDENAL®, ALEPSAL® ou il est associé à la caféine et à la belladone, et APAROXAL®.

◆ *Voies d'administration* : orale et injectable

◆ *Indications* :

Il est actif sur toutes les formes d'épilepsie à l'exception des absences typiques.

◆ *Posologie* :

Il est utilisé à la dose de 2 à 3 mg/kg/jour chez l'adulte et de 3 à 4 mg/kg/jour chez l'enfant, en une seule prise le soir au coucher vu sa longue demi-vie.

◆ *Mode d'action* :

Le phénobarbital est un agoniste des récepteurs allostériques du complexe GABAergique et favorisent l'ouverture du canal chlore en sensibilisant le récepteur au GABA. Donc il augmente la durée d'ouverture du canal chlore. <sup>(72)</sup>

Aussi, il exerce un effet présynaptique sur l'inhibition GABA-ergique. <sup>(72)</sup>

◆ *Pharmacocinétique* : voir tableau n°3

◆ *Effets secondaires* :

- troubles cognitifs (sédation voire la confusion chez le sujet âgé, excitation chez l'enfant)

- manifestations ostéoarticulaires ( rachitisme, ostéomalacie du fait d'une réduction de l'absorption intestinale du calcium, algodystrophie, maladie de Dupuytren).

◆ *Précautions d'emploi, interactions* :

Le phénobarbital entraîne un risque de sevrage, avec recrudescence des crises en cas d'arrêt brusque.

C'est un puissant inducteur enzymatique capable d'accélérer la métabolisme de nombreux autres médicaments, en particulier les estroprogestatifs, les anticoagulants et les autres antiépileptiques.

### B- Mysoline PRIMIDONE® :

Il est métabolisé dans l'organisme en phénobarbital, la primidone est donc une prodrogue.

◆ *Voies d'administration* : orale

◆ *Indications* :

Elle est indiquée même chez le nourrisson, dans toutes les formes d'épilepsie, aussi bien en monothérapie qu'en association. Elle n'est pas efficace dans les absences et les crises myocloniques qui peuvent être aggravées par son administration.

◆ *Posologie* :

Il est utilisé à la dose de 10 à 20 mg/kg/jour chez l'adulte et de 20 à 40 mg/kg/jour chez l'enfant.

◆ *Mode d'action* :

Il a le même mécanisme d'action que le phénobarbital.

◆ *Pharmacocinétique* : voir tableau n°3

◆ *Effets secondaires* :

Identiques à ceux du phénobarbital.

### C- Valproate de sodium DEPAKINE® :

◆ *Voies d'administration* : il est commercialisé sous forme orale mais aussi sous forme injectable réservé à l'usage hospitalier.

◆ *Indications* :

C'est le médicament de première intention essentiel dans les épilepsies généralisées convulsives idiopathiques. Il est aussi indiqué dans les épilepsies généralisées symptomatiques.

Il est le traitement de référence en première intention de l'épilepsie-absence.

◆ *Posologie* :

Il est utilisé à la dose de 15 à 20 mg/kg/jour chez l'adulte et de 20 à 30 mg/kg/jour chez l'enfant. Ce médicament doit être pris de préférence au cours des repas.

◆ *Mode d'action* :

Il a un mécanisme d'action mixte : inhibition des canaux sodiques voltage-dépendant et effet gabamimétique.

L'effet gabamimétique résulte d'une élévation de la concentration de GABA cérébral consécutive à l'augmentation de sa synthèse par activation de la GABA décarboxylase et diminution de son catabolisme par inhibition de la GABA transaminase. <sup>(72)</sup>

◆ *Pharmacocinétique* : voir tableau n°3

◆ *Effets secondaires* :

- troubles digestifs
- prise de poids liée à un effet orexigène
- tremblement d'attitude dose-dépendant
- alopecie inconstante et réversible
- hépatopathie grave, exceptionnelle survenant dans les

premiers mois après l'institution du traitement.

◆ *Précautions d'emploi, interactions* :

C'est un inhibiteur enzymatique. Il tend à augmenter les taux de médicaments associés et notamment d'autres anticonvulsivants. Mais il a l'avantage de ne présenter aucune interaction avec les estroprogestatifs.

#### D- Gabapentine NEURONTIN® :

◆ *Voies d'administration* : orale

◆ *Indications* :

Il est indiqué dans le traitement des épilepsies partielles pharmacorésistantes de l'adulte, en complément du traitement habituel quand celui-ci s'avère insuffisant.

Il n'est pas efficace sur les absences, qu'elle peut même aggraver.

◆ *Posologie* :

Chez l'adulte, la dose est de 900 à 2400 mg/jour répartie en 3 prises.

◆ *Mode d'action* :

Bien que structurellement apparenté au GABA, la gabapentine agirait sur un nouveau site de liaison au niveau du cortex et de l'hippocampe.

Elle augmente la synthèse de GABA en stimulant l'activité de la glutamate décarboxylase et augmente sa libération au niveau synaptique.

◆ *Pharmacocinétique* : voir tableau n°3

◆ *Effets secondaires* :

- fatigue
- somnolence
- trouble de la concentration
- prise de poids
- troubles digestifs et hépatiques

◆ *Précautions d'emploi, interactions* :

Par rapport aux antiépileptiques majeurs, la gabapentine présente l'avantage de ne pas être inducteur enzymatique.

#### E- Vigabatrine SABRIL® :

La prescription initiale de ce médicament est réservée aux neurologues, pédiatres et neuro-psychiatres (hospitaliers ou de ville), le renouvellement pouvant être effectué par tout médecin.

◆ *Voies d'administration* : orale

◆ *Indications* :

Elles sont limitées aux épilepsies pharmacorésistantes et particulièrement aux épilepsies partielles de l'adulte et de l'enfant. Il peut aggraver certains types de crises, absences, myoclonies des épilepsies généralisées.

Le vigabatrin est aussi utilisé dans le traitement en monothérapie des spasmes infantiles (syndrome de West).

◆ *Posologie* :

Elle est de 2000 à 4000 mg/jour chez l'adulte et de 40 à 80 mg/kg chez l'enfant, en 2 prises par jour.

◆ *Mode d'action* :

C'est un inhibiteur irréversible de la GABA-transaminase, enzyme responsable de la voie majeure de dégradation du GABA cérébral, et son administration augmente donc la concentration de GABA

cérébral au niveau synaptique. Il franchit partiellement la barrière hémato-encéphalique.

◆ *Pharmacocinétique* : voir tableau n°3

◆ *Effets secondaires* :

- somnolence
- asthénie
- céphalée
- troubles de l'équilibre
- réactions psychotropes
- prise de poids
- hyperkinésie chez l'enfant

◆ *Précautions d'emploi, interactions* :

Sa prescription fait l'objet d'une surveillance ophtalmologique particulière (risque de rétrécissement concentrique bilatéral du champ visuel).

Il entraîne une accoutumance, avec récurrence des crises épileptiques à l'arrêt brusque du traitement (syndrome de sevrage) imposant une diminution progressive des doses.

#### F- Tiagabine GABITRIL® :

◆ *Voies d'administration* : orale

◆ *Indications* :

C'est un médicament de deuxième intention des épilepsies partielles, avec ou sans crises secondairement généralisées. Il est efficace sur les crises à type d'absence.

◆ *Posologie* :

Chez l'adulte, la doses est de 30 à 60 mg par jour, répartie en 3 prises.

◆ *Mode d'action* :

C'est un inhibiteur puissant et spécifique de la recapture du GABA par les terminaisons neuronales.

◆ *Pharmacocinétique* : voir tableau n°3

◆ *Effets secondaires* :

- fatigue

- somnolence
- troubles de la concentration
- céphalées

◆ *Précautions d'emploi, interactions :*

La posologie doit être augmentée si ce médicament est associé à un des inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone).

G- Topiramate EPITOMAX® :

◆ *Voies d'administration :* orale

◆ *Indications :*

Il est utilisé en seconde intention dans le traitement des épilepsies partielles, chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans.

◆ *Posologie :*

Les doses doivent être augmentées progressivement : 50 mg/jour le soir en une prise pendant une semaine, puis par paliers de 50 à 100 mg par semaine, jusqu'à 200 à 600 mg/jour en 2 prises.

◆ *Mode d'action :*

Plusieurs mécanismes d'action sont connus :

- un blocage des canaux sodiques voltage-dépendants
- une potentialisation du flux de chlore induits par le GABA à travers la membrane neuronale
- un antagonisme du glutamate au niveau des récepteurs AMPA et kainate.

Donc ce médicament appartient aux trois catégories d'antiépileptiques.

◆ *Pharmacocinétique :* voir tableau n°3

◆ *Effets secondaires :*

- fatigue
- somnolence
- troubles de la concentration
- céphalées
- lithiases rénales chez les patients à risque

◆ *Précautions d'emploi, interactions :*

La contraception orale associée à ce médicament, doit être macrodosée.

## **II-1-2- Les antiépileptiques diminuant la transmission excitatrice :**

### A- Lamotrigine LAMICTAL® :

◆ *Voies d'administration* : orale

◆ *Indications* :

Elle est indiquée chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans en seconde intention dans le traitement des épilepsies généralisées convulsives, idiopathiques et symptomatiques, et dans les épilepsies partielles, simples et complexes.

Chez l'enfant de 2 à 12 ans, elle est indiquée en seconde intention dans les formes sévères des épilepsies généralisées.

◆ *Posologie* :

La posologie doit être augmentée progressivement, en raison du risque d'éruptions cutanées éventuellement fatales survenant dans les deux premiers mois de traitements. Et de plus, la dose à administrer est différente selon que la lamotrigine est associée ou non au valproate.

Le schéma posologique et le mode d'administration sont résumés dans le tableau ci-dessous :

LAMOTRIGINE	Semaines 1 et 2	semaines 3 et 4	entretien
Non associée au Valproate	50 mg/jour en 1 prise	100 mg/jour en 2 prises	200 à 500 mg/jour en 2 prises
Associée au valproate	25 mg/jour 1 jour sur 2	25 mg/jour en 1 prise	100 à 200 mg/jour en 1 ou 2 prises

◆ *Mode d'action :*

Elle agit en stabilisant les membranes présynaptiques via un blocage des canaux sodium voltage-dépendants avec pour conséquence une baisse de la libération du glutamate. Elle inhibe aussi la libération d'acides aminés excitateurs, glutamate et aspartate.

◆ *Pharmacocinétique :* voir tableau n°3

◆ *Effets secondaires :*

- cutanés
- troubles digestifs
- diplopie
- vertiges
- irritabilité

◆ *Précautions d'emploi, interactions :*

La demi-vie est réduite par les antiépileptiques inducteurs enzymatiques ; elle est doublée par l'association au valproate.

B- Felbamate TALOXIA® :

Il est réservé à l'usage hospitalier.

◆ *Voies d'administration :* orale

◆ *Indications :*

Ses indications se limitent au traitement du syndrome de Lennox-Gastaut, en raison du risque d'effets indésirables graves.

◆ *Posologie :*

Chez un patient de plus de 14 ans, la dose initiale recommandée est de 600 à 1200 mg/jour en 2 ou 3 prises. Ensuite, la dose

journalière peut alors être augmentée par paliers de 600 à 1200 mg à intervalles d'environ une semaine, jusqu'à un maximum de 3600 mg/jour administrée en 3 ou 4 prises.

Chez une enfant de moins de 14 ans, la dose initiale recommandée est de 7,5 mg/kg/jour à 15 mg/kg/jour administrée en 2 ou 3 prises. Puis, la dose journalière peut être augmentée par paliers de 7,5 mg/kg/jour à 15 mg/kg/jour à intervalles d'une semaine au moins, jusqu'à un maximum de 45 mg/kg/jour administré en 3 ou 4 prises.

◆ *Mode d'action :*

Il semble se comporter comme un bloqueur des canaux sodiques voltage-dépendants, tout en modulant également la transmission par acides aminés excitateurs au niveau des récepteurs NMDA en interagissant au niveau des sites à la glycine.

Il pourrait de plus augmenter dans certaines circonstances la transmission gabaergique, peut-être au niveau des récepteurs de type A.

◆ *Pharmacocinétique :* voir tableau n°3

◆ *Effets secondaires :*

- effets hématologiques (aplasie médullaire) ou hépatiques, justifiant une surveillance clinique et biologique rapprochée
- réactions d'hypersensibilité
- troubles digestifs
- insomnie ou somnolence

◆ *Précautions d'emploi, interactions :*

Le felbamate modifie les taux plasmatiques de la carbamazépine, de la phénytoïne, du phénobarbital, de l'acide valproïque et/ou de leurs métabolites. Donc, en cas d'association de ces antiépileptiques avec le felbamate, leur posologie sera diminuée.

## **II-1-3- Les antiépileptiques ayant une activité spécifique sur certains canaux membranaires :**

## A- Phénytoïne DI-HYDAN® :

◆ *Voies d'administration* : orale

◆ *Indications* :

Il présente les mêmes indications que le phénobarbital mais il est moins sédatif.

◆ *Posologie* :

Elle est de 3 à 5 mg/kg/jour chez l'adulte et de 5 à 8 mg/kg/jour chez l'enfant en deux, voire trois prises quotidiennes.

◆ *Mode d'action* :

La phénytoïne bloque les canaux sodiques voltage-dépendants ce qui induit une stabilisation des membranes neuronales hyperexcitées, une inhibition des décharges neuronales répétitives et une diminution de la propagation des influx synaptiques.

◆ *Pharmacocinétique* : voir tableau n°3

◆ *Effets secondaires* :

- effets cutanéomuqueux marqués : hyperplasie gingivale, hirsutisme, épaissement des traits du visage, acné...
- troubles digestifs
- manifestations neurologiques (vertiges, ataxie...)
- effets endocriniens : effet diurétique possible par diminution de la sécrétion de l'hormone antidiurétique, hyperglycémie, hypocalcémie...

◆ *Précautions d'emploi, interactions* :

Il exerce un puissant effet inducteur enzymatique. Il accélère sa propre dégradation et celles de nombreuses autres substances.

Il existe une prodrogue injectable (IV ou IM) de la phénytoïne, la fosphénytoïne PRODILANTIN®. Elle est réservée à l'usage hospitalier et est utilisée dans le traitement du mal épileptique tonico-clonique.

## B- Carbamazépine TEGRETOL® :

Ce médicament n'est pas qu'un antiépileptique ; il est utilisé dans le traitement de la névralgie du trijumeau. Et il est aussi un « normothymique », prévenant les rechutes de dépression psychique au cours de la psychose maniaco-dépressive.

◆ *Voies d'administration* : orale

◆ *Indications* :

Il est le médicament de première intention des épilepsies partielles, cryptogéniques et symptomatiques.

Elle est indiquée en seconde intention dans les épilepsies généralisées convulsives.

Elle n'a aucune efficacité sur les absences typiques, elle peut même les aggraver.

◆ *Posologie* :

Elle est de 10 à 12 mg/kg/jour chez l'adulte et de 20 à 25 mg/kg/jour chez l'enfant.

◆ *Mode d'action* :

Il produit « une inhibition différentielle des décharges de fréquence élevée provenant d'un foyer épileptogène, sans modifier l'activité normale des neurones environnants. »

Ses effets pharmacologiques ressemblent beaucoup à ceux de la phénytoïne, sans toutefois les recouvrir. Donc elle bloque aussi les canaux sodiques voltage-dépendants.

Elle a aussi une action normothymique.

◆ *Pharmacocinétique* : voir tableau n°3

◆ *Effets secondaires* :

- neurosensoriels : diplopie, vue brouillée, somnolence, ataxie, vertiges

- sanguins : leucopénie, thrombopénie, hyponatrémie

- cutanés : pigmentation, rash et épidermolyse bulleuse toxique

- bouche sèche, nausées, vomissements, diarrhée ou constipation, prise de poids

- réactions d'hypersensibilité avec divers troubles :

éosinophilie, arthralgie, hépatite

- cardiaques : troubles de la conduction qui apparaissent en cas de surdosage.

◆ *Précautions d'emploi, interactions :*

Elle entraîne un risque de crise de sevrage, en particulier chez l'enfant, à l'arrêt du traitement, imposant une diminution progressive des doses.

C'est un faible inducteur enzymatique.

### C- Oxcarbamazépine TRILEPTAL® :

Il a une structure proche de la carbamazépine mais ne suit pas la même voie métabolique : ceci explique son meilleur profil de tolérance et limite les risques d'interactions médicamenteuses.

◆ *Voies d'administration :* orale

◆ *Indications :*

Il est indiqué dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire, à partir de l'âge de 6 ans. Il est utilisé soit en monothérapie soit en association à un autre traitement antiépileptique.

◆ *Posologie :*

La dose journalière est de 600 mg à 2400 mg répartie en 2 prises. Chez l'enfant, la dose d'entretien moyenne est de 30 mg/kg/jour divisée en 2 prises.

◆ *Mode d'action :*

Il bloque aussi les canaux sodiques voltage-dépendants. Une augmentation de la conductance potassique et une modulation des canaux calciques voltage-dépendants pourraient participer en plus à l'action anticonvulsivante.

◆ *Pharmacocinétique :* voir tableau n°3

◆ *Effets secondaires :*

- asthénie
- vertiges, céphalées, somnolence
- nausées, vomissements
- hyponatrémie

- acné, alopecie, rash
- diplopie

◆ *Précautions d'emploi, interactions :*

L'oxcarbamazépine, inducteur enzymatique, diminue les concentrations plasmatiques des médicaments suivants : les inhibiteurs calciques, les contraceptifs oraux et les autres antiépileptiques.

D- Ethosuximide ZARONTIN® :

◆ *Voies d'administration :* orale

◆ *Indications :*

Il n'est actif que dans les absences typiques et les myoclonies. Parfois utilisé en première intention, il est habituellement utilisé en seconde intention dans les épilepsies généralisées type myoclonies/absences, quand le traitement initial par le valproate est inefficace ou insuffisant.

◆ *Posologie :*

Il est utilisé à la dose de 20 mg/kg/jour en une ou deux prises aux repas.

◆ *Mode d'action :*

Il bloque les canaux calciques voltage-dépendants de type T, notamment ceux des neurones du thalamus, et réduit ainsi leur excitabilité.

◆ *Pharmacocinétique :* voir tableau n°3

◆ *Effets secondaires :*

- troubles digestifs (anorexie, nausée, vomissements)
- diminution de l'efficacité intellectuelle
- manifestations cutanées et hématologiques
- épisodes psychotiques aigus

◆ *Précautions d'emploi, interactions :*

C'est un faible inducteur enzymatique.

En association avec le valproate, il importe de diminuer la posologie d'éthosuximide car le valproate augmente sa concentration plasmatique.

## II-1-4- Les nouveaux antiépileptiques : (17,66)

### A- Lévétiracetam KEPPRA® :

◆ *Voies d'administration* : orale

◆ *Indications* :

Le lévétiracetam est indiqué chez le patient épileptique de plus de 16 ans, en association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation.

◆ *Posologie* :

La posologie initiale est de 500 mg 2 fois par jour. Puis la dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 1500 mg 2 fois par jour en fonction de la réponse clinique et de la tolérance.

◆ *Mode d'action* :

Son mécanisme d'action reste relativement peu connu. Cependant, il est inactif sur un grand nombre de récepteurs et de canaux ioniques et ne semble pas non plus moduler les systèmes des seconds messagers ou des voies neuropeptidergiques. Mais, un site de liaison peu spécifique a été identifié et semble concentré dans l'hippocampe, dans le cortex et le cervelet.

◆ *Pharmacocinétique* : voir tableau n°3

◆ *Effets secondaires* :

- somnolence
- asthénie
- étourdissements

◆ *Précautions d'emploi, interactions* :

Les études cliniques montrent que ce médicament ne modifie pas les concentrations plasmatiques des autres médicaments antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, phénobarbital, lamotrigine, gabapentine et primidone) et que ceux-ci n'ont pas d'influence sur la pharmacocinétique de ce médicament.

### B- Stiripentol DIACOMIT® :

◆ *Voies d'administration* : orale

◆ *Indication :*

Ce médicament a comme indication thérapeutique : le syndrome de Dravet correspondant à l'épilepsie myoclonique du nourrisson, en addition à l'association valproate de sodium et clobazam, lorsque celle-ci s'avère insuffisante pour contrôler les crises. Ce médicament a un statut de médicament orphelin.

◆ *Posologie :*

La posologie initiale est de 50 mg/kg/jour. En cas d'efficacité insuffisante, la posologie pourra être augmentée jusqu'à 75 mg/kg/jour, voire 100mg/kg/jour avec un maximum de 4 g par jour. Cette augmentation de la posologie initiale se fera progressivement sur 3 jours tandis que la posologie des médicaments antiépileptiques associés sera réduite parallèlement.

La posologie journalière sera répartie en 2 ou 3 prises au milieu des repas afin d'améliorer la tolérance digestive.

◆ *Mode d'action :*

In vitro, le stiripentol s'oppose à la recapture synaptique de l'acide gamma-aminobutyrique augmentant ainsi la neurotransmission médiée par cet acide aminé.

◆ *Pharmacocinétique :*

Le stiripentol est rapidement absorbé, le pic plasmatique est atteint à environ 1h30. Il est bien absorbé par voie orale puisque environ 73 % de la dose administrée par cette voie sont excrétés dans les urines.

Il se lie fortement aux protéines plasmatiques circulantes (environ 99 %).

L'excrétion du stiripentol se fait majoritairement par le rein.

◆ *Effets secondaires :*

- troubles digestifs
- agitation
- diplopie
- insomnie

◆ *Précautions d'emploi, interactions :*

Le stiripentol étant un inhibiteur enzymatique, présente de nombreuses interactions médicamenteuses. Par exemple, son

association est contre-indiquée avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle, les immunosuppresseurs, les statines et les médicaments entraînant des torsades de pointes comme le cisapride.

## **II-1-5- Autres médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie :**

### A- Benzodiazépines :

Toutes les molécules de cette famille sont potentiellement anticonvulsivantes, mais seules certaines bénéficient d'une AMM dans l'épilepsie : clonazépam (RIVOTRIL®), diazépam (VALIUM®), clobazam (URBANYL®).

Le diazépam et le clonazépam sont utilisés par voie intraveineuse, dans le traitement d'urgence des crises en série ou des états de mal. Le diazépam par voie rectale est utile dans la prévention et le traitement des convulsions fébriles prolongées.

Le clobazam ou le clonazépam per os sont utilisés parfois en traitement adjuvant ou de façon isolée dans les épilepsies cataméniales, les épilepsies liées au stress ou au manque de sommeil.

### B- Autres molécules :

Le valpromide, commercialisé sous le nom de DEPAMIDE®, prodrogue de l'acide valproïque, possédant seulement des propriétés thymorégulatrices, est utilisé comme adjuvant au traitement des épilepsies comportant des manifestations psychiatriques.

Les corticoïdes (sous forme d'hydrocortisone, de cortisone ou de tétracosactide) sont utilisés dans certaines encéphalopathies épileptogènes, dans le syndrome de West et de Landau-Kleffner. Aussi, les gamma-globulines humaines peuvent être utilisées pour les mêmes indications.

L'acétazolamide, spécialité DIAMOX®, inhibiteur de l'anhydrase carbonique, est utilisé comme adjuvant de la carbamazépine dans certaines épilepsies partielles rebelles.

La flunarizine, spécialité SIBELIUM®, inhibiteur calcique, peut être utilisé comme traitement d'appoint de certaines épilepsies rebelles.

## ***II-2- Le traitement chirurgical :***

Il est réservé aux épilepsies partielles graves et pharmacorésistantes, qu'une lésion cérébrale soit décelée ou non.

Son principe repose sur l'ablation de la zone épileptogène, pourvu que cette zone soit bien circonscrite et que son ablation n'entraîne pas de déficit neurologique décelable.

**Tableau 3 : Principaux paramètres pharmacocinétiques des médicaments antiépileptiques.**

<b>DCI</b>	<b>Absorption (%)</b>	<b>T max (heures)</b>	<b>Liaison protéique (%)</b>	<b>Principale voie d'élimination</b>	<b>Temps de demi-vie (heures)</b>
Phénobarbital/ primidone	90	4-18	45-60	rénale	Ad : 86-160 E : 40-55
Valproate de sodium	100	3-8	90	rénale	8-17
gabapentine	35-65	2-3	0	rénale	5-7
vigabatrine	100	1-2	0	rénale	5-7
tiagabine	100	2	95	rénale	7-9
Topiramate	90	3-4	13-17	Rénale	20
Lamotrigine	100	3	55	Rénale	30
Felbamate	90	2-6	25	Rénale	13-20
Phénytoïne	90	4-8	90	Rénale	24-48
Carbamazépine	80	4-8	80	Rénale	16-24
Oxcarbamazépine	100	4.5	40	Rénale	1.3-2.3
Ethosuximide	100	3-7	0	Rénale	Ad : 60 E : 30
Lévétiracétam	100	1-3	< 10	Rénale	7

**Tableau 4 : Classification des médicaments antiépileptiques <sup>(77)</sup>**

<b>Antiépileptiques classiques ou majeurs</b>
Phénobarbital Phénytoïne Carbamazépine Valproate
<b>Nouvelles molécules antiépileptiques</b>
Vigabatrin Felbamate Gabapentine Lamotrigine Tiagabine Topiramate Fosphénytoïne Lévétiracétam Stiripentol
<b>Antiépileptiques d'appoint</b>
Benzodiazépines : - diazépam - clonazépam - clobazam Ethosuximide Primidone

**2<sup>ème</sup> PARTIE :**

**LA GROSSESSE**

**DE LA FEMME EPILEPTIQUE**

## **I- Influence de la grossesse sur l'épilepsie :**

### ***I-1- Epilepsie débutant pendant la grossesse :*** (49,51)

La survenue de crises limitée à la seule durée de la grossesse a été rapportée une seule fois (Teare,1980). Ordinairement, la grossesse n'est pas considérée comme une cause d'épilepsie, sauf si celle-ci est la complication d'une autre affection (thrombose veineuse cérébrale, méningiome, malformation artério-veineuse).

### ***I-2- Epilepsie antérieure à la grossesse :***

L'évolution de la maladie pendant la grossesse est difficile à prévoir.

#### **I-2-1- Influence de la grossesse sur la fréquence des crises :**

Les conséquences de la grossesse sur la fréquence des crises divergent beaucoup selon les auteurs.

Yerby (17) montre la variation des résultats selon les auteurs (tableau 5) :

**Tableau 5 : Effets de la grossesse sur la fréquence des crises <sup>(67)</sup>**

Investigateurs	n	Changement de la fréquence des crises en %		
		Augmentation	rien	diminution
Nerlinger (1889)		36	12	36
Rubasca (1911)		33	33	33
Baptisti (1938)	34	24	62	15
Burnett (1946)	19	42	53	6
Sabin et Oxorn (1956)	55	33	52	15
Suter et Klingman (1957)	132	33	62	5
Zlatkis (1966)	43	75	16	9
Maroni et Markoff (1969)	31	24	73	3
Rosciszewska et Grudzinska (1970)	29	24	28	48
Knight et Rhind (1975)	84	45	50	5
Canger et al. (1982)		41	50	9
Schmidt et al. (1983)	136	37	50	13
Svigos (1984)	75	24	–	–
Otani (1985)	110	23	50	7
Tanganelli et regesta (1982) (18)	97	17	80	3

Donc, en règle général, selon plusieurs études, on observe :

- une augmentation de la fréquence des crises dans 15 à 37% des cas.
- une diminution de la fréquence des crises dans 13 à 25% des cas.
- et aucun changement dans 50 à 80% des cas. <sup>(59)</sup>

Globalement, il est admis que :

- 25% des femmes enceintes ont eu une augmentation de la fréquence des crises,
- 25% ont une diminution de cette fréquence,
- 50% n'observent aucun changement. <sup>(51,56,67)</sup>

Ainsi, l'évolution de l'épilepsie pendant la grossesse est imprévisible, mais pourrait être aggravée en cas de fréquence élevée des crises avant la grossesse. <sup>(67)</sup>

Les crises voient leur fréquence augmentée au cours du premier trimestre et du début du deuxième trimestre de grossesse et en fin de grossesse dans environ un quart des cas. <sup>(31,41)</sup>

Quand la première crise survient au 3ème trimestre, la cause la plus probable est l'éclampsie. <sup>(73)</sup>

Pour certains auteurs, l'augmentation de la fréquence des crises est sans rapport avec le type de crises, l'ancienneté de l'épilepsie, ou la fréquence des crises durant une grossesse précédente. <sup>(29,67)</sup>

Pour d'autres, l'incidence de l'augmentation des crises est plus importante chez des femmes atteintes de crises focales, avec ou sans généralisation et chez les femmes ayant un nombre élevé de crises avant la grossesse. <sup>(63)</sup>

D'autres auteurs ont montré que la sévérité de l'épilepsie antérieure à la grossesse est prédictive sur l'exacerbation des crises durant la gestation. Knight et Rhind ont rapporté une augmentation de la fréquence des crises pendant la grossesse chez les femmes faisant plus d'une crise par mois avant la grossesse, et aucune augmentation de cette fréquence chez les patientes ayant moins d'une crise tous les 9 mois. <sup>(42)</sup>

De plus, quelques auteurs ont montré un rapport entre l'incidence des crises pendant la grossesse et l'ancienneté de l'épilepsie. L'incidence des crises est d'autant plus grande que l'épilepsie est ancienne. <sup>(42)</sup>

De plus, l'évolution est variable d'une grossesse à l'autre chez la même femme. En cas d'aggravation pendant la grossesse, les femmes retrouvent leur état antérieur après l'accouchement. <sup>(73)</sup>

## **I-2-2- Facteurs d'augmentation de la fréquence des crises :**

De nombreux facteurs sont susceptibles d'agir sur la fréquence des crises pendant la grossesse. Ils sont de trois ordres :

- pharmacocinétiques
- hormonaux et métaboliques
- psychologiques et physiologiques.

### **A- Modifications de la pharmacocinétique des antiépileptiques durant le grossesse :** <sup>(31,32,46,68)</sup>

Plusieurs mécanismes sont proposés pour expliquer la modification des concentrations des médicaments antiépileptiques durant la grossesse :

➤ la résorption gastro-intestinale des médicaments antiépileptiques est diminuée à cause de la variation de plusieurs paramètres :

- une augmentation de la vidange gastrique,
- une réduction de la motilité intestinale vue la forte concentration plasmatique en progestérone, ce qui conduit à une augmentation du temps de transit intestinal,
- une augmentation du flux sanguin intestinal par augmentation du débit cardiaque.

➤ la distribution de ces médicaments est accrue vue la variation de certains paramètres :

- une augmentation du volume sanguin de distribution.

Le volume plasmatique augmente de 50 % au troisième trimestre, et le déclin des concentrations des médicaments antiépileptiques pourrait être dû à un effet de dilution. <sup>(38)</sup> Cette augmentation du volume plasmatique est due à une augmentation de l'eau corporelle totale et d'eau extracellulaire. Elle altère le volume de distribution et donc la demi-vie d'élimination des médicaments. <sup>(59)</sup>

- une diminution de la liaison aux protéines plasmatiques.

Certains médicaments antiépileptiques se lient fortement aux protéines plasmatiques, comme la phénytoïne et l'acide valproïque (90%), la carbamazépine (80%) et le phénobarbital (50%).

Chez une femme enceinte, la concentration en albumine étant diminuée, la concentration des médicaments sous forme libre augmente. Et les médicaments sous forme libre diffusent mieux à travers les membranes plasmatiques, la barrière hémato-encéphalique et le placenta. <sup>(38)</sup>

- une réduction de la concentration en albumine.

La concentration en albumine peut chuter de 35 à 25-30 g/L durant la première moitié de la grossesse. Cette réduction contribue à une augmentation du taux du médicament antiépileptique sous forme libre. De ce fait, cette réduction augmente la disponibilité des médicaments pour l'extraction hépatique. <sup>(59)</sup>

- une diminution des acides alpha 1- glycoprotéiques auxquels se lient des substances basiques, contribuant à une altération de la fraction libre entre la mère et le fœtus. <sup>(59)</sup>

- la présence d'un nouveau compartiment : l'unité foetoplacentaire qui augmente de volume de distribution. <sup>(46)</sup>

La barrière placentaire va jouer un rôle prépondérant dans la quantité et la vitesse des transferts des médicaments dans l'unité foetoplacentaire. <sup>(46)</sup>

- le métabolisme pendant la grossesse, est variable.

Le métabolisme hépatique dépend de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques, du débit sanguin hépatique et de la clairance hépatique intrinsèque. <sup>(46,58)</sup>

Or, précédemment, nous avons vu que les médicaments sont moins liés aux protéines plasmatiques pendant la grossesse, donc ils vont être plus disponibles pour le métabolisme hépatique.

De plus, chez une femme enceinte, la clairance métabolique des médicaments est augmentée. Les globules rouges montrent une augmentation du fonctionnement du réticulum endoplasmique, et la

biotransformation hépatique apparaît être responsable du métabolisme des antiépileptiques. Cette hypothèse est démontrée d'une part par l'augmentation du ratio de l'époxyde de la carbamazépine et d'autre part par l'augmentation de l'activité d'hydroxylation.<sup>(38)</sup>

Aussi, il faut savoir que les hormones sont des inhibiteurs compétitifs de certaines oxydations microsomales, mais la progestérone augmente l'activité des microsomes hépatiques et donc le métabolisme de la phénytoïne, de l'acide valproïque et de la carbamazépine.<sup>(46)</sup>

Mais en général, le métabolisme hépatique est augmentée au cours de la grossesse.<sup>(32)</sup>

➤ l'élimination rénale des médicaments est fortement augmentée chez la future mère ( augmentation du flux sanguin rénal et du flux glomérulaire) , d'autant plus que les modifications de la liaison aux protéines plasmatiques ( augmentation de la fraction libre des médicaments à cause de l'hypo-albuminémie) et l'expansion liquidienne contribuent à une excrétion rénale accrue. La clairance semble être la meilleure durant le troisième trimestre.  
(32,38,59,67)

De plus, chez une femme enceinte, le stock de graisses augmente ce qui contribue à augmenter le volume de distribution des substances liposolubles.<sup>(46,59)</sup>

Enfin, l'élimination hépatique des médicaments se trouvent augmenter du fait d'une augmentation du flux sanguin hépatique due à une augmentation du rythme cardiaque. Cette élimination hépatique est aussi modifiée par l'altération de l'activité du cytochrome P450.<sup>(59)</sup>

A côté des modifications des principales étapes pharmacocinétiques des médicaments, d'autres variations sont observées.

Les variations des clairances plasmatiques des médicaments antiépileptiques sont différentes selon l'antiépileptique.

Les clairances de la phénytoïne, du phénobarbital et de l'acide valproïque augmentent tandis que celle de la carbamazépine ne varie pas. <sup>(12,60)</sup>

Par rapport aux autres antiépileptiques, la clairance de la lamotrigine subit une augmentation (65%) plus importante au cours de la grossesse. <sup>(19,59)</sup>

Cette forte augmentation serait due au métabolisme différent de la lamotrigine. <sup>(59)</sup> La lamotrigine subit une métabolisation hépatique par une isoenzyme de la famille uridine diphosphate glucuronosyltransférase. <sup>(19)</sup>

De nombreux facteurs peuvent affecter la glucuronidation comme l'âge, le tabac, l'alimentation, les drogues concomitantes, l'ethnie, l'état de la maladie, les facteurs génétiques et les hormones.

Aussi, les gènes gouvernant l'augmentation de la clairance de la lamotrigine peuvent être polymorphiques. Donc les variations de clairance peuvent être différentes selon les patientes et c'est pourquoi le médecin devra évaluer chaque patiente individuellement. <sup>(19)</sup>

Aussi, Pennell et al. ont montré que le métabolisme de la lamotrigine est influencé par les autres antiépileptiques, avec une augmentation de la clairance lorsque cette molécule est associée à la phénytoïne (160%) et à la carbamazépine (62%) et avec une diminution de moitié de la clairance lors d'une association avec l'acide valproïque. <sup>(59)</sup>

La clairance de la lamotrigine augmente progressivement tout au long de la grossesse jusqu'à la 32<sup>e</sup> semaine de gestation. Puis elle commence à diminuer pour retourner à sa valeur de base (celle avant la grossesse) durant le postpartum. <sup>(59)</sup>

L'augmentation des clairances peut être secondaire à une augmentation du métabolisme maternel ou à une diminution de la liaison aux protéines plasmatiques. <sup>(38)</sup>

Aussi, la clairance des médicaments antiépileptiques peut être augmentée durant la grossesse, par le passage transplacentaire des

médicaments. Des études ont montré que les concentrations néonatales prises au niveau du sang du cordon ombilical étaient identiques aux concentrations maternelles. Les concentrations néonatales diminuent graduellement sur 72 heures à une semaine, et il est probable que le transfert placentaire joue un rôle majeur. <sup>(19)</sup>

En plus de ces modifications pharmacocinétiques, l'utilisation d'autres médicaments comme les antiacides (formation de complexes insolubles avec la phénytoïne), antihistaminiques, benzodiazépines et l'acide folique peut diminuer les concentrations des AE. <sup>(32,59)</sup>

Le tableau 6 récapitule les modifications des paramètres pharmacocinétiques des médicaments antiépileptiques durant la grossesse. <sup>(59)</sup>

**Tableau 6 : Altérations de la clairance et/ou des concentrations des médicaments antiépileptiques pendant la grossesse.** <sup>(59)</sup>

Molécules	Augmentation de la clairance	Diminution des concentrations totales	Diminution des concentrations libres
Phénytoïne	20-100%	55-61%	18-31%
Carbamazepine	0-20%	0-42%	0-28%
Phénobarbital		55%	50%
Primidone		55%	
Acide valproïque	35-183%	50%	29%
Ethosuximide	Diminution inconstante		

Les modifications des concentrations des AE commencent habituellement aux environs de la 10<sup>ème</sup> semaine de la grossesse et retournent à la normale environ un mois après l'accouchement dans deux tiers des femmes recevant de la phénytoïne. Le retour à la normale des concentrations semble être plus lent avec la carbamazépine et le phénobarbital. <sup>(29)</sup>

Pour certains auteurs, les concentrations sériques des médicaments antiépileptiques retournent à leur valeur normale 12

semaines après l'accouchement. Les doses journalières ont donc besoin d'être ajustées pour prévenir la toxicité. <sup>(31,38)</sup>

La distribution de ces médicaments est augmentée, vu la chute du taux de formes liées aux protéines plasmatiques. Donc ces molécules seront plus disponibles pour le métabolisme qui est lui même augmenté au cours de la grossesse et elles seront plus vite éliminées.

**Donc en final, la concentration plasmatique des antiépileptiques diminue au cours de la grossesse et augmente après l'accouchement.** <sup>(56)</sup>

Bien qu'une diminution des taux de MAE soit liée à une augmentation de la fréquence des crises, plusieurs observations cliniques sont en désaccord avec cette explication. <sup>(56)</sup>

L'augmentation de la fréquence des crises a été décrite lors du premier trimestre de grossesse et non exclusivement lors du troisième trimestre, quand le taux de MAE a atteint son point faible. <sup>(29,67)</sup>

Bien qu'une réduction de la concentration des antiépileptiques ne soit pas toujours accompagné d'une augmentation de la fréquence des crises, il est remarquable que plusieurs études montrent que les femmes dont la fréquence des crises augmente pendant la grossesse, ont des concentrations en antiépileptiques se trouvant en dessous des valeurs thérapeutiques. <sup>(59)</sup>

En raison de toutes ces variations pharmacocinétiques, il est important de surveiller mensuellement les taux sériques des médicaments antiépileptiques tout au long de la grossesse pour un contrôle optimal des crises. Ce point sera développé dans la quatrième partie (Prise en charge de la grossesse d'une femme épileptique)

## **B- Mécanismes hormonaux :**

Les taux plasmatiques d'oestrogènes et de progestérone augmentent tout au long de la grossesse.

Les fluctuations hormonales chez la femme épileptique sont depuis longtemps associées aux modifications de la fréquence des crises.

Chez les femmes, les hormones stéroïdes pourraient influencer la sévérité, la fréquence et le type de crises comitiales. Ces modifications sont probablement la conséquence des effets des stéroïdes ovariens sur les neurones du système nerveux central. Les hormones se lient à l'ADN intracellulaire et modifient la transcription du gène ARN, puis la synthèse protéique. Elles ont également une action sur la membrane cellulaire par l'intermédiaire des récepteurs GABA, récepteurs adjacents aux barbituriques et aux benzodiazépines. Les estrogènes augmentent l'excitation des cellules cérébrales, diminuent leur inhibition en diminuant le nombre de récepteurs GABA. Les progestatifs ont un effet inverse : ils augmentent l'inhibition et diminuent l'excitation. <sup>(62)</sup>

Les estrogènes réduisent le seuil épileptogène des animaux, ce qui induit, aggrave ou prolonge les crises. Chez les femmes épileptiques, les estrogènes augmentent la fréquence de l'activité épileptiforme sur l'électroencéphalogramme. <sup>(57)</sup>

Au contraire, les métabolites de la progestérone augmentent le seuil épileptogène et suppriment les crises. Chez certaines femmes épileptiques, la progestérone réduit les décharges épileptiques sur l'électroencéphalogramme. <sup>(57)</sup>

Donc, les estrogènes seraient convulsivants et la progestérone anticonvulsivante.

## **C- Mécanismes métaboliques :**

Les effets des modifications métaboliques liées spécifiquement à la grossesse (rétention hydrosodée, alcalose

secondaire à une hyperventilation) sur l'épilepsie ne sont pas bien connus mais sont proposés comme une cause de recrudescence des crises. <sup>(51,67)</sup>

#### D- Mécanismes psychologiques et physiologiques :

Ce groupe de modifications inclut :

- la mauvaise observance du traitement
- la privation de sommeil
- le stress
- l'anxiété. <sup>(31,49,67)</sup>

Une mauvaise observance du traitement semble être un facteur pouvant augmenter la fréquence des crises. <sup>(49,67)</sup>

Dans une étude, Schimdt et al. ont montré que 37 % des femmes enceintes épileptiques ont vu la fréquence de leurs crises augmentée. Grâce à un questionnaire, ils ont appris que 68 % de ces femmes ont mal pris leur traitement et souffraient de troubles du sommeil. Dans une étude japonaise, Otani. décrit une augmentation de la fréquence des crises chez 27 % de ces femmes. La moitié de ces femmes avaient délibérément arrêter le traitement à cause des effets des médicaments antiépileptiques sur leurs futurs enfants. <sup>(38,67)</sup>

La non observance du traitement peut être expliqué par la crainte de l'effet tératogène et des vomissements et nausées du premier trimestre. <sup>(29,32,56)</sup>

La privation de sommeil peut provoquer un effet sur les crises, essentiellement dans les épilepsies lobo-temporales. Donc, il est important de conseiller aux patientes épileptiques, un respect du sommeil qui peut améliorer l'efficacité du traitement antiépileptique. <sup>(38)</sup>

### III- Influence de l'épilepsie sur la grossesse :

#### *II-1- Complications obstétricales :*

Plusieurs études ont montré que les complications communes de la grossesse étaient plus fréquentes chez les femmes épileptiques par rapport à la population générale.

Les femmes épileptiques ont 1,5 à 3 fois plus de risques d'avoir des complications au cours de la grossesse. <sup>(42,44)</sup>

Ces complications peuvent être de plusieurs ordres :

- complications hématologiques : <sup>(29,31,44,51,56,63)</sup>
  - anémie mégaloblastique par déficit en folates
  - hémorragies vaginales et utérines pouvant se produire tout au long de la grossesse, en particulier pendant le travail et lors de la délivrance. Elles sont dues dans ce cas à une hypotonie utérine et à une activation du métabolisme hépatique entraînant un déficit des facteurs de coagulation. Ce déficit est aussi du aux médicaments antiépileptiques.

Le risque d'hémorragies est peu augmenté (6,5%) par rapport à la population générale ( 5%), d'après Tanganelli et Regesta. <sup>(63)</sup>

- complications placentaires : <sup>(51,56,63)</sup>
  - placenta praevia ( insertion vicieuse du placenta sur une plus ou moins grande surface du segment inférieur de l'utérus)
  - placenta accreta ( placenta dont les villosités pénètrent trop loin, jusque dans la musculature de l'utérus, et dont le clivage lors de la délivrance devient difficile ou impossible )
  - décollement placentaire
  - oligoamnios

Les complications placentaires sont rares d'après Tanganelli et Regesta, qui évaluent ce risque à 1,4%. <sup>(63)</sup>

- complications utérines : <sup>(51)</sup>

- grossesse ectopique
- positionnement anormal du fœtus.

- prématurité <sup>(29,44,63)</sup>

- toxémie gravidique ou prééclampsie <sup>(29,31,44,56,63)</sup>

Le risque de prééclampsie, chez les femmes épileptiques est identique à celui de la population générale.

- avortements spontanés (fausse-couches) :

Les avortements spontanés sont définis comme une mort fœtale survenant avant la 20ème semaine de gestation. <sup>(58)</sup>

Certaines études montrent que les avortements spontanés sont plus fréquents chez les femmes épileptiques, alors que d'autres auteurs indiquent que le taux de fausses couches est comparable à celui de la population générale. <sup>(44,60)</sup>

L'augmentation des fausse-couches chez les femmes épileptiques peut être expliquée, en partie, par la mauvaise adaptation émotionnelle et/ou par la peur des malformations chez l'enfant. <sup>(63)</sup>

L'augmentation du risque d'avortement spontané peut être en relation avec le génotype de la mère ou du fœtus et peut être causé par des expositions environnementales intra-utérines, comme les crises ou l'exposition aux médicaments antiépileptiques. <sup>(63)</sup>

Chez une femme épileptique, les antécédents d'avortements spontanés sont un marqueur d'un facteur génétique de l'épilepsie maternelle et d'une transmission de la maladie aux descendants. <sup>(58)</sup>

De plus, de hautes concentrations en oestrogènes sont corrélées à un risque élevé d'avortements spontanés. <sup>(57)</sup>

- complications lors de la délivrance : <sup>(29,31,44,56)</sup>

- extraction instrumentale (forceps)
- déclenchement de l'accouchement

Il est 4 fois plus important chez les femmes épileptiques. Mais un déclenchement précipité peut conduire à un épuisement utérin, à un travail prolongé et conduire si besoin à une césarienne.

- césarienne

Une césarienne est programmée d'avance chez les femmes ayant un déficit mental ce qui réduit la coopération de la patiente à l'accouchement et chez celles où le contrôle des crises durant une précédente grossesse était complexe. <sup>(44)</sup>

De plus, certaines situations donnent lieu à des césariennes en urgence comme :

- une crise de type « grand mal » durant l'accouchement menaçant le fœtus d'asphyxie et contribuant au manque de participation maternelle. <sup>(44,48)</sup>

Pour la majorité des auteurs, le recours à la césarienne est plus fréquent chez les femmes épileptiques (10,6%).

▪ complications infectieuses :

- herpès génitales. <sup>(44)</sup>

Dans toutes ces complications, il semble difficile de faire la part entre ce qui revient aux médicaments antiépileptiques, à la maladie épileptique ou au contexte social.

## ***II-2- Mortalité fœtale et néonatale :***

La mortalité fœtale ( survenant après la 20<sup>e</sup> semaine de gestation ) est aussi augmentée chez les femmes épileptiques par rapport à la population générale. Les taux de mortalité fœtale varient entre 1,3% et 14% chez les femmes épileptiques, par rapport à un taux de 1,2% à 7,8% chez les femmes non épileptiques. <sup>(60)</sup>

La mortalité périnatale ( survenant entre la 29<sup>ème</sup> semaine de gestation et les 7 premiers jours de la vie) est augmentée par rapport à la population générale. <sup>(50,56)</sup> Même si elle a diminué dans le temps, elle est notée dans la majorité des travaux : l'incidence est actuellement évaluée à environ 2,55% par rapport à 1% dans la population générale. <sup>(50)</sup> En général, elle augmente de 1,2 à 3 fois

chez les femmes épileptiques ( 1,3 à 7,8% ) par rapport à la population générale ( 1 à 3,9% ).<sup>(44,60)</sup>

Plusieurs raisons sont évoquées sans qu'aucune soit privilégiée et clairement identifiée :

- effet délétère des médicaments antiépileptiques<sup>(50,56)</sup>
- rôle de facteurs héréditaires associés à ceux de l'épilepsie exposant à un risque accru de mortalité périnatale
- sévérité de l'épilepsie : il a été montré que le chiffre de mortalité périnatale n'est pas significativement plus élevé par rapport à celui de la population générale lorsqu'on étudie une cohorte de futures mères ayant une épilepsie peu sévère
- mauvais statut socio-économique parental : un statut socio-économique défavorisé peut expliquer une mortalité périnatale élevé.<sup>(50)</sup>

Aussi, un autre facteur d'augmentation de cette mortalité périnatale semble être les crises. Mais il faut signaler que les morts intra-utérines après une crise, ont été rapporté seulement occasionnellement. De plus, un fœtus sain est relativement tolérant aux convulsions maternelles tonico-cloniques.<sup>(44)</sup>

Donc, les facteurs responsables de l'augmentation des taux de mortalité ne sont pas très bien connus. Les médicaments antiépileptiques, les crises ou les prédispositions génétiques peuvent appartenir à ce groupe de facteurs.<sup>(60)</sup>

### ***II-3- Effets des crises épileptiques sur le fœtus :***

Dans cette partie, il convient d'étudier séparément les effets de l'état de mal, des crises généralisées et des autres crises.

Le rôle des antiépileptiques dans la survenue des malformations sera traité dans la 3ème partie de la thèse.

#### **II-3-1- Etat de mal :**

Il ne semble heureusement pas y avoir d'augmentation d'incidence des états de mal épileptique durant la grossesse.<sup>(50)</sup>

L'état de mal n'en est pas moins gravissime puisqu'il est associé à un taux élevé de décès foeto-maternel ( 30 à 50 % ) vraisemblablement en raison de l'acidose pouvant survenir au cours de l'état de mal.<sup>(41,50,59)</sup>

Donc il est évident que la prévention d'un état de mal généralisé tonico-clonique est de la plus grande importance.<sup>(49)</sup>

### **II-3-2- Crises tonico-cloniques isolées :**

Les crises convulsives isolées ont pour conséquence, une hypoxie fœtale transitoire délétère mais rarement mortelle et un risque d'acidose lactique.<sup>(41,59,60,67)</sup>

Des profondes altérations de l'équilibre acide-base se produisent durant et immédiatement après une crise de type « grand mal ». Le pH artériel tombe rapidement, et peut chez certaines patientes descendre jusqu'à 6,9. L'acidose est largement attribuée à une concentration élevée en lactates qui sont libérés des muscles durant et après leur intense activité pendant les convulsions.<sup>(12,29)</sup>

Ces changements de l'équilibre acide-base maternel sont probablement rapidement médiés à travers du placenta au fœtus. Il n'y a pas d'évidence direct entre les analyses sanguines du fœtus, mais les altérations du rythme cardiaque du fœtus lors d'une crise de type « grand mal » maternelle suggère une acidose.<sup>(12,29)</sup> Chez le fœtus, lors d'une simple et brève crise tonico-clonique, il a été observé une dépression du rythme cardiaque fœtal pendant plus de 20 minutes.<sup>(59,60)</sup>

De plus, durant une convulsion tonico-clonique, la pression sanguine est élevée et une redistribution de la circulation prend place avec une augmentation du flux sanguin au niveau du cerveau et des muscles, et c'est évident que le flux sanguin des viscères diminue. Il est probable que le flux sanguin au niveau de l'utérus est aussi réduit, ce qui provoque un manque d'oxygénation. L'augmentation de

la pression intra-abdominale durant une crise peut réduire davantage la circulation utérine. <sup>(12)</sup>

Par ailleurs, des morts in utero et des avortements spontanés après une crise généralisée maternelle ont parfois été constatés. <sup>(31,59,60,73)</sup>

Dans une étude, sur 152 crises tonico-cloniques pendant la grossesse chez 154 femmes, il n'y a pas eu immédiatement de mort fœtale ou de complications obstétriques. <sup>(29)</sup>

Mais, dans une autre étude, Minkoff et al. ont rapporté le cas d'un enfant ayant développé in utero une hémorragie intracérébrale après 3 crises généralisées tonico-cloniques maternelles pendant la grossesse (à 19, 28 et 32 semaines de gestation). <sup>(35,59,60)</sup>

De plus, aucune relation n'a été mise en évidence entre les crises tonico-cloniques maternelles et les malformations congénitales. Car, il faut noter que la période de l'embryogenèse est relativement courte et seulement quelques patientes présentent des crises pendant cette période. Mais quelques études indiquent que l'hypoxie sévère maternelle pendant une crise pourrait être tératogène. <sup>(29)</sup> Et aussi, Lindhout et al. ont rapporté que les crises maternelles pendant le premier trimestre de grossesse augmentent le risque de malformations congénitales chez les enfants (12,3%) par rapport aux enfants non exposés à des crises maternelles pendant cette période (4%). <sup>(54,67)</sup>

Enfin, Bardy a montré que l'incidence des crises convulsives est plus élevée durant le dernier trimestre de grossesse. <sup>(11)</sup>

### **II-3-3- Autres types de crises :**

Les effets des crises non convulsives sur le développement du fœtus ne sont pas très bien connus. Une étude a montré que les

crises maternelles de tous types pendant le premier trimestre étaient associées à un taux élevé de malformations (12,3%) comparé à celui chez des enfants nés de mères épileptiques n'ayant pas eu de crises durant le premier trimestre (4%).<sup>(59,60)</sup>

Les crises partielles ne semblent pas comporter de risque fœtal particulier.<sup>(56)</sup>

Les effets des crises partielles peuvent être sous-estimés. Une observation de bradycardie fœtale après une crise partielle complexe survenue au cours du travail a cependant été signalée.<sup>(31,60)</sup>

L'incidence des crises partielles complexes est élevée pendant l'accouchement.<sup>(11)</sup>

Les absences et les myoclonies semblent ne pas avoir d'effet sur le fœtus.<sup>(47)</sup>

Durant le travail, il existe un risque de bradycardie fœtale responsable d'une hypoxie néonatale.<sup>(56)</sup>

Une crise de type « grand mal » peut survenir chez 1 à 2% des femmes épileptiques, pendant l'accouchement et dans les 24 heures suivant celui-ci. La probabilité de faire une crise durant cette période est 9 fois supérieure à celle de faire une crise au cours de la grossesse. Cette augmentation du risque peut être attribuée au stress associé à l'accouchement. En outre, quelques patientes ont des taux sanguins très faibles en antiépileptiques au moment de l'accouchement, quelque-fois à cause de la dose oubliée pendant l'accouchement. Alors, l'importance de prendre régulièrement ces médicaments durant le travail doit être accentuée.<sup>(44)</sup>

Une crise complexe partielle durant l'accouchement a provoquée de fortes et longues contractions utérines associée à une bradycardie fœtale pendant 3,5 minutes.<sup>(59)</sup>

Plusieurs types de crises peuvent être responsables d'un traumatisme. De ce traumatisme, peut résulter une rupture des

membranes fœtales ou une rupture placentaire avec une augmentation du risque d'infection, des accouchements prématurés, et souvent d'une mort fœtale.<sup>(59,60)</sup>

**3<sup>ème</sup> PARTIE :**

**RISQUE TERATOGENE**

**DES ANTIÉPILEPTIQUES**

## **I- Aspect clinique de la tératogénicité des antiépileptiques :**

### ***I-1- Introduction :***

On définit par " tératogène " : tout médicament, substance chimique, virus ou polluant qui perturbe le développement normal de l'embryon et du fœtus. <sup>(68)</sup>

Les médicaments peuvent léser le fœtus par effet tératogène lorsqu'ils sont administrés pendant l'organogenèse, correspondant à la période embryonnaire comprise entre le 2<sup>e</sup> et la 8<sup>e</sup> semaine après la conception (4<sup>e</sup>-10<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée). Ils peuvent altérer la structure ou la fonction des organes au cours de cette période. <sup>(68)</sup>

L'effet tératogène dépend donc de trois facteurs au moins : le stade de la grossesse, la susceptibilité fœtale et la dose du médicament. <sup>(68)</sup>

Les 4 antiépileptiques de première génération (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine et acide valproïque) sont tous tératogènes dans des études animales. <sup>(46)</sup>

### ***I-2- La tératologie :***

La tératologie est l'étude du développement anormal prénatal résultant d'une exposition à un tératogène, lequel peut produire des anomalies structurelles ou fonctionnelles chez le fœtus. <sup>(24)</sup>

La tératologie d'un agent est déterminée par un nombre de facteurs qui sont :

- la nature physique et chimique de l'agent,
- son administration à une dose spécifique et par une voie spécifique,
- la période gestationnelle à laquelle il a été administré,
- et la susceptibilité biologique de la mère et du fœtus. <sup>(24)</sup>

La tératologie repose sur cinq principes :

-1- La susceptibilité dépend du génotype du fœtus et des interactions avec l'environnement.

-2- La susceptibilité varie selon le stade de développement à laquelle l'exposition a eu lieu, conduisant à différents modèles d'effets à la naissance.

La période pré-organogénèse, les 2 premières semaines après la conception, a toujours été considérée insensible à l'induction de MC. C'est parce qu'il a été pensé que la forte puissance des cellules pouvait compenser les dégâts cellulaires non sérieux, mais assez important pour tuer l'embryon. Cependant, une évidence récente a montré que l'exposition à certains agents, lors de cette période pouvait donner des anomalies fœtales.

L'organogénèse, qui a lieu entre la 3ème et la 8ème semaine de gestation, est la période la plus sensible aux agents tératogènes.

En particulier, le stade entre la 3ème et la 5ème semaine est le plus critique pour le développement du système nerveux central, alors que la période entre la 7ème et la 9ème semaine est cruciale pour le développement du système urogénital. L'embryon est plus susceptible aux effets cardiaques entre la 20ème et la 42ème jour de gestation.

Durant la période fœtale, 8 semaines après la conception, l'exposition aux agents tératogènes ne conduit pas à des MC majeures, mais peut conduire à un retard de croissance ou à des désordres fonctionnels.

-3- Les agents tératogènes agissent via un nombre de mécanismes spécifiques comme :

- une inhibition mitotique,
- une altération de l'acide nucléique et de ces fonctions,
- une réduction des précurseurs et des substrats nécessaires à la biosynthèse,
- et une altération de fonctions enzymatiques nécessaires

aux processus de différenciation et de croissance.

-4- L'accès d'un agent donné au développement d'un tissu dépend de la nature de l'agent.

Les médicaments sont soumis au métabolisme maternel et leur tératogénicité potentielle dépend non seulement du transfert placentaire mais aussi de la dose maternelle, de la voie d'administration, de propriétés physiques de la drogue et du taux d'absorption dans la circulation systémique.

Le métabolisme maternel a quelques systèmes enzymatiques de détoxification qui peuvent réduire le taux de drogues qui atteindra le fœtus. Cependant, les métabolites eux-mêmes peuvent avoir un potentiel tératogène.

-5- L'embryotoxicité est fonction de la dose d'administration.

### ***I-3- Les malformations ;***

Les malformations, que l'on peut définir comme des défauts structurels ou fonctionnels des organes, sont classées en mineures et majeures. <sup>(68)</sup>

Les malformations congénitales associées à l'exposition aux médicaments antiépileptiques pendant la grossesse se présentent comme un large rang d'anomalies affectant le système nerveux central, le tractus gastro-intestinal et le système cardiovasculaire. <sup>(12,37)</sup>

Les malformations congénitales (MC) sont mises en évidence à la naissance chez environ 3% de la population générale et chez environ 4,5% de la population à l'âge de 5 ans. <sup>(68)</sup>

Le taux de MC apparaît être doublé ou triplé chez les femmes épileptiques par rapport à la population générale. (1,5,12,26,31,38, 47,49, 50, 56, 60,67,68,69)

Le taux varie de 4 à 10 %, mais peut atteindre 16 à 18 % (contre 1 à 3 % dans la population générale). (24, 36,38,50)

Ce taux est plus élevé chez des enfants issus de mères épileptiques traitées (11,1%) que chez des enfants issus de mères épileptiques non traitées (5,7%). (24)

Il peut être multiplié par 3 ou 6 s'il existe des antécédents de MC ou si la femme est traitée par polythérapie. (38, 47, 50,69)

De plus, le taux varie selon le traitement antiépileptique utilisé. L'incidence des MC est de 5,5 % si les patientes prennent deux antiépileptiques, de 11 % avec une trithérapie et de 23 % avec un traitement associant 4 antiépileptiques. (38) En particulier, l'association de la carbamazépine, de l'acide valproïque et du phénobarbital apparaît être associée à une haute incidence de malformations. (38) De plus, il a été noté que l'incidence des malformations secondaires à l'utilisation de médicaments antiépileptiques est diminuée si le passage d'une polythérapie à une monothérapie est réalisée. (38) D'où l'importance de reconsidérer le traitement lors d'un désir de grossesse chez une femme enceinte. L'association d'une benzodiazépine à un ou plusieurs antiépileptiques pourrait augmenter le risque de malformation, en particulier s'il s'agit de valproate de sodium ou de carbamazépine de même que l'association de caféine au phénobarbital. (47)

Les facteurs à l'origine des MC sont de trois ordres :

- l'épilepsie elle-même :

Le rôle de la persistance des crises durant le premier trimestre antérieurement retenu comme associé à un risque accru de MC n'est pas confirmé. (50)

- les facteurs génétiques :

Le risque de MC est augmenté, pouvant atteindre 12%, s'il existe des antécédents de malformations familiales. Il peut exister en effet des liaisons génétiques entre le spina bifida, les fentes faciales et l'épilepsie et des variations du taux d'incidence des MC selon les pays. Le risque de spina bifida est multiplié par 5 au nord de la Chine et aux Etats-Unis. Ces différences ne sont pas expliquées par les facteurs socio-économiques défavorables qui pourraient favoriser une mauvaise alimentation. <sup>(50)</sup>

Aussi, les gènes paternels séparés des gènes épileptiques, et la diversité enzymatique dans les étapes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre les individus peuvent jouer un rôle. <sup>(12)</sup>

- et les traitements antiépileptiques :

Les MC sont essentiellement dues aux effets tératogènes des médicaments antiépileptiques durant le premier trimestre de la grossesse, stade où se fait l'organogenèse avec une période critique comprise entre 21 et 56 jours après la conception. Tous les médicaments antiépileptiques ont un potentiel tératogène avec des différences relatives selon les médicaments. <sup>(12,50)</sup>

De nombreuses études ont montré que le risque de malformations est augmenté lors d'une exposition à une polythérapie par rapport à une monothérapie.

### **I-3-1- Malformations congénitales majeures:**

(5,31,33,34,46,47,50,60)

Les MC majeures sont des défauts physiques formés durant le développement d'un organe ou d'un système qui pourraient aboutir à une dysfonction ou à la mort. Les interventions médicales ou chirurgicales sont habituellement nécessaires pour soulager ou corriger la maladie. <sup>(26,33,34,60,67)</sup>

Les malformations majeures affectent 4 à 8% des enfants de mères épileptiques, contre 2 à 4% des enfants issus de mères non épileptiques. <sup>(48)</sup>

Les malformations majeures sont :

- les fentes oro-faciales (1,6%) (bec-de-lièvre et divisions palatines) ;

Les fentes labiales et palatines sont observées lors d'une exposition du fœtus aux médicaments antiépileptiques, respectivement avant le 35ème jour et le 70ème jour suivant la conception. <sup>(38)</sup>

- les malformations cardiaques (0,5%) (anomalies du septum interventriculaire, coarctation de l'aorte) ;

Les maladies cardiaques congénitales secondaires à l'exposition d'un médicament antiépileptique s'observent avant le 42ème jour suivant la conception. <sup>(38)</sup> Ce sont les malformations les plus fréquentes associées à une exposition aux antiépileptiques pendant le premier trimestre. <sup>(12)</sup>

Les fentes oro-faciales et les malformations cardiaques s'observent plus volontiers avec la phénytoïne ou le phénobarbital. <sup>(12, 34,38, 46, 47,49, 50,60)</sup>

- les anomalies du système nerveux central (0,8%) (anomalies de fermeture du tube neural (AFTN), en particulier spina bifida et craniorachischisis)

Les anomalies du tube neural (tube situé à l'intérieur de la moelle épinière) sont des malformations congénitales qui surviennent si le tube neural ne se referme pas complètement. Son ouverture à l'extrémité céphalique donne une Anencéphalie alors qu'à l'extrémité caudale elle donne un Spina Bifida. <sup>(70,75)</sup>

Les AFTN ont lieu lors d'une exposition du fœtus à un médicament antiépileptique, avant la fermeture du tube neural qui a lieu entre le 21ème et le 28ème jour suivant la conception. <sup>(38)</sup>

➤ Le Spina Bifida :

Le spina bifida associe à des degrés variables des anomalies vertébrales, médullaires, méningés et cutanées. <sup>(36)</sup>

Il existe trois formes principales de spina bifida :

- le spina bifida occulta ( seules les structures osseuses sont atteintes ) ou aperta ( si la lésion osseuse s'accompagne d'une hernie des structures nerveuses ) ;

- le spina bifida méningocèle (hernies des méninges) ;

- le spina bifida myélo-méningocèle (hernies des méninges et du tissu médullaire). <sup>(36,61,70)</sup>

Il intéresse le rachis lombaire, thoracique ou sacré et s'étend le plus souvent sur trois à six segments vertébraux. <sup>(36)</sup>

Ce mauvais développement de la moelle et des nerfs entraîne :

- des difficultés, voir l'impossibilité, de la mobilisation des membres inférieurs ;

- des zones variables d'insensibilité au niveau des fesses et des membres inférieurs ;

- une perturbation du fonctionnement de la vessie, des organes génitaux, de l'intestin et de l'anus. <sup>(75)</sup>

Le Spina Bifida entraîne principalement des complications neurologiques (hydrocéphalie, malformation d'Arnold-Chiari, paraplégie) et des incontinences urinaires et digestives. Mais ces complications peuvent être elle-même à l'origine d'autres complications (infectieuse, allergique, orthopédiques). <sup>(70)</sup>

Plusieurs études ont montré que le spina bifida est une AFTN spécifique de l'exposition intra-utérine à la carbamazépine ou à l'acide valproïque. <sup>(67,12,5,1,55,64)</sup>

Selon une étude, des enfants de mères épileptiques ayant un traitement antiépileptique incluant le valproate de sodium, ont 17 fois plus de risque par rapport à la population générale, d'être atteint du spina bifida. Cette même étude a montré que les enfants exposés in utero à la carbamazépine ou au valproate de sodium ont respectivement, environ 7 et 4 fois plus de risque que ceux exposés aux autres médicaments d'être atteint de spina bifida. <sup>(5)</sup>

De plus, des fortes posologies de valproate de sodium augmenteraient les risques du spina-bifida. <sup>(50)</sup>

La survenue d'AFTN serait favorisée par des doses de valproate de sodium supérieur à 1 g/j, ou à des taux plasmatiques supérieurs à 70 mg/l. <sup>(31,50,67)</sup>

Actuellement, les estimations du risque de survenue d'AFTN chez les enfants de femmes traitées sont comprises entre 1 et 2% pour le valproate et entre 0.5 et 1% pour la carbamazépine. Pour les autres antiépileptiques, le risque de survenue d'AFTN est de 0.3 à 0.4%. <sup>(5, 12,21,34,36,48,52,67)</sup>

### ➤ L'Anencéphalie :

Elle est définie par l'absence complète de cerveau. <sup>(36)</sup>

Elle est compatible avec la grossesse mais incompatible au delà de quelques jours. <sup>(70)</sup>

Elle est facilement diagnostiquée par rapport aux autres malformations. Elle peut être suspectée à 12 SA devant l'impossibilité de mesurer le diamètre bipariétal. Mais c'est surtout au-delà de 13 SA que son diagnostic est affirmé par la présence d'un moignon céphalique interrompu au-dessus des orbites. <sup>(21)</sup>

▪ les malformations de l'appareil digestif et urogénitales (0,9% respectivement). <sup>(47,50)</sup>

- les testicules indéveloppées,
- l'hypospadias : malformation de l'urètre de l'homme, caractérisée par la division de sa paroi inférieure, avec un orifice anormal situé à une distance variable de l'extrémité du gland. <sup>(16,34,60)</sup> L'hypospadias est souvent retrouvée avec la carbamazépine et l'acide valproïque. <sup>(12)</sup>

Les malformations urogénitales ont été décrites avec la phénytoïne. <sup>(38,50)</sup>

L'exposition prénatale au phénobarbital et à la phénytoïne semble induire des anomalies génitales et peut affecter le devenir de la

fonction reproductrice (irrégularité dans le cycle menstruel et plus de complications pendant la grossesse).<sup>(12)</sup>

Les anomalies de la paroi abdominale observées sont des laparoschisis diagnostiqués à l'échographie à 20 SA, un mégacolon congénitale, une sténose de l'œsophage.<sup>(33)</sup>

Les différentes anomalies secondaires à une exposition aux 4 médicaments antiépileptiques de 1ère génération sont résumées dans le tableau 7.

Avec l'acide valproïque, ces 4 malformations majeures sont observées.<sup>(36)</sup>

**Tableau 7 : Anomalies rapportées avec les 4 antiépileptiques de première génération.**

Anomalies	Phénytoïne	Phénobarbital	Acide valproïque	Carbamazépine
Cardiaques	⊗	⊗	⊗	
Orofaciales	⊗	⊗	⊗	
Génitourinaires	⊗		⊗	
AFTN			⊗	⊗

### **I-3-2- Malformations congénitales mineures et anomalies dysmorphiques:** (1,16,33,34,46,48,50,60)

Les MC mineures sont des défauts structurels observés durant le développement d'un organe ou d'un membre qui gêne ou diminue la fonction mais qui n'aboutisse pas à de sérieuses maladies ou à la mort.<sup>(26,34,60)</sup>

Ces MC mineures sont découvertes entre 1 et 4 an par les pédiatres.<sup>(33)</sup>

Elles affectent 6 à 20% des enfants nés de mères épileptiques.<sup>(60)</sup>

Les anomalies dysmorphiques mineures sont des traits morphologiques inhabituels n'ayant aucune conséquence médicale pour le patient. Ce sont des changements structurels dans l'aspect superficiel de la face et des membres n'ayant pas d'impact primaire sur une fonction organique. <sup>(34)</sup>

Ces deux anomalies sont communément retrouvées ensemble. <sup>(34)</sup>

Les MC mineures sont :

▪ les dysmorphies cranio-faciales :

- un cou court,
- un nez large et épaté, en trompette, anteversion des narines,
- l'hypertélorisme : malformation cranio-faciale caractérisée par un élargissement du sphénoïde, donc de l'espace inter-orbitaire et de la racine du nez et par un élargissement excessif des yeux ;

L'hypertélorisme est surtout observée après une exposition in utero à l'acide valproïque ou à la carbamazépine. <sup>(5)</sup>

- l'implantation basse des cheveux,
- les oreilles mal ourlées,
- l'exophtalmie,
- une grande bouche, des lèvres altérées,
- les sourcils joints,
- une hypertrichose,
- un épicanthus : repli semilunaire qui forme parfois la peau au-devant de l'angle interne de l'œil,
- un haut palais,
- une micrognathie : un développement incomplet de la mandibule,
- une prognathie : disposition générale de la face telle que, vues de profil, l'une des mâchoires ou les deux mâchoires semblent projetées en avant de la ligne verticale abaissée de la racine du nez;

- le strabisme. <sup>(31)</sup>

- les anomalies digitales :

- l'hypoplasie et l'irrégularité d'ossification des phalanges distales classiquement des deux derniers doigts avec une hypoplasie unguéale, et parfois une aplasie complète d'un doigt. Les hypoplasies des phalanges sont encore considérées comme assez spécifiques de la phénytoïne. <sup>(8,50)</sup>

- un pli simien, <sup>(16)</sup>
    - une clinodactylie : déviation des doigts ou des orteils vers la face dorsale, la face palmaire ou plantaire ou latéralement, <sup>(16)</sup>
    - une syndactylie : soudure des doigts entre eux, soudure des plans superficiels (doigts palmés) ou osseux, <sup>(16)</sup>
    - le troisième doigt est plus long que le deuxième. <sup>(16)</sup>

- les anomalies de la peau :

- augmentation de la croissance des cheveux,
  - angiome. <sup>(16)</sup>

#### ***I-4- Autres complications :***

Les autres complications sont :

- un retard de croissance pré- et post-natal <sup>(16)</sup>
- un faible poids à la naissance et la prématurité <sup>(46,48,67)</sup>

Les taux moyens varient entre 7 et 10% pour le faible poids à la naissance et de 4 à 11% pour la prématurité. <sup>(67)</sup>

- le petit périmètre crânien <sup>(34,46,48)</sup>

Des études ont montré que la circonférence de la tête à la naissance et à 18 mois était significativement réduite chez les

enfants exposés à une monothérapie à base de carbamazépine ou à une association de médicaments incluant les barbituriques. <sup>(12,34)</sup>

Dans une autre étude, les nouveaux nés exposés prénatalement au phénobarbital et à la phénytoïne ont une plus faible circonférence occipitofrontale que ceux exposés à une monothérapie à base de phénobarbital et que le groupe témoin. Par contre, cette faible circonférence occipitofrontale ne semble pas être reliée à la fonction cognitive de l'adulte, mais les problèmes de lecture et de retard mental pourraient être plus fréquents chez ces sujets exposés. <sup>(12,20)</sup>

- la microcéphalie :

Son diagnostic est difficile. La certitude repose sur un infléchissement isolé et progressif de la circonférence céphalique qui devient inférieure à 3 déviations standards par rapport à la moyenne pour l'âge gestationnel. <sup>(21)</sup>

La microcéphalie est observée surtout lors d'une polythérapie et avec le phénobarbital ou la primidone. <sup>(60)</sup> Aussi, elle a été observée avec la déficience de croissance postnatale et le retard de développement chez des enfants de mères épileptiques traitées avec la carbamazépine. <sup>(34)</sup>

- le retard psychomoteur et intellectuel. <sup>(16,31,46,48,56,73)</sup>

Le risque de déficience mentale est doublé chez les enfants de mères épileptiques, son taux est de 1,4%. <sup>(48,60,67)</sup>

Différentes études sur le développement cognitif et l'intelligence des enfants issus de mères épileptiques ont été faites, mais les résultats restent limités du fait d'un manque de suivi à long terme. <sup>(26)</sup>

Quelques unes de ces études ont rapporté une haute prévalence d'un retard de développement, comparé à la population générale : <sup>(1,12)</sup>

- les enfants de mères épileptiques ont 2 fois plus de chances d'avoir une diminution de la circonférence de la tête et un faible QI par rapport à la population générale. <sup>(26)</sup>

- les enfants exposés in-utero à la phénytoïne ont un QI significativement plus faible. Ceci n'a pas été retrouvé chez des enfants exposés in-utero à la carbamazépine.

- D'autres auteurs ont montré une différence significative dans les rares tests psychologiques, entre les enfants issus de mères épileptiques et les groupes témoins. Le QI des parents n'a pas été rapporté mais un faible état socio-économique était une prédiction sur des scores faibles. Ces études indiquent un risque d'un développement cognitif affaibli chez les descendants de mères épileptiques. <sup>(26)</sup>

- Selon une étude en 2002 sur des enfants de 10 à 19 ans exposés à la phénytoïne et la primidone utilisées en polythérapie, les QI de ces enfants étaient plus faibles par rapport au groupe témoin. Ces effets n'étaient pas apparent lorsque l'enfant avait été examiné plus jeune. <sup>(43)</sup>

Au contraire, d'autres études ont rapporté une diminution transitoire et d'autres ont rapporté aucun déficit. <sup>(1,12,26)</sup>

Plutôt qu'un retard global, il peut avoir des déficits spécifiques qui deviennent seulement apparent à l'âge scolaire. <sup>(12)</sup>

De même, ce risque est dépendant du traitement antiépileptique de la mère.

Le cerveau est vulnérable aux agents tératogènes comme les médicaments antiépileptiques tout au long de la grossesse. L'exposition lors du premier trimestre peut conduire à des malformations majeures, alors qu'une exposition pendant la seconde moitié de la grossesse peut troubler la migration neuronale et l'organisation synaptique ce qui conduit dans la moitié des cas à une dysfonction cognitive modérée. <sup>(12)</sup>

Les concentrations des drogues toxiques ou une polythérapie chez la mère sont associées à une augmentation du risque de

malformations et probablement à une augmentation du risque de déficience mentale chez les enfants. Si la mère a été traitée avec des faibles taux thérapeutiques de médicaments antiépileptiques et avec une monothérapie, le risque de problèmes cognitifs, comme les autres effets tératogènes chez l'enfant est faible. Aucun des 9 médicaments antiépileptiques contribuent à un risque spécifique de retard mental. Des déviations non héréditaires du métabolisme des antiépileptiques peuvent aussi augmentées le risque de retard mental. <sup>(39)</sup>

De plus, ce risque est plus élevé chez des enfants exposés in-utero au valproate de sodium. <sup>(12,60)</sup> L'exposition in utero à ce médicament a des effets négatifs sur la mémoire et est associée à une augmentation des problèmes lors de l'apprentissage scolaire. <sup>(12)</sup> En comparaison avec des enfants nés de mères épileptiques non traitées, les chances d'avoir besoin d'aides éducationnels est de 1,49 pour les enfants exposés à des antiépileptiques in-utero et de 3,4 pour les enfants exposés à une monothérapie à base de valproate de sodium. <sup>(1,12,46,60)</sup> Ceci génère une hypothèse que l'acide valproïque est une drogue individuelle comportant des risques particuliers sur le développement et l'apprentissage de l'enfant. <sup>(1)</sup>

Pour d'autres auteurs, ce risque est indépendant de l'exposition in utero aux médicaments antiépileptiques. <sup>(26)</sup>

De nombreux facteurs extrinsèques et intrinsèques peuvent causer des perturbations au niveau du développement nerveux durant la gestation et les premières années de la vie. <sup>(39)</sup>

Ces différents facteurs sont :

- la prédisposition génétique,
- l'épilepsie maternelle mal contrôlée, elle diminue la relation entre les parents et l'enfant, et ceci aura un impact sur le développement mental et émotionnel de l'enfant.
- les crises pendant la grossesse : les crises prolongées causant une hypoxie chez la mère pourraient avoir un effet catastrophique sur le cerveau de l'enfant. <sup>(12,39)</sup>

Aucun effet tératogène des crises durant la grossesse a été démontré, cependant, plus de 5 crises tonico-cloniques pendant la grossesse engendre un effet négatif sur la fonction cognitive. <sup>(12)</sup>

- l'exposition aux médicaments antiépileptiques ;
- les facteurs socio-économiques et psychosociaux. Le faible statut social et le niveau éducationnel de la mère peuvent influencer le développement de l'enfant et contribuer à des différences observées en comparaison avec des enfants de mères non ou épileptiques. <sup>(12,16,26,31,34,39)</sup>

Pour connaître les vrais facteurs responsable des effets sur le développement psychomoteur, d'autres études devraient être réalisées selon une approche longitudinale, de la naissance à l'adolescence. <sup>(12,43)</sup>

De plus, ces études devraient être standardisées. Elles devraient évaluées différentes choses :

- les problèmes locomoteurs ( observés surtout avec la phénytoïne),
- le devenir social et personnel,
- le langage et l'écoute,
- la coordination des mains et des yeux,
- et le raisonnement logique. <sup>(43)</sup>

Donc il est difficile de rendre coupable un seul médicament antiépileptique face à tous ces facteurs <sup>(31,34)</sup> et de distinguer la contribution de l'exposition aux médicaments antiépileptiques des facteurs socio-économiques ou génétiques dans le développement de l'enfant. <sup>(43)</sup>

De plus, il a été suggéré que la présence d'anomalies mineures dysmorphiques pourrait être un indicateur précoce d'un retard de développement chez les enfants exposés aux médicaments antiépileptiques. <sup>(12)</sup>

A côté de ces facteurs, trois mécanismes possibles peuvent être responsables des dysfonctions cognitives :

- un subtil dommage du cerveau du à l'asphyxie durant des convulsions généralisées maternelles,
- des anomalies du cerveau transmis génétiquement,
- et un désavantage psychosocial limitant le choix du partenaire. <sup>(34)</sup>

Aussi , un autre mécanisme a été proposé. Les fœtus avec des taux faibles en époxyde hydroxylase, exposés à la phénytoïne, à la carbamazépine et aux barbituriques sont probablement en danger. L'accumulation des métabolites époxydes peuvent aussi être la cause d'une augmentation du risque pour le fœtus exposé à une polythérapie. <sup>(39)</sup>

En conclusion, le risque d'un retard psychomoteur semble être légèrement augmenté chez les enfants issus de mères épileptiques. Ceci reflète probablement l'effet synergique de plusieurs facteurs associés à l'épilepsie maternelle. <sup>(39)</sup>

A côté de ces complications, des anomalies métaboliques sont observées chez le nouveau-né comme : hypovitaminose D, déficit en facteurs vitamine K-dépendants. <sup>(48,56,73)</sup>

Le syndrome hémorragique chez le nouveau-né est responsable d'une mortalité élevée (supérieure à 30%) à cause de l'hémorragie interne abdominale et dans les cavités pleurales se produisant dans les 24 premières heures de la vie et découverte seulement lorsque l'enfant est en état de choc. <sup>(34,67)</sup>

De plus, la phénytoïne peut augmenter le métabolisme hépatique de la vitamine D, ce qui peut conduire à une hypocalcémie maternelle ou néonatale. <sup>(38)</sup>

### ***I-5- Tératogénicité spécifique des principaux antiépileptiques :***

Plusieurs auteurs ont proposé de regrouper les différentes anomalies mineures dans des groupes spécifiques à certains médicaments antiépileptiques. <sup>(1,25)</sup>

### **I-5-1- Fetal hydantoïn syndrome :**

Il a été rapporté pour la première fois par Loughnan et al (1973), puis il a été nommé " fetal hydantoïn syndrome " par Hanson et Smith (1975).<sup>(14)</sup>

Le syndrome complet est observé dans moins de 10% des cas, mais environ 30% peuvent présenter certaines de ces manifestations. Un retard mental léger ou modéré est retrouvé chez les enfants ayant les signes caractéristiques.<sup>(38,68)</sup>

Il se caractérise par :

- un nez court et retroussé, un large pont nasal et une antéversion des narines,
- des lèvres proéminentes,
- un hypertélorisme,
- un épicanthus,
- un ptosis ou strabisme,
- des oreilles mal ourlées,
- une implantation basse des cheveux,
- un cou court,
- une hypoplasie des phallanges distales et des ongles,
- un large pouce,
- une hanche disloquée.<sup>(14,38,46,49,68)</sup>

D'autres effets tératogènes de la phénytoïne sont retrouvés mais ces effets restent controversés.

Il s'agit :

- d'une faible croissance néonatale avec un faible périmètre crânien,
- des dysmorphies faciales,
- d'un faible développement psychomoteur,
- d'une augmentation du risque de tumeurs neuroectodermales.<sup>(12,14,38,46,49)</sup>

### **I-5-2- Fetal phenobarbital syndrome :**

Le syndrome spécifique au phénobarbital regroupe des anomalies mineures retrouvées dans le syndrome fœtal à l'hydantoïne, mais ces anomalies mineures sont observées à un taux plus faible. <sup>(38)</sup>

Ce syndrome se caractérise par :

- un retard du développement,
- un nez court et aplati,
- un large pont nasal,
- un hypertélorisme,
- un épicanthus,
- un ptosis,
- des oreilles mal ourlées et implantées bas,
- une bouche large avec des lèvres épaisses et proéminentes,
- un prognatisme,
- une hypoplasie des phalanges distales. <sup>(14)</sup>

Le phénobarbital conduit à d'autres effets tératogènes :

- une diminution du développement intellectuel,
- la maladie hémorragique du nouveau-né,
- et à un syndrome de sevrage aux barbituriques avec des symptômes typiques commençant au 7ème jour de vie et durant 2 à 4 semaines. <sup>(38)</sup>

### **I-5-3- Fetal valproate syndrome : (FVS)**

Ce symptôme a été reconnu en 1984. <sup>(12)</sup>

80% des nouveau-nés de mères traitées par le valproate ont un visage particulier. Le syndrome dû au valproate associe un ensemble de signes dysmorphiques dont une étroitesse du diamètre bifrontal et une suture métopique proéminente conduisant à une trigonocéphalie. <sup>(12,15)</sup>

Le FVS regroupe :

- des malformations faciales typiques,
- un retard du développement : ce retard de développement ou retard mental, affectant au moins 30% des enfants exposés in utero au valproate de sodium, suggère étrangement une neurotoxicité de ce médicament. Ces effets sur la fonction cognitive peuvent être détecté seulement à l'âge de 5-6 ans. Les signes sont des déficits modestes dans l'apprentissage du langage, dans la capacité à se concentrer, dans les performances motrices et des déficits verbaux. <sup>(12,52)</sup>

- des AFTN,
- des malformations cardiaques et génitourinaires (aplasie rénale),
- des problèmes ophtalmologiques,
- de déficits de la colonne vertébrale,
- et des défauts au niveau des membres. <sup>(12,52)</sup>

Il se caractérise par un certain nombre d'anomalies mineures:

- un épicanthus,
- un strabisme,
- un hypertélorisme,
- une large fosse nasale et une antéversion des narines,
- une microstomie,
- une bouche typée comme dans le mongolisme,
- une lèvre supérieure épaisse avec un bord mince vermillon,
- des oreilles mal ourlées,
- une microcéphalie,
- une aplasie radiale,
- des pouces avec de courtes phallanges,
- des ongles hyperconvexes avec de petits ongles,
- un chevauchement des orteils et le relâchement des articulations des membres conduisant à une démarche maladroite et à une faiblesse musculaire,
- une hernie inguinale bilatérale avec des testicules en

position haute,

- un rein non fonctionnel du à une dysplasie,
- une agénésie des reins. <sup>(12, 14, 15,38, 47, 52,60)</sup>

Ce syndrome est diagnostiqué via des échographies. Lors des échographies à 21,5 SA, un aspect particulier du crâne " en forme de citron " sans anomalie rachidienne a été observé chez ses enfants. Et une échographie à 33,5 SA a montré un retard de croissance intra-utérin, un aspect de trigonocéphalie et un hypertélorisme. <sup>(15)</sup>

De plus, l'acide valproïque est responsable d'autres effets tératogènes comme :

- une afibrinogénémie néonatale conduisant à une hémorragie fatale, des effets sur le foie. <sup>(38)</sup>

Chez des enfants exposés in utero à ce médicament, des symptômes de manque néonatale ont été observés, se traduisant par des convulsions et des problèmes d'alimentation et respiratoires, ainsi qu'une hypoglycémie. Il a été mise en évidence que ces symptômes n'avaient aucune relation avec le retard de développement observé chez ces enfants. <sup>(12,52)</sup>

Par contre, les relations entre une exposition à l'acide valproïque et un retard de croissance intra-utérin ou un retard de développement psychomoteur restent non prouvés à ce jour. <sup>(38)</sup>

Il apparaît être le seul médicament antiépileptique pour qui une relation entre la dose et la réponse a été observée. Une haute dose journalière supérieure à 1000 mg/jour ou un haut pic apparaît augmenter le risque de MC majeures et de retard mental. <sup>(12,46)</sup>

Un autre effet probable de l'exposition intra-utérine à un traitement maternel par le valproate est la craniosténose de la suture métopique. La craniosténose est définie comme la fermeture prématurée d'une ou plusieurs sutures crâniennes. <sup>(15)</sup>

### **I-5-4- Fetal carbamazepine syndrome :**

Un modèle dysmorphique de malformations mineures, similaire à celui vu avec la phénytoïne, a été aussi décrit. Ce modèle inclut :

- un épicanthus,
- des fissures palpébrales,
- un nez court,
- un petit menton,
- une microcéphalie,
- une hypoplasie des ongles. <sup>(12,14,38,60, 68)</sup>

A côté de ces malformations mineures, d'autres effets sont retrouvés :

- la maladie hémorragique du nouveau-né, comme avec la phénytoïne et le phénobarbital,
- un retard du développement. <sup>(38,60,68)</sup>

De plus, la carbamazépine apparaît comme un réducteur de l'âge gestationnel de l'accouchement. <sup>(46)</sup>

Les effets secondaires les plus décrits chez le nouveau-né sont les syndromes malformatifs ( anomalie de fermeture du tube neural, fente palatine, dysplasies unguéales et zones d'hypoplasie du cuir chevelu ). <sup>(3,30,64)</sup>

De plus, des symptômes cliniques et des signes biologiques ont été mis en évidence chez des nouveaux nés de mères épileptiques traitées par la carbamazépine. Il s'agit de :

- somnolence ;
- subictère
- nausées, vomissements incoercibles ;
- hypotonie/hypertonie ;
- hyperexcitabilité ;
- trémulations ;
- attitude en opisthotonos par intermittence ;
- hypocalcémie. <sup>(3)</sup>

Le risque d'avoir une malformation est plus élevé quand la carbamazépine est associée à d'autres antiépileptiques, avec un taux de 18,8% contre un taux de 5,28% lorsque la carbamazépine est utilisée seule. <sup>(60)</sup>

On observe un chevauchement entre ces quatre syndromes, et l'existence de syndromes spécifiques à des médicaments est remis en question. <sup>(1)</sup> Donc ces 4 syndromes peuvent être regroupés sous le nom de « Fœtal Anticonvulsivant Syndromes ».

Ces différents syndromes présentent en réalité de nombreuses ressemblances cliniques. Le tableau 8 résume les différentes anomalies retrouvées avec les 4 médicaments antiépileptiques majeurs.

**Tableau 8: Comparaison des anomalies mineures retrouvées dans les 4 syndromes spécifiques.** <sup>(40)</sup>

Anomalies mineures	Fetal hydantoïn syndrome	Fetal phenobarbital syndrome	Fetal valproate syndrome	Fetal carbamazépine syndrome
Epicanthus	+	+	+	+
Hypertélorisme	+	+	+	
Ptosis	+	+		
Nez court et fosses nasales larges	+	+	+	+
Large bouche avec lèvres proéminentes	+	+		
Hypoplasie des phallanges distales seulement des ongles		+		+
Oreilles anormales	+	+	+	
Cou court	+	+		
Hirsutime	+	+		

## ***I-6- Téraogénicité des nouveaux antiépileptiques :***

### **I-6-1- Le topiramate :**

Lors d'une exposition in utero au topiramate, les effets tératogènes rencontrés sont :

- une déficience de la croissance prénatale,
- des agénésies des membres,
- une déficience de la croissance prénatale,
- une troisième fontanelle,
- des anomalies inguinales,
- des hypospadias,
- un hirsutisme généralisé,
- une troisième fontanelle,
- un nez court et une antéversion des narines,
- des phalanges distales émoussées et une hypoplasie du 5ème ongle. <sup>(8,24,74)</sup>

Quelques-uns de ces effets sont aussi observés chez des enfants exposés in-utero à d'autres antiépileptiques. Les auteurs ont conclu que la ressemblance du phénotype, malgré la différence structurelle entre le topiramate et les autres médicaments antiépileptiques, implique que les facteurs génétiques pourraient être impliqués. <sup>(24)</sup>

### **I-6-2- La lamotrigine :**

La lamotrigine ne présente pas d'effets tératogènes chez l'animal. Toutefois, la lamotrigine possède un effet inhibiteur de la dihydrofolate réductase pouvant faire craindre un risque d'anomalie de fermeture du tube neural. <sup>(8,24,74)</sup>

Une étude a montré que la lamotrigine était responsable d'avortements spontanés et de mort fœtal. <sup>(60)</sup>

Des enfants exposés à une bithérapie associant la lamotrigine et l'acide valproïque ont été atteints de fentes palatines et d'hypospadias. <sup>(24)</sup>

### **I-6-3- La gabapentine :**

La gabapentine provoque des retards d'ossification du squelette au niveau du crâne, des vertèbres et des membres chez le rat et la souris ainsi que des hydronéphroses et hydrouretères chez le rat. Dans l'espèce humaine, trois cas de malformations ont été rapportés chez des enfants exposés in-utero à une polythérapie incluant la gabapentine. Il s'agit d'un cas d'holoprosencéphalie cyclopie (absence de nez et présence d'un seul œil), d'un cas d'absence d'ouverture d'un canal articulaire et d'un cas de sténose pylorique et hernie inguinale. <sup>(74)</sup>

### **I-6-4- L'oxcarbamazépine :**

L'oxcarbamazépine est un analogue de la carbamazépine ; bien que ces deux médicaments sont chimiquement et structurellement similaires, les voies de biotransformation sont complètement différentes, affectant leur potentiel tératogène. Le chemin primaire du métabolisme pour la carbamazépine entraîne la formation par oxydation d'époxy-carbamazépine, lequel est perçu comme responsable de la tératogénicité de la carbamazépine.

L'oxcarbamazépine est rapidement métabolisé par une réduction en un dérivé monohydroxy actif, lequel est responsable de l'effet pharmacologique de la drogue.

Différents auteurs ont conclu que la différence de tératogénicité de l'oxcarbamazépine, du métabolite époxy et de la carbamazépine est due à l'exposition aux différents métabolites, suggérant que la relative compétition entre l'oxydation aromatique et les autres voies métaboliques pourrait expliquer la différence de toxicité de l'époxy-carbamazépine et de la carbamazépine.

L'oxcarbamazépine n'interfère pas avec le métabolisme de l'acide folique.

L'oxcarbamazépine est responsable :

- d'avortements spontanés,
- d'hyponatrémie, mais on ne sait pas si l'hyponatrémie joue un rôle dans l'effet tératogène.

De plus, par rapport à la carbamazépine, le métabolisme de l'oxcarbamazépine est indépendant du cytochrome P450 ; l'induction ou l'inhibition de ce système enzymatique par la présence des d'autres médicaments antiépileptiques n'affectera pas le métabolisme de l'oxcarbamazépine. <sup>(24)</sup>

### **I-6-5- La tiagabine :**

Avec ce médicament, un seul effet tératogène a été mis en évidence ; il s'agit d'une dislocation de la hanche. <sup>(24)</sup>

### **I-6-6- Le vigabatrin :**

Le vigabatrin à doses élevées provoque des malformations labio-palatines et squelettiques chez la souris. Dans l'espèce humaine, quelques cas de malformations ont été rapportés (plagiocéphalie, anophtalmie, hypospadias, hernie diaphragmatique) chez des enfants également exposés à d'autres antiépileptiques. Le rôle du vigabatrin dans la survenue de ces malformations paraît donc difficile à établir. <sup>(8,74)</sup>

Chez des enfants exposés au vigabatrin, à la carbamazépine ; de multiples anomalies congénitales ont été rapportées incluant :

- une ophtalmie bilatérale,
- un seul ventricule,
- une sténose infundibulaire,
- une agnésie du corps callosum,
- un élargissement du troisième ventricule. <sup>(24)</sup>

Avec le vigabatrin, les mêmes symptômes cliniques et les

mêmes signes biologiques qu'avec la carbamazépine sont retrouvées. <sup>(3)</sup>

### **I-6-7- L'éthosuximide :**

Lors d'une exposition in utero à l'éthosuximide, les malformations observées sont :

- des effets cardiaques congénitaux
- des fentes orofaciales
- une hydrocéphalie
- la maladie hémorragique du nouveau né. <sup>(38)</sup>

## **II- Mécanismes de la tératogénicité des antiépileptiques:**

Les mécanismes en cause dans l'effet tératogène des antiépileptiques sont vraisemblablement multiples : <sup>(4,24,47,48,45, 60)</sup>

- production de métabolites intermédiaires issus des médicaments antiépileptiques, ayant des propriétés toxiques ;
- déficience en folates ;
- ischémie et hypoxie ;
- suppression neuronale ;
- et une prédisposition génétique possible.

<sup>(12,31,47,48,60)</sup>

### ***II-1- Production de métabolites intermédiaires potentiellement toxiques : <sup>(4,12,38,68)</sup>***

L'effet tératogène est dû à la formation de radicaux libres et d'espèces oxygénées potentiellement toxiques.

Les radicaux libres sont formés lors du métabolisme des antiépileptiques par des prostaglandines synthétases. Ces radicaux libres peuvent être cytotoxiques, et un déficit génétique en agents

piégeant ces radicaux peut conduire à une augmentation du risque tératogène. <sup>(38)</sup>

Par exemple, le métabolisme de la phénytoïne conduit à la formation d'époxydes instables (époxyphénytoïne) lesquels sont connus comme produisant des effets secondaires mutagènes. La détoxification de ces époxydes nécessite une enzyme, l'époxyde hydroxylase, et un déficit génétique de l'activité fœtale de cette enzyme peut cependant augmenter le potentiel de l'époxyphénytoïne. <sup>(4,38,68)</sup>

Chez l'embryon, des études ont montré la présence d'enzymes de phase I (isoformes du cytochrome P450) et de phase II comme des prostaglandines synthétases impliquées dans la formation de radicaux libres tératogènes. Les prostaglandines synthétases et les lipooxygénases sont hautement exprimées, et ces enzymes peuvent bioactiver des xénobiotiques en radicaux libres qui initient la formation d'espèces oxygénées réactives. Ces espèces oxygénées oxydent des protéines, du glutathion, des lipides et de l'ADN, et peuvent altérer les signaux de transduction.

Cependant, la présence de ces enzymes dans tous les organes affectés pour la toxicité n'est pas connu en ce moment.

La formation de métabolites toxiques chez le fœtus a besoin d'avoir une contre balance entre la détoxification protectrice et le processus de bioactivation.

Les espèces oxygénées réactives peuvent aussi être obtenues par une réduction de la fonction quinone des métabolites, cependant ceci peut être limité dans certains cas où une déficience maternelle de la glucuronidation conduit à un transfert à l'embryon de la concentration élevées en métabolites dihydroxylés. <sup>(12)</sup>

Les enzymes antioxydatives (superoxyde dismutase, catalase), les antioxydants (glutathione, acide cafféique, vitamine E), des chélateurs et des agents piègeurs de radicaux libres réduisent les effets embryopathiques des espèces oxygénées réactives hautement tératogènes. <sup>(12)</sup>

Les embryopathies sont augmentées lors d'une déficience en une enzyme antioxydante (G-6-P déshydrogénase), ou par une déplétion en glutathion, ou par l'inhibition de la glutathion peroxydase ou de la glutathion réductase. <sup>(12)</sup>

## ***II-2- Carence en acide folique et malformations congénitales :*** <sup>(38)</sup>

Un lien possible, sinon probable entre une carence en acide folique et la survenue de malformations congénitales a été évoqué de longue date, notamment en raison du rôle fondamental du couple homocystéine-méthionine. <sup>(36)</sup>

Les folates participent à un certain nombre de réactions biochimiques impliquant le transfert d'une seule unité de carbone nécessaire pour la biosynthèse des purines et des pyrimidines et pour le métabolisme des acides aminés (glycine, sérine, homocystéine, méthionine et histidine). <sup>(4,29)</sup>

Une récente étude portant sur plus de 20 ans confirme que les antagonistes de l'acide folique, y compris des médicaments antiépileptique (phénobarbital, primidone, phénytoïne, carbamazépine) peuvent augmenter le risque de survenue de MC, non seulement neurologiques, mais aussi cardio-vasculaires, oro-faciales et urinaires. <sup>(4)</sup>

Ces antimétabolites du folate sont des inhibiteurs potentiels de la réductase dihydrofolate et pourraient être responsables de la production d'une pénurie sévère de folates réduits. Donc la déficience en folates apparaît être une cause dans le développement d'AFTN vu le besoin en acide folique pour la fermeture du tube neural. <sup>(4,12)</sup>

Un nombre d'études a montré que le taux sérique en folates et dans les globules rouges diminuaient chez les patients épileptiques recevant un traitement antiépileptique à long terme. Les effets antifolate de la phénytoïne, du phénobarbital et de la primidone ont bien été établis, tandis que la carbamazépine et le valproate de sodium ne sont pas impliqués. <sup>(4)</sup>

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer les effets antifolates des médicaments antiépileptiques :

- interférence avec l'absorption intestinale en folates ;
- induction enzymatique des chemins métaboliques impliquant l'utilisation en acide folique ( par exemple, utilisation de l'acide folique comme cofacteur dans le métabolisme de l'antiépileptique) ;

- augmentation du catabolisme de l'acide folique :
- augmentation de la perte urinaire en folates. <sup>(4)</sup>

Donc la prescription d'acide folique peut réduire ce risque, d'où la nécessité de prescrire de l'acide folique aux femmes enceintes ( voir quatrième partie de la thèse). <sup>(36)</sup>

Des désordres du métabolisme de la vitamine B12 peuvent imiter les désordres en folates, parce que la méthyl-B12 est un cofacteur de l'enzyme « méthionine synthétase ». <sup>(4)</sup>

### ***II-3- Mécanismes responsables de l'effet tératogène du valproate :***

Les mécanismes supposés sont :

- le valproate peut avoir un effet toxique direct sur l'embryon provoquant une augmentation de la mort programmée des cellules, similaire aux effets lors d'une exposition à l'alcool. Ceci est appuyé par le fait que le valproate de sodium a été montré comme s'accumulant dans le tissu neuroépithélial.

- néanmoins, des mécanismes de tératogénicité incluent l'altération du métabolisme de l'acide folique et l'altération de l'expression des gènes dans les voies spécifiques du développement.

- un autre mécanisme est l'interférence avec une des voies génétiques contribuant à l'adhésion des cellules neuronales.

Finalement, d'autres hypothèses ont été proposées. Il pourrait avoir un effet sur le cœur foetal prédisposant à une arythmie, laquelle interfère avec la circulation et causant une

hypoxie ou une acidose. Mais toutes ces hypothèses ont cependant besoin d'investigations supplémentaires. <sup>(12)</sup>

#### ***II-4- L'ischémie et l'hypoxie :*** <sup>(12)</sup>

La phénytoïne, le phénobarbital et la carbamazépine causent un modèle similaire d'effets chez le fœtus. Ce modèle est caractérisé par un retard de croissance intra utérine, des anomalies mineures liées au retard de croissance et des anomalies majeures comme des malformations cardiovasculaires, des fentes orofaciales et des réductions digitales. Ceci suppose que leur tératogénicité est due à un mécanisme commun à savoir une bradycardie embryonnaire dépendante de la concentration et une arythmie due à la capacité des médicaments antiépileptiques de bloquer le transport de l'ion potassique. L'arythmie cause des périodes d'interruption d'apport d'oxygène et génère des espèces oxygénées réactives hautement toxiques dans les tissus embryonnaires durant les phases de réoxygénation.

Les drogues induisant des perturbations du rythme cardiaque embryonnaire pourraient théoriquement expliquer les nombreux effets observés après une exposition in utero à la phénytoïne, au phénobarbital et à la carbamazépine.

Les différentes perturbations observées sont :

- une bradycardie aboutissant à une hypoxie embryonnaire prolongée. Ceci peut expliquer une mort de l'embryon, un retard de croissance, et des dysfonctions légères du système nerveux central et quelques anomalies mineures, reliés à un retard de croissance des os craniens.

- des épisodes d'arythmies embryonnaires aboutissant à des épisodes d'hypoxie/réoxygénation et à la formation d'espèces oxygénées réactives. Ceci peut expliquer les effets sévères, comme les fentes orofaciales et les réductions des membres de sévérité variable. Les réductions des phallanges distales semblent être plus facilement induites seulement après un court épisode

d'arythmie. Tous ces effets sont histologiquement précédés d'œdèmes, d'interruption vasculaire, d'hémorragies et de nécroses.

- L'arythmie aboutit à des altérations du flux sanguin et de la pression sanguine lesquelles peuvent causer des effets cardiovasculaires.

En conclusion, une propriété pharmacologique commune (inhibition du courant de l'ion potassique dans le cœur du fœtus) peut expliquer pourquoi la phénytoïne, le phénobarbital et la carbamazépine causent un modèle similaire d'effets.

## ***II-5- Mutations de la méthylène tétrahydrofolate réductase : <sup>(12)</sup>***

Plusieurs études dans les années 90 ont suggéré que la supplémentation en acide folique avant la conception réduit la fréquence de certains effets incluant les AFTN, les maladies cardiaques congénitales, les fentes orofaciales et les problèmes urinaires (Wald, 1991 ; Creizel, 1996).

La récurrence de ce risque est plus augmenté que l'incidence de ces malformations, et l'efficacité de cette prévention varie entre les populations. Ceci suggère une susceptibilité génétique des malformations sensibles à l'acide folique, et un gène naturel candidat pour la réductase 5,10 méthylène tétrahydrofolate (RMTH).

L'acide folique alimentaire est métabolisé par la RMTH, un méthyl est donné pour les voies synthétiques conduisant à l'acide nucléique ou à l'acide ribonucléique.

RMTH convertit la 5,10-MTH en 5-TH, un cofacteur dans la voie de méthylation de l'ADN.

La méthylation de l'ADN fait partie du mécanisme de la transcription des gènes, et cependant, les mutations de la RMTH peuvent altérer les voies d'expression des gènes dans le développement de l'embryon, particulièrement lors d'une déficience en acide folique alimentaire, provoquant des malformations. Ceci

pourrait être aussi un mécanisme de tératogénicité pour les médicaments antagonisant l'acide folique. (34)

Les mutations de la RMTTH pourrait influencer le développement de l'embryon dans au moins deux voies.

Premièrement, l'augmentation de l'homocystéine plasmatique associée à la mutation de cette enzyme ou à une déficience en acide folique pourrait être embryotoxique. L'augmentation de l'homocystéine dans le liquide amniotique est observée dans quelques grossesses comportant des AFTN, avec ce génotype. L'homocystéine a été aussi montrée comme un inhibiteur du récepteur N-méthyl-D-aspartate glutamate. Ce récepteur est largement exprimé dans les cellules de la crête neurale, et d'autres antagonistes de ce récepteur sont connus comme tératogènes.

Alternativement, un effet sur la méthylation de l'ADN pourrait affecté le contrôle de la transcription des gènes. Un substrat insuffisant pour la méthylation de l'ADN pourrait aussi provoquer une expression inappropriée des gènes dans l'embryon avec des résultats tératogènes. Ce mécanisme doit être aussi sensible à l'admission d'acide folique, et pourrait expliquer les effets protecteurs de la supplémentation en acide folique et les effets défavorables des antagonistes de l'acide folique.

D'autres mécanismes tératogènes ont plus de chance d'opérer simultanément avec les médicaments antiépileptiques, incluant l'induction enzymatique, les effets des métabolites toxiques, et les effets directs sur les autres gènes. <sup>(12)</sup>

**4<sup>ème</sup> PARTIE :**

**LA PRISE EN CHARGE**

**DE LA GROSSESSE**

**DE LA FEMME EPILEPTIQUE**

## I- Introduction :

Après avoir vu l'influence de l'épilepsie sur la grossesse ainsi que les effets des médicaments antiépileptiques sur le fœtus, nous allons discuter de la prise en charge de la femme épileptique au cours de la grossesse.

La grossesse chez une femme épileptique n'est contre-indiquée que de manière exceptionnelle. Une interruption médicale de grossesse peut être proposée en cas d'épilepsie mal équilibrée nécessitant une polythérapie, avec des antécédents de malformation fœtale. La situation idéale est que la grossesse soit programmée. <sup>(56)</sup>

Chaque année, 0,5% des grossesses se déroulent chez des femmes épileptiques (Nulman et al., 1999). Dans 90 à 95 % des cas, l'issue de la grossesse est favorable contre 97 à 98 % dans la population générale. <sup>(50)</sup>

Il y a des interactions entre la grossesse, l'épilepsie et les traitements antiépileptiques : la grossesse peut influencer l'évolution de l'épilepsie et l'épilepsie ou son traitement peuvent avoir des conséquences sur la grossesse et l'enfant ( voir la 2ème partie ). La mortalité périnatale et les malformations congénitales sont plus fréquentes que dans la population générale, comme nous l'avons vu dans la troisième partie de la thèse.

L'épilepsie peut se transmettre dans certains cas. Il est donc important de connaître ces risques et d'en comprendre les mécanismes pour tenter de les prévenir. <sup>(50)</sup>

Les médecins des femmes épileptiques se trouvent face à un dilemme. D'un côté, les crises doivent être prévenues ; et de l'autre, l'exposition du fœtus aux médicaments antiépileptiques doit être minimisée. <sup>(67)</sup>

Ainsi, la prise en charge d'une grossesse d'une femme épileptique et de l'enfant de mère épileptique nécessite une attention particulière. <sup>(50)</sup>

La grossesse d'une femme épileptique nécessite une surveillance conjointe par le neurologue et l'obstétricien. Puis le nouveau-né sera pris en charge, dès sa naissance par un pédiatre.

## **II- Prise en charge avant la conception :**

### ***II-1- Informer les patientes :***

Les informations données à la patiente désirant être enceinte devront tout d'abord rassurer la patiente, en lui disant que plusieurs patientes épileptiques ont pu achever une grossesse. <sup>(34)</sup>

Les patientes devront être informées des risques liés au traitement, aux crises elles-mêmes ainsi que des risques de complications obstétricales. <sup>(48)</sup>

Elles devraient aussi savoir que les crises peuvent être dangereuses pour elles et pour le fœtus, et que les crises peuvent être réduites par des soins corrects. <sup>(67)</sup> Et elles doivent aussi connaître le risque potentiel d'augmentation de la fréquence des crises afin d'assurer une bonne observance. <sup>(48)</sup>

Les femmes épileptiques en âge de procréer ont besoin d'être conseillées et doivent demander un avis sur le traitement antiépileptique qu'elles devraient prendre si elles veulent être enceintes. <sup>(29)</sup>

Bien que quelques patientes puissent arrêter leur thérapie avant la grossesse, la grande majorité a besoin de continuer à les prendre. <sup>(44)</sup>

Le traitement, préférentiellement en monothérapie, est ajusté de façon à obtenir le plus faible taux sanguin afin d'éviter une exposition inutile au fœtus. <sup>(44)</sup>

Les patientes devront être informées du léger, mais réel risque de malformations majeures associées aux médicaments antiépileptiques et sur la période de gestation durant laquelle ces malformations peuvent avoir lieu. ( voir tableau 9) <sup>(34,67)</sup>

**Tableau 9 : Les périodes de développement de certaines pathologies ou malformations.** <sup>(34)</sup>

Tissu	Malformation	Intervalle après le premier jour de la période menstruelle
Système nerveux central	Méningomyélocèle	28 jours
Face	Fente labiale	36 jours
	Fente palatine	10 semaines
Cœur	Septum ventriculaire	6 semaines

Les possibilités de diagnostic prénatal de malformations majeures devront être discutées. Si le valproate ou la carbamazépine sont des antiépileptiques nécessaires, la probabilité d'effectuer une amniocentèse et des échographies durant la grossesse devra être discutée. <sup>(34,67)</sup>

Toute grossesse doit être entourée d'un certain nombre de précautions, notamment une bonne hygiène de vie, une alimentation équilibrée, un sommeil suffisant, pas d'alcool ni de tabac. <sup>(22,34)</sup>

De plus, le maintien d'une concentration sérique en folates adéquate ou normale durant les premiers mois de grossesse, et un bon contrôle des crises avec le plus faible taux sanguin en antiépileptiques protégeant contre les convulsions tonico-cloniques peuvent réduire la probabilité d'issues de grossesse défavorable. <sup>(26,34)</sup>

Aussi, la patiente doit être informée sur la supplémentation en folates, en vitamine K et le pour et contre de l'allaitement. <sup>(48)</sup>

Après avoir arrêté la contraception, il faut attendre 3 à 12 mois avant d'avoir une grossesse. Cependant, les visites avant la grossesse doivent être faites dans un intervalle de 3 à 6 mois. <sup>(44)</sup>

### ***II-2- Planifier la grossesse :***

Il est impératif de signaler aux femmes épileptiques en âge de procréer que la survenue d'une grossesse doit être planifiée et implique une prise en charge coordonnée entre le neurologue, le gynécologue et l'obstétricien. La grossesse doit être particulièrement surveillée pour détecter d'éventuelles malformations congénitales. <sup>(50)</sup>

### ***II-3- Conseil génétique :***

Les patientes doivent être envoyées vers une consultation génétique ; un test prénatal et l'opinion de la patiente sur une éventuelle interruption de la grossesse face à un problème majeur devront être discutés. Beaucoup de malformations fœtales peuvent être identifiées pendant le second trimestre de grossesse, et toutes les femmes doivent avoir réfléchies à ce moment si une malformation du fœtus est découverte. <sup>(31)</sup>

Les patientes devront être informées du risque de transmission de la maladie épileptique à l'enfant. <sup>(22)</sup>

Ces risques sont très faibles. Tout dépend de l'origine de l'épilepsie parentale en cause.

Ils sont pratiquement nuls s'il s'agit d'une épilepsie survenue après une maladie infectieuse, vasculaire, un traumatisme cérébral...

S'il existe déjà une épilepsie dans la famille, la probabilité est plus grande. Ce risque est encore plus élevé si la mère est épileptique. L'épilepsie paternelle apparaît avoir moins d'impact sur le développement de crises chez l'enfant. La présence de crises maternelles pendant la grossesse, mais non l'utilisation de

médicaments antiépileptiques, est associée à une augmentation du risque de crises chez les descendants. (risque relatif de 2,4).<sup>(67)</sup> Quelques transmissions génétiques sont connues dans des formes peu sévères d'épilepsie, on ne peut être plus précis car les connaissances sur la génétique des épilepsies sont encore fragmentaires.<sup>(22,67)</sup> L'évidence pour l'appui d'une composante génétique sur le développement des crises chez ces enfants vient d'être apprécié lors d'expériences animales. Si les rats expérimentalement épileptiques ont eu des crises généralisées pendant leur gestation, leurs progénitures ne sont pas plus susceptibles d'être atteints par rapport à ceux dont les rats n'ont pas eu de crises pendant la gestation.<sup>(67)</sup>

#### ***II-4- Réévaluation du traitement antiépileptique : (2,22)***

Le désir d'une grossesse peut être l'occasion de reconsidérer l'utilité du traitement, mais une éventuelle modification de la prescription des antiépileptiques n'a de sens qu'avant la conception.<sup>(50)</sup> Donc, le médecin doit s'efforcer d'utiliser une monothérapie et dans de très rares cas, envisager un essai d'arrêt des médicaments.<sup>(49)</sup> Le médecin devra utiliser le médicament de premier choix selon le type de crise et le syndrome épileptique.<sup>(34)</sup>

La situation idéale est le retrait des médicaments antiépileptiques chez les patientes, avant une conception. Mais pour beaucoup de femmes, ce n'est pas une option réaliste. Puisque les femmes d'aujourd'hui ont un emploi fixe et le dérangement potentiel de leur style de vie par la recrudescence des crises fait que le retrait des médicaments antiépileptiques est impraticable.<sup>(67)</sup>

Mais, avant tout, le but d'un traitement antiépileptique chez une femme en âge de procréer est d'exercer un contrôle efficace des crises avec un faible risque pour le fœtus.<sup>(48)</sup>

Premièrement, chez une femme épileptique dont l'épilepsie est équilibrée depuis plusieurs années (2 à 5 ans), ayant un examen neurologique normal et désirant un enfant, un essai de réduction, voire d'arrêt, du traitement antiépileptique peut être envisagé en fonction du type d'épilepsie. <sup>(9,31,48)</sup> Dans l'idéal, la tentative d'arrêt de traitement doit être faite au minimum 6 mois avant le début de la grossesse. <sup>(48,50,60)</sup>

Le sevrage médicamenteux sera progressif ( entre 4 semaines et 6 mois ) selon les habitudes personnelles, le type de médicaments antiépileptiques et la posologie initiale. Dans certains cas, on peut envisager une fenêtre thérapeutique, c'est à dire proposer de façon transitoire l'arrêt du traitement, une réduction des doses ou supprimer un des médicaments en cas de polythérapie jusqu'à la fin du premier trimestre de grossesse. Une recrudescence transitoire des crises dont la patiente doit être informée peut survenir mais ceci peut parfois être acceptable si les crises ne comportent pas de chutes, ou de modifications cardio-respiratoires transitoires. <sup>(50)</sup>

17 à 63% des femmes épileptiques dont les crises étaient complètement supprimées avec un traitement antiépileptique depuis 2 voire 5 ans, ont vu réapparaître leurs crises après un arrêt de leur traitement. <sup>(34)</sup> Le risque d'une rechute des crises est de 12% dans les 6 premiers mois après le retrait des médicaments antiépileptiques et de 32% durant la première année. <sup>(48)</sup>

Le risque de rechute est augmenté en fonction des types de crises ( convulsions tonico-cloniques, myoclonies, crises éveillées, état convulsif) et quand le contrôle des crises était obtenu avec l'association de 2 ou 3 antiépileptiques. <sup>(34)</sup>

Par contre, chez une femme épileptique dont l'épilepsie est mal contrôlée, il est recommandé d'utiliser une monothérapie à faible dose et d'obtenir de faibles concentrations plasmatiques protégeant contre les crises tonico-cloniques durant le premier trimestre ou si possible tout au long de la grossesse. <sup>(9,31,34)</sup>

Une polythérapie sera évitée, spécifiquement l'association acide valproïque, carbamazépine et phénobarbital. <sup>(29,34)</sup>

Le passage d'une polythérapie à une monothérapie doit commencer par une introduction graduelle d'un médicament de premier choix. Quand les concentrations plasmatiques thérapeutiques de cette drogue sont atteintes, les doses des autres médicaments doivent être graduellement diminuées. Si le médicament de premier choix est une des drogues déjà utilisées en association, la dose est maintenue ou augmentée alors que les autres médicaments sont graduellement retirés. Les médicaments non essentiels et ceux ayant des interactions ou des effets indésirables néfastes sont retirés en premier. Le retrait se fait habituellement sur une période de 1 à 3 mois, avec un contrôle des concentrations plasmatiques des médicaments. Dans 36% des cas de retrait d'une polythérapie, un contrôle peut être obtenu avec une monothérapie. <sup>(34)</sup>

L'essai d'une monothérapie doit se faire sur une période de 6 mois pour surveiller le contrôle des crises. <sup>(31)</sup>

Après qu'une monothérapie soit établie, la plus faible concentration plasmatique d'antiépileptique protégeant contre les crises sera déterminée. <sup>(34)</sup>

Si le traitement est à base d'acide valproïque ou de carbamazépine, une réduction voire un arrêt de ces médicaments peut être tentée, en administrant une benzodiazépine qui sera poursuivie jusqu'à la fin du 2<sup>ème</sup> mois de grossesse. <sup>(9)</sup>

Pour toute grossesse, l'utilisation d'acide valproïque doit être évitée, ainsi que celle de carbamazépine. <sup>(29)</sup> L'acide valproïque, hautement tératogène, est responsable de problèmes éducationnels chez des enfants exposés in utero à ce médicament. <sup>(42)</sup>

De plus, si de fortes doses quotidiennes en acide valproïque sont nécessaires (> à 1000 mg), alors des doses plus faibles ou des formulations à libération prolongée devront être utilisées pour éviter des hauts pics de concentration. <sup>(29,47,48,60)</sup> Il est conseillé d'éviter des concentrations plasmatiques élevées en acide

valproïque, augmentant le risque tératogène de cette drogue. Donc, les doses seront administrées en 3 à 4 fois par jour. <sup>(29,34,47,48,50)</sup>

D'une manière générale, le médecin ne doit pas changer fondamentalement l'approche du traitement des crises, mais doit surveiller la patiente plus étroitement pour obtenir un contrôle des crises sans effet toxique. <sup>(49)</sup>

Il est probablement mieux si le contrôle des crises est stable, de garder un traitement antiépileptique inchangé utilisant un seul antiépileptique à la plus faible dose possible. <sup>(29,50)</sup> De plus, les modifications thérapeutiques doivent être faites avant la conception, elles sont inutiles une fois la période d'embryogenèse passée, si l'épilepsie est bien contrôlée. <sup>(47)</sup>

Le contrôle des concentrations libres des médicaments antiépileptiques avant et pendant la grossesse devra permettre une évaluation des concentrations dans une situation durant laquelle la liaison aux protéines plasmatiques est en changement. Cependant, l'ajustement des doses devra être fait sur une base clinique. Durant la conception et l'organogenèse, il est conseillé de garder une dose aussi faible que possible, bien que la dose doit être souvent augmenté durant le troisième trimestre pour réduire les risques de crises pendant le travail. <sup>(48,67)</sup>

## ***II-5- Supplémentation en acide folique : <sup>(22)</sup>***

Comme nous l'avons vu dans la troisième partie de la thèse, une carence en acide folique est un des mécanismes tératogènes des médicaments antiépileptiques. Donc il est important de prescrire de l'acide folique chez les femmes épileptiques en âge de procréer.

L'acide folique ou la vitamine B9 contribue à la maturation cellulaire de la moelle osseuse où s'élaborent les globules rouges. Sur le plan sanguin, elle est complémentaire d'une autre vitamine

antianémique, la vitamine B12. Elle active la formation de tous les tissus à multiplication rapide, d'où son importance pour la croissance du fœtus et chez la femme enceinte. <sup>(71)</sup>

Les besoins en acide folique sont augmentés de 3 à 5 fois, soit de 800 à 900 µg par jour. <sup>(26,36)</sup> Une quantité adéquate en acide folique est nécessaire pour subvenir aux besoins d'un développement fœtal normal. <sup>(31)</sup>

Une carence en acide folique est responsable de malformations : les anomalies de fermeture du tube neural. Ces malformations ont été décrites dans la troisième partie de la thèse.

Les folates doivent être présents dans les 25 premiers jours avant la conception pour exercer un effet protecteur contre ces malformations. <sup>(48)</sup>

Le risque d'AFTN ou de répétition génétique de spina bifida toute cause confondue, est réduit par l'administration d'acide folique au moment de la conception et pendant le premier trimestre de la grossesse (période de l'organogenèse). <sup>(34,50,70)</sup>

Cependant, l'arrêt du cycle menstruel n'est pas habituellement découvert avant le 15<sup>ème</sup> jour après la conception, 40% des grossesses ne sont pas planifiées, et 50% des femmes planifiant une grossesse ne consultent pas avant la conception. Vu toutes ces réalités, il apparaît prudent de donner une supplémentation en acide folique à toute femme en âge de procréer et épileptique. <sup>(48)</sup>

Les doses recommandées sont, selon les antécédents :

- en prévention primaire d'une survenue d'une AFTN dans la population générale : prise de 0,4 mg par jour d'acide folique durant le mois qui précède la conception puis pendant le premier trimestre de la grossesse. <sup>(26,48,60,61,67,70)</sup> En général, les études

concluent à un effet protecteur allant jusqu'à une réduction du risque de 80 % d'anomalies de fermeture du tube neural ou de répétition génétique toute cause confondue. Par exemple, l'étude Werler et al. (1993) conclue à une réduction du risque de 60 %. L'étude de Mills et al. (1989) n'a par contre pas retrouvé un tel effet. Une autre étude (Milunsky et al., 1989) montre que l'utilisation d'acide folique était associée à une diminution du risque de 71%. Le consensus actuel est toutefois en faveur de la prescription de folates un à deux mois avant la conception et durant toute l'embryogenèse. Car il faut noter que le tube neural se ferme entre le 24ème et le 27ème jour près la conception. En revanche, il n'existe pas de consensus quant à la dose recommandée. <sup>(31,47)</sup>

- en prévention des récurrences : prise de 4 mg par jour d'acide folique durant le mois qui précède la conception puis pendant le premier trimestre de la grossesse. <sup>(48,61,67,70)</sup> Le Collège Canadien des Généticiens recommandent une supplémentation en acide folique avant la grossesse et en début de grossesse, de 5 mg par jour pour les femmes ayant déjà eu un enfant atteint d'AFTN. <sup>(26)</sup> Plusieurs études (Smithells et al, 1989 ; Laurence et al., 1981 ; Verge et al., 1990) ont montré l'efficacité d'une prévention secondaire chez les patientes ayant donné naissance à un enfant porteur d'une AFTN. Mais surtout l'essai le plus important de « The Medical Research Council » en 1991, recommandant une supplémentation de 4 mg par jour d'acide folique chez des femmes aux antécédents de grossesse avec AFTN, a montré une diminution de 70% du risque de récurrence. <sup>(34,36)</sup> Dans une autre étude, la prescription d'acide folique à la posologie de 4 mg par jour a montré une diminution de 72 % du risque de récurrence d'une anomalie de fermeture du tube neural chez les femmes présentant, en dehors de tout traitement antiépileptique, des antécédents de grossesse avec anomalie de fermeture du tube neural. <sup>(27)</sup>

- en prévention chez la femme épileptique. Aucun essai

thérapeutique n'a été entrepris pour juger de l'intérêt de la prescription d'acide folique dans la prévention des AFTN chez la femme traitée par des antiépileptiques.

Les traitements à base de quelques antiépileptiques, comme la phénytoïne, la carbamazépine ou le phénobarbital, peuvent affaiblir l'absorption des folates. <sup>(26)</sup> L'acide valproïque lui peut interférer avec la production d'acide folique en inhibant la glutamate formyl transférase. <sup>(26)</sup> L'utilisation maternelle de l'acide valproïque et de la carbamazépine est associée à une augmentation du risque d'AFTN chez les enfants issus de mères épileptiques ( 1 à 2% pour l'acide valproïque ; 0,5 à 1% pour la carbamazépine ). <sup>(26)</sup>

La dose d'acide folique proposée varie en fonction des auteurs. Champel et al. (1999) conseillent 4 mg par jour deux mois avant et trois mois après la conception chez les femmes sous valproate et/ou carbamazépine. Bower et Stanley (1989) fixent une fourchette de à 0,5 à 5mg par jour, la choix de la dose étant laissé à l'appréciation du clinicien. Pour d'autres, la posologie de 4 à 5 mg par jour s'impose chez les épileptiques traitées par valproate et carbamazépine, alors qu'elle pourrait se limiter à 0,4 mg par jour chez celles ne prenant pas ces produits sauf s'il existe un antécédent d'AFTN.

En règle générale, la dose recommandée est de 4 mg par jour d'acide folique durant les deux mois qui précèdent la conception puis ensuite au moins pendant le premier trimestre de la grossesse, chez les épileptiques traitées par valproate ou carbamazépine. <sup>(2,26,27,36,60,61,70)</sup>

En fait, il n'existe pas de consensus au sujet des doses nécessaires : les doses étudiées chez les femmes épileptiques varient de 0,36 à 5 mg/j selon les études.

**En France, compte tenu des dosages d'acide folique disponibles, on prescrit en général 5 mg à 10 mg/j quelque soit le traitement en cours, en attendant les recommandations plus précises. <sup>(50)</sup>**

De plus, la déficience en acide folique est associée à des taux élevés en homocystéine chez celles prenant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques. Des taux élevés en homocystéine ont bien été notés chez des mères ayant des enfants atteints d'AFTN. Donc, nous suggérons une mesure des taux d'acide folique, de vitamine B12 chez les femmes planifiant une grossesse. La supplémentation à base de vitamines B12, B6 et d'acide folique normalise les taux d'homocystéine. <sup>(31)</sup>

Les taux plasmatiques en folates ainsi qu'en globules rouges devront être surveillés tout au long de la grossesse. <sup>(34)</sup>

Au final, la décision de prescription d'acide folique durant la grossesse doit évaluer le rapport bénéfice/risque et, en conséquence, tenir compte d'éventuels effets indésirables comme une hypersensibilité à ce produit ou une interférence avec le métabolisme du zinc. <sup>(36)</sup>

De plus, chez les sujets porteurs d'un déficit en vitamine B12 (généralement une anémie de Biermer), la prise d'acide folique peut corriger, au moins temporairement, les troubles hématologiques, mais non les complications neurologiques qui peuvent même continuer à évoluer (Campbell, 1996 ; Lewis et al., 1998). Ce problème ne se pose qu'à des doses quotidiennes importantes d'acide folique. Donc avant une telle supplémentation, les taux de vitamine B12 doivent être vérifiés. <sup>(31,36,51)</sup>

Aussi, l'acide folique peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de certains antiépileptiques (phénobarbital, primidone et phénytoïne) et potentiellement dans certains cas, entraîner une exacerbation des crises. L'explication est que de hautes doses en folates peuvent induire l'activité enzymatique des microsomes hépatiques. <sup>(31,36)</sup>

Ces désavantages ne l'emportent pas sur les bénéfices apportés par les folates, mais des fortes doses doivent probablement être évitées. <sup>(31)</sup>

### **III- Prise en charge pendant et en fin de grossesse :**

Une femme épileptique enceinte doit consulter un gynécologue ou un médecin, le fœtus est quasiment formé et l'opportunité d'une malformation due au traitement est passé.<sup>(29)</sup>

Les patientes doivent consulter régulièrement leur gynécologue et leur neurologue pendant leur grossesse.<sup>(31)</sup>

#### ***III-1- Diagnostic prénatal : (9,77)***

Le dépistage prénatal doit être fait à toutes les femmes épileptiques pour détecter n'importe quelle malformation fœtale.<sup>(60)</sup>

#### **III-1-1- Calendrier échographique :**

La surveillance de la morphologie et de la croissance fœtale avec l'aide d'échographies de haute résolution doit être réalisée par un échographiste confirmé.<sup>(47,50,56)</sup>

Le calendrier échographique est :

- à 8-12 SA (semaines d'aménorrhée) :
  - confirmation de l'âge gestationnel,
  - observation de l'aspect ovulaire
- à 12-14 SA :
  - mesure de la clarté nucale dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 et de certaines malformations cardiaques
- à 17-18 SA :
  - dépistage des anomalies majeures de fermeture du tube neural<sup>(27,34,44)</sup>
- à 18-22 SA :
  - dépistage des anomalies cardiaques, une image

sonographique détaillée du cœur fœtal suivie d'une échocardiographie fœtale. permet de détecter plus de 85% des anomalies cardiaques. <sup>(31,60)</sup>

▪ à 22-26 SA :

- recherche de fentes labio-palatines,
- recherche de malformations cardiaques,
- examen du cervelet,
- recontrôle de la fermeture du tube neural et aussi pour éliminer l'existence d'autres anomalies (dysmorphies faciales, anomalies des membres ) <sup>(27,31,34)</sup>

▪ à 30-32 SA :

- vérification de la croissance fœtale et de la morphologie <sup>(47,50)</sup>

### **III-1-2- Autres moyens de diagnostic prénatal :**

En dehors de l'ultrasonographie de haute résolution, d'autres examens peuvent être pratiqués :

- dosage de l'alpha-foetoprotéine placentaire (AFP)
- électrophorèse de l'acétylcholinestérase
- amniocentèse.

L'électrophorèse de l'acétylcholinestérase et le dosage de l'AFP permet le dépistage du spina bifida dans plus de 99 % des cas. <sup>(27,50)</sup>

Le dosage de l'AFP est réalisé entre la 16<sup>ème</sup> et la 20<sup>ème</sup> semaine de gestation. <sup>(31)</sup>

Le dosage d'alpha-foetoprotéine dans le sang maternel entre 15 et 22 semaines de grossesse, et une échographie de haute résolution réalisée à 18-22 semaines de grossesse permettent de dépister plus de 95% d'AFTN. <sup>(34,48,60)</sup>

L'amniocentèse n'est pas systématique. Elle est réalisée chaque fois que le diagnostic échographique de spina-bifida est

douteux ou pour un caryotype fœtal si l'âge maternel le justifie ou s'il existe un risque élevé au dépistage sérique de trisomie 21. Elle peut être réalisée à partir de 14 semaines d'aménorrhée.<sup>(50)</sup>

Quelques désaccords subsistent sur le réel besoin d'une amniocentèse pour le dosage de l'alpha-foetoprotéine et si on doit exclure la détermination de la concentration sérique en alpha-foetoprotéine. Il faut noter que l'analyse sérique de l'alpha-foetoprotéine peut être moins fiable dans les AFTN induit par l'acide valproïque.<sup>(31)</sup> Quelques centres préfèrent les déterminations dans le liquide amniotique par rapport aux mesures sanguines, car le deuxième procédé peut passer à côté de 20 à 25% des AFTN.<sup>(34)</sup>

D'autres défendent que le risque d'AFTN est moins de 1% quand les deux déterminations (valeur sérique d'alpha-foetoprotéine et résultat de l'échographie) sont normales. Ceci doit être pesé contre un risque d'avortement spontané de 1% lors d'une amniocentèse. Cette approche défend le fait que l'échographie haute résolution faite par un technicien expérimenté peut détecter plus de 95% des AFTN<sup>(31)</sup> et que l'amniocentèse doit être réservée pour les patientes ayant des concentrations sériques élevées en alpha-foetoprotéine ou pour celles qui l'échographie échoue à exclure une AFTN avec aucune certitude.<sup>(34)</sup>

Entre 15 et 17 semaines d'aménorrhée, le dépistage sanguin de trisomie 21 fait intervenir le dosage de l'HCG et d'alpha-foetoprotéines plasmatiques (l'HCG est augmentée et l'alpha-foetoprotéine diminuée chez les trisomiques). Si le dosage de l'alpha-foeto-protéine maternel est supérieur à 2,5 multiple de la médiane, il y a un risque élevé de spina bifida.<sup>(50)</sup>

L'attitude de la patiente envers une amniocentèse et la possibilité d'une interruption de grossesse doit être considérée et discutée ouvertement aussitôt que possible, dans le cas où une malformation fœtale sévère est détectée lors des tests.<sup>(34)</sup>

Un autre dosage dans le liquide amniotique peut être réalisé, c'est celui de l'activité de l'époxyhydroxylase. La faible activité de cette enzyme met en évidence des dysmorphies induites par la phénytoïne. <sup>(34)</sup>

### ***III-2- Mesure des taux sanguins des antiépileptiques :***

Pour certains auteurs, les contrôles des taux sanguins des médicaments antiépileptiques ne sont pas utiles sauf dans certains cas cliniques : recrudescence des crises, signes d'intolérance. Mais, il est fortement conseillé de réaliser ces dosages afin de bien contrôler les crises.

Par ailleurs, il faut tenir compte pour leur interprétation des modifications du taux de fixation aux protéines plasmatiques induites par la grossesse. <sup>(50)</sup> Ses modifications ont été décrites dans la seconde partie de la thèse.

Si l'épilepsie se déstabilise en cours de grossesse, on peut être amené à augmenter de façon transitoire la posologie. Dans ces cas, on conseille de poursuivre l'augmentation posologique jusqu'à un mois après l'accouchement. <sup>(50)</sup>

Les dosages des taux sanguins maternels doivent être faits régulièrement et les posologies adaptées ; après l'accouchement les doses doivent être réduites. <sup>(73)</sup>

Les dosages des médicaments antiépileptiques seront réalisés :

- à 6-10 semaines de grossesse pour évaluer l'environnement de l'organogenèse fœtale, <sup>(34)</sup>
- à 18-19 semaines de grossesse,
- à 34-36 semaines de grossesse. <sup>(44)</sup>

Quelques auteurs recommandent un contrôle mensuel des concentrations des médicaments antiépileptiques, étant donné la possibilité d'une rapide et imprévisible diminution de ces concentrations pour chaque patiente. <sup>(60)</sup>

D'autres auteurs recommandent :

- pour les femmes dont les crises sont bien contrôlées, les concentrations des médicaments antiépileptiques doivent être mesurées chaque trimestre et lors du dernier mois avant l'accouchement. Si des crises ont lieu, les concentrations des médicaments antiépileptiques doivent être mesurées et ajustées.
- pour les femmes ayant des crises persistantes ou pour celles dont la concentration des médicaments antiépileptiques diminue, les concentrations doivent être mesurées mensuellement, et une supplémentation en acide folique et en vitamines doivent être continuées. <sup>(31)</sup>

### ***III-3- Prise en charge thérapeutique et biologique:*** <sup>(77)</sup>

Durant le dernier mois de la grossesse ( à partir de la 36ème semaine de gestation ), il est conseillé de prescrire 10 mg/j de vitamine K1 per os à la future mère en cas de prise de traitement inducteur enzymatique ( qui diminue les facteurs de coagulation vitamine K dépendants ). Cette supplémentation a pour but de prévenir les accidents hémorragiques chez le nouveau-né. <sup>(29,31,44,47,48, 50,60,67)</sup> Mais d'autres auteurs préconisent une dose quotidienne de 20 mg de vitamine K1. <sup>(34)</sup>

Un autre élément de surveillance est également à préciser : une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation seront pratiqués chez la mère avant l'accouchement. <sup>(27)</sup>

### **III-4- Prise en charge de l'accouchement :**

L'accouchement doit être préparé suffisamment à l'avance ; la maternité choisie doit être proche, et l'équipe bien informée de la situation, surtout si l'épilepsie n'est pas bien stabilisée. En effet, il faut éviter une crise pendant l'accouchement. <sup>(22)</sup>

La préparation à l'accouchement devra tenir compte de l'épilepsie, en limitant les exercices de respiration superficielle et rapide. <sup>(22)</sup>

Chez les femmes ayant un risque d'accouchement avant terme et prenant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques, une corticothérapie anténatale est préconisée avec une dose totale de 48 mg de béclométhasone. Cette forte dose est due au fait que le métabolisme des corticoïdes est augmenté par l'effet inducteur enzymatique des médicaments antiépileptiques. <sup>(29)</sup>

La majorité des femmes épileptiques peuvent accoucher normalement par voie basse. <sup>(31,34,47,58)</sup> Mais le recours à l'extraction instrumentale semble plus fréquent ainsi qu'à la césarienne ( voir la deuxième partie de la thèse : les complications obstétricales) <sup>(34,56)</sup> Une césarienne doit être planifiée avant le travail quand une spina bifida est diagnostiquée. Cette césarienne permet d'éviter un traumatisme de la colonne vertébrale pendant l'accouchement, ce qui améliore potentiellement l'issue fonctionnelle. <sup>(31)</sup>

De plus, on a rapporté une augmentation du temps de travail et une augmentation du risque hémorragique à l'accouchement. <sup>(31,44)</sup> Une explication qui a été proposée pour expliquer l'augmentation du temps de travail, est l'effet possible de certains médicaments antiépileptiques, comme la phénytoïne, qui peuvent affaiblir les contractions utérines. <sup>(31)</sup>

L'accouchement sous péridurale n'est pas contre-indiqué chez les femmes épileptiques et semble même recommandée car elle permet de limiter les efforts d'expulsion. <sup>(47,50)</sup> Lorsque

l'épilepsie est bien équilibrée, l'analgésie péridurale est l'analgésie de choix.<sup>(56)</sup> Il ne semble pas que les péridurales, chez les femmes épileptiques induisent un risque supérieur à celui qui est observé dans la population générale. Il faut noter qu'une crise convulsive peut compliquer toute anesthésie locorégionale.<sup>(50)</sup>

Il faut noter que les antiépileptiques potentialisent l'effet dépresseur central des analgésiques et des anesthésiques. L'effet des drogues est donc augmenté, mais celui-ci est de courte durée.<sup>(56)</sup>

Lors de l'accouchement, si un état de mal épileptique survient, un traitement par les benzodiazépines (clonazépam, diazépam) doit être réalisé par voie intraveineuse, et la bonne oxygénation fœtale doit être assurée en endormant et en intubant la patiente.<sup>(56,67)</sup> Pour d'autres auteurs, l'injection intraveineuse de lorazépam est suggérée comme une drogue de choix pour stopper les crises répétitives durant le travail.<sup>(34)</sup> Mais il a été observé une diminution du rythme cardiaque fœtal après une injection intraveineuse de lorazépam.<sup>(67)</sup>

Aussi durant une crise, une échographie cardiaque est essentiel pour le fœtus. Une prudence est nécessaire lors de l'interprétation du tracé du rythme cardiaque fœtal car le diazépam peut interférer avec le rythme cardiaque fœtal.<sup>(31)</sup>

L'administration des médicaments antiépileptiques à la patiente doit être continuée tout au long du travail. Les concentrations des médicaments antiépileptiques doivent être mesurées durant le travail et ajustées si besoin.<sup>(31)</sup>

Mais durant un travail prolongé, la future mère peut ne pas être capable de continuer à prendre son traitement. Comme le retrait de la médication peut précipiter les crises, une perfusion de phénytoïne peut être nécessaire, spécifiquement chez les femmes ayant de fréquentes crises généralisées tonico-cloniques.<sup>(67)</sup>

## **IV- Prise en charge après la grossesse :**

### ***IV-1- Prise en charge du nouveau né :***

La prise en charge du nouveau-né sera faite par un pédiatre.

En premier lieu, l'enfant doit être examiné dès la naissance pour rechercher d'éventuelles malformations ou des signes hémorragiques.<sup>(73)</sup>

Puis, un prélèvement de sang ombilical sera réalisé pour évaluer l'hémostase et réaliser le dosage du médicament antiépileptique.<sup>(73)</sup>

Le nouveau né aura une injection parentérale de 1 mg de vitamine K.<sup>(29,34,44,47,49,50,60,73)</sup> Cette administration prophylactique est recommandée depuis 1961 par " The American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition ".<sup>(26)</sup> Les facteurs de la coagulation doivent être surveillés toutes les deux à quatre heures, et la vitamine K doit être administrée jusqu'à ils redeviennent normaux.<sup>(49)</sup> La relation entre la maladie hémorragique du nouveau né et la déficience en vitamine K et l'effet protecteur de l'administration de vitamine K a bien été clairement démontré.<sup>(26)</sup>

Enfin, le pédiatre recherchera des signes d'intoxication barbiturique ou de sevrage.<sup>(73)</sup> Car les médicaments pris par la mère peuvent avoir deux types d'effets sur l'enfant : l'enfant peut paraître endormi par effet sédatif des médicaments ; dans d'autre cas, il peut être " irritable ", agité, par effet de sevrage.<sup>(22)</sup>

### ***IV-2- Prise en charge de la mère :***

Après l'accouchement, le traitement anticomitial doit être réadapté.<sup>(56)</sup>

Si les doses de médicaments antiépileptiques ont été augmentées pendant la grossesse, elles doivent être retournées à leurs valeurs d'avant la conception durant les premières semaines de post-partum, afin d'éviter une toxicité. <sup>(34)</sup>

Une augmentation rebondissante des concentrations des médicaments antiépileptiques peut s'observer, par exemple avec la phénytoïne, dans la période du postpartum. <sup>(34)</sup>

Les concentrations sanguines en antiépileptiques augmentent de nouveau après l'accouchement et un plateau est obtenu au bout de 8-10-12 semaines. <sup>(31,60)</sup> Ces concentrations doivent être contrôlées périodiquement, au moins les deux premiers mois après l'accouchement. <sup>(34)</sup>

Les moyens contraceptifs locaux ou dispositifs intra-utérins sont recommandés pour la contraception. Seul le valproate de sodium permet tous les modes de contraception. <sup>(56)</sup>

De plus, on devra informer la jeune maman de préserver au maximum son sommeil, si important chez les personnes épileptiques. <sup>(22,31)</sup>

Quelques conseils devront être donnés à une maman dont les crises ne sont pas contrôlées avec leur traitement. La sécurité est le premier conseil. Les patientes doivent éviter de donner le bain à leur enfant seul, ou de prendre leur enfant au moment de la préparation du repas. On doit aussi leur conseiller de changer leur enfant sur un matelas posé sur le sol, de minimiser la montée des escaliers lorsqu'elles portent leur enfant, et de donner à manger à leur enfant dans un endroit en sécurité, comme dans une chaise avec des accoudoirs ou assise sur le sol. <sup>(31)</sup>

### ***IV-3- Allaitement :***

L'utilisation de médicaments antiépileptiques chez les femmes épileptiques ne constitue pas une contre-indication

automatique et absolue à l'allaitement. <sup>(26,34,48)</sup> L'allaitement est habituellement déconseillé en cas de polythérapie, mais il peut être autorisé en cas de monothérapie.

Donc beaucoup de femmes épileptiques peuvent allaiter sans problèmes, mais les enfants doivent être surveillés pour repérer d'éventuels effets néfastes. <sup>(31)</sup>

La quantité de médicaments antiépileptiques dans le lait maternel ne devra pas être ignorée. La concentration est déterminée par rapport au taux plasmatique du médicament dans le sang maternel, au degré de liaison aux protéines plasmatiques, et par rapport à la lipophilie. <sup>(31)</sup> La concentration des médicaments antiépileptiques dans le lait maternel, différente d'une molécule à l'autre, varie en général de façon inversement proportionnelle à la fixation protéique du médicament antiépileptique dans le sang maternel. <sup>(26,50)</sup> ( voir tableau 10)

**Tableau 10 : Concentrations des médicaments antiépileptiques exprimées en % par rapport aux concentrations plasmatiques maternelles.** <sup>(26,31,34)</sup>

Médicament antiépileptique	Concentration dans le lait
Carbamazépine	41 +/-16,8
Oxacarbamazépine	50
Ethosuximide	94 +/-6
Lamotrigine	65
Phénobarbital	36,1 +/-19,5
Phénytoïne	18,6 +/-15,7
Primidone	70,5 +/-29,2
Acide valproïque	2,7 +/-1,5
Gabapentine	70
Topiramate	86
Lévétiracétam	Inconnue
Tiagabine	Inconnue

Il faut noter que la demi-vie plasmatique du phénobarbital chez le nouveau-né est très longue (40 à 300 heures) par rapport aux adultes. <sup>(34)</sup>

La vigabatrine et la gabapentine sont excrétées sous forme inchangée dans les urines et donc, chez les enfants ayant une fonction rénale entièrement développée, l'accumulation de ces drogues est peu probable. <sup>(29)</sup>

Concernant la lamotrigine, elle est glucuronoconjuguée et chez le nouveau-né, cette capacité n'est pas entièrement développée. Une récente étude a suggérée que la lamotrigine peut s'accumuler dans le lait maternel, particulièrement si la mère prend aussi de l'acide valproïque. <sup>(29,31)</sup>

Aucune étude a été faite pour le lévétiracétan et la tiagabine. <sup>(29,31)</sup> Aussi, la concentration des médicaments antiépileptiques dans le lait maternel peut être différente entre la première et la dernière portion de la tétée, et entre le sein droit et le sein gauche, car elle dépend de la contenance en protéines et en graisses. <sup>(29)</sup>

Les quantités totales de médicaments transférées à l'enfant via le lait maternel sont habituellement plus faibles que les quantités transférées via le placenta pendant la grossesse. <sup>(29)</sup>

Toutefois, même si la concentration dans le lait maternel du médicament antiépileptique est en général plus faible que dans le sang plasmatique, la réduction de la fixation aux protéines plasmatiques et le développement incomplet des mécanismes d'élimination (faible métabolisme hépatique) chez le nouveau né peuvent conduire à une accumulation des médicaments et des effets pharmacologiques peuvent se produire. <sup>(26,29,31,50)</sup> Donc il peut survenir chez le nouveau né des effets indésirables. <sup>(26,50)</sup>

Il peut apparaître chez le nouveau né un syndrome d'hypotonie léthargie avec des troubles de la succion aboutissant à une mauvaise croissance et une dépression néonatale nécessitant l'arrêt de l'allaitement. Ceci peut s'observer surtout avec les benzodiazépines et le phénobarbital. <sup>(31,50,60)</sup>

Tout allaitement est arrêté si on observe chez l'enfant des effets sédatifs, des troubles de l'alimentation et une irritabilité. <sup>(48)</sup>

Les effets cliniques néfastes chez les enfants, résultant d'une exposition aux médicaments antiépileptiques sont rares. Ils peuvent être :

- une dysfonction hépatique avec la carbamazépine,
- une méthémoglobinémie avec la phénytoïne,
- une thrombocytopénie et une anémie avec l'acide valproïque,
- une sédation avec le phénobarbital. <sup>(31)</sup>

Les effets bénéfiques de l'allaitement sur la santé sont :

- la prévention de la diarrhée, des maladies respiratoires
- la possibilité de réduire le risque de développer des maladies chroniques plus tard dans la vie. <sup>(26)</sup>

Si les bénéfices de l'allaitement apparaissent nettement supérieurs aux inconvénients lorsque la mère prend une monothérapie, ceci n'est pas régulièrement le cas si la mère prend une polythérapie. Dans ces cas, l'allaitement est en général déconseillé dans la mesure où on ne peut exclure la possibilité d'une perturbation du développement psychomoteur de l'enfant surtout si l'allaitement se prolonge. A l'inverse, il est important de souligner que l'allaitement peut limiter un effet de sevrage chez l'enfant (hyperexcitabilité, troubles du sommeil) en particulier si la mère a pris du phénobarbital. <sup>(47,50)</sup> En cas de médicament à demi-vie longue, il est conseillé de prendre le médicament au coucher et de donner un biberon la nuit. Il serait souhaitable de ne pas allaiter trop longtemps car la répercussion sur le développement intellectuel du nouveau-né est mal connue. <sup>(50)</sup>

En cas d'allaitement alors que la mère prend un médicament antiépileptique inducteur enzymatique, certains auteurs conseillent de poursuivre l'administration de vitamine K per os à l'enfant, à raison d'1 mg toutes les semaines pendant 3 mois. <sup>(50)</sup>

En ce qui concerne les nouveaux médicaments antiépileptiques, les données ne sont que préliminaires. Il n'existe

pas de données pour la tiagabine et le topiramate. Il ne semble pas exister de risques d'accumulation du produit chez le nouveau-né si la mère prend du vigabatrin ou de la gabapentine en monothérapie. Il pourrait exister un risque de toxicité avec la lamotrigine mais surtout si celle-ci est associée au valproate de sodium. <sup>(50)</sup>

Au final, la décision d'allaiter ou non doit rester une décision individuelle. <sup>(47)</sup> Et la mesure des concentrations plasmatiques des médicaments antiépileptiques doit être conseillée chez les enfants allaités. <sup>(31)</sup>

# CONCLUSION

De nombreuses études portant sur le thème de l'association de la grossesse avec l'épilepsie ont été réalisées. Leurs conclusions sont variables.

D'une façon générale, il semble que la maladie épileptique soit assez peu modifiée par la grossesse, surtout si les patientes sont soumises à une surveillance neurologique et à une bonne adaptation du traitement.

Pendant la grossesse, la fréquence des crises augmente chez certaines patientes mais diminue chez d'autres patientes.

Les facteurs responsables de ces variations sont des modifications pharmacocinétiques aboutissant à une diminution de la concentration plasmatique au cours de la grossesse. D'autres facteurs entrent en jeu comme des facteurs hormonaux, métaboliques, physiologiques et psychologiques.

D'autre part, les complications maternelles et obstétricales, lorsqu'elles existent, apparaissent être liées davantage au traitement antiépileptique qu'à l'épilepsie elle-même. Et dans cette population épileptique, la mortalité fœtale et périnatale est élevée.

Il est aussi important de mentionner le retentissement de la maladie sur le fœtus.

Un état de mal pendant la grossesse, est responsable d'une forte mortalité fœtale. Les autres crises sont responsables d'hypoxie fœtale et d'une acidose lactique. Aucune relation n'a été mise en évidence entre les crises maternelles et les malformations congénitales. Il faut noter tout de même que les crises maternelles se produisant pendant le premier trimestre de la grossesse sont associés à un taux élevé de malformations.

Le rôle des antiépileptiques est majeur dans l'apparition de malformations fœtales, mais de nombreux autres facteurs interviennent, tels que des facteurs génétiques. La tératogénicité des 4 médicaments antiépileptiques de première génération est

connue, mais celles des autres antiépileptiques l'est un peu moins en raison d'une faible utilisation de ces molécules au cours de la grossesse.

Les effets tératogènes des médicaments antiépileptiques sont soit des malformations majeures soit des malformations mineures. Les anomalies majeures sont représentées par les fentes oro-faciales, les malformations cardiaques, les anomalies du système nerveux central dont le Spina Bifida et les malformations urogénitales. Le Spina Bifida est une anomalie spécifique à l'exposition intra-utérine à la carbamazépine ou à l'acide valproïque. Les anomalies mineures sont elles représentées par les dysmorphies cranio-faciales et les anomalies digitales. A côté de ces malformations congénitales, d'autres complications sont observées, surtout le retard psychomoteur et intellectuel souvent associé à une exposition in utero à l'acide valproïque.

Afin d'élargir les données sur les malformations, il est important d'inscrire ces grossesses sur un registre spécial. Ceci aura pour but d'assurer un suivi à long terme des enfants et une meilleure standardisation des malformations rapportées.

Les mécanismes des effets tératogènes sont multiples :

- une production de métabolites intermédiaires potentiellement toxiques ;
- une carence en acide folique ;
- l'ischémie et l'hypoxie ;
- des mutations de la méthylène tétrahydrofolate réductase.

Finalement, il est difficile de dire avec précision quels sont les rôles joués respectivement par l'épilepsie et la grossesse. La grossesse chez une femme épileptique doit être considérée comme une grossesse à risque qui nécessite une surveillance accrue.

Une approche coordonnée d'un obstétricien, d'un gynécologue et d'un neurologue est importante dans l'espoir d'un traitement optimal et d'une éducation adéquate de la patiente.<sup>(67)</sup>

Malgré les risques, avec un management correct, plus de 90% des femmes épileptiques peuvent avoir une grossesse normale et un enfant en bonne santé.<sup>(50,67)</sup>

De futures recherches pourraient clarifier le mécanisme de tératogénicité des différents antiépileptiques et pourraient identifier des marqueurs de dépistage anténatal pour les familles à haut risque.<sup>(60)</sup>

La prise en charge de la femme épileptique est résumée dans le tableau 11.

## **Tableau 11 : Que faire chez une femme épileptique désirant une grossesse?** <sup>(31,41,47,77)</sup>

### Avant la conception :

- informer des risques liés aux traitements antiépileptiques, aux crises elles-mêmes, ainsi que des risques de complications obstétricales
- planifier la grossesse
- réévaluer la nécessité du traitement antiépileptique
- si un arrêt du traitement paraît envisageable, il doit être fait au moins 6 mois avant la conception
- utiliser si possible une monothérapie, à la dose minimale efficace, en préférant les formes à effet prolongé ou en augmentant le nombre des prises journalières
- si le valproate de sodium est le médicament de choix, il est conseillé de fractionner les doses en 3 ou 4 prises par jour
- obtenir les valeurs de base des concentrations totales et libres des médicaments
- le monitoring des taux plasmatiques aide à optimiser le rapport dose/efficacité
- envoyer la patiente vers une consultation génétique
- prescrire une supplémentation en acide folique d'au moins 0,4 mg par jour, au moins un mois avant la conception

### Pendant la grossesse :

- conseiller à la patiente des visites et des consultations régulières
- proposer à la patiente son inscription à un registre " médicaments antiépileptiques et grossesse "
- conseiller un bon respect du sommeil
- contrôler les concentrations totales et libres des médicaments antiépileptiques et les ajuster si besoin
- poursuivre la supplémentation en acide folique pendant toute l'embryogenèse
- faire réaliser des échographies de haute résolution par un échographiste entraîné
- ne pas modifier le traitement antiépileptique se l'épilepsie est stabilisée
- veiller à l'observance du traitement
- prescrire 10 mg par jour de vitamine K per os pendant le dernier mois de grossesse ( à partir de la 36e semaine)
- accomplir une césarienne si une AFTN est présente

### Pendant le travail et après l'accouchement :

- accouchement par voie basse possible dans la majorité des cas
- pas de contre-indication à l'anesthésie péridurale
- veiller à la poursuite du traitement antiépileptique
- présence du pédiatre souhaitable
- administration de la vitamine K au nouveau-né
- surveillance du nouveau-né (syndrome de sevrage)
- adaptation du traitement antiépileptique dans les premières semaines du post-partum
- veiller au respect du sommeil
- conseiller l'allaitement
- discuter sur les problèmes d'éducation des enfants

# **BIBLIOGRAPHIE**

- 1- ADAB N., CHADWICK D., JACOBY A. et SMITH D. ; Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy ; J Neurol Neurosurg Psychiatry ; 2001 ; Vol 70 ; p 15-21.
- 2- Agence du médicament, Les épilepsies.
- 3- ALBOULGHIT H., BEUST M., KAYEMBA KAY S., MOURTADA A. et VOISIN M. ; Carbamazépine et vigabatrin chez la femme enceinte épileptique et effets secondaires chez le nouveau-né ; Archives pédiatriques ; 1997 ; Vol 4 ; P 975-978.
- 4- ANDERMANN E., DANSKY L., ROSENBLATT D. ; Mechanisms of teratogenesis : Folic acid and antiepileptic therapy ; Neurology ; 1992 ; Vol 42 (suppl 5 ) ; p 32-42.
- 5- ARPINO C. et BRESCIANINI S. ; Teratogenic effects of antiepileptic drugs : use of an international database on malformations and drug exposure ; Epilepsia ; 2000 ; Vol 41(11) ; p 1436-1443.
- 6- ARZIMANOGLU A., AICARDI J., BAULAC M., THOMAS P. ; Epilepsies et syndromes épileptiques ; 1996 ; (traité de neurologie : 17-044-M-10).
- 7- AUTRET-LECA E., CHAMPEL V., JONVILLE-BERA A.-P., MOULIN-VALLEZ M., RADAL M., Faut-il prescrire de l'acide folique aux femmes traitées par acide valproïque et/ou carbamazépine ? ; Revue Neurologique ; 1999 ; Vol 155 : 3, p 220-224.

- 8- AUTRET-LECA E., CISSOKO H. et JONVILLE-BERA A.P. ; Exposition in utero aux nouveaux antiépileptiques : issue de grossesse de 12 patientes traitées ; *Thérapie* ; juillet-août 2002 ; Vol 57(4) ; p 397-401.
- 9- BALDY-MOULINIER M. ; Epilepsies en questions : prise en charge de l'épileptique ; *Collection pathologie science formation* ; 1997 ; p 203-206.
- 10- BALDY-MOULINIER M. ; Epilepsies en questions ; *collection pathologie sciences formation* ; 1997.
- 11- BARDY A.H. ; Incidence of seizures during pregnancy, labor and puerperium in epileptic women : a prospective study ; *Acta Neurol Scand* ; may 1987 ; Vol 75 n°5 : p 356-360.
- 12- BARRETT C. et RICHENS A. ; Epilepsy and pregnancy : Report of an Epilepsy Research Foundation Workshop ; *Epilepsy Research* ; 2003 ; Vol 52 : p 147-187.
- 13- BAULAC M. ; Les nouveaux antiépileptiques : 10 ans après ; *Revue neurologie (Paris)* 2002 ; 5 pt 2 : 4546-4554.
- 14- BENEDETTI T.J., ERICKSON D.M., LEAVITT A., LOEWENSON R.B., McCORMICK K.B., SELLS C.J. et YERBY M.S. ; Antiepileptics and the development of congenital anomalies ; *neurology* ; 1992 ; Vol 42(suppl 5) ; p 132-140.
- 15- BENSOUDA B., BRUEL H., CHABROLLE J.P., DEGRE S., ICKOWICZ V., POINSOT J. et SIMON A. ; La craniosténose de la métopique, effet probable de l'exposition intra-utérine à un traitement maternel par le valproate ; *Archives pédiatriques* ; 2001 ; Vol 8 ; p 1333-1336.

- 16- BERGGREN E., SARS-ZIMMER K., TOMSON T., WIDE K. et WINBLADH B. ; Psychomotor development and minor anomalies in children exposed to antiepileptic drugs in utero : a prospective population-based study ; *Developmental Medicine and Child Neurology* ; 2000 ; Vol 42 ; p 87-92.
- 17- BIAM.
- 18- BIRABEN A.,TAUSSIG D.; Epilepsies ; *Traité de Médecine Akos* : 5-0970 ; 1998.
- 19- BLESI K., LEPRPIK I.E. , REMMEL R., SATHANANDAN S.T. et TRAN T.A.; Lamotrigine clearance during pregnancy ; *Neurology* ; 2002 ; 59 : p 251-255.
- 20- BOER K., COHEN-KETTENIS PT., DESSENS AB., KOPPE JG., MELLENBERGH GJ. et VAN DE POLL NE. ; Association of prenatal phenobarbital and phenytoin exposure with small head and size at birth and with learning problems ; *Acta paediatr* ; 2000 ; Vol 89 ; p 533-541.
- 21- BRADAI R., ROBERT E. ; Diagnostic anténatal échographique chez la mère épileptique sous acide valproïque ; *Journal Gynécologique Obstétrique et Biologie de la Reproduction* ; 1998 ; Vol 27 ; p 413-419.
- 22- Bureau français de l'épilepsie ; Brochure " Epilepsie et grossesse " ; 2002.
- 23- CAMBIER J., DEHEN H., MASSON M. ; *Neurologie* ; *Abrégés Masson* ; 2000 ; p 181-207.

- 24- CANGER R. et PALMIERI C. ; Teratogenic potential of the newer antiepileptic drugs : What is known and how should this influence prescribing ? ; CNS Drugs ; 2002 ; Vol 16(11) ; p 755-764.
- 25- CLAYTON-SMITH J., DONNAI D. ; Fetal valproate syndrome ; J Med Genet ; 1995 ; Vol 32 ; p 724-727.
- 26- COLLINS S.D., LABINER D.M., MORRELL M.J., YERBY M.S. et ZAHN C.A., Management issues for women with epilepsy ; Neurology ; 1998 ; 51 : p 949-956.
- 27- Courrier du laboratoire sanofi-synthelabo reçu en septembre 2003.
- 28- COURTOIS G. ; Neurologie ; Editions Frisson-Roche : les presses de l'université de Montréal ; 1991 ; p 169-195.
- 29- CRAWFORD P. ; Epilepsy and Pregnancy ; Seizure ; 2001 ; Vol 10 : p 212-219.
- 30- CUVELLIER JC., VALLEE L. et VAMECQ J. ; Effets indésirables des antiépileptiques ; Médicaments antiépileptiques chez l'enfant ; collection recherches cliniques et décisions thérapeutiques ; Paris : Springer ; 1994 ; p 109-125.
- 31- D'ABREU A. et LIPORACE J. ; Epilepsy and Women's health : Family planning, Bone health, Menopause, and Menstrual-Related seizures ; Mayo Clin Proc ; 2003 ; Vol 78 : p 497-506.
- 32- D'ALTON M.E. et MALONE F.D ; Drugs in pregnancy : anticonvulsivants ; Seminars in Perinatologt ; 1997 ; Vol 21 : n°2 : p 114-123.

- 33- DEICHL A., HELGE H., JAGER-ROMAN E., JAKOB S., KOCH S., LOSCHE G. et RATING D. ; Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs ; *Neurology* ; 1992 ; Vol 42(suppl 5) ; p 83-88.
- 34- DELGADO-ESCUETA A.V. et JANZ D. ; Consensus guidelines : Preconception counseling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy ; *Neurology* ; 1992 ; 42(suppl 5) ; p 149-160.
- 35- DELKE I., GRUNEBAUM AN., MINHOFF H., SCHAFFER RM. ; Diagnosis of intracranial hemorrhage in utero after a maternal seizure ; *Obstet Gynecol* ; 1985 ; Vol 65 ( Suppl 3 ) ; p S22-S24.
- 36- DIB M. et WEBER M. ; Acide folique et prévention des anomalies de fermeture du tube neural chez la femme épileptique traitée ; *Revue Neurologique* ; 2003 ; Vol 159 : 2, p 165-170.
- 37- EL-SAYED YY. ; Obstetric and gynaecological care of women with epilepsy; *Epilepsia* ; 1998 ; Vol 39 (suppl8) ; p S17-S25.
- 38- FRIEL P.N., McCORMICK K. et YERBY M.S.; Antiepileptic drug disposition during pregnancy ; *Neurology* ; 1992 ; Vol 42 ( Suppl 5) ; p 12-16.
- 39- GAILY E. et GRANSTROM M.L ; Psychomotor development in children of mothers with epilepsy ; *Neurology* ; 1992 ; Vol 42(suppl 5) ; p 144-148.
- 40- GAILY E., GRANSTROM M-L. ; Minor anomalies in children of mothers with epilepsy ; *Neurology* ; 1992 ; Vol 42(suppl 5) ; p 128-131.

- 41- GENTON P., THOMAS P. ; Epilepsies ; Abrégés Masson ; édition 1993.
- 42- GOEL P., KHUNNU B., SAWHNEY H., SAWHNEY I.M.S, SURI V. et VASISHTA K.; Pregnancy with epilepsy - a retrospective analysis ; International Journal of Gynecology & Obstetrics ; 1996 ; Vol 54 : p 17-22.
- 43- HENNING E., TOMSON T., WIDE K. et WINBLADH B. ; Psychomotor development in preschool children exposed to antiepileptic drugs in utero ; Acta Paediatrica ; 2002 ; Vol 91 ; p 409-414.
- 44- HIILESMAA V.K. ; Pregnancy and birth in women with epilepsy ; Neurology ; 1992 ; Vol 42 ( Suppl 5 ) : p 8-11.
- 45- HIILESMAA V., KAAJA E. et KAAJA R. ; Major malformations in offspring of women with epilepsy ; Neurology ; 2003 ; Vol 60(4) ; p 575-579.
- 46- HOUIN A.G ; Pharmacocinétique ; éditions ellipses ; 1990 ; p 156-164.
- 47- ISNARD V., LAMY C., SEMAH F. ; Les relations entre épilepsie et grossesse ; Neurologies ; avril 2000.
- 48- J.MORRELL M. ; Guidelines for the care of women with epilepsy ; Neurology ; 1998 ; Vol 51 (suppl 4) : S21-S27.
- 49- J.PORTER R. et THEODORE W.H. ; Epilepsie 100 principes de base ; Médecine-Sciences Flammarion ; 1996 ; p 151-155.
- 50- JAMI-CECCOMORI P. et MASNOU P. ; Grossesse et épilepsie ; Revue neurologique ; 2001 ; Vol 157 n°2 : p 153-161.

- 51- JEUDY K. ; Thèse " Epilepsie et grossesse " ; Université de Montpellier ; soutenue le 27 juin 2001.
- 52- KAARIAINEM H., KAJANTIE E., KIVIRIKKO S., MALM H., PEIPPO M., SOMER M. ; Valproate embryopathy in three sets of siblings : Further proof of hereditary susceptibility ; Neurology ; 2002 ; Vol 59 ; p 630-633.
- 53- L'épilepsie ; Le moniteur des pharmacies ; cahier II n°2402 ; 9 juin 2001.
- 54- LINDHOUT D. , MEINARDI H. , MEIJER JW. , NAU H. ; Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts : changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations ; Neurology ; 1992 ; Vol 42 (Suppl 5) : p 94-110.
- 55- LINDHOUT D. et SMITH D. ; In utero exposure to valproate and neural tube defects ; Lancet ; 1986 ; i : p 1392-1393.
- 56- LYAN-CAEN O. et TOURBACH A. ; Maladies neurologiques et grossesse ; Encyclopédie Médecine Chirurgie (Elsevier, Paris) ; Gynécologique/Obstétrique ; 5-046-B-10 ; Neurologie ; 17-163-A-10 ; 2000 ; 9 pages.
- 57- MORELL M.J. ; Epilepsy in women : the science of why it is special ; Neurology ; 1999 ; Vol 53 ( Suppl 1 ) : p S42-S48.
- 58- OTTMAN R. et SCHUPF N. ; Risk of epilepsy in offspring of affected women : association with maternal spontaneous abortion ; Neurology ; 2001 ; Vol 57 : p 1642-1649.
- 59- PENNELL B. ; Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation ; Neurology ; 2003 ; Vol 61 ( Suppl 2 ) : p S35-S42.

- 60- PENNELL B. ; The importance of monotherapy in pregnancy ", Neurology ; 2003 ; Vol 60 ( Suppl 4 ) : p S31-S38.
- 61- Prévention du Spina bifida, site internet, La Revue Prescrire n°220 septembre 2001.
- 62- Quelles sont les particularités de l'épilepsie féminine ? ; Le concours médical ; 30/10/99.
- 63- REGESTA G. et TANGANELLI P. ; Epilepsy, Pregnancy, and major birth anomalies : An Italian prospective, controlled study ; Neurology ; 1992 ; Vol 42 ( Suppl 5 ) : p 89-93.
- 64- ROSA F. ; Spina bifida in infants of women tested with carbamazepine during pregnancy ; N Engl J Med ; 1991 ; Vol 324 ; p 674-677.
- 65- TALBERT M. et WILLOQUET G. ; Guide Pharmaco étudiants et prof. Paramédicaux ; éditions Lamarre ; 3e édition 1998 ; p 683-701.
- 66- Thériaque.
- 67- YERBY M.S. ; Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsivants in women with epilepsy ; Neurology ; 2000 ; Vol 55 ( Suppl 1 ) : p S21-231.

Sites internet :

- 68- ARDUINI D. et GIACOMELLO F. ; Tératologie et utilisation des médicaments au cours de la grossesse ; <http://www.emc-consulte.com/article/12145/3imp> ; site visité le 26 juin 2003.

- 69- AUGER J.M. ; Malformations congénitales et épilepsie : la médication est-elle vraiment la cause ? ; [http://www.fmed.ulaval.ca/mfa-cetp/ARTICLES/2001/01\\_10\\_17\\_2.htm](http://www.fmed.ulaval.ca/mfa-cetp/ARTICLES/2001/01_10_17_2.htm) ; site visité le 12 juillet 2003.
- 70- <http://ffasb.tripod.com/dosspe.htm> ; Prévention des malformations du tube neural par la prise d'acide folique (vitamine B9), site visité en juillet 2003.
- 71- [http://FV\\_vit\\_b9.htm](http://FV_vit_b9.htm) ; La vitamine B9 ; site visité en juillet 2003.
- 72- <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.15.3.3.html> ; site visité le 29 janvier 2004.
- 73- <http://www.medifans.com> ; site visité le 9 mai 2003.
- 74- LACROIX I. ; Médicaments-grossesse et allaitement : nouveaux antiépileptiques et grossesse ; <http://midi-pyrenees.sante.gouv.fr/dantehom/vsv/vigilanc/pharmaco/bipnov02.htm> ; site visité le 09 mai 2003.
- 75- Le spina bifida ; <http://ffasb.tripod.com/sb.htm> ; site visité en mai 2003.
- 76- RICARD-MOUSNIER B. ; Cours de neurologie 1999-2000 ; <http://Faculté de médecine - 1999-2000.htm>.
- 77- THOMAS P. ; Traitement médical des épilepsies ; traité de neurologie : 17-045-A-50 ; 2000 ; <http://www.emc-consulte.com>.

## PLAN DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Classification internationale des crises épileptiques<sup>(41)</sup></i>	15
<i>Tableau 2 : Classification internationale des épilepsies et syndromes épileptiques (1989)</i>	24
<i>Tableau 3 : Principaux paramètres pharmacocinétiques des médicaments antiépileptiques.</i>	50
<i>Tableau 4 : Classification des médicaments antiépileptiques</i>	51
<i>Tableau 5 : Effets de la grossesse sur la fréquence des crises</i>	54
<i>Tableau 6 : Altérations de la clairance et/ou des concentrations des médicaments antiépileptiques pendant la grossesse.</i>	60
<i>Tableau 7 : Anomalies rapportées avec les 4 antiépileptiques de première génération.</i>	81
<i>Tableau 8 : Comparaison des anomalies mineures retrouvées dans les 4 syndromes spécifiques.</i>	94
<i>Tableau 9 : Les périodes de développement de certaines pathologies ou malformations.</i>	108
<i>Tableau 10 : Concentrations des médicaments antiépileptiques exprimées en % par rapport aux concentrations plasmatiques maternelles.</i>	127
<i>Tableau 11 : Que faire chez une femme épileptique désirant une grossesse?</i>	135

# TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION -----	5
1 <sup>ERE</sup> PARTIE : L'EPILEPSIE ET SES TRAITEMENTS -----	7
<b>I- L'épilepsie : -----</b>	<b>8</b>
I-1- Définitions :-----	8
I-2- Historique : -----	9
I-3- Classification :-----	11
I-3-1- Classification des crises :-----	11
I-3-1-1- Les crises généralisées :-----	11
I-3-1-2- Les crises partielles (focales) : -----	13
I-3-2- Classification des épilepsies :-----	16
I-3-2-1- Les épilepsies et syndromes épileptiques en relation avec une localisation (partiels, focaux) : -----	17
I-3-2-2- Les épilepsies généralisées : -----	19
I-3-2-3- Les épilepsies dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé : -----	22
I-3-1-4- Les syndromes spéciaux :-----	23
I-4- Physiopathologie des épilepsies : -----	25
I-4-1- Bases neurophysiologiques :-----	25
I-4-2- Mécanismes électrophysiologiques et biochimiques des épilepsies : -----	25
I-4-3- Déroulement de la crise focale :-----	27
I-4-3- Conséquences cérébrales des crises épileptiques :-----	28
I-5- Etiologies des épilepsies :-----	28
I-6- Epidémiologie : -----	30
I-7- Diagnostic :-----	31
<b>II- Les traitements : -----</b>	<b>31</b>
II-1- Généralités : -----	31
II-2- Les médicaments antiépileptiques :-----	32
II-2-1- Les antiépileptiques potentialisant l'inhibition physiologique du GABA : -----	32
II-1-2- Les antiépileptiques diminuant la transmission excitatrice :-----	39
II-1-3- Les antiépileptiques ayant une activité spécifique sur certains canaux membranaires : -----	41
II-1-4- Les nouveaux antiépileptiques :-----	46

II-1-5- Autres médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie :-	48
II-2- Le traitement chirurgical :-----	49
<b>2<sup>EME</sup> PARTIE : LA GROSSESSE DE LA FEMME EPILEPTIQUE -----</b>	<b>52</b>
<b>I- Influence de la grossesse sur l'épilepsie :-----</b>	<b>53</b>
I-1- Epilepsie débutant pendant la grossesse :-----	53
I-2- Epilepsie antérieure à la grossesse :-----	53
I-2-1- Influence de la grossesse sur la fréquence des crises :-----	53
I-2-2- Facteurs d'augmentation de la fréquence des crises :-----	56
<b>III- Influence de l'épilepsie sur la grossesse :-----</b>	<b>64</b>
II-1- Complications obstétricales :-----	64
II-2- Mortalité fœtale et néonatale :-----	66
II-3- Effets des crises épileptiques sur le fœtus :-----	67
II-3-1- Etat de mal :-----	67
II-3-2- Crises tonico-cloniques isolées :-----	68
II-3-3- Autres types de crises :-----	69
<b>3<sup>EME</sup> PARTIE : RISQUE TERATOGENE DES ANTIEPILEPTIQUES ----</b>	<b>72</b>
<b>I- Aspect clinique de la tératogénicité des antiépileptiques :-----</b>	<b>73</b>
I-1- Introduction :-----	73
I-2- La tératologie :-----	73
I-3- Les malformations ;-----	75
I-3-1- Malformations congénitales majeures:-----	77
I-3-2- Malformations congénitales mineure et anomalies dysmorphiques:-----	81
I-4- Autres complications :-----	83
I-5- Tératogénicité spécifique des principaux antiépileptiques :-----	88
I-5-1- Fetal hydantoïn syndrome :-----	89
I-5-2- Fetal phenobarbital syndrome :-----	89
I-5-3- Fetal valproate syndrome : (FVS)-----	90
I-5-4- Fetal carbamazepine syndrome :-----	93
I-6- Tératogénicité des nouveaux antiépileptiques :-----	95
I-6-1- Le topiramate :-----	95
I-6-2- La lamotrigine :-----	95
I-6-3- La gabapentine :-----	96
I-6-4- L'oxcarbamazépine :-----	96
I-6-5- La tiagabine :-----	97
I-6-6- Le vigabatrin :-----	97
I-6-7- L'éthosuximide :-----	98

<b>II-</b>	<b>Mécanismes de la tératogénicité des antiépileptiques:</b>	<b>----- 98</b>
II-1-	Production de métabolites intermédiaires potentiellement toxiques:	----- 98
II-2-	Carence en acide folique et malformations congénitales :	-----100
II-3-	Mécanismes responsables de l'effet tératogène du valproate :	---- 101
II-4-	L'ischémie et l'hypoxie :	-----102
II-5-	Mutations de la méthylène tétrahydrofolate réductase :	-----103
<b>4<sup>EME</sup></b>	<b>PARTIE : LA PRISE EN CHARGE DE LA GROSSESSE DE LA FEMME</b>	
	<b>EPILEPTIQUE</b>	<b>----- 105</b>
<b>I-</b>	<b>Introduction :</b>	<b>----- 106</b>
<b>II-</b>	<b>Prise en charge avant la conception :</b>	<b>----- 107</b>
II-1-	Informar les patientes :	-----107
II-2-	Planifier la grossesse :	-----109
II-3-	Conseil génétique :	-----109
II-4-	Réévaluation du traitement antiépileptique :	----- 110
II-5-	Supplémentation en acide folique :	----- 113
<b>III-</b>	<b>Prise en charge pendant et en fin de grossesse :</b>	<b>----- 118</b>
III-1-	Diagnostic prénatal :	----- 118
III-1-1-	Calendrier échographique :	----- 118
III-1-2-	Autres moyens de diagnostic prénatal :	----- 119
III-2-	Mesure des taux sanguins des antiépileptiques :	----- 121
III-3-	Prise en charge thérapeutique et biologique:	-----122
III-4-	Prise en charge de l'accouchement :	-----123
<b>IV-</b>	<b>Prise en charge après la grossesse :</b>	<b>----- 125</b>
IV-1-	Prise en charge du nouveau né :	-----125
IV-2-	Prise en charge de la mère :	-----125
IV-3-	Allaitement :	-----126
	<b>CONCLUSION</b>	<b>----- 131</b>
	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>----- 136</b>
	<b>PLAN DES TABLEAUX</b>	<b>-----146</b>

**Nom-Prénoms : SOUCHET Bérengère**

**Titre de la thèse : LA GROSSESSE DE LA FEMME EPILEPTIQUE-  
RISQUES POUR LE FŒTUS ET LE NOUVEAU NE**

---

**Résumé de la thèse :**

La grossesse de la femme épileptique est une grossesse à risques. Le fœtus, dans le ventre de la mère subit non seulement les effets des crises épileptiques maternelles mais aussi les effets secondaires des médicaments antiépileptiques pris par la future mère. Afin de minimiser ces risques, une prise en charge de cette grossesse doit être réalisée entre un obstétricien, un gynécologue et un neurologue. Donc, face à une patiente épileptique, est-il préférable de lui conseiller d'arrêter ou pas son traitement antiépileptique ? Le meilleur conseil pour ces patientes épileptiques est de programmer leur grossesse quelques mois avant, afin de réduire les risques et de réévaluer le traitement antiépileptique.

---

**MOTS CLES :**

- GROSSESSE
  - EPILEPSIE
  - ANTIEPILEPTIQUES
  - EFFETS TERATOGENES
- 

**JURY**

**PRESIDENT : M. Alain PINEAU, Professeur de Toxicologie  
Faculté de Pharmacie de Nantes**

**ASSESEURS : Mme Nicole GRIMAUD, Maître de Conférences de Pharmacologie  
Faculté de Pharmacie de Nantes  
M. Antoine CHAUVET, Pharmacien  
29, rue Georges Clémenceau 85 200 Fontenay Le Comte**

---

**Adresse de l'auteur : La Vrignaudière – 85 410 THOUARSAIS BOUILDROUX**