

UNIVERSITE DE NANTES

UFR DE MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES

Diplôme d'Etat de Sage-femme

EPILEPSIE ET GROSSESSE

Etat des lieux de la prise en charge des patientes épileptiques
à la maternité du CHU de Nantes

Katy LUCAS

née le 27 février 1987

Directeur de mémoire : Docteur Yolande CAROIT

Année universitaire 2010-2011

LISTE DES ABREVIATIONS

CHU : Centre hospitalier universitaire

EEG : Electroencéphalogramme

IRM : Imagerie par résonance magnétique

QI : Quotient intellectuel

SA : Semaines d'aménorrhée

HRP : Hématome rétro-placentaire

CRAT : Centre de référence sur les agents tératogènes

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

IMG : Interruption médicale de grossesse

IVG : Interruption volontaire de grossesse

IMC : Indice de masse corporelle

MIU : Mort in utéro

AFP : Alpha-foetoprotéine

HCG : Hormone chorionique gonadotrope

INTRODUCTION.....	1
PARTIE 1 : GENERALITES SUR L'EPILEPSIE	2
1. Définitions.....	2
2. Historique	2
3. Epidémiologie	2
4. Classification des épilepsies.....	3
4.1 Classification des crises épileptiques.....	3
4.2 Classification des épilepsies et des syndromes épileptiques.....	4
4.3 Etats de mal épileptiques	5
5. Diagnostic des crises épileptiques.....	5
5.1 Diagnostic positif	5
5.2 Diagnostic différentiel	5
6. Etiologie des épilepsies	5
6.1 Les épilepsies symptomatiques.....	5
6.2 Les épilepsies idiopathiques	6
6.3 Les épilepsies cryptogéniques.....	6
6.4 Facteurs favorisant la survenue de crises épileptiques	6
7. Traitement des épilepsies	6
7.1 Les antiépileptiques	6
7.2 La conduite du traitement médical.....	7
7.3 Les moyens thérapeutiques non médicamenteux.....	7
8. Qualité de vie des personnes épileptiques.....	8
PARTIE 2 : EPILEPSIE ET GROSSESSE.....	10
1. Influence de la grossesse sur l'épilepsie	10
2. Influence de l'épilepsie sur la grossesse, le nouveau-né et le post-partum.....	11
2.1 Transmission de la maladie épileptique	11
2.2 Complications obstétricales	11

2.3	Impact de l'épilepsie maternelle sur le fœtus	12
2.3.1	Problèmes engendrés par les crises	12
2.3.2	Malformations congénitales	12
2.4	Conséquences des antiépileptiques sur le nouveau-né.....	16
2.5	Antiépileptiques et allaitement maternel	17
PARTIE 3 : PRESENTATION DE L'ETUDE		18
1.	Objectifs	18
2.	Matériel et méthodes	18
2.1	Sélection des dossiers	18
2.2	Recueil des données	19
2.3	Analyse statistique	19
3.	Résultats de l'étude et analyse	20
3.1	Contexte : analyse chez 74 femmes	20
3.1.1	Caractéristiques générales des femmes.....	20
3.1.2	Antécédents des femmes.....	21
3.2	Etude des 111 grossesses	22
3.2.1	Caractéristiques de la population	22
3.2.2	Suivi avant la grossesse	23
3.2.3	Déroulement de la grossesse	25
3.2.4	L'épilepsie pendant la grossesse	29
3.2.5	L'accouchement	33
3.2.6	Le post-partum	34
3.3	Le nouveau-né.....	34
PARTIE 4 : DISCUSSION		41
1.	Rappel des résultats principaux	41
2.	Limites de l'étude.....	42
3.	Littérature	42
3.1	Population	42

3.2	Antécédents.....	43
3.3	L'épilepsie.....	43
3.4	Influence de la grossesse sur l'épilepsie	45
3.5	Influence de l'épilepsie et des antiépileptiques sur la grossesse.....	46
3.6	Influence de l'épilepsie et des antiépileptiques sur le nouveau-né.....	47
3.7	Rappel des recommandations et comparaison avec les résultats	48
ROLE DE LA SAGE-FEMME.....		54
PROPOSITION D'UN PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTES EPILEPTIQUES.....		57
BIBLIOGRAPHIE		
ANNEXES		

INTRODUCTION

L'épilepsie est une maladie neurologique, qui se manifeste par la répétition de crises extrêmement variables selon les syndromes. Elle peut affecter considérablement la qualité de vie des personnes, celle de leur entourage et est parfois considérée comme un handicap.

Comme nous avons pu l'observer dans notre entourage, équilibrer une épilepsie, c'est-à-dire prévenir ou limiter la survenue de crises, est particulièrement complexe. De plus, l'évolution de cette maladie est difficilement prévisible. Elle varie en effet selon les étiologies, mais aussi selon les périodes de la vie, de nombreux facteurs pouvant favoriser ou déclencher les crises.

La grossesse représente une période à risque de déséquilibre de la maladie. Bien que les sages-femmes ne soient pas habilitées à réaliser le suivi obstétrical des femmes épileptiques, elles jouent un rôle majeur dans leur accompagnement tout au long de la grossesse, de l'accouchement et du post-partum.

Chaque année en France, environ 5000 grossesses se déroulent chez des femmes épileptiques. En raison des conséquences liées aux crises ainsi qu'à l'utilisation de médicaments antiépileptiques, elles sont considérées comme des grossesses à risque. Des moyens de prévention existent cependant, afin d'optimiser le déroulement et l'issue de ces grossesses.

Quels sont les risques materno-fœtaux liés à l'existence d'une épilepsie chez une femme enceinte ? Quelle est la surveillance à mettre en place au cours de la grossesse ? Quelle prise en charge est effectuée au CHU de Nantes ?

Pour répondre à ces interrogations, nous commencerons par exposer les différents aspects de l'épilepsie, ainsi que l'interaction entre épilepsie et grossesse. Nous présenterons ensuite les résultats de l'étude rétrospective descriptive portant sur 111 dossiers. Puis nous en discuterons en les comparant à ceux de la littérature et aux recommandations existantes. Nous rappellerons enfin le rôle de la sage-femme dans l'accompagnement des femmes épileptiques enceintes. En conclusion, nous proposerons un protocole de prise en charge des patientes épileptiques.

PARTIE 1 : GENERALITES SUR L'EPILEPSIE

1. Définitions

Une crise épileptique est la manifestation clinique d'une décharge électrique excessive d'un groupe plus ou moins étendu de neurones cérébraux. Elle peut se manifester par une modification abrupte de l'état de conscience, par des phénomènes moteurs et/ou sensitifs, sensoriels, psychiques, végétatifs (la salivation par exemple) et par une altération de la réponse de l'individu à son environnement.

L'épilepsie est caractérisée par la répétition de crises épileptiques. Elle exclue donc les crises accidentelles qui peuvent survenir lors d'une agression cérébrale aiguë (traumatique, infectieuse, toxique, métabolique...) et rester uniques.

L'état de mal épileptique se caractérise par des crises répétées à très bref délai (quelques minutes ou moins) ou par des crises prolongées (plus de 30 minutes). Il s'agit d'une urgence vitale [1].

2. Historique

Il s'agit d'une maladie ancienne, reconnue depuis la haute Antiquité. Hippocrate (400 ans avant Jésus-Christ) avait compris qu'il ne s'agissait pas d'un ensorcellement ou d'une malédiction divine mais bien d'une maladie naturelle [2].

Au cours des siècles, la prise en charge de personnes souffrant d'épilepsie a beaucoup évolué. Avant le début du XXème siècle, sans traitement efficace, l'épileptique était souvent considéré comme fou et orienté vers les hôpitaux psychiatriques.

Au cours du XXe siècle des avancées majeures dans la connaissance des épilepsies sont réalisées : progrès thérapeutiques avec le développement du phénobarbital (1912) ; progrès diagnostiques avec l'électroencéphalogramme dans les années 1920, puis avec la neuro-imagerie (1970-80) [3].

3. Epidémiologie

L'épilepsie est l'affection neurologique la plus fréquente après la migraine. La variabilité des formes cliniques de l'épilepsie, ainsi que ses nombreuses étiologies rendent la réalisation des travaux épidémiologiques difficile. Les méthodologies utilisées varient selon les études, ce qui explique les différences de résultats obtenus [2].

La **prévalence**¹ globale de l'épilepsie active s'établit entre 0.5 et 0.8 % de la population générale. L'épilepsie concerne 500 000 personnes en France, et près de 40 millions dans le monde [2].

¹ Nombre total de malades dans une population à un moment donné.

L'**incidence**² de l'épilepsie est en moyenne de 70 pour 100 000 habitants par an dans les pays occidentaux. L'épilepsie peut commencer à n'importe quel moment de la vie. On note cependant une différence suivant l'âge, avec des taux d'incidence plus élevés chez l'enfant et chez la personne âgée. L'incidence spécifique selon le sexe montre une discrète prédominance masculine [4].

L'épilepsie est responsable d'une surmortalité estimée à 2 à 3 fois supérieure à la population générale. Le décès peut être en relation directe avec l'étiologie de l'épilepsie (alcoolisme, tumeur, affection dégénérative) ou survenir accidentellement au cours d'une crise (état de mal épileptique, inhalation, asphyxie, noyade, accident de voiture...) [4].

4. Classification des épilepsies

Différentes classifications existent : celle des crises épileptiques (analyse des signes pendant la crise), et celle des épilepsies et des syndromes épileptiques.

L'identification de crises épileptiques répétées permet de faire le diagnostic d'épilepsie. La définition de syndromes épileptiques permet d'établir un pronostic et de mettre en place une thérapeutique [3].

4.1 Classification des crises épileptiques [4]

La distinction entre crises généralisées, partielles et inclassables se base sur l'analyse des signes cliniques et des signes repérés sur l'électroencéphalogramme (EEG) (Annexe 1).

Les crises généralisées :

La décharge électrique est immédiatement propagée aux deux hémisphères cérébraux. Elle intéresse simultanément l'ensemble du cortex cérébral. Deux manifestations cliniques sont habituelles : les signes moteurs et les pertes de connaissance. Elles peuvent être associées ou non.

Les signes moteurs sont d'emblée bilatéraux et symétriques. Ils sont toniques, cloniques, tonico-cloniques, atoniques ou myocloniques.

La perte de connaissance peut ne durer que quelques secondes, au cours d'une crise de type absence par exemple. Elle peut cependant être plus longue, comme pour une crise généralisée tonico-clonique, qui peut durer quelques minutes.

Les principales crises généralisées sont : la crise généralisée tonico-clonique, les myoclonies massives, les absences.

² Nombre de nouveaux cas dans une période de temps déterminée, taux rapporté à 100 000 habitants par an.

Les crises partielles :

Au début d'une crise partielle ou focale, la décharge excessive intéresse un secteur limité du cortex cérébral : la zone épileptogène. Cette zone est constituée d'une population neuronale qui se situe dans une partie d'un seul hémisphère. Les crises partielles comportent des symptômes localisés.

Toutes les crises partielles se caractérisent par leur caractère paroxystique (crise soudaine ou brutale), leur brièveté, la stéréotypie des manifestations d'une crise à une autre.

Les crises partielles sont divisées en deux grands groupes : les simples (aucune modification de la conscience), et les complexes (altération de la conscience, ou perturbation de contact aussitôt ou secondairement).

Elles peuvent s'étendre à l'ensemble du cortex ou même à d'autres structures sous-corticales. Cette propagation est appelée : généralisation secondaire de type tonico-clonique.

Les crises inclassables :

Certaines crises restent inclassables, soit par absence de renseignements cliniques suffisants (certaines crises convulsives nocturnes par exemple), soit en raison de symptômes déroutants (certaines crises néonatales par exemple).

4.2 Classification des épilepsies et des syndromes épileptiques (Annexes 2 et 3)

Le syndrome se définit par le « groupement d'un certain nombre de symptômes et signes apparaissant d'une manière constante et non fortuite » [3]. Les éléments pris en compte pour définir un syndrome sont :

- Le type de crise caractérisé par sa localisation, ses manifestations cliniques, sa sévérité et sa récurrence ;
- Le contexte clinique : âge de début de l'épilepsie, antécédents familiaux et personnels, évolution de l'épilepsie ;
- L'étiologie de l'épilepsie ;
- Les manifestations neurologiques et extra-neurologiques associées à l'épilepsie ;
- Les données de l'EEG et de l'imagerie [2].

La classification syndromique des épilepsies est complexe. Elle permet de classer la plupart des épilepsies. Les différents syndromes peuvent se superposer du fait de la variabilité des situations cliniques [5].

4.3 Etats de mal épileptiques

Les états de mal épileptiques correspondent soit à une situation de crise épileptique durable, c'est-à-dire d'une durée supérieure à 30 minutes ; soit à des crises en série avec persistance d'une altération de la conscience entre les crises. Les crises peuvent être convulsives ou non.

Ils peuvent être déclenchés par l'arrêt des médicaments antiépileptiques, par une agression cérébrale aiguë directe (accident ischémique ou hémorragique, tumeur, infection, traumatisme), ou indirecte (causes toxiques, désordres hydro-électrolytiques). Dans 15 à 20 % des cas, aucune cause n'est retrouvée [1 ; 3].

5. Diagnostic des crises épileptiques [3]

5.1 Diagnostic positif

L'interrogatoire du malade ainsi que de son entourage immédiat est d'une importance majeure. Le diagnostic repose sur les éléments cliniques décrits par le patient, ou par les personnes qui ont pu être témoins des crises.

La réalisation d'un EEG permettra de confirmer le diagnostic positif de crises épileptiques.

5.2 Diagnostic différentiel (Annexe 4)

Les principaux diagnostics différentiels des crises épileptiques sont : les syncopes et lipothymies, les épisodes de nature comportementale (crises pseudo-épileptiques, simulations, attaques de paniques...), les migraines avec aura, les hypoglycémies, les accidents ischémiques transitoires. Ces épisodes ressemblent à des crises épileptiques mais ne résultent pas d'une décharge neuronale anormale.

6. Etiologie des épilepsies (Annexe 5)

Les causes des épilepsies sont variées. Elles font intervenir des facteurs génétiques et acquis. Les techniques neuroradiologiques comme le scanner cérébral et l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) aident à faire le diagnostic étiologique de l'épilepsie [3].

6.1 Les épilepsies symptomatiques

Elles sont provoquées par une cause identifiable :

- Une lésion cérébrale localisée, qu'elle soit congénitale (anomalies chromosomiques, malformations cérébrales) ou acquise après la naissance (provoquées par une infection, un traumatisme crânien, une tumeur, un accident vasculaire...)

- Une autre maladie, souvent héréditaire (certaines maladies métaboliques entraînant une atteinte diffuse du cerveau, comme la phénylcétonurie ; ou une maladie générale atteignant des organes autres que le cerveau comme la sclérose tubéreuse de Bourneville) [6].

6.2 Les épilepsies idiopathiques

Elles ne sont pas dues à une lésion ou à une autre maladie. Aucune cause n'a pu être repérée par les techniques actuelles. Les crises sont souvent liées à une prédisposition héréditaire. Les plus connues sont : l'épilepsie-absence de l'enfant et l'épilepsie myoclonique juvénile. De manière générale, ces épilepsies sont bénignes [1 ; 4].

6.3 Les épilepsies cryptogéniques

Les moyens d'investigation actuels n'ont pas permis de déterminer la cause de ces épilepsies. Une cause lésionnelle est suspectée par les données cliniques et le tracé de l'EEG, mais n'est pas repérable à ce jour [1 ; 4].

6.4 Facteurs favorisant la survenue de crises épileptiques

Voici quelques exemples de facteurs extérieurs pouvant faciliter ou déclencher les crises :

- L'arrêt brutal des médicaments antiépileptiques ;
- Les toxiques (alcool, cocaïne, ecstasy...) par leur consommation ou lors de leur sevrage ;
- Les stimulations lumineuses (épilepsies photosensibles) ;
- Les variations hormonales chez les femmes au cours du cycle menstruel. On parle d'épilepsie cataméniale quand la fréquence des crises augmente en période de règles ;
- Les agressions psychiques, telles que les émotions (stress, anxiété...) ou les frustrations ;
- Le manque de sommeil et les changements de rythme [2 ; 4].

7. Traitement des épilepsies

7.1 Les antiépileptiques (Annexe 6 et 7)

Le but du traitement médical des épilepsies est d'obtenir un contrôle optimal des crises épileptiques en limitant les effets indésirables. Dans 60 à 70 % des cas, cet objectif est atteint. Pour les formes d'épilepsies ne répondant à aucun traitement, on parle de formes pharmacorésistantes [1].

La médication anticonvulsivante ne permet pas de guérir l'épilepsie. Elle agit sur le symptôme, en permettant de suspendre et/ou de prévenir les crises.

Les médicaments antiépileptiques sont disponibles en nombre important. On retrouve : les médicaments « classiques » (phénobarbital, phénytoïne, primidone, éthosuximide, benzodiazépines, carbamazépine et valproate) et les « nouveaux » médicaments développés depuis le début des années 1990. Le développement de ces derniers est lié en grande partie au progrès des connaissances portant sur la physiopathologie de l'épilepsie. La quantité de médicaments antiépileptiques continue d'augmenter [4 ; 7].

7.2 La conduite du traitement médical

Pour 70 % des patients, le traitement de l'épilepsie repose sur une monothérapie. A l'introduction d'un médicament, son efficacité à la dose la plus faible possible est recherchée. Le but est de limiter le risque d'effets indésirables, d'interférences avec d'autres médicaments, et de réduire le coût. La prescription d'une polythérapie peut être nécessaire dans certains cas.

Les médicaments antiépileptiques sont sélectionnés en fonction du type de crises, de l'épilepsie, du profil du patient (enfant, femme, personne âgée, maladie associée) et des effets secondaires prévisibles [8].

Une surveillance est mise en place : on s'assure de la tolérance clinique au médicament, on vérifie l'adhésion du patient, l'observance et l'efficacité du traitement. La mesure des taux sanguins des médicaments antiépileptiques n'est pas faite de manière systématique. Elle dépend du type de traitements et des situations cliniques [9].

Après un certain temps passé sous un type de médicament, celui-ci est remis en cause. Ainsi, après une période prolongée sans apparition de crises, on peut envisager de réduire ou d'arrêter le traitement [10].

7.3 Les moyens thérapeutiques non médicamenteux

La chirurgie est indiquée en cas d'épilepsie partielle pharmacorésistante. Pour que l'opération soit réalisable, plusieurs conditions doivent être réunies : la zone épileptogène doit être accessible, bien délimitée, et son ablation ne doit pas entraîner de conséquences fonctionnelles graves (troubles du langage ou de la mémoire) [1].

La stimulation chronique du nerf vague est une technique qui vise l'amélioration de la qualité de vie. Le stimulateur implanté permet de diminuer la fréquence des crises. Elle est également réservée aux épilepsies pharmacorésistantes, dans les cas où la chirurgie curative est impossible [3].

8. Qualité de vie des personnes épileptiques

L'épilepsie constitue une pathologie hétérogène pouvant être accompagnée de troubles ou handicaps associés :

- handicaps physiques : atteintes neuro-motrices ;
- handicaps cognitifs : touchant l'apprentissage, le niveau intellectuel, le comportement ;
- troubles psychologiques : organisation de la personnalité.

Le patient épileptique et sa famille peuvent être confrontés à diverses problématiques : les préjugés et la discrimination de la société (la maladie épileptique étant mal connue du public, l'incompréhension peut entraîner une mise à l'écart de la personne épileptique), l'accès au permis de conduire, les difficultés à trouver un emploi (et la question « faut-il ou non informer l'employeur de sa maladie au risque de perdre son emploi ? ») [11].

La prise en charge de l'épilepsie doit donc être pluridisciplinaire. L'accompagnement peut se faire au moyen de soutiens sur les plans pédagogique, psychologique, social et professionnel.

Certains antiépileptiques peuvent avoir des effets secondaires délétères sur la qualité de vie des personnes : perturbations des fonctions cognitives, du comportement ou de la mémoire. On note aussi une augmentation des troubles sexuels chez les personnes épileptiques traitées, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. La baisse de la libido fait rechercher un surdosage de médicaments [11].

Le risque de troubles gonadiques chez les femmes traitées par antiépileptiques est plus élevé que dans la population générale : augmentation de l'hyperandrogénie et du syndrome des ovaires polykystiques. Les anomalies du cycle menstruel, les cycles anovulatoires et troubles de la fertilité sont aussi plus fréquents [12 ; 13].

La fertilité des femmes épileptiques serait 2 à 3 fois plus faible que dans la population générale [14]. Cette diminution est attribuée à l'épilepsie elle-même ainsi qu'au traitement antiépileptique [15], l'utilisation d'une polythérapie représentant alors un facteur de risque surajouté d'infertilité [16]. Par ailleurs, certains auteurs parlent surtout de « pseudo-infertilité », qui serait due aux craintes ressenties par la femme vis-à-vis de la grossesse : risque de perturber l'épilepsie et risque de malformation fœtale [17].

Concernant la contraception des femmes épileptiques traitées :

Le phénobarbital (Gardénal®), la phénytoïne (Di-hydan®), la carbamazépine (Tégrétol®) et l'oxcarbazépine (Trileptal®) sont des antiépileptiques inducteurs enzymatiques. Ils accélèrent le métabolisme des hormones de synthèse contraceptives, ce qui diminue l'efficacité de la contraception. Le traitement par ce type d'antiépileptiques contre-indique donc l'utilisation de la pilule oestroprogestative, macroprogestative ou microprogestative, de l'implant, de l'anneau et du patch. Les moyens de contraception recommandés en cas de traitement par inducteur enzymatique sont la contraception locale et le dispositif intra-utérin [3 ; 4]. Des interactions avec les contraceptifs oraux ont également été observées avec le topiramate (Epitomax®), qui est faiblement inducteur enzymatique.

La lamotrigine (Lamictal®), quant à elle, est un antiépileptique inhibiteur enzymatique. En cas d'utilisation simultanée de contraceptifs hormonaux, sa concentration dans le sang peut être réduite de 40 à 60%, ce qui diminue son efficacité [18 ; 19 ; 20].

PARTIE 2 : EPILEPSIE ET GROSSESSE

En France, le nombre de femmes épileptiques en âge de procréer est estimé à 100 000. L'objectif de cette partie est de montrer qu'il est nécessaire de mettre en place une surveillance particulière au cours d'une grossesse chez une femme épileptique.

1. Influence de la grossesse sur l'épilepsie

L'évolution de la fréquence des crises pendant la grossesse est difficile à prévoir selon chaque femme :

- Dans un quart des cas la fréquence des crises augmente. De nombreux facteurs peuvent expliquer cette aggravation [4] :
 - Facteurs hormonaux (hyperestrogénie) ;
 - Troubles du sommeil, stress, anxiété ;
 - Mauvaise observance du traitement (crainte de l'effet tératogène par la patiente) ;
 - Vomissements fréquents lors du premier trimestre ;
 - Baisse de l'efficacité des antiépileptiques par modifications de leurs taux plasmatiques (modification du métabolisme des médicaments due à la grossesse : baisse de l'absorption, augmentation du volume de distribution, accélération de la biotransformation hépatique et de l'excrétion rénale)[21].
- La fréquence des crises diminue dans un autre quart des cas.

Une augmentation de la fraction libre des médicaments peut survenir, du fait de la baisse de la liaison aux protéines sériques. La diminution des taux plasmatiques de la molécule est ainsi compensée, voire majorée.

- Dans 50 % des cas, la fréquence des crises reste stable [22].

Le début de la grossesse, l'accouchement et le post-partum immédiat sont généralement des périodes à risque de survenue de crises épileptiques. Une crise généralisée tonico-clonique peut survenir dans 1 à 2 % des cas au cours du travail, ainsi que dans les 24 premières heures suivant l'accouchement [10]. Pendant les premières semaines suivant la naissance, les facteurs de risque de survenue de crises sont nombreux : fatigue de l'accouchement, manque de sommeil, modification hormonale importante, nouvelle organisation pour s'occuper du bébé, et risque d'oubli du traitement. La fréquence des crises risque donc d'augmenter particulièrement pendant la période du post-partum.

Une première crise épileptique peut survenir pendant la grossesse, le début de l'épilepsie étant assez fréquent chez les femmes jeunes. Cependant, en cas d'apparition d'une crise convulsive au troisième trimestre, il faut d'abord exclure le diagnostic d'éclampsie³. En effet celle-ci peut apparaître de manière brutale, et être inauguratrice d'une pré-éclampsie. Si les investigations ne retrouvent aucun signe de toxémie gravidique, un bilan neurologique à la recherche d'une épilepsie doit être réalisé [23].

Une augmentation de la mortalité maternelle chez les femmes épileptiques a été notée. Les traumatismes liés aux crises et aux états de mal semblent en être la principale cause [24]. Selon la littérature, il n'y a pas de preuves suffisantes pour affirmer ou réfuter une augmentation du risque d'état de mal pendant la grossesse des femmes épileptiques [25 ; 26].

2. Influence de l'épilepsie sur la grossesse, le nouveau-né et le post-partum

2.1 Transmission de la maladie épileptique

Une des craintes des futurs parents est de transmettre l'épilepsie à la descendance. Ce risque existe seulement dans le cas où la femme est atteinte d'une épilepsie à caractère génétique, ce qui est une situation rare [11].

2.2 Complications obstétricales

La majoration des risques de la grossesse chez les patientes épileptiques est controversée.

Selon certaines études, les risques de complications obstétricales (anémies, métrorragies, ruptures prématurées des membranes), de retards de croissance intra-utérins et petits poids de naissance (< 2500 grammes), de morts fœtales seraient multipliés par deux par rapport à la population générale [4 ; 27 ; 28].

Une revue de la littérature récente ne retrouve pas de preuves suffisantes pour confirmer ou réfuter l'augmentation du risque d'hypertension artérielle gravidique, de prééclampsie, de fausse couche spontanée. Elle conclue par ailleurs qu'il n'existe pas d'augmentation du risque de menace d'accouchement prématuré, de prématurité, de césarienne ou de métrorragies de fin de grossesse chez les femmes épileptiques traitées ou non. Il n'y aurait donc pas d'influence significative de l'épilepsie et des traitements antiépileptiques sur le déroulement de la grossesse ni sur les circonstances de l'accouchement[25].

³ Complication caractérisée par des crises convulsives tonico-cloniques à répétition, souvent généralisées, suivies d'un état comateux (urgence vitale, traitement par évacuation utérine).

2.3 Impact de l'épilepsie maternelle sur le fœtus

2.3.1 Problèmes engendrés par les crises

Le risque lié aux crises épileptiques survenant pendant la grossesse n'est pas clairement établi [13].

Certaines peuvent compliquer la grossesse, voire provoquer la mort du fœtus. Les crises généralisées tonico-cloniques entraîneraient une hypoxie fœtale transitoire. Le risque lié aux crises partielles sans généralisation secondaire n'est pas connu. Un état de mal convulsif est associé à une mortalité fœtale élevée, en raison de l'acidose qu'il peut provoquer [29 ; 30].

De plus, les crises épileptiques peuvent être à l'origine de sévères traumatismes, lors de chutes notamment, qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital de la femme mais également du fœtus (hématome rétro-placentaire, allo-immunisation) [13].

2.3.2 Malformations congénitales

- Rôle de l'épilepsie

Il ne semble pas exister de relation entre la survenue de malformations et l'existence d'une épilepsie non traitée. Les crises épileptiques ne sont pas à l'origine de malformations. Le type et la sévérité de l'épilepsie ne semble pas non plus influencer ce risque [4 ; 31 ; 32].

- Rôle des antiépileptiques (annexe 8) [33 ; 34]

La fréquence des malformations congénitales dans la population générale est de 2 à 3%. Chez les femmes épileptiques traitées, ce risque est globalement multiplié par 2 à 3 [33].

La polythérapie est un important facteur de risque de malformations, surtout si elle inclue l'acide valproïque [33 ; 35].

Les malformations congénitales les plus fréquentes sont : les cardiopathies, les anomalies de fermeture du tube neural, les fentes labiales ou palatines, les malformations urogénitales (hypospadias), les anomalies cranio-faciales (syndrome dysmorphique avec oreilles ourlées, cou court, hypertélorisme avec ensellure nasale prononcée, nez court et large, implantation basse des cheveux, élargissement des fontanelles), les anomalies des phalanges (hypoplasie). S'ajoutent à ces malformations le retard staturo-pondéral et les troubles de la minéralisation osseuse (fermeture retardée des sutures, déminéralisation, fontanelle très large) [23 ; 36].

➤ **L'acide valproïque est l'antiépileptique le plus tératogène [33 ; 37]**

L'acide valproïque (Dépakine®) est considéré comme l'anticonvulsivant le plus tératogène dans l'espèce humaine.

Son risque malformatif est 4 à 5 fois supérieur à celui de la population générale. En cas d'utilisation d'acide valproïque au cours de la grossesse, on observe une fréquence de malformations allant de 9 à 15 % selon les études [35 ; 38 ; 39 ; 40].

Les malformations décrites sont le plus souvent des spina bifida (risque de 2 à 3 %, contre 0.1 % dans la population générale), des dysmorphies faciales, des fentes faciales, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales, urogénitales et des membres.

La fréquence de malformations est proportionnelle à la posologie de l'acide valproïque. Le risque de malformations est majoré à partir d'une dose de 1000 milligrammes (mg) par jour chez la femme enceinte. Certaines études retrouvent une fréquence de malformations atteignant 25 à 35 % en cas de posologies supérieures [35 ; 39 ; 41].

La présence dans la fratrie d'un enfant déjà atteint d'une malformation liée à l'acide valproïque, ainsi que l'association à d'autres antiépileptiques, augmentent le risque de malformations.

Au risque malformatif s'ajoute un risque d'altération du développement cognitif de l'enfant [42] :

Une étude prospective réalisée chez des femmes traitées par monothérapie antiépileptique (Lamotrigine, Phénytoïne, Acide valproïque, Carbamazépine) s'est intéressée aux fonctions cognitives d'enfants âgés de 3 ans (l'objectif de l'étude s'étend à 6 ans). Elle retrouve une diminution significative du quotient intellectuel (QI) des enfants exposés à l'acide valproïque, en comparaison à ceux exposés aux autres antiépileptiques. De plus, on note une relation entre cette diminution de QI et la dose de valproate utilisée. Ces résultats prennent en compte les principaux facteurs environnementaux : QI maternel, niveau socio-économique et niveau d'instruction maternels, âge gestationnel [43].

Une autre étude, rétrospective cette fois, réalisée sur une cohorte d'enfants âgés de 6 à 16 ans, nés de mères épileptiques, retrouve une diminution du QI verbal chez les enfants de mères traitées par valproate. L'exposition à une polythérapie augmenterait aussi ce risque. Un recours au soutien scolaire ou à l'orthophonie serait plus fréquent en cas d'exposition in utero à l'acide valproïque [44].

Certaines études mettent aussi en évidence une augmentation des troubles du comportement (hyperexcitabilité...) [45].

Les conséquences néfastes de l'acide valproïque s'établissent certainement tout au long de la grossesse. En effet, pour certaines malformations, on sait que la période à risque se situe dans les premiers mois de la grossesse (par exemples les anomalies de fermeture du tube neural risquent de survenir entre 4 et 6 semaines d'aménorrhée (SA), ou les malformations cardiaques entre 4 et 9 SA) [21]. Mais cette période à risque est impossible à définir pour les troubles cognitifs et comportementaux qui peuvent se mettre en place tout au long de la grossesse.

Compte tenu de ces risques majeurs, aucune femme enceinte ne doit être exposée à l'acide valproïque. Il faut éviter au maximum la prescription de ce traitement à toutes les petites filles, jeunes femmes, femmes en âge de procréer, qu'il y ait ou non un désir de grossesse à l'instauration du traitement antiépileptique [33]. Cette précaution supplémentaire doit être respectée non pas pour limiter le risque d'infertilité, mais surtout pour éviter d'avoir à faire un choix au moment du désir de grossesse : ce médicament étant très efficace, il est difficile de l'arrêter.

En cas de découverte d'une grossesse alors qu'un traitement par acide valproïque est en cours, il faudra tout envisager pour le remplacer par un autre anticonvulsivant, quel que soit l'âge de la grossesse.

Malheureusement, pour certaines femmes il n'existe aucune alternative thérapeutique (inefficacité des autres antiépileptiques, problème de tolérance, risque de compromettre l'équilibre maternel). La poursuite de l'acide valproïque est alors envisageable sous réserve d'une prescription en monothérapie, à des posologies inférieures à 1000 mg par jour [46].

➤ **La lamotrigine : le traitement de choix chez la femme enceinte**

La lamotrigine a été mise sur le marché en 1996, elle appartient au groupe des « nouveaux » antiépileptiques. Toutes les études confirment que la lamotrigine (Lamictal®) n'augmente pas la fréquence globale des malformations par rapport à la population générale. Son utilisation pendant la grossesse est possible quelque soit le terme [34].

La lamotrigine est actuellement l'antiépileptique pour lequel on dispose des données les plus nombreuses et les plus rassurantes chez la femme enceinte. Cette molécule n'est pas tératogène chez l'animal.

Plusieurs grandes cohortes prospectives provenant de différents pays comptabilisent plus de 3000 femmes enceintes traitées par lamotrigine en monothérapie au premier trimestre. Elles retrouvent une fréquence globale de malformations congénitales de 2.3 à 4.5% suivant les études. Ces chiffres sont similaires à ceux des groupes de comparaison. [35 ; 47].

Le registre nord-américain de Holmes de 2006 avait retrouvé une augmentation importante des fentes faciales pour la lamotrigine [48], ce qui n'a pas été confirmé par les autres études prospectives, ni par l'étude cas-témoin sur les registres européens de malformations [49].

Le risque de malformation serait cependant majoré à partir d'une dose journalière de 200 mg pour la lamotrigine [35]. Cet effet dose-dépendant ainsi que le seuil de 200 mg ne sont pas retrouvés dans toutes les études [50].

Lors de suivis jusqu'à l'âge de 6 ans environ, aucune répercussion particulière sur le développement psychomoteur des enfants exposés in utero à la lamotrigine n'est retrouvée [34].

La lamotrigine est le traitement antiépileptique de choix pour la femme enceinte ou désirant une grossesse. Elle constitue un relais à privilégier en cas de traitement par un autre type d'anticonvulsivant.

➤ **Les autres antiépileptiques**

- Les antiépileptiques classiques (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine)

Si la lamotrigine n'est pas adaptée, l'utilisation des antiépileptiques classiques autres que l'acide valproïque est envisageable pendant la grossesse [51 ; 52].

Les données des femmes enceintes exposées au phénobarbital (Gardéнал®, Alepsal®), ou à la phénytoïne (Di-hydan®) sont très nombreuses et ne montrent pas d'augmentation de la fréquence globale des malformations (2 à 3% comme dans la population générale) dans les études très récentes [34].

Cependant, dans les études plus anciennes, la fréquence globale des malformations était multipliée par 2 ou 3, et des malformations étaient notées plus spécifiquement pour l'un ou l'autre des traitements : anomalies de la face (fentes), malformations cardiaques, hypospadias. D'autres anomalies telles qu'une dysmorphie faciale, une microcéphalie, une hypoplasie des dernières phalanges et des ongles, un retard de croissance intra-utérin étaient aussi retrouvées plus fréquemment [53].

De même, les retards psychomoteurs qui avaient été notés chez des enfants de mère traitées par phénobarbital ou par phénytoïne dans des observations anciennes, ne sont pas retrouvés dans les études plus récentes [34].

Pour la carbamazépine (Tégréтол®), des données très nombreuses montrent qu'il n'y a pas d'augmentation de la fréquence globale des malformations, mais une augmentation des anomalies de fermeture du tube neural (essentiellement des spina bifida) dans 0.5 % des cas. Le risque individuel est cependant faible [54] et inférieur à celui de l'exposition à l'acide valproïque.

Concernant le développement psychomoteur de l'enfant, les données sur la carbamazépine ne retrouvent pas de répercussion particulière lors de suivis jusqu'à l'âge de 10 ans, et sont donc rassurantes [55].

- Les benzodiazépines (Rivotril®, Urbanyl®)

Leur utilisation est envisageable pendant la grossesse [51]. Aucun effet malformatif du au traitement par benzodiazépines durant le premier trimestre de la grossesse n'est rapporté. Les données à ce sujet sont peu nombreuses mais le recul important. Au cours du deuxième ou troisième trimestre, on peut observer une diminution des mouvements actifs fœtaux, ou de la variabilité du rythme cardiaque fœtal, de manière réversible.

- Les « nouveaux » antiépileptiques

En dehors de la lamotrigine, les données portant sur l'utilisation des antiépileptiques récents au cours de la grossesse sont peu nombreuses. Il est donc impossible d'évaluer leur risque malformatif. En règle générale, leur poursuite pendant la grossesse est envisageable si leur interruption est impossible [56 ; 34] (annexe 8).

2.4 Conséquences des antiépileptiques sur le nouveau-né [23 ; 57 ; 36]

Le nouveau-né peut présenter plusieurs pathologies liées à la toxicité des antiépileptiques consommés pendant la grossesse.

Un **syndrome hémorragique** par déficit des facteurs vitamine K-dépendants peut survenir avec un traitement inducteur enzymatique (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, oxcarbazépine). L'acide valproïque n'est pas inducteur enzymatique, il ne modifie donc pas le métabolisme de la vitamine K. Il peut cependant entraîner un syndrome hémorragique néonatal par diminution du fibrinogène, diminution de l'agrégation plaquettaire et thrombopénie.

Certains antiépileptiques augmentent les **risques métaboliques** : hypoglycémie entraînée par l'acide valproïque, et hypocalcémie favorisée par le phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine.

Un **syndrome d'imprégnation** lié au traitement par phénobarbital ou benzodiazépines peut être observé à la naissance. Il se manifeste notamment par une sédation, une hypotonie, une dépression respiratoire et une mauvaise succion.

En cas de traitement par phénobarbital, benzodiazépines, acide valproïque et phénytoïne en fin de grossesse, il faut également tenir compte de la survenue d'un éventuel **sevrage néonatal** à distance de la naissance (hyperexcitabilité, hypertonie avec agitation, troubles du sommeil, trémulations...). Ces signes succèdent ou non à des signes d'imprégnation.

2.5 Antiépileptiques et allaitement maternel

D'après le CRAT (centre de référence sur les agents tératogènes), il est recommandé de ne pas allaiter chez les femmes épileptiques traitées [34]. Tous les antiépileptiques sont excrétés dans le lait maternel. L'observation de nouveau-nés allaités par des mères traitées par antiépileptiques classiques a permis de lister les effets indésirables pouvant survenir : sédation, hyperexcitabilité, troubles de la succion, mauvaise prise de poids. De même, devant le nombre limité de données, l'allaitement maternel est contre-indiqué en cas de traitement par un antiépileptique plus récent. Toujours selon le CRAT, l'allaitement maternel n'est cependant pas formellement contre-indiqué en cas de traitement par acide valproïque.

La compatibilité entre allaitement maternel et prise de médicament antiépileptique est cependant controversée. En effet, selon l'Académie Américaine de Pédiatrie, aucun anticonvulsivant n'est contre-indiqué chez la femme qui allaite, si une surveillance des taux plasmatiques maternels est mise en place [58 ; 52]. Mais ce type de suivi paraît difficilement réalisable en pratique. Certains auteurs notent même que l'allaitement maternel peut limiter le risque de sevrage du nouveau-né vis-à-vis des antiépileptiques consommés in utero [4 ; 28]. Les bénéfices de l'allaitement pourraient donc l'emporter sur les effets des antiépileptiques.

Des études animales ont retrouvé des réductions de la production d'hormones nécessaires au développement cérébral en cas d'exposition à des antiépileptiques au cours de l'allaitement. Une étude réalisée chez des enfants de mères épileptiques ne trouvait, au contraire, pas de modification du quotient intellectuel, quel que soit l'antiépileptique utilisé [59]. Ce dernier résultat est encore à confirmer.

PARTIE 3 : PRESENTATION DE L'ETUDE

1. Objectifs

Les objectifs de l'étude sont :

- Décrire la prise en charge des femmes épileptiques à plusieurs niveaux :
 - Avant la grossesse : les types de traitements prescrits et leurs modifications, la consultation préconceptionnelle, la supplémentation en acide folique ;
 - Pendant la grossesse et l'accouchement : les particularités du suivi obstétrical, le suivi conjoint avec un neurologue, la prise en charge du nouveau-né ;
 - Dans le post-partum : l'orientation vers un neurologue, la contraception.
- Observer les conséquences de la grossesse sur l'épilepsie.
- Observer les conséquences de l'épilepsie et des antiépileptiques sur la grossesse et le nouveau-né.

2. Matériel et méthodes

Pour répondre à ces objectifs, une étude rétrospective descriptive a été réalisée au CHU de Nantes. Cette étude porte sur l'analyse de dossiers de femmes présentant une épilepsie et ayant accouché au CHU de Nantes entre le 01/01/2000 et le 31/09/2010, soit 10 ans et 9 mois d'étude.

Cette étude comprend les accouchements à terme et prématurés, les fausses couches, les interruptions médicales de grossesses.

2.1 Sélection des dossiers

Les dossiers ont été choisis à partir des fichiers du PMSI. Les dossiers obstétricaux de l'année 2000 à 2010 comportant simultanément un des codes suivants : G40.0, G40.1, G40.2, G40.3, G40.4, G40.8, G40.9 et un code O.- de la CIM 10, ont été sélectionnés.

Les codes du PMSI ont été utilisés car l'indication « épilepsie » est notée de manière non contrôlée dans les cahiers d'accouchements, et elle n'est pas spécifiée dans CLINICOM.

Une liste de 88 noms de femmes nous a ainsi été fournie par le service d'Information Médicale du CHU de Nantes. A partir de cette liste, nous avons exclu un dossier d'une patiente non épileptique, trois patientes pour lesquelles il n'y avait pas de dossier obstétrical, et trois dossiers de patientes épileptiques enceintes mais n'ayant pas accouché au CHU. Deux dossiers étaient introuvables, et cinq n'ont pu être consultés car ils étaient déjà empruntés. Au final nous avons donc une liste de 74 noms de femmes, parmi lesquelles certaines avaient eu plusieurs grossesses au cours de la période choisie, ce qui nous a permis d'étudier 111 grossesses.

2.2 Recueil des données

Le recueil des données générales, obstétricales et néonatales a été réalisé à l'aide d'un questionnaire (annexe 9). Différentes données ont été recueillies :

- Variables socio-démographiques
- Antécédents généraux et épileptiques
- Grossesse en cours et modification de traitement
- Accouchement, post-partum
- Etat néonatal

2.3 Analyse statistique

La description des variables qualitatives a été faite avec des pourcentages, et la description des variables quantitatives avec la moyenne, la médiane, le minimum, le maximum et l'écart-type de la population.

Pour la comparaison, les tests ont été effectués avec un seuil de décision de $p < 0.05$. Les pourcentages ont été comparés avec la méthode du χ^2 ou le test de Fisher selon les effectifs. Les moyennes ont été comparées par le test t de Student ou par les tests de Mann-Whitney. L'analyse univariée a été effectuée sur le logiciel EPIDATA ANALYSIS 2.1.

Pour la qualification des retards de croissance intra-utérins (RCIU), les courbes AUDIPOG, USHER et KRAMER ont été appliquées. La première utilise le 5^{ème} percentile comme seuil du RCIU sévère, et les deux autres le seuil de - 2 déviations standards.

Pour comparer l'incidence des malformations néonatales, une analyse multivariée a été effectuée pour tenir compte de tous les facteurs en cause dans les malformations : antécédents familiaux, acide folique en périconceptionnel, obésité et âge maternel, médicaments classés en cinq groupes (acide valproïque, carbamazépine, phénobarbital, lamotrigine, autres traitements). Le logiciel SPSS 17.0 a été utilisé avec la régression logistique en modèle complet et en modèle pas-à-pas au seuil de $p < 0.05$.

3. Résultats de l'étude et analyse

Nous avons effectué trois sous-parties pour présenter les résultats de l'étude.

Dans un premier temps, une description des antécédents des femmes a été réalisée. Pour cela, les données recueillies sur le dossier obstétrical de la dernière grossesse de chaque femme ont été prises en compte.

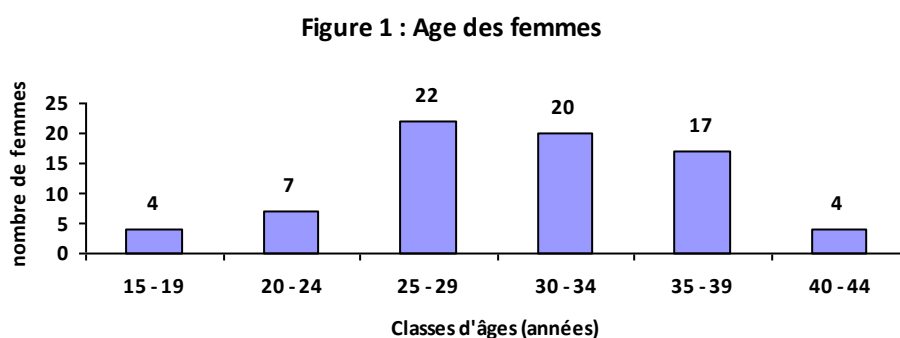
Dans un second temps, nous avons étudié la totalité des grossesses de notre étude, ce qui représentait 111 grossesses pour 74 femmes (dont trois grossesses gémellaires).

Pour finir, nous avons étudié les 114 nouveau-nés issus de ces 111 grossesses.

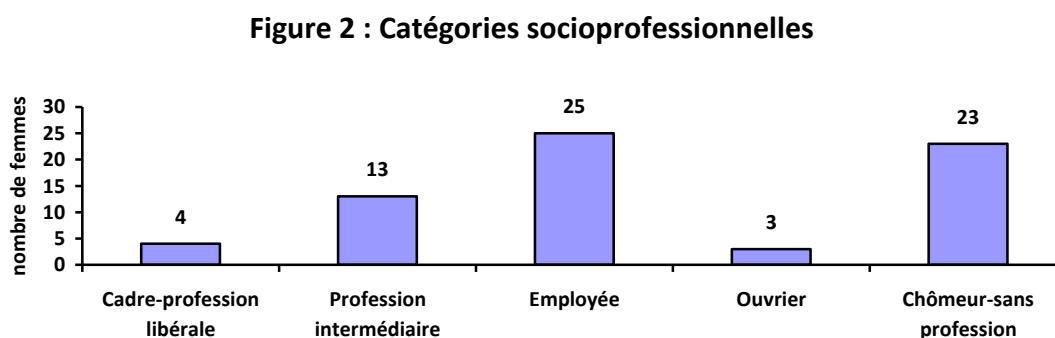
3.1 Contexte : analyse chez 74 femmes

3.1.1 Caractéristiques générales des femmes

L'âge moyen des femmes était de 30 ans $\pm$ 6 (avec un minimum de 17 ans et un maximum de 42 ans) (figure 1).



La profession de la patiente n'était pas mentionnée dans 6 dossiers (figure 2) : 69 % des femmes appartenaient à un milieu socioéconomique modeste ou défavorisé (employée, ouvrier, chômeur, sans profession).



Notre population était constituée de 22 primipares (30 %), et de 52 multipares (70 %).

La gestité moyenne était de 3 grossesses par femme, avec une parité moyenne de 2 (minimum 1 – maximum 7).

3.1.2 Antécédents des femmes

- Antécédents familiaux :

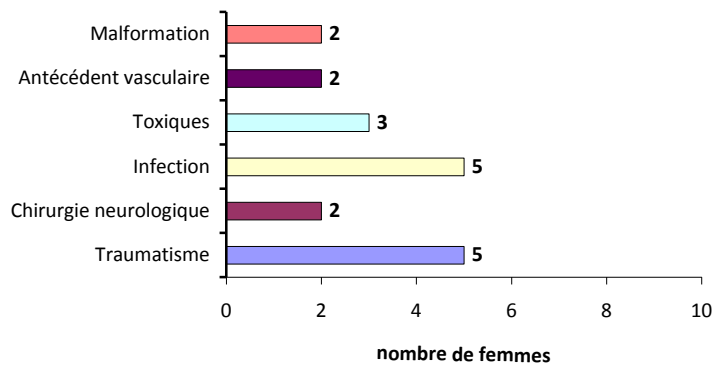
Onze femmes avaient au moins un antécédent d'épilepsie dans leur famille (15 %).

- Antécédents personnels :

Dans notre population, 26 % des femmes présentaient un antécédent susceptible d'expliquer l'épilepsie (19 femmes).

Parmi ces femmes, 7 % avaient un antécédent de traumatisme, 3 % avaient subi une intervention chirurgicale neurologique, et 16 % présentaient un antécédent médical pouvant être mis en relation avec l'épilepsie (malformations cérébrales, étiologie vasculaire, consommation de toxiques, antécédents infectieux de type méningite, encéphalite...) (figure3).

Figure 3 : Antécédents personnels en lien avec l'épilepsie

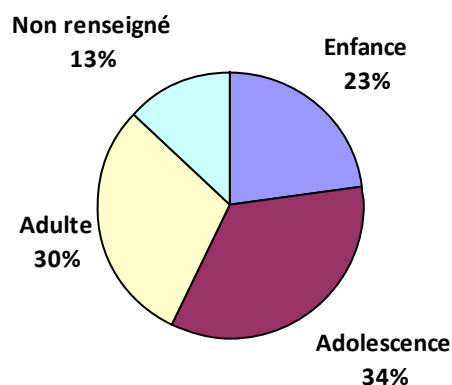


Pour 74 % des femmes, le recueil des données n'a pas permis de mettre en évidence un antécédent pouvant être lié à la maladie épileptique.

- Age d'apparition de l'épilepsie :

L'épilepsie a débuté avant l'âge de 18 ans pour 65.6 % des femmes (quand l'information était notée) (figure 4).

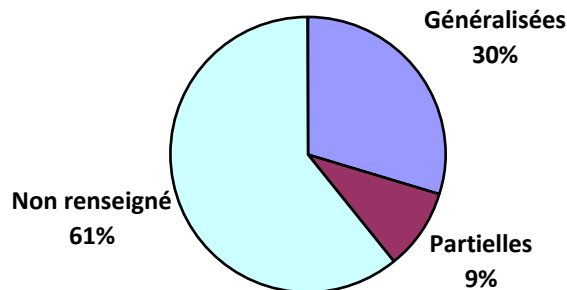
Figure 4 : Début de l'épilepsie



- Type d'épilepsie :

Pour la majorité des femmes, le type d'épilepsie n'était pas renseigné dans le dossier obstétrical (**45 femmes**). Quand le type était renseigné (29 patientes), 76 % avaient une épilepsie généralisée et 24 % une épilepsie partielle (figure 5).

Figure 5 : Type de crises épileptiques



- Antécédents obstétricaux :

Sur 74 femmes, 25 femmes avaient fait au moins une fausse couche spontanée (34 %) ; 12 avaient eu recours à au moins une interruption volontaire de grossesse (16 %) ; 3 femmes avaient eu recours à au moins une interruption médicale de grossesse (4 %).

Une patiente traitée par phénobarbital avait un antécédent d'interruption médicale de grossesse (IMG) à 22 semaines d'aménorrhée (SA) motivée par un retard de croissance intra-utérin précoce. Une femme traitée par acide valproïque avait deux antécédents d'IMG, l'un pour anomalie chromosomique (46 XXY), l'autre pour atrésie aortique. Une patiente atteinte de neurofibromatose et traitée par trithérapie (Dépakine® 1000-Tégrétol®-Urbanyl®) avait eu recours à une IMG pour spina bifida. Les traitements antiépileptiques notés correspondent à ceux utilisés lors de la grossesse étudiée. Nous ne pouvons pas assurer qu'ils étaient consommés au cours des précédentes grossesses.

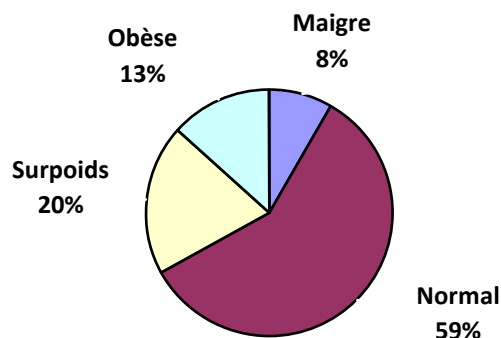
3.2 Etude des 111 grossesses

3.2.1 Caractéristiques de la population

La population étudiée était de 111 grossesses, avec un âge moyen de 30 ans $\pm$ 6 (minimum 17 –maximum 42). On retrouvait trois grossesses gémellaires.

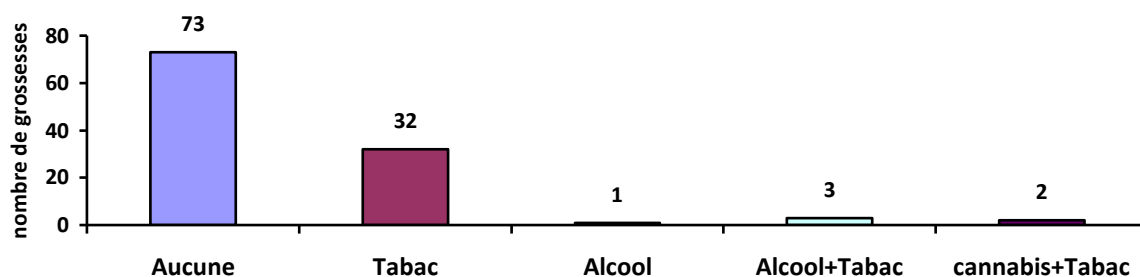
L'indice de masse corporelle (IMC en kg/m²) moyen était calculé à 24 $\pm$ 5 (avec un minimum de 15 et un maximum de 40.5), médiane à 22.5. La figure 6 classe les grossesses en fonction de l'IMC (33 % des patientes étaient en surpoids ou obèses).

Figure 6 : Répartition des classes IMC



Dans 66 % des grossesses, aucune addiction n'était signalée. Le tabagisme concernait 31.5 % des grossesses. Dans 1.8 % des cas la grossesse se déroulait dans un contexte de double addiction associée (tabac-cannabis) et 4 % dans un contexte de consommation d'alcool pendant la grossesse (Figure 7).

Figure 7 : Addictions

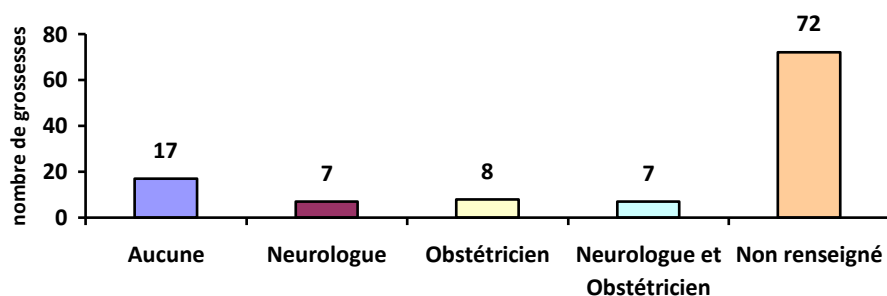


3.2.2 Suivi avant la grossesse

- Consultation préconceptionnelle :

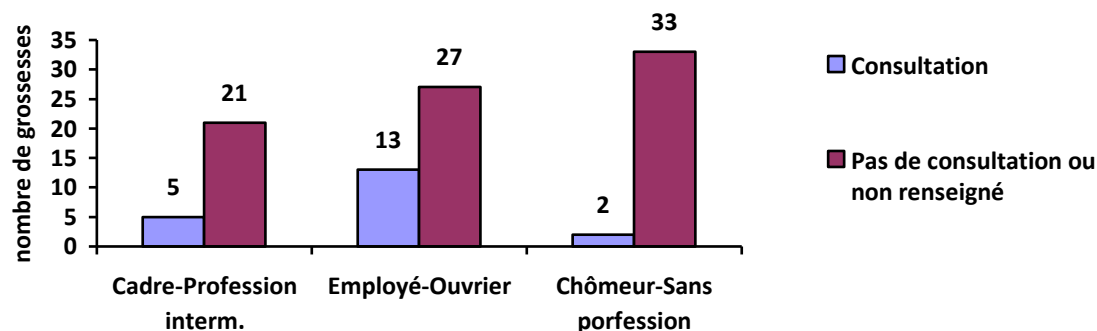
Pour **20 %** des grossesses, une consultation préconceptionnelle a été réalisée. La figure 8 montre la répartition de ces consultations en fonction du praticien.

Figure 8 : Consultation préconceptionnelle



La répartition en fonction de la catégorie socio-professionnelle est représentée par la figure 9.

Figure 9 : Consultation préconceptionnelle selon la profession



Le plus faible taux (5.7 %) de consultations préconceptionnelles était observé dans la catégorie la plus défavorisée. La différence n'était cependant pas significative ($p=0.053$).

- Prévention par l'acide folique :

Une supplémentation en folates a été réalisée pour 65 grossesses (59 %) et 40 grossesses n'ont pas reçu d'acide folique (18 %). Dans 26 dossiers (23 %), le renseignement n'était pas retrouvé.

Dans la majorité des supplémentations, la dose d'acide folique était de 5 mg par jour (seules trois grossesses ont reçu une dose de 0.4 mg par jour).

25 grossesses avaient bénéficié d'une supplémentation périconceptionnelle (23 % des grossesses) et 40 grossesses d'une supplémentation après la conception (36 % des grossesses).

- Modification du traitement avant la grossesse :

Une modification du traitement antiépileptique a été effectuée avant la grossesse dans 10 cas (9 % des grossesses). Ces modifications concernaient :

- Trois traitements par acide valproïque : deux ont été arrêtés avant la grossesse, et un a été diminué (posologie réduite de 1000 à 500 mg par jour) ;
- Deux traitements par lamotrigine : un traitement a été instauré en prévision d'une grossesse pour une épilepsie pharmacorésistante, et un traitement par topiramate (Epilex®) a été remplacé par la lamotrigine ;
- Une polythérapie carbamazépine et benzodiazépine : le traitement a été réduit à une monothérapie par carbamazépine ;
- Deux diminutions de posologie : carbamazépine et lévétiracétam (Keppra®) ; une augmentation de posologie de phénobarbital ; une substitution de phénobarbital par de la gabapentine (Neurontin®).

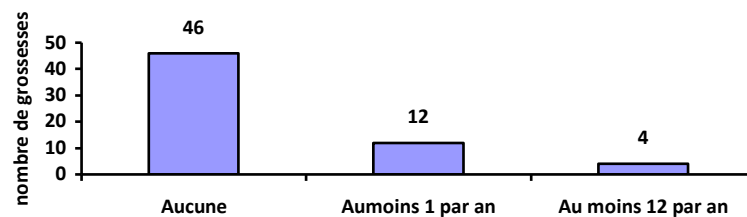
- Délai entre la grossesse et la dernière consultation avec le neurologue :

La date de la dernière consultation avec le neurologue était renseignée dans 17 dossiers (15 % des grossesses). Le délai moyen entre cette consultation et la grossesse était alors de 2 ans $\pm$ 2 (minimum 0 – maximum 8), la médiane était de 1 an.

- Fréquence des crises en dehors de la grossesse (figure 10) :

Pour 62 grossesses, le nombre de crises dans l'année précédant la grossesse était renseigné dans le dossier obstétrical (56 %) et non renseigné dans 49 dossiers (44 %).

Figure 10 : Fréquence des crises avant la grossesse



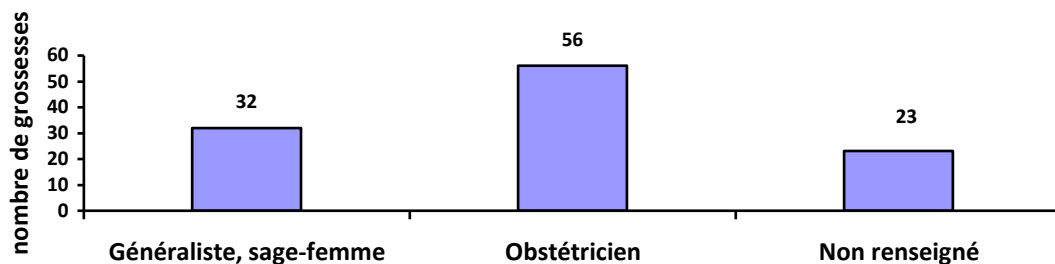
Avant la grossesse, la fréquence moyenne des crises était de 2 crises par an $\pm$ 5 (minimum aucune crise - maximum 25 crises), la médiane étant à 0.

3.2.3 Déroulement de la grossesse

- Suivi de la grossesse :

La grossesse a été suivie par un obstétricien dans 50.4 % des cas, et par un autre praticien (généraliste ou sage-femme) dans 28.8 % des cas (figure 11). Dans environ 50 % des cas, le suivi s'est fait de manière conjointe avec un neurologue (figure 12).

Figure 11 : Suivi de grossesse

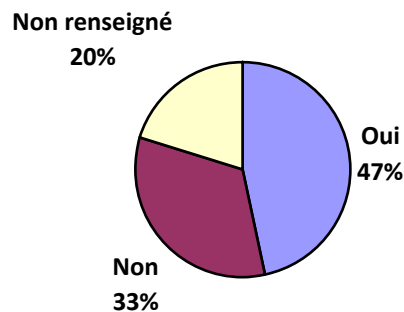


La grossesse a été suivie par une sage-femme dans deux cas :

- Une grossesse chez une patiente deuxième pare, traitée par acide valproïque (1000 mg par jour). Dans ce dossier, il n'y avait pas d'information sur le type d'épilepsie, pas de suivi conjoint avec un neurologue, pas de notion d'une échographie intermédiaire. On ne notait pas de crise pendant la grossesse et pas de modification de traitement.

- Une grossesse sans traitement antiépileptique, chez une patiente primigeste, ayant présenté deux crises au cours de sa vie. On ne retrouvait pas de suivi conjoint avec un neurologue et pas de crises pendant la grossesse.

Figure 12 : Suivi conjoint avec le neurologue

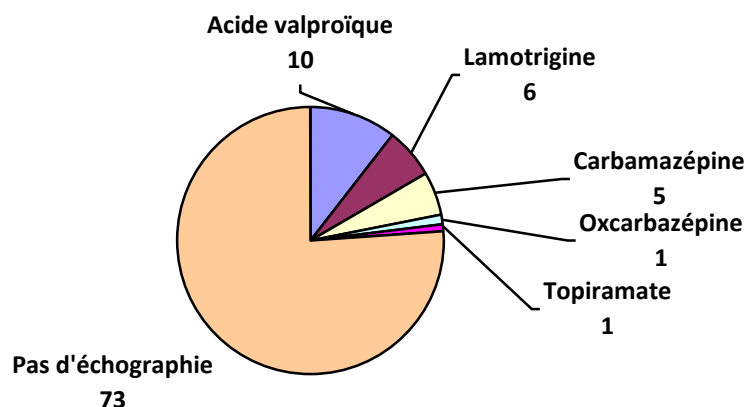


NB : La présence d'un courrier, d'une demande d'avis, ou d'un rendez-vous de consultation noté dans le dossier indiquaient la collaboration avec le neurologue.

- Examens complémentaires :
- Echographie supplémentaire :

La grossesse s'est déroulée sous antiépileptiques dans 95 cas. Sur ces 95 grossesses, **24 %** ont bénéficié d'une échographie intermédiaire à 18 SA dans le cadre d'une surveillance rapprochée vis-à-vis du traitement (minimum 16 – maximum 19 SA) (figure 13).

Figure 13 : Echographie intermédiaire à 18 SA et antiépileptiques



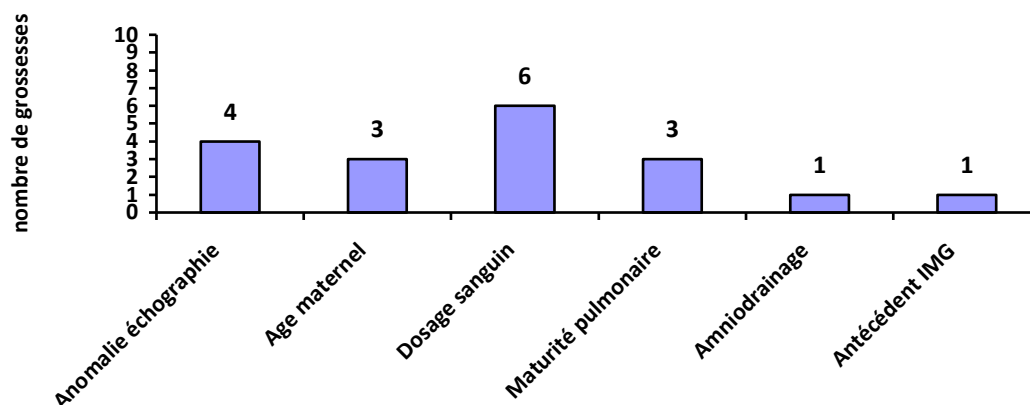
- Marqueurs sériques :

Le dépistage des marqueurs sériques a été réalisé pour 76 grossesses (69 %), non réalisé pour 27 grossesses (24 %) et non renseigné dans 8 grossesses (7 %). Le dosage de l'alphafoetoprotéine (AFP) était supérieur à 2.5 MoM pour l'une d'entre elles. Cette grossesse se déroulait chez une patiente atteinte de sclérose tubéreuse de Bourneville, des rhabdomyomes ont été dépistés chez le fœtus par la suite.

- Une amniocentèse a été réalisée pour 18 grossesses (16 %) (figure 14), dont 16 grossesses sous traitements antiépileptiques.

Pour quatre grossesses chez des femmes traitées, l'indication de l'amniocentèse était posée suite au dépistage d'une anomalie échographique (22 % des amniocentèses). Il s'agissait soit de malformations (deux cardiopathies et une ventriculomégalie), soit d'une clarté nucale augmentée. Les caryotypes étaient normaux.

Figure 14 : Indications des amniocentèses

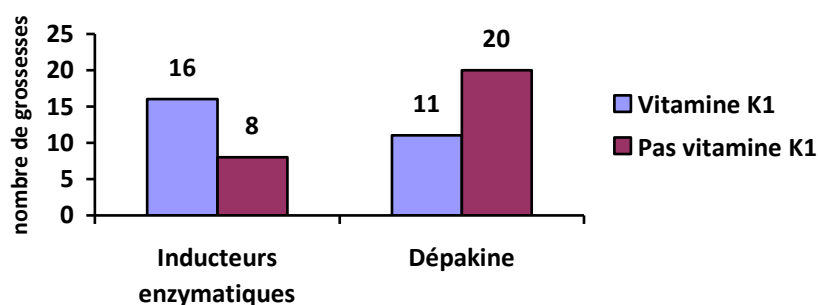


- Supplémentation en vitamine K1:

En raison d'une thérapeutique antiépileptique comprenant soit un médicament inducteur enzymatique, soit de l'acide valproïque, 68 grossesses nécessitaient une supplémentation en vitamine K1.

Dans 40 % des cas la vitamine K1 a été donnée (27 grossesses) (67 % en cas d'inducteurs et 35 % en cas de Dépakine®). Dans **41 % des cas** la supplémentation n'a pas été faite (28 grossesses) et l'information n'a pas été retrouvée dans 19 % des cas (13 dossiers non renseignés) (figure 15).

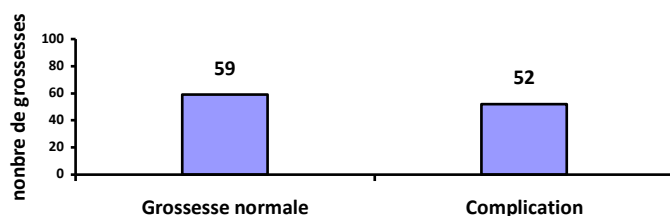
Figure 15 : Grossesses nécessitant une supplémentation en vitamine K



- Complications obstétricales :

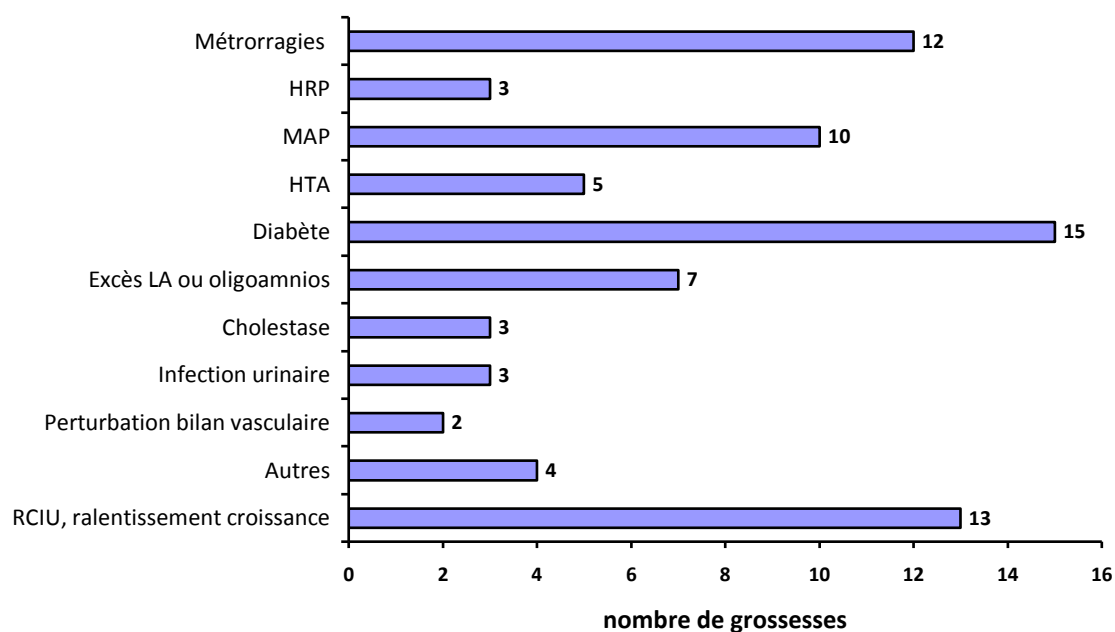
Aucune complication n'est survenue dans 53.2 % des grossesses et **46.8 %** ont présenté une ou plusieurs complications (figure 16, pour laquelle des femmes ont pu présenter plusieurs complications).

Figure 16 : Déroulement de la grossesse



Les types de complications sont répertoriés dans la figure 17.

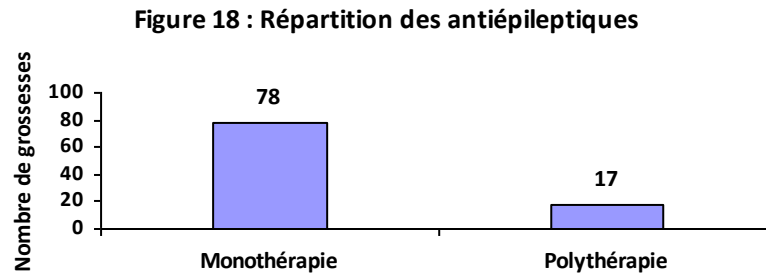
Figure 17 : Types de complications



3.2.4 L'épilepsie pendant la grossesse

- Répartition des traitements :

Une monothérapie était en place pour 70 % des grossesses, une polythérapie pour 15% des grossesses et 14 % des grossesses se sont déroulées sans traitement antiépileptique (16 grossesses) (figure 18).



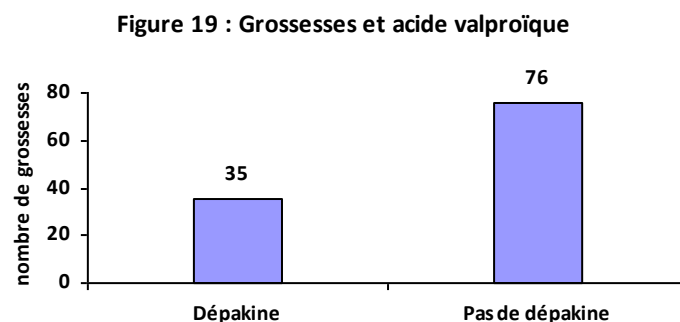
- Traitement par acide valproïque (Dépakine®) :

Le traitement par acide valproïque a été arrêté en début de grossesse dans trois cas. Pour une de ces grossesses, le traitement a été repris au 3^{ème} trimestre.

Au total, 5 traitements ont donc été arrêtés soit en préconceptionnel soit en début de grossesse.

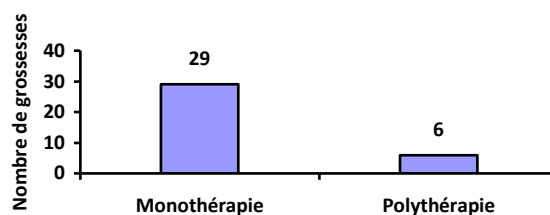
Pour une grossesse, l'acide valproïque a été mis en place à 9 SA suite à une crise épileptique. L'épilepsie était alors connue, le traitement avait été interrompu avant la conception.

Sur la totalité des grossesses étudiées, l'acide valproïque était utilisé dans **31.5 %** des cas (figure 19). Concernant les grossesses se déroulant chez des patientes traitées, l'acide valproïque était utilisé dans **36.8%** des cas (35/95).



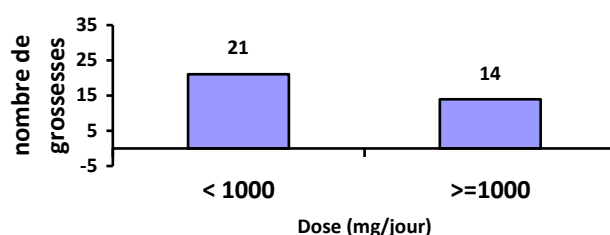
Le traitement par acide valproïque était pris en monothérapie dans 83 % des cas, en bithérapie dans 11 % des cas et en trithérapie pour 6 % des cas (figure 20).

Figure 20 : Traitement par acide valproïque



Dans 31 % des grossesses sous acide valproïque, la posologie utilisée était de 1000 mg par jour et supérieure à 1000 mg par jour dans 9 % des cas. Au total 40 % des grossesses sous Dépakine® utilisaient des doses à partir desquelles le risque de malformation est majoré (figure 21).

Figure 21 : Posologie de la dépakine



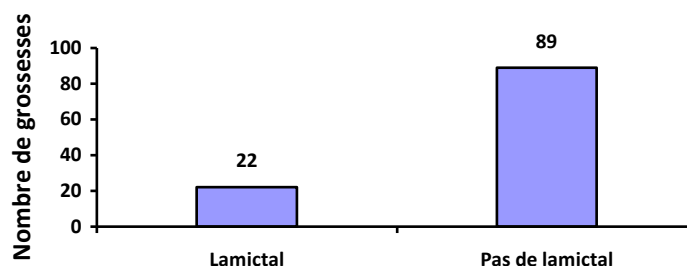
12.6 % des grossesses se déroulaient donc sous acide valproïque à une posologie supérieure ou égale à 1000 mg par jour.

- Traitement par lamotrigine (Lamictal®) :

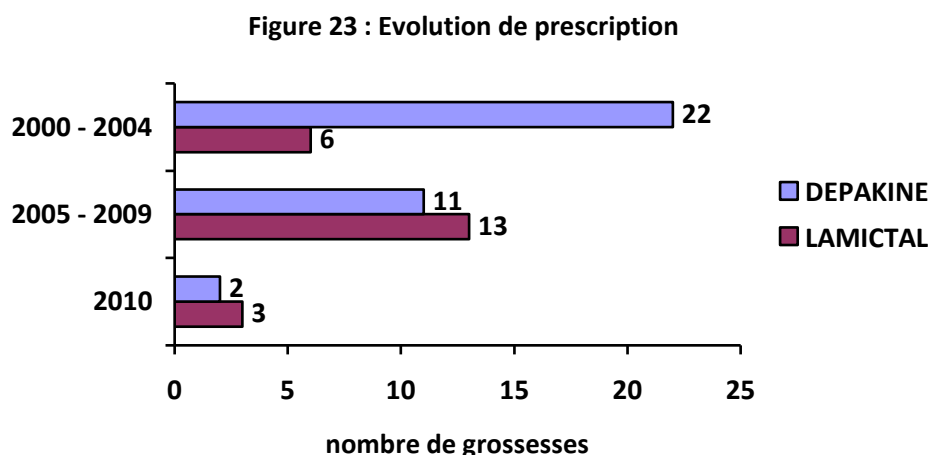
Un traitement par lamotrigine a été instauré au 1^{er} trimestre de la grossesse, dans un contexte de deuxième crise épileptique au cours de la vie. L'épilepsie était suspectée avant la grossesse.

La Lamotrigine était présente dans 19.8 % des grossesses (figure 22).

Figure 22 : Grossesses sous lamictal



- Evolution de prescription au cours de l'étude : Dépakine® et Lamictal® (figure 23)

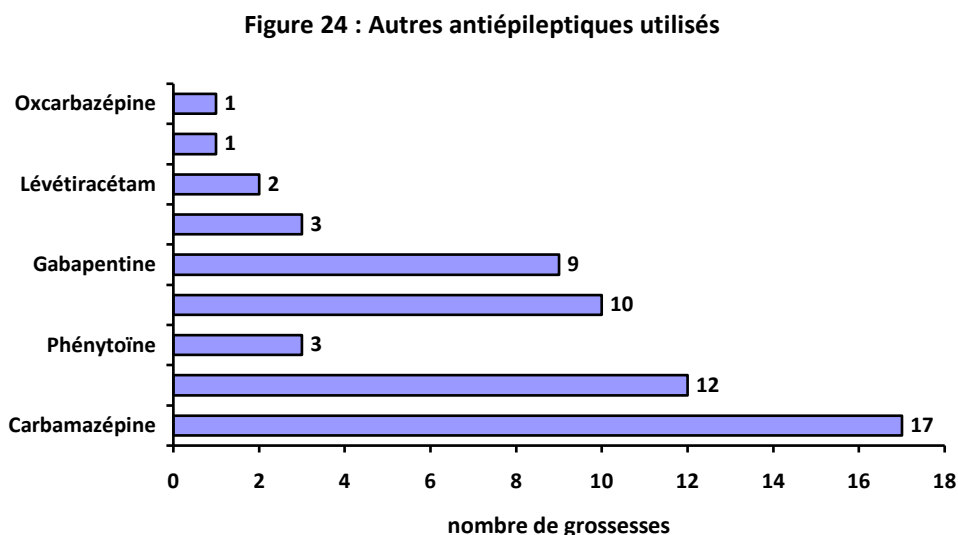


On observe une diminution de la prescription de Dépakine® et une légère augmentation du Lamictal® au cours de la période étudiée.

Sur la période [2000-2004], l'utilisation d'acide valproïque pendant la grossesse représentait 50 % des grossesses sous antiépileptiques (22/44). Sur la deuxième période [2005-2009], elle représentait 23.9 % des grossesses traitées (11/46).

- Autres traitements antiépileptiques :

La figure 24 décrit la répartition des médicaments antiépileptiques autres que l'acide valproïque et la lamotrigine, utilisés au premier trimestre de la grossesse, en mono ou polythérapie.

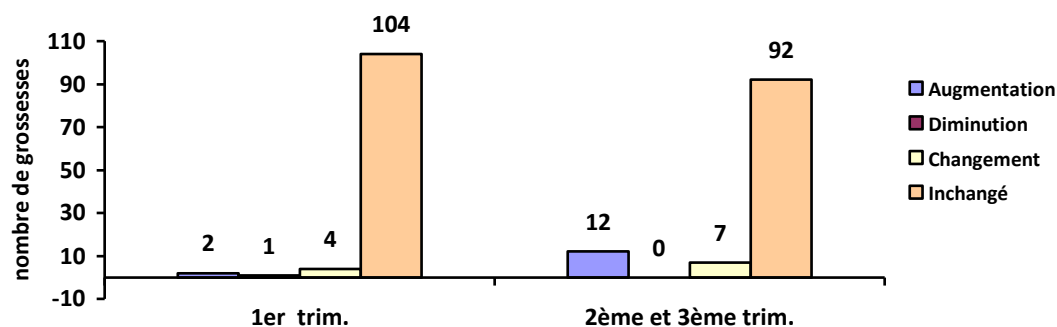


Après le valproate et la lamotrigine, la carbamazépine était l'antiépileptique le plus utilisé au cours de la grossesse (15 %).

- Modifications de traitement pendant la grossesse :

Le traitement a été modifié au 1^{er} trimestre et/ou aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres dans 21.6% des grossesses (24 grossesses) (figure 25).

Figure 25 : Modification du traitement en cours de grossesse



Les modifications étaient liées à la survenue de crises pendant la grossesse, de manière significative ($p=0.0001$). La posologie du traitement antiépileptique était plus fréquemment augmentée en fin de grossesse qu'au premier trimestre.

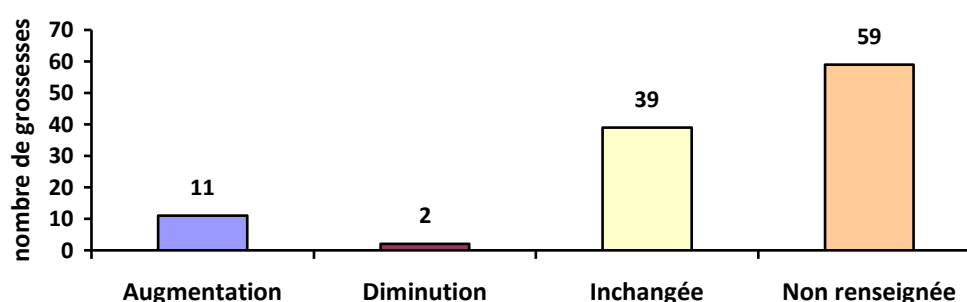
- Crises épileptiques pendant la grossesse :

Un ou plusieurs épisodes de crises épileptiques se sont présentés au cours de 30 grossesses (27 %). Pour huit d'entre elles une hospitalisation a été nécessaire (hospitalisation pour crise épileptique : 7.2 % des grossesses).

La moyenne était de 3 crises $\pm$ 3 (minimum 1 et maximum 14), médiane à 2. Cette moyenne a été faite en excluant le véritable maximum qui était de 30 crises pendant la grossesse (crises de type absences).

Dans 53 % des grossesses (59/111), on ne pouvait pas savoir si la fréquence des crises était modifiée pendant la grossesse (figure 26). En excluant ces dossiers, la fréquence des crises augmentait dans 21 % des cas, diminuait dans 4 % des cas et restait la même dans 75 % des cas.

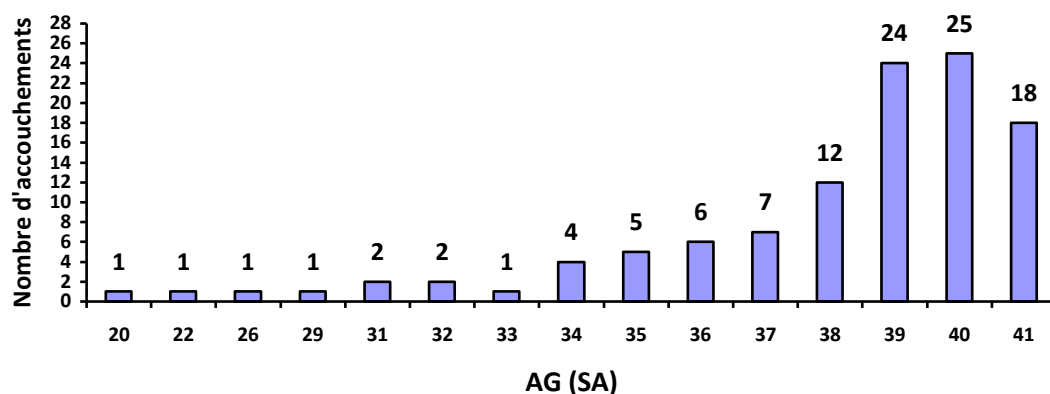
Figure 26 : Fréquence des crises pendant la grossesse



3.2.5 L'accouchement

Le terme moyen d'accouchement était 38 SA $\pm$ 3.7, avec un minimum à 20 SA et un maximum à 41 SA + 5 jours (figure 27).

Figure 27 : Age gestationnel (AG)

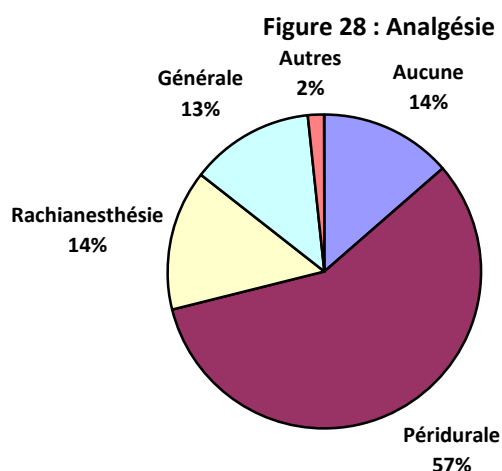


Le taux d'accouchement prématuré était de **21.6 %** (24 accouchements avant 37 SA). On retrouvait 13.5 % de termes dépassé (terme supérieur à 41 SA) sur les 111 grossesses (15 dépassements de terme). Pour un accouchement, le terme était inconnu (grossesse non suivie).

Le taux de déclenchement médical était de 28.8 %.

Dans 74 % des cas, l'accouchement s'est déroulé par voie basse, contre **26 %** de césariennes.

La figure 28 rapporte les différents types d'analgésies qui ont été utilisées pendant le travail. Au total, 86 % des patientes ont bénéficié d'une analgésie (96/111).



Une hémorragie de la délivrance s'est produite pour 5 accouchements, soit 4.5 % de notre population. Dans chaque cas, la femme était traitée par antiépileptique.

Deux femmes ont convulsé pendant l'accouchement (**1.8%**). Elles étaient traitées par antiépileptiques. Une césarienne a été réalisée pour chacune d'entre elles : l'une pour état de mal convulsif, l'autre pour hypertension et bradycardie faisant suite à la crise.

3.2.6 Le post-partum

Tableau I : Description du post-partum

	Nombre	%
Crises	5	4.5
Rendez-vous avec neurologue	43	38.7
Modification traitement :	14	12.6
- augmentation	2	1.8
- diminution	4	3.6
- modification	5	4.5
- reprise	2	1.8
- début	1	0.9
Contraception hormonale et inducteur enzymatique	3	2.7

Dans 13.5 % des cas, une complication est survenue dans le postpartum (15/111). Ces complications ne sont pas liées à l'épilepsie (annexe 10).

Concernant la contraception prescrite en post-partum, trois femmes traitées par un antiépileptique inducteur enzymatique ont reçu une contraception microprogestative. Avant la grossesse, leur mode de contraception était pourtant adapté au traitement : une méthode locale et deux dispositifs intra-utérins.

3.3 Le nouveau-né

Notre population néonatale comprenait 110 nouveau-nés vivants, dont 24 prématurés (21.8%) et 86 nouveau-nés à terme (78.2 %).

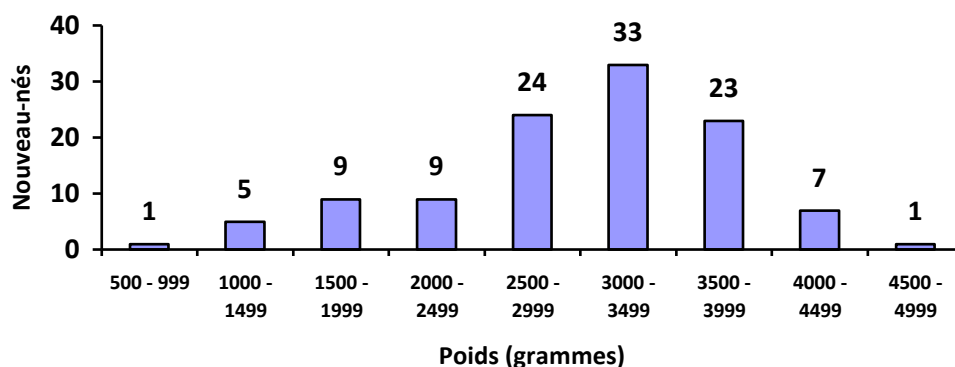
En effet, sur les 114 fœtus, on notait quatre décès :

- une fausse couche tardive avec fœtus vivant à 22 SA dans un contexte de surinfection d'un hématome marginal, avec épisodes de crises épileptiques ;
- une interruption médicale de grossesse à 20 SA pour trisomie 21 ;
- une interruption médicale de grossesse à 34 SA pour ventriculomégalie, chez une grossesse gémellaire (traitement par polythérapie : lamotrigine, phénytoïne, phénobarbital et benzodiazépine) ;
- une mort fœtale in utéro (MIU) à 38 SA faisant suite à une grossesse mal suivie, sans traitement antiépileptique mais avec une addiction médicamenteuse depuis 8 ans (prise d'Equanil®, de Tercian®, de Xanax®, et de Mepronizine®).

- Poids de naissance :

Avec un minimum de 819 grammes (g) et un maximum de 4570 g, le poids de naissance moyen était $2995 \text{ g} \pm 760$ (médiane 3085g) sur les 110 nouveau-nés vivants (figure 29).

Figure 29 : Poids de naissance



A la naissance, 9 bébés étaient hypotrophes (8% des enfants vivants) selon la courbe Audipog (poids de naissance inférieur au 5^{ème} percentile). Six d'entre eux souffraient d'hypotrophie sévère (poids de naissance inférieur au 3^{ème} percentile, ou inférieur à -2 déviations standard selon les courbes Usher ou Kramer).

Les hypotrophies sévères représentaient 5.4 % des enfants vivants. Deux n'avaient pas été dépistés en anténatal. La description de ces nouveau-nés en fonction du contexte maternel et obstétrical est réalisée dans le tableau II. On note que la consommation de tabac était présente dans la majorité des cas (67 %). Pour 100 % des hypotrophies sévères, le traitement maternel contenait de l'acide valproïque.

Tableau II : Hypotrophies sévères

Bébé n°	Terme (SA)	Sexe	Poids naissance (g)	Traitement	Contexte
1	41	Féminin	2550	Dépakine®	Tabac IMC 32 + 11 kg
2	35	Masculin	1690	Dépakine®	Tabac - IMC 20 Neurofibromatose Antécédents : 2 MIU sur HRP
3	36	Masculin	1830	Dépakine®	Grossesse gémellaire IMC 17.5 + 11 kg
4	36	Masculin	1470		
5	35	Féminin	1600	Dépakine® + Gardéna®	Femme 38 ans Tabac IMC 22.5 + 7 kg Troncus arteriosus et Communication interventriculaire chez nouveau-né
6	39	Masculin	2080	Dépakine® + Gardéna®	Femme 42 ans Tabac - IMC 25

- Malformations congénitales :

A la naissance, 15 bébés présentaient une ou plusieurs malformations sur les 114 nouveau-nés vivants ou décédés (**13 %**). Pour dix d'entre eux, un dépistage avait été réalisé pendant la grossesse. Un seul nouveau-né malformé n'était pas exposé aux antiépileptiques in utero. Chez les femmes épileptiques traitées, le taux de malformations étaient donc de 14.7% (14/95). Chez les femmes non traitées, cette fréquence était de 6.3 % (1/16).

L'utilisation d'acide valproïque pendant la grossesse représentait 26.7 % des bébés malformés (4 bébés).

Une description des différents bébés présentant une malformation ou anomalie est réalisée en annexe 11 (type de malformation, type de traitement, antécédents et période de dépistage).

Deux catégories de fœtus ont été déterminées :

- malformations majeures : quatre cardiopathies, une ventriculomégalie, une aplasie du vertex ;
- malformations mineures : un hypospade, deux anomalies crâniennes (suspicion craniosténose et chevauchement des sutures), deux kystes (rénale et splénique), deux excroissances (main et oreille), et un fœtus présentant un anévrisme de la valve de Vieussens.

Le taux de malformations majeures était de **5 %** sur l'ensemble de notre population (6 fœtus).

A partir des deux catégories de malformations, nous avons commencé par réaliser une analyse univariée. Les tableaux III et IV présentent les deux axes de l'analyse : l'existence de malformations soit majeures versus [mineures + sans malformations], et l'existence de malformations [majeures + mineures] versus sans malformations. Un fœtus présentant une trisomie 21 a été exclu de l'analyse (considéré sans malformation).

Tableau III : Malformations congénitales majeures (MCM) (n = nombre de fœtus)

	MCM (6)	Pas de malformation ou anomalie mineure (108)	p
Moyenne âge (écart-type)	33.3 (± 6.2)	29.9 (± 5.5)	0.70
Age ≥ 30, n (%)	5 (83)	56 (52)	0.13
Moyenne IMC (écart-type)	24.1 (± 3.3)	23.7 (± 5.5)	0.18
IMC ≥30, n (%)	0	13 (12)	0.37
Antécédent familial de malformation, n (%)	2 (33)	8 (7)	0.029
Acide folique, n (%)	0	26 (24)	0.17
Antiépileptique, n (%)			
- Acide valproïque	1 (17)	34 (31)	0.42
- Carbamazépine	1 (17)	16 (15)	0.90
- Phénobarbital	2 (33)	11 (10)	0.08
- Lamotrigine	1 (17)	21 (19)	0.83
- Autre traitement	3 (50)	26 (24)	0.16

Tableau IV : Malformations congénitales majeures et mineures

	Malformations (14)	Pas de malformation (100)	p
Moyenne âge (écart-type)	30.1 (± 5.6)	30.1 (± 5.7)	0.87
Age ≥ 30, n (%)	7 (50)	54 (54)	0.78
Moyenne IMC (écart-type)	24.3 (± 5.0)	23.7 (± 5.5)	0.65
IMC ≥30, n (%)	1 (7)	12 (12)	0.59
Antécédent familial de malformation, n (%)	2 (14)	8 (8)	0.44
Acide folique, n (%)	1 (7)	25 (25)	0.14
Antiépileptique, n (%)			
- Acide valproïque	4 (29)	31 (31)	0.80
- Carbamazépine	3 (21)	14 (14)	0.46
- Phénobarbital	3 (21)	10 (10)	0.21
- Lamotrigine	4 (29)	18 (18)	0.40
- Autre traitement	4 (29)	25 (25)	0.77

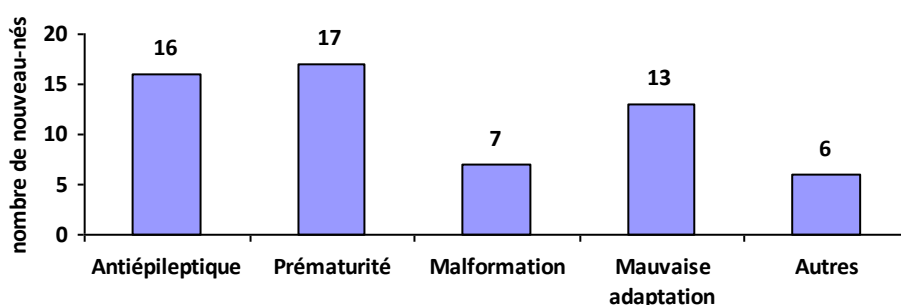
En analyse univariée, le seul critère significatif pour les malformations majeures sur les 114 nouveau-nés est l'existence d'antécédents familiaux (33 % versus 7 % ; $p < 0.03$).

En raison de la multiplicité des causes de malformations (familiales, défaut de supplémentation et médicamenteuses), une analyse multivariée a été effectuée selon les mêmes axes. Les critères introduits ont été les suivants : antécédent familial de malformations, supplémentation en acide folique et traitement en périconceptionnel (acide valproïque, carbamazépine, lamotrigine, phénobarbital, autres traitements).

En tenant compte des autres facteurs, l'analyse multivariée montre que les traitements ne sont pas associés significativement aux malformations majeures ou mineures.

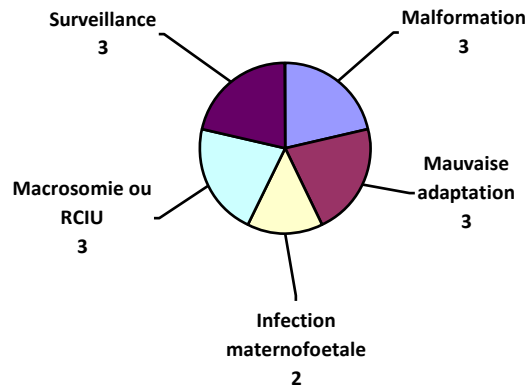
- Concernant la prise en charge néonatale :
 - L'avis du pédiatre a été demandé pour 59 nouveau-nés en salle de naissance (54 % des enfants vivants). Dans 27 % des cas, le pédiatre était consulté pour connaître la conduite à tenir vis-à-vis du traitement antiépileptique utilisé pendant la grossesse (figure 30).

Figure 30 : Motifs de consultations du pédiatre en salle de naissance



- 30.9 % des nouveau-nés vivants ont été transférés dans un service de pédiatrie (34 nouveau-nés). Les transferts concernaient 20 prématurés sur 24 (83 %) et 14 nouveau-nés à terme sur 86 (16 %) ($p < 0.0001$). Les motifs de ces hospitalisations sont classés dans la figure 31.

Figure 31 : Motifs d'hospitalisations des nouveau-nés à terme



La catégorie « surveillance » comprend une surveillance pour allaitement maternel (nouveau-né allaité par une mère traitée par oxcarbazépine), un transfert pour sevrage néonatal (mère traitée par carbamazépine et gabapentine), un transfert en unité Kangourou pour surveillance du lien mère-enfant.

- Prévention par vitamine K1 :

- Sur 110 nouveau-nés, 80 ont reçu de la vitamine K1 (72.7%), un n'en a pas reçu. Pour 29 bébés cette donnée n'a pas été retrouvée (26.4%), certains nouveau-nés étant hospitalisés en pédiatrie, les dossiers pédiatriques n'ont alors pas été consultés et le compte-rendu d'hospitalisation était parfois absent du dossier maternel.
- La vitamine K1 était administrée exclusivement par voie orale.
- La dose de vitamine K1 était notée pour 33 nouveau-nés : 10 ont reçu une dose, 23 nouveau-nés en ont reçu deux.
- 50 % des enfants de mères traitées par inducteurs enzymatiques dont on connaît la dose administrée à la naissance ont reçu 2 doses de vitamine K1.
- 78 % des enfants de mères traitées par acide valproïque dont on connaît la dose administrée à la naissance ont reçu 2 doses de vitamine K1.

- Complications néonatales :

Sur 110 nouveau-nés, 25 ont présenté une ou plusieurs complications (22.7 %).

Les complications concernaient 8 nouveau-nés prématurés et 17 nouveau-nés à terme (19.7 % des nouveau-nés à terme). De nombreux dossiers de prématurés n'ont pas été consultés.

Les complications des nouveau-nés à terme sont groupées dans le tableau V. Un lien avec l'épilepsie ou les antiépileptiques pouvait être suspecté dans 8 cas (7% des nouveau-nés).

Tableau V : Complications des nouveau-nés à terme et antiépileptiques

Complications	Nombre de nouveau-nés	%	Traitements et contextes
Syndrome de sevrage	3	17.6	- Carbamazépine + Gabapentine - Carbamazépine + Benzodiazépine - Acide Valproïque
Troubles du comportement	1	5.9	Carbamazépine +Benzodiazépine
Hypotonie	2	11.8	- Lamotrigine + Benzodiazépine crise pendant le travail, césarienne en urgence pour bradycardie - Carbamazépine + Benzodiazépine
Hypoglycémie	1	5.9	Gardénal + Acide valproïque
Hémoglobine basse	1	5.9	Acide valproïque
Trémulations	1	5.9	Aucun traitement, Allaitement maternel, glycémie et calcémie normales
Autres	8	47	
Total	17	100	

- Allaitement maternel :

L'allaitement maternel a été choisi par 19 mères (17.3 %). On note un lien entre l'IMC et l'allaitement : aucun allaitement pour les femmes maigres ou obèses, les femmes de corpulence normale allaitent à 62.5 %, et les femmes en surpoids à 37.5%. Cette différence n'était pas significative ($p=0.06$).

Sur les nouveau-nés allaités, 15 étaient exposés aux antiépileptiques pendant l'allaitement (13 monothérapies et 2 bithérapies). L'allaitement concernait donc 15.3 % des patientes épileptiques traitées (15 sur 98), et 40 % des patientes sans traitement (4 sur 10). Ces résultats tiennent compte des modifications de traitement de fin de grossesse et des premiers jours du post-partum, et excluent les grossesses ayant pour issues une IMG, une MIU ou une fausse couche.

Aucune surveillance particulière n'a été faite pour huit nouveau-nés de mères traitées par carbamazépine ou par lamotrigine en monothérapie. Cependant, pour trois de ces enfants, l'allaitement au cours d'un traitement par carbamazépine a été arrêté au 2^{ème} jour, dont un sur les conseils du pédiatre.

Le tableau VI expose la surveillance des nouveau-nés allaités en fonction des autres traitements antiépileptiques de la mère.

Tableau VI : Antiépileptiques et surveillance des nouveau-nés allaités

Bébé n°	Antiépileptiques	Bilans Surveillance / avis pédiatre	Complication néonatale
1	Acide valproïque	- Dosage antiépileptique - Numération formule plaquettes, hémostase, bilan hépatique - Surveillance trémulations	
2	Acide valproïque		Détresse respiratoire transitoire, infection néonatale probable
3	Acide valproïque	- Numération formule plaquettes, hémostase, bilan hépatique - Avis pédiatre : donner une dose de vitamine K1	
4	Acide valproïque	- Numération formule plaquettes, hémostase - Avis pédiatre : donner deux doses de vitamine K1	
5	Lamotrigine + Benzodiazépine	- Calcémie - Deux doses de vitamine K1	
6	Lamotrigine + gabapentine	- Dosage antiépileptique 10 ^{ème} et 21 ^{ème} jours - Avis institut puériculture Paris	Prématurité, maladie des membranes hyalines, ictère
7	Oxcarbazépine	- Dosage antiépileptique - Surveillance néonatalogie à J1 par rapport à l'AM (scope, dosage sanguin régulier)	

PARTIE 4 : DISCUSSION

1. Rappel des résultats principaux

De nombreux dossiers manquent de renseignements à propos de l'épilepsie :

- Types de crises (non renseignés pour 61 % des femmes) ;
- Fréquence des crises en dehors de la grossesse (44 % non renseignés) ;
- Délai depuis la dernière consultation avec le neurologue (85 % non renseignés).

Une consultation préconceptionnelle est réalisée pour seulement 20 % des grossesses. Le recueil de cette information est cependant difficile, le renseignement étant rarement noté clairement dans le dossier obstétrical (non renseignés pour 65 % des grossesses).

Un nombre important de grossesses se déroulent sous acide valproïque (31.5 %). De plus une posologie supérieure ou égale à 1000 mg par jour est utilisée pour 40 % d'entre elles, soit 12.6 % de l'ensemble des grossesses. L'arrêt de ce médicament avant la grossesse ou en post-conceptionnel ne concerne que cinq grossesses de notre population.

On note cependant une amélioration concernant la prescription des traitements antiépileptiques chez les femmes enceintes : diminution de l'acide valproïque et légère augmentation de la lamotrigine sur les 10 ans étudiés.

Les complications obstétricales sont nombreuses (46.8 %) et le taux de prématurité est élevé (21.6%).

Concernant l'état des nouveau-nés :

- Le taux d'anomalies et de malformations des nouveau-nés vivants ou décédés est de 13 % ;
- 5 % des nouveau-nés présentent des malformations majeures ;
- L'analyse réalisée ne retrouve pas d'association significative entre les traitements antiépileptiques et la survenue de malformations ;
- Sur la population de nouveau-nés à terme, 16 % sont hospitalisés dans un service de pédiatrie. Les motifs de transferts ne mettent pas en avant une cause plus qu'une autre ;
- 17 % des nouveau-nés sont allaités.

2. Limites de l'étude

L'étude réalisée est uniquement descriptive, basée sur l'observation de dossiers, elle ne permet pas de comparer les grossesses des femmes épileptiques à celles de témoins non épileptiques et non exposés aux antiépileptiques. De plus devant la petite taille de notre population, il est impossible de tirer des conclusions et de généraliser à l'ensemble des femmes épileptiques.

Le nombre de grossesses sans traitement antiépileptique étant faible, nous n'avons pas comparé ce groupe avec celui des grossesses chez les femmes traitées.

L'étude a été réalisée uniquement au CHU de Nantes (maternité de type 3), ce qui peut expliquer l'importance des complications.

Nous avons étudié des grossesses sur une période de 10 ans, certaines femmes sont donc représentées deux fois. Cela induit une limite supplémentaire.

L'étude réalisée n'inclut pas de suivi des enfants à plus long terme. Le devenir de certaines anomalies malformatives est inconnu.

La sélection de dossiers s'est faite à partir des codes du PMSI. Un défaut de codage de l'épilepsie est possible, ce qui influencerait les résultats de l'étude : code « épilepsie » non entré pour les fausses-couches spontanées et les grossesses normales. D'où respectivement une possible sous-estimation du nombre de fausses-couches et une surestimation du nombre de complications pendant la grossesse (complications obstétricales, prématurité).

3. Littérature

La comparaison des résultats avec la population générale s'appuie sur l'enquête nationale périnatale 2003, réalisée par l'INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) [60].

3.1 Population

L'âge moyen des femmes à l'accouchement est le même que dans la population générale. Cependant la part des enfants nés de mères âgées de 35 ans et plus est légèrement plus importante (28 % contre 22 % dans la population générale selon le bilan démographique de l'INSEE en 2009). La moyenne des âges se base sur la dernière grossesse étudiée pour chaque femme, ce qui peut expliquer cette différence.

Au niveau des catégories socioprofessionnelles, la population étudiée est assez représentative de l'enquête périnatale 2003. En effet, la proportion des femmes appartenant à un milieu social défavorisé est de 69 %. Elle est de 76 % dans la population générale.

La prévalence de patientes en surpoids ou obèses (33%) est proche de celle de la population générale (31.4 %).

La fertilité des femmes épileptique n'est pas évaluée dans l'étude. La comparaison avec le taux de traitement pour infertilité dans la population générale ne peut donc pas être faite.

3.2 Antécédents

- Antécédents familiaux et personnels :

Dans notre population, 15 % des femmes ont un antécédent familial d'épilepsie. Ce pourcentage est en accord avec la littérature : 10 à 15 % des personnes épileptiques ont une personne épileptique dans leur famille [2].

Les épilepsies symptomatiques représentent 40 % des épilepsies [9]. Dans notre étude la proportion de femmes ayant un antécédent susceptible d'expliquer l'épilepsie est plus faible (26 %).

- Antécédents obstétricaux :

Les femmes ayant eu recours à au moins une interruption volontaire de grossesse avant la grossesse actuelle sont relativement plus nombreuses que dans la population générale (16 % contre 12.1 %).

Le taux de fausses couches spontanées est difficile à évaluer dans la population générale. Elles surviennent dans 15 à 20 % des grossesses cliniques [61]. On note une augmentation de ce taux dans notre étude (34%) en adéquation avec certaines études [62]. Par ailleurs, la proportion plus élevée des femmes de 35 ans et plus pourrait expliquer ce résultat.

- Addictions :

Les femmes de cette étude déclarent fumer moins que dans la population générale (31.5 % dans notre étude ; dans la population générale 36 % déclarent fumer avant la grossesse).

Concernant la consommation d'alcool ou de cannabis, nos résultats sont nettement inférieurs à ceux rapportés dans les études (1.4 à 13.2% de femmes enceintes consommant du cannabis, 11.4% des femmes pour l'alcool) [63 ; 64]. On peut se poser la question de la fiabilité de l'interrogatoire. Il existe en effet une réelle nécessité de former les soignants pour questionner les femmes au sujet de leurs addictions. Ces questions peuvent être survolées, ou carrément laissées de côté, par crainte de ne pas savoir réagir face à une réponse positive.

3.3 L'épilepsie

- Age de début :

Concernant l'âge d'apparition de l'épilepsie, la population de notre étude est assez représentative des patients épileptiques. En effet, le début de l'épilepsie s'est produit avant l'âge de 18 ans pour 65.6 % des femmes, tandis qu'en général la première crise apparaît avant ce même âge dans 75 % des cas [26].

- Type de crises :

Dans notre étude, on retrouve un taux plus important de femmes présentant des crises généralisées (76 %) que de crises partielles (24 %). Ces proportions ne concordent pas avec :

- la classification des épilepsies, où les épilepsies partielles représentent 50 à 70% de l'ensemble des épilepsies [65] ;
- les résultats de l'étude EURAP 2006 [66], où étaient retrouvées 42.4 % d'épilepsies généralisées, 52.6 % d'épilepsies partielles, et 3.8 % d'épilepsies indéterminées (manque d'information sur le syndrome dans 1.2 % des cas).

Notre résultat peut être faussé par le nombre important de dossiers où le type de crises n'est pas renseigné.

- Répartition des traitements :

Le traitement médical de l'épilepsie repose sur une monothérapie dans 70 % des cas. Nos résultats sont donc représentatifs. La répartition du nombre de traitements antiépileptiques de notre population est proche des résultats d'une étude réalisée par Morrow au Royaume-Uni à partir du registre « UK epilepsy and pregnancy » [35]. Le nombre de grossesses se déroulant sans traitement antiépileptique est cependant plus important dans notre étude. On retrouve en effet 70.3 % des grossesses sous monothérapie (72 % pour Morrow), 15 % sous polythérapie (21.3 % pour Morrow), et 14.4 % des grossesses sans traitement (6.7 % pour Morrow).

Chez les femmes enceintes, les antiépileptiques les plus prescrits sont globalement les mêmes selon les études, mais dans un ordre variable :

- Selon Morrow [35], les antiépileptiques les plus prescrits sont la carbamazépine (25.7%), l'acide valproïque (21.1 %), la lamotrigine (19 %). Ce classement est le même dans l'étude EURAP [66].
- Dans l'étude NEAD [67] réalisée aux Etats-Unis et au Royaume-Uni, on retrouve dans l'ordre décroissant : la carbamazépine, la lamotrigine, la phénytoïne puis l'acide valproïque.
- Dans notre étude, les antiépileptiques les plus prescrits pendant la grossesse sont : l'acide valproïque, suivi de la lamotrigine et de la carbamazépine.

L'augmentation de prescription de la lamotrigine et la diminution d'acide valproïque, retrouvées dans notre étude, concordent avec les résultats de Wong [68], qui note par ailleurs une diminution de carbamazépine. D'autres études réalisées sur des cohortes de femmes enceintes épileptiques sont en accord avec ces résultats :

- Morrow retrouve une augmentation de la lamotrigine chez les femmes épileptiques enceintes entre 1996 et 2005 [35].
- Meador en 2009 rapporte une diminution de la prescription de carbamazépine, de phénytoïne et d'acide valproïque, avec au contraire une augmentation du lévétiracétam depuis 2004 [67].

Chez les femmes en âge de procréer, une étude de 2007 réalisée au Royaume-Uni retrouve l'ordre de prescription suivant (du plus au moins prescrit) : la lamotrigine, le lévétiracétam, la carbamazépine, et le topiramate. Cette étude est rapportée par Meador [67].

- Acide valproïque :

La proportion des grossesses sous acide valproïque est similaire à celle de Mawer [69] qui retrouve ce traitement chez 29 % des femmes épileptiques. La part des grossesses avec des doses de 1000 mg ou plus est aussi sensiblement identique (14 % contre 12.6 % dans notre étude).

3.4 Influence de la grossesse sur l'épilepsie

- Crises pendant la grossesse :

Dans notre étude, un ou plusieurs épisodes de crises sont apparus au cours de 27 % des grossesses. Ce taux est inférieur à celui retrouvé dans plusieurs résultats :

- 40 % des femmes présentent une crise pendant la grossesse dans l'étude EURAP [66] ;
- 48 % des femmes selon Mawer [69].

D'autres études retrouvent au contraire un taux de crises moins important, comme par exemple une étude de Meador, dans laquelle 19 % des femmes présentent une crise au cours de la grossesse [41].

Ces résultats reflètent l'importante variabilité que l'on peut observer d'une femme à une autre, d'une grossesse à une autre.

- Modification de la fréquence des crises :

L'influence de la grossesse sur la fréquence des crises observée dans notre étude est proche des résultats de l'étude EURAP [66]. Elle retrouve en effet une augmentation dans 18% des grossesses, une diminution dans 16 % des cas et une fréquence inchangée dans 66 % des cas. Ces taux sont cependant variables, cela confirme que l'on peut difficilement prévoir l'évolution des crises pendant la grossesse. On rappelle que nos résultats sont à interpréter avec prudence du fait de la faible quantité d'informations sur la fréquence des crises avant la grossesse.

- Modifications de traitement pendant la grossesse :

Elles sont moins nombreuses dans notre étude que dans les autres. On retrouve en effet 21.6 % de grossesses ayant nécessité une modification du ou des antiépileptiques, contre 37.3% dans l'étude EURAP [66] et 35 % dans les résultats de Mawer [69]. Ceci s'explique car la proportion de crises pendant la grossesse est moins importante, ce qui diminue la nécessité de modifier les traitements.

Dans la littérature, on retrouve en effet qu'une réévaluation de la posologie du traitement antiépileptique est parfois nécessaire en cours de grossesse. Ces modifications sont faites en cas de diminution de l'efficacité du médicament. Devant l'augmentation du nombre de crises, des dosages plasmatiques des médicaments peuvent être réalisés [3].

3.5 Influence de l'épilepsie et des antiépileptiques sur la grossesse

- Les complications pendant la grossesse :

La proportion de grossesses présentant une ou plusieurs complications n'a pas pu être comparée à la population générale, cette donnée n'ayant pas été retrouvée. Deux informations peuvent être comparées à l'enquête périnatale 2003 :

- Les hospitalisations concernent en général 18.6 % des femmes enceintes. Dans notre étude, la part des grossesses nécessitant une hospitalisation est plus importante (27 %). En excluant les hospitalisations pour surveillance suite à une crise épileptique, ce taux devient plus proche de celui de la population générale (19.8 %).
- Les résultats de l'étude évaluent un taux d'hypertension artérielle gravidique, identique à celui de la population générale (4.6 %).

Mawer retrouve 42.6 % de complications pendant la grossesse chez les femmes épileptiques en général [67]. Il répartit les femmes en deux groupes : les femmes épileptiques traitées pendant la grossesse (45 % de complications) et les femmes non traitées (30.4 % de complications). Il retrouve par ailleurs une augmentation significative de la fréquence globale des complications chez les femmes épileptiques traitées par rapport à un groupe témoin de femmes non épileptiques ayant 33 % de grossesses compliquées ($p=0.01$). Il ne note cependant aucune complication isolée ayant une fréquence augmentée de manière significative.

Notre taux de complications (46.8 %) est proche de celui de Mawer. Il doit être interprété avec prudence. En effet, au-delà des limites évoquées précédemment (étude uniquement dans une maternité de type 3, femmes représentées plusieurs fois), il se peut qu'un biais subsiste dans le codage par le PMSI. On peut supposer que l'existence d'une épilepsie soit plus fréquemment déclarée en cas de complications pendant la grossesse. Ainsi, il y aurait une sous-déclaration des grossesses de déroulement normal chez les femmes épileptiques. Nous ne pouvons donc pas conclure à une influence de l'épilepsie sur la survenue de complications.

Plusieurs revues de la littérature confirment qu'il n'existe pas de preuves d'une augmentation du risque de complications de type éclampsie, accouchement prématuré, décollement placentaire [70], ou diabète gestationnel [62].

- L'âge gestationnel :

Le taux de prématurité (21.6 %) est largement supérieur à celui de la population générale (7.2 %). On peut évoquer les mêmes hypothèses que celles justifiant l'augmentation des complications obstétricales : étude dans maternité de type 3, biais dans le codage de l'épilepsie.

Des études anciennes rapportées par Yerby [71] notent un risque augmenté de prématurité chez les femmes épileptiques, ce risque n'est pas retrouvé dans les études récentes [69].

3.6 Influence de l'épilepsie et des antiépileptiques sur le nouveau-né

- Etat de l'enfant à la naissance :

La proportion d'enfants nés vivants de notre étude est comparable à celle de la population générale (96.5 % contre 98.9 % dans la population générale). On note par ailleurs une part d'IMG à 1.75 % contre 0.4 % dans la population générale et 1.75 % d'enfants mort-nés avant ou pendant le travail contre 0.6 % pour l'ensemble de la population. La taille de notre population est cependant trop faible pour nous permettre de lier l'épilepsie à une surmortalité fœtale.

Certaines revues de la littérature sont en contradiction : Tomson conclut que le nombre de mort-nés lors des grossesses de femmes épileptiques est similaire à celui de la population générale [70]. Yerby retrouve au contraire une augmentation du taux de mort-nés, ainsi que du taux de décès néonataux et périnataux [71].

- Poids de naissance :

La part des enfants nés hypotrophes de notre étude (8 %) n'a pas pu être comparée à la population générale, cette donnée n'ayant pas été retrouvée.

La donnée évaluée dans la population générale concerne la proportion des enfants de faible poids de naissance (moins de 2500g). Elle présente peu d'intérêt car elle ne fait pas de différence en fonction de l'âge gestationnel. Nous ne l'avons donc pas étudiée. Dans la littérature, l'influence des antiépileptiques sur le poids de naissance est controversée. Certaines études notent un risque augmenté de faible poids de naissance [72], tandis que pour d'autres la différence n'est pas significative [69].

- Malformations congénitales :

Le taux de malformations est augmenté par rapport à celui de la population générale (2 à 3 % en général contre 13 % dans l'étude, et 14.7 % des patientes traitées par antiépileptiques). Aucun facteur de risque n'est mis en évidence en analyse multivariée. Les études portant sur l'influence des antiépileptiques affirment cependant que leur utilisation est à l'origine de l'augmentation de la fréquence des malformations. L'absence de facteurs de risque retrouvés dans notre analyse peut être due à la petite taille de notre échantillon, et au fait qu'aucune comparaison n'est faite avec les grossesses chez les femmes non traitées par antiépileptiques.

On retrouve cependant 5 % de malformations congénitales majeures, ce qui concorde avec les fréquences retrouvées dans plusieurs études : Artama en 2005 retrouve un risque de 3.9 % pour la totalité des femmes épileptiques, mais de 4.6 % pour les femmes épileptiques traitées [39]. La revue de littérature effectuée par KLUGER en 2008 retrouve un risque de malformations majeures allant de 4 à 7 % en cas d'exposition à des antiépileptiques pendant la grossesse [32]. Morrow obtient une fréquence de malformations majeures de 4.2 % des grossesses chez des femmes épileptiques [35].

- Complications néonatales :

Les principales études retrouvées dans la littérature s'intéressent aux conséquences malformatives des antiépileptiques et non aux éventuelles complications néonatales. Il nous est donc impossible de comparer nos résultats.

- Développement de l'enfant :

De nombreuses études s'intéressent aux effets des antiépileptiques sur le développement cognitif des enfants exposés in utero. Elles confirment les effets délétères entraînés par l'utilisation de valproate sur le développement psychomoteur et sur le quotient intellectuel [50 ; 73 ; 74 ; 75 ; 76]. Les effets cognitifs occupent une place importante dans le choix du traitement et dans l'intérêt de le réévaluer avant la grossesse. Il serait intéressant de suivre le devenir des enfants à plus long terme, en collaboration avec le Réseau Grandir Ensemble.

3.7 Rappel des recommandations et comparaison avec les résultats (annexe 12 et 13)

- Programmation de la grossesse :

Il est recommandé aux femmes épileptiques d'avoir une consultation préconceptionnelle obstétricale et neurologique [33].

La consultation avec l'obstétricien permet :

- D'informer la future mère sur les risques tératogènes ;
- D'évaluer les risques en fonction des antécédents familiaux de malformations et des grossesses précédentes ;
- De compléter la patiente en acide folique, en prévention des anomalies de fermeture du tube neural : 5 mg par jour deux mois avant la conception (à débiter dès l'arrêt de la contraception) [33 ; 77 ; 78]. La prise d'acide folique doit être poursuivie au minimum pendant le premier trimestre de la grossesse.

Dans l'étude réalisée, on note une faible proportion de grossesses précédées d'une consultation préconceptionnelle, avec l'obstétricien comme avec le neurologue. De plus, seulement 23 % des grossesses ont été complétées en acide folique de manière conforme aux recommandations (5 mg par jour en périconceptionnel). Ces deux résultats sont étroitement liés.

On rappelle néanmoins que ces informations étaient particulièrement difficiles à obtenir à partir des dossiers : 23 % de dossiers non renseignés pour la prise d'acide folique, et 65 % pour la consultation préconceptionnelle.

Dans la population générale, l'efficacité de la supplémentation périconceptionnelle en acide folique a été vérifiée. Elle agit en prévention primaire et secondaire des anomalies de fermeture du tube neural. Chez les femmes traitées par antiépileptiques, cette supplémentation serait inefficace [79 ; 69]. La prescription périconceptionnelle d'acide folique est malgré tout conseillée en cas d'épilepsie, comme chez toutes les femmes désirant une grossesse [34 ; 4].

La consultation avec le neurologue permet de réévaluer l'efficacité du traitement antiépileptique, et de l'adapter (type de traitement, posologie). Il faut prendre toutes les mesures nécessaires pour éviter une grossesse sous acide valproïque. De plus, il faut utiliser une monothérapie ainsi que la posologie la plus faible possible pour limiter les effets délétères sur le fœtus. Cette posologie doit être suffisante pour éviter la survenue de crises [23 ; 28 ; 80].

Malgré la diminution de prescriptions d'acide valproïque observées au cours de notre étude, la proportion de femmes enceintes consommant cette molécule reste importante (23.9% de l'année 2004 à 2009). Les recommandations ne sont donc pas appliquées et la prise en charge des patientes épileptiques est à améliorer en préconceptionnel.

- Suivi pendant la grossesse :

La grossesse chez une femme épileptique est une grossesse à risque et doit être suivie par un obstétricien, en collaboration avec un neurologue [28].

Dans notre étude, on ne note pas d'augmentation du taux de grossesses suivies par un obstétricien par rapport à la population générale. En effet ce type de suivi représente 63.6 % des grossesses, contre 65.5 % dans la population générale. De plus, le suivi est réalisé de manière conjointe avec un neurologue dans seulement une grossesse sur deux.

Une surveillance obstétricale régulière dès le début de la grossesse est indispensable et comprend :

- Un suivi échographique régulier [22] :
 - Echographie de 12 semaines d'aménorrhées (SA) pour une datation précise de la grossesse (datation importante car le risque malformatif est corrélé au traitement antiépileptique pris durant le premier trimestre), la mesure de la clarté nucale, le dépistage des spina bifida et des anencéphalies ;
 - Echographie intermédiaire à 16-18 SA à la recherche de spina bifida, de fentes labiales et /ou palatines, d'anomalies des membres ;
 - Echographie morphologique de 22 SA à la recherche d'un retard de croissance intra-utérin, d'une dysmorphie faciale, de fentes, d'anomalies cardiaques, d'un hypospadias, d'anomalies des membres.
 - Echographie du troisième trimestre, recommandée chez toutes les femmes enceintes, pour contrôler la croissance fœtale et le dépistage d'anomalies morphologiques.

- La réalisation d'une amniocentèse n'est absolument pas systématique chez les patientes épileptiques. Elle se fait uniquement sur signes d'appels échographiques.
- Le dosage de l'alphafoetoprotéine (AFP) dans le sang entre 14 et 18 SA n'est plus réalisé. Pour l'estimation du risque de trisomie 21, un risque combiné est désormais calculé entre 11 et 13 SA + 6 jours. Dans certains cas, ce calcul n'est pas fait (oubli, date dépassée par exemple), un dosage de l'hormone chorionique gonadotrope (HCG) et de l'AFP est alors réalisé au 2^{ème} trimestre de la grossesse. Le taux d'AFP renseigne sur le risque de spina bifida. S'il est augmenté (AFP > 2.5 MoM), une échographie de référence doit être faite à 18 SA.

Au cours de la période étudiée, le dépistage sanguin comprenait encore le dosage de l'AFP. Il était réalisé pour 69 % des grossesses de notre étude, contre 79.7 % dans la population générale.

Le dépistage des malformations neurologiques se fait désormais uniquement par échographie. On peut supposer que l'arrêt du dosage de l'AFP lors du calcul de risque de trisomie 21 n'entraînera pas une diminution de dépistage lors d'anomalies de fermeture du tube neural. Nous n'avons en effet pas retrouvé de recommandations à ce sujet telle que : doser l'AFP lors de l'utilisation de médicaments à risque de spina bifida.

Seulement 19.8 % des grossesses de notre étude ont bénéficié d'une échographie intermédiaire à 18 SA [22]. Cette échographie est pourtant essentielle dans le dépistage des malformations, particulièrement les spina bifida. Il est donc indispensable de prescrire aux femmes traitées par antiépileptiques une échographie intermédiaire du deuxième trimestre.

Le nombre d'amniocentèses est élevé dans notre étude (16 % contre un taux de 10.8 % dans la population générale). Ceci peut s'expliquer par l'augmentation des malformations dépistées en anténatal : 12 % des amniocentèses de la population générale ont pour motif une anomalie échographique, ce taux étant de 22 % dans notre étude.

- Supplémentation pendant la grossesse

Chez les patientes traitées par médicaments inducteurs enzymatiques, une supplémentation en vitamine K1 par voie orale (10 à 20 mg par jour) est recommandée à partir de la 36^{ème} SA (pour couvrir la période de 15 à 30 jours avant l'accouchement), en prévention du syndrome hémorragique du nouveau-né. Cette supplémentation s'étend aux femmes traitées par acide valproïque [81 ; 82].

Dans notre étude, pour une part importante de grossesses nécessitant une supplémentation en vitamine K1, celle-ci n'est pas réalisée (41 %). En reprenant l'histoire de cette prescription, des revues récentes de la littérature n'ont pas retrouvé de preuves de l'augmentation du risque de maladies hémorragiques du nouveau-né par les antiépileptiques. Selon ces mêmes études, il n'existerait pas de preuves de l'efficacité de la supplémentation pendant la grossesse en vitamine K1 [83 ; 84]. Elle reste cependant recommandée [34].

- Prise en charge et déroulement de l'accouchement

La période de l'accouchement étant à risque de réapparition de crises épileptiques, il faut s'assurer de la bonne prise du traitement (prise médicamenteuse vérifiée ou administrée par voie parentérale). De plus, pour limiter le stress de la femme, on peut proposer une analgésie péridurale et instaurer une ambiance calme [81; 82].

Par rapport à la population générale, nos résultats comptent des taux élevés de déclenchements médicaux (28.8 contre 20%), de césariennes (26 contre 20 %) et d'anesthésies générales (13 contre 1.7 %). La fréquence élevée des complications explique le taux élevé de déclenchements. Celui-ci entraîne l'augmentation du nombre de césariennes. L'augmentation du risque de césariennes est inconstant dans les études. Dans une étude réalisée par Thomas et al, le taux de césariennes chez les femmes épileptiques est de 30 % mais il est comparable au groupe contrôle de femmes non épileptiques. Cet article cite cependant une étude réalisée en Suède, qui retrouve une augmentation significative du taux de césariennes [62]. Dans l'étude de Mawer, la proportion de femmes épileptiques ayant un accouchement voie basse normal est similaire à celle de la population contrôle (63 %) [69].

Le taux d'analgésie péridurale est comparable à celui de la population générale (57 % contre 62.6%).

- Prise en charge du nouveau-né

Le pédiatre de garde n'est pas systématiquement prévenu dès la naissance d'un enfant de mère épileptique. Un avis doit cependant être demandée en cas de traitement. Au CHU de Nantes, un protocole de prise en charge des nouveau-nés est disponible dans le service de Suites de Couches (annexe 13).

➤ Surveillance néonatale

Un examen clinique attentif du nouveau-né doit être réalisé, à la recherche d'anomalies non dépistées en anténatal, mais également de signes d'imprégnation puis de signes de sevrage, particulièrement chez les enfants nés de mères traitées par phénobarbital, phénytoïne ou benzodiazépines. Au CHU de Nantes, un examen clinique est fait à la naissance et au 3^{ème} jour de vie. En cas de syndrome de sevrage le traitement consistera à favoriser le nursing : portage, tétine, installation optimale dans un cocon à l'intérieur du berceau... En cas de syndrome de sevrage sévère, il est possible d'utiliser un traitement médicamenteux sédatif [36].

La surveillance du nouveau-né se fait en général par la sage-femme dans le service de maternité, sans séparation avec la mère [36]. Au CHU, un suivi par une puéricultrice est mis en place en cas d'allaitement, de polythérapie maternelle, de traitement maternel par benzodiazépines ou par acide valproïque (annexe 13). Les pédiatres de maternité suivent ainsi ces enfants tout au long du séjour.

Les nouveau-nés de notre étude ont un taux d'hospitalisation en pédiatrie très supérieur à celui de la population générale (30.9 % contre 7.9 %). Cet écart s'explique par la fréquence élevée de prématurité (21.6 %).

Un bilan sanguin peut être prescrit par le pédiatre pour certains antiépileptiques : en cas de traitement par acide valproïque pendant la grossesse, une surveillance des glycémies ainsi qu'une numération plaquettaire doivent être réalisées [36]. Au CHU de Nantes, un bilan de coagulation, une numération plaquettaire et un dosage des transaminases sont réalisés au 3^{ème} jour de vie en cas de traitement par Dépakine®. En cas de traitement par inducteur enzymatique, une calcémie est réalisée (annexe 13).

➤ Prévention de la maladie hémorragique

La supplémentation en vitamine K1 à la naissance est recommandée chez tous les nouveau-nés. Les enfants sans risque surajouté d'hémorragie néonatale reçoivent une dose de 2 mg à la naissance par voie orale, suivie d'une deuxième dose dans la semaine suivant la naissance (deux à sept jours). Les nouveau-nés de mères traitées par un antiépileptique inducteur enzymatique ou par valproate appartiennent à une population à haut risque de maladie hémorragique. La première dose de vitamine K1 doit se faire par voie intramusculaire ou intraveineuse lente. Elle sera répétée ou non selon les cas [36 ; 85].

Les recommandations du CHU de Nantes sont différentes : les nouveau-nés sans facteur de risque surajouté reçoivent une dose de vitamine K1 2mg par voie orale à la naissance. En cas de traitement inducteur enzymatique maternel, une deuxième dose est administrée dans les premiers jours de vie, toujours par voie orale. En cas de traitement par valproate, il n'est pas recommandé de doubler la dose.

Dans notre étude, seule la moitié des enfants de mères traitées par inducteurs enzymatiques a reçu les deux doses de vitamine K1. Malgré l'administration par voie orale, nous ne notons pas de complication hémorragique sur la période étudiée.

➤ Allaitement maternel

Lorsqu'une patiente traitée par un antiépileptique souhaite allaiter, l'avis du pédiatre doit être demandé systématiquement. L'allaitement maternel peut être discuté selon le désir de la mère, et au cas par cas : type de traitement, monothérapie, surveillance de la tolérance du nouveau-né. La décision est prise en accord avec le pédiatre.

A la maternité de Nantes, l'allaitement est autorisé en cas de traitement par monothérapie, dans la majorité des cas. Il est précisé que les antiépileptiques d'ancienne génération (Tégrétol®, Dépakine®, Di-hydan®) présentent peu de risques, tout comme le Lamictal®. Les risques liés à l'allaitement sont plus importants avec les benzodiazépines et autres antiépileptiques (Rivotril®, Urbanyl®, Trileptal®, Eptomax®...), mais il n'y a pas non plus de contre-indication absolue. L'accord du pédiatre se fait selon la dose du traitement et l'utilisation ou non en monothérapie.

Il est noté dans les recommandations que l'arrêt de l'allaitement maternel doit se faire de manière progressive, du fait du risque de sevrage médicamenteux [36].

L'allaitement exclusif au sein concerne 56.5 % de femmes de la population générale. La proportion d'allaitement maternel est nettement inférieure chez les femmes traitées par antiépileptiques dans notre étude (15.3 %). Cette proportion d'allaitement souligne une différence entre le protocole du CHU expliqué précédemment et la prise en charge effectuée en pratique. On peut supposer que des dispositions différentes étaient appliquées avant la rédaction de ce protocole (février 2010). Cependant ce faible taux d'allaitement maternel s'explique surtout par :

- Les recommandations retrouvées sur le site du CRAT, qui conseillent, pour la plupart des antiépileptiques, d'éviter l'allaitement (annexe 8) ;
- Les avis des professionnels de santé, qui informent la femme des risques encourus par le nouveau-né allaité.

Les recommandations concernant l'allaitement et la consommation d'antiépileptiques sont tellement controversées, qu'il serait préférable de se renseigner pendant la grossesse des possibilités ou non d'allaiter. Pour se faire, les praticiens doivent se renseigner auprès de pédiatres, ou de centres spécialisés tels que le Réseau Médicament et Allaitement, et le centre d'information thérapeutique IMAGE de l'hôpital Robert Debré, par exemples.

On note cependant que la proportion de femmes épileptiques non traitées choisissant l'allaitement maternel reste faible dans notre étude (33 %) par rapport à la population française.

- Prise en charge de la mère dans le post-partum

Dans le cas où le traitement de la patiente a nécessité une augmentation des posologies pendant la grossesse, il faudra être vigilant par rapport au risque de surdosage du médicament, et parfois réajuster les doses. Une collaboration avec le neurologue reste nécessaire après l'accouchement. Une consultation avec le neurologue doit être proposée à la femme en cas de crise pendant la grossesse, afin d'adapter le traitement, ou si l'intervalle depuis la dernière consultation est important [3].

ROLE DE LA SAGE-FEMME

Le suivi de grossesse ou la réalisation des échographies anténatales d'une femme épileptique n'entrent pas dans les compétences de la sage-femme (L.4151-3 du code de la santé publique « En cas de pathologie maternelle, [...] la sage-femme doit faire appel à un médecin »). Malgré cela, la sage-femme joue un rôle majeur dans l'accompagnement de la femme épileptique tout au long de la grossesse.

La sage-femme peut être sollicitée par une patiente pour réaliser une consultation préconceptionnelle. Elle lui explique alors la nécessité de contacter un obstétricien, afin qu'il réalise cette consultation et assure par la suite son suivi de grossesse. Elle lui recommande aussi de consulter son neurologue, pour une éventuelle adaptation du traitement. Ce premier contact peut être l'occasion pour la sage-femme de souligner l'importance d'une bonne hygiène de vie sans alcool, ni tabac, avec un sommeil satisfaisant. Elle informe aussi la femme de l'utilité de commencer une supplémentation en acide folique.

Lors de l'entretien prénatal précoce, la femme peut exprimer son vécu de la grossesse, ses inquiétudes. Cet entretien est un temps privilégié d'écoute, la sage-femme répond aux interrogations de la future mère et lui apporte des informations sur le déroulement de la grossesse, de la préparation à la naissance... Il constitue en général le premier lieu de rencontre avec la patiente épileptique. La sage-femme rappelle ainsi les conseils évoqués précédemment, insiste sur l'importance d'écouter son corps et de préserver son sommeil. Elle peut être amenée à rassurer la femme, le couple, par rapport au traitement antiépileptique. La sage-femme en profite pour s'assurer de la bonne organisation du suivi de grossesse (obstétricien, neurologue, échographies). Elle se renseigne aussi de son déroulement sur le plan clinique, et vérifie que l'épilepsie reste bien contrôlée.

L'organisation des soins du nouveau-né doit être anticipée pendant la grossesse, que l'épilepsie soit bien contrôlée ou non. Le post-partum constitue en effet une période à risque de recrudescence des crises. Des précautions particulières doivent donc être mises en place afin de protéger le nouveau-né d'un accident lié à l'apparition d'une crise, principalement dans les premières semaines de vie :

- Eviter d'utiliser une table à langer en hauteur, mais changer son bébé sur le lit par exemple ;
- La mère épileptique peut partager le moment du bain avec le papa, ou une autre personne de son entourage dans les premiers temps. Si elle fait le bain seule, elle place le tapis à langer à côté de la baignoire pour pouvoir poser son bébé rapidement en cas de crise ;
- Elle prévoit et réfléchit à un endroit sûr où placer son bébé en cas de crise pendant qu'elle le porte dans ses bras (sur des coussins par exemple).

La sage-femme donne ces différents conseils tout au long de la grossesse (entretien du 4^{ème} mois, séances de préparation à la naissance), lors du séjour en suites de couches, mais aussi au cours du suivi du nouveau-né. L'importance du sommeil doit encore une fois être rappelée. La fatigue maternelle est en effet fréquente après un accouchement et favorise la survenue de crises. La maman doit profiter des moments où son bébé dort pour dormir elle aussi, et ne pas hésiter à se faire aider par son entourage. A l'arrivée du nouveau-né, elle peut être tellement prise par son enfant qu'elle risque d'oublier de prendre ses médicaments antiépileptiques. Elle doit donc être prévenue de l'importance de continuer son traitement, et d'avoir toujours une prescription et une boîte de médicaments de côté.

Les conseils concernant le retour à la maison ont pour objectifs de limiter les risques d'accidents en cas de crises, et non d'effrayer la future mère. Il est important de la rassurer sur ses capacités à s'occuper de son bébé. L'arrivée de l'enfant peut ainsi se faire de manière sereine.

Lors des séances de préparation à la naissance, la sage-femme aborde aussi les techniques de respiration et de mobilisation afin de gérer la douleur dans le calme. Elle discute avec la femme des différents modes d'alimentation et se renseigne des possibilités d'allaitement en fonction du traitement, si cela n'a pas été fait lors du suivi de grossesse.

Lors de l'accouchement, la sage-femme assure l'accueil du couple, informe l'obstétricien de l'arrivée de la patiente épileptique et réalise le suivi du travail. La sage-femme et l'obstétricien travaillent en équipe, ils vérifient la prise des médicaments antiépileptiques par la femme et surveillent le déroulement du travail. La sage-femme met tout en œuvre pour conserver une ambiance calme, détendue et s'assure du confort de la femme. Si la femme souhaite une analgésie péridurale, elle en fait la demande auprès de l'anesthésiste. En cas d'épilepsie mal contrôlée avant la grossesse, ou déséquilibrée pendant la grossesse, le risque de faire une crise épileptique au cours de l'accouchement est plus important [74]. La sage-femme devra alors être d'autant plus vigilante, et en collaboration avec l'obstétricien et l'anesthésiste, une péridurale pourra être facilement proposée à la femme.

A la naissance la sage-femme est au cœur de la prise en charge du nouveau-né : elle réalise les premiers soins, le premier examen clinique et prévient le pédiatre en cas d'anomalies. Elle se renseigne aussi de la mise en place d'une surveillance particulière pour cet enfant : type de suivi si traitement antiépileptique, examen particulier, dose de vitamine K1 qu'elle administre au nouveau-né. Comme nous l'avons vu, le suivi des premiers jours de vie peut être assuré par une sage-femme. Si elle dépiste une éventuelle complication, elle en informe le pédiatre et applique la conduite à tenir appropriée.

Au cours du séjour en maternité, la sage-femme complète le dossier de la patiente, se renseigne sur son suivi neurologique. En collaboration avec l'obstétricien, elle peut ainsi encourager la patiente à consulter son neurologue (traitement en place depuis longtemps sans consultation récente, perturbation du contrôle des crises pendant la grossesse, avec ou sans modification du traitement). Elle surveillera pendant le séjour l'apparition de crises, la tolérance du traitement s'il a été augmenté pendant la grossesse, et contactera elle-même un neurologue si besoin, pour adapter le traitement.

Avant le retour à la maison, le rôle de la sage-femme dans l'accompagnement de la femme épileptique est essentiel. Elle délivre tout d'abord une information sur les différentes possibilités de contraception qui s'offrent à la patiente, en tenant compte de ses attentes, de son besoin et des interactions médicamenteuses. Elle apporte ensuite une information indispensable sur l'importance de programmer la grossesse suivante, en rappelant les buts de la consultation préconceptionnelle avec le neurologue et l'obstétricien, afin que la future grossesse se déroule dans les meilleures conditions possibles.

PROPOSITION D'UN PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTES EPILEPTIQUES

- Consultation préconceptionnelle

➤ Avec un obstétricien :

Information sur les risques concernant la grossesse (risque de déséquilibrer l'épilepsie), sur les risques pour le nouveau né et programmation classique de la grossesse (sérologie toxoplasmose, HIV, varicelle, rubéole avec vaccination si patiente non immunisée, vaccin contre la coqueluche pour le couple et la famille proche, conseils alimentaires, conseils de prévention par rapport aux addictions)

Prescription d'acide folique : supplémentation 5 mg par jour deux mois avant la conception, poursuivie pendant le 1^{er} trimestre

➤ Avec un neurologue : adaptation du traitement avant la conception

Traitement par monothérapie, pas d'acide valproïque, vérifier l'efficacité du traitement, accord pour débuter une grossesse

Dépakine®	➔	Arrêt ou substitution par autre antiépileptique (privilégier Lamictal®)
Lamictal® ou benzodiazépine	➔	Poursuite possible pendant toute la grossesse
Autre type d'antiépileptique	➔	Relais par Lamictal® si possible
Si changement de traitement impossible	➔	Monothérapie et dose la plus faible possible

- Supplémentation

➤ Vitamine D dose unique 100 000 UI au 7^{ème} mois

➤ Vitamine K1 20 mg par jour, par voie orale, dès 36 SA en cas de traitement inducteur enzymatique (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, oxcarbazépine) ou de traitement par acide valproïque

- Suivi de grossesse réalisé par un obstétricien, de manière conjointe avec le neurologue
- Entretien du 4ème mois avec une sage-femme
- Réalisation des 3 échographies anténatales recommandées (datation précise de la grossesse et mesure de la clarté nucale, dépistage précoce de malformations congénitales) et d'une échographie intermédiaire à 18 SA en cas de traitement antiépileptique
- Consultation obligatoire avec un anesthésiste
- Prise en charge à l'accouchement : favoriser la détente maternelle, ambiance calme, analgésie péridurale proposée et recommandée

- En cas de crises épileptiques
 - Pendant la grossesse : échographie de contrôle, avis neurologue, adaptation du traitement, hospitalisation facile si chute, test de Kleihauer si traumatisme
 - A l'accouchement : si crise généralisée tonico-clonique protection de la femme, appel anesthésiste (valium 10 mg IM ou IV)
 - Dans le post-partum : favoriser le repos, contrôler l'observance du traitement, avis neurologue, conseil par rapport à l'hygiène de vie
- Prise en charge du nouveau-né :
 - Examen clinique complet à la naissance (malformations, tonus, réactivité, déceler les signes d'imprégnation médicamenteuse)
 - Avis du pédiatre pour tout nouveau-né de mère traitée
 - Allaitement maternel selon avis du pédiatre (anticipation pendant la grossesse)
 - Double dose de 2 mg de vitamine K1 en cas de traitement maternel inducteur enzymatique ou acide valproïque
 - Surveillance rapprochée les premiers jours de vie (sevrage, hémorragie, allaitement par une mère traitée)
 - Suivi puéricultrice si traitement maternel par benzodiazépines, acide valproïque
 - Calcémie à J3 si traitement maternel inducteur enzymatique, NFS+TCA+glycémie si traitement par acide valproïque
- Période du post-partum :
 - Adapter le traitement si besoin
 - Suivi par un neurologue
 - Contraception adaptée (traitement inducteur enzymatique ou lamotrigine)

BIBLIOGRAPHIE

1. Epilepsie de l'enfant et de l'adulte. Collège des enseignants de neurologie, référentiel national, 2005/2006. Disponible sur : www.nantilus.univ-nantes.fr
2. BEAUSSART-DEFAYE J, BEAUSSART M. Soigner les épilepsies - Comprendre les maladies - Soigner les malades. Masson, 2009, 156 p. (collection abrégés)
3. THOMAS P, ARZIMANOGLU A. Epilepsies. Masson, 2^{ème} édition, 2000, 256p. (collection abrégés)
4. JALLON P. Epilepsies, Traité de neurologie. Edition Douin, 2007, 430 p.
5. BERG AT. Classification des épilepsies : actuelle et future. EMC Neurologie, 2003
6. DRAVET C. Comprendre l'épilepsie. John Libbey, 2005, 59 p. (collection dialogue médecin-malade)
7. ROUVEL-TALLEC A. [Les nouveaux antiépileptiques](#). La Revue de Médecine Interne, vol. 30, Issue 4, avril 2009, Elsevier Masson, p. 335-339
8. GENTON P, GELISSE P. Les médicaments antiépileptiques en 2003. Recherches et Perspectives, revue semestrielle oct 2003. Disponible sur : www.fondation-epilepsie.fr
9. BALDY-MOULINIER M. Epilepsies en questions. John Libbey, 1997, 250 p.
10. THOMAS P. [Traitement médical des épilepsies](#). EMC - Neurologie, vol.1, n° 4, oct 2004, p. 390-414
11. BEAUSSART J, GENTON P. Epilepsies : avancées médicales et sociales. John Libbey, 2006, 109 p.
12. TATUM WO, LIPORACE J, et al. Updates on the Treatment of Epilepsy in Women. Arch Intern Med, vol. 164, Jan 2004, p. 137-145
13. WEIL S, DEPPE C, NOACHTAR S. The treatment of women with epilepsy. Dtsch Arztl int, 2010, vol. 107, n°45, p. 787-93
14. MORREL MJ et al. Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy, Ann neurol 2002, vol. 52, p. 704-711
15. VERROTTI A, D'EGIDIO C, et al.. Epilepsy, sex hormones and antiepileptic drugs in female patients. Expert Rev Neurother, dec 2009, vol. 9, n° 12, p. 1803-1814
16. SUKUMARAN SC, SARMA PS, THOMAS SV. Polytherapy increases the risk of infertility in women with epilepsy. Neurology , oct 2010, vol. 75, n° 15, p. 1351-1355
17. DESPLAND PA. La femme face aux épilepsies. Revue Médicale Suisse, N°610, mai 2002. Disponible sur : <http://revue.medhyg.ch>

18. SABERS A, OHMAN I, CHRISTENSEN J, TOMSON T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology*, 2003, vol. 6, n° 4, p. 570-571
19. CHRISTENSEN J, PETRENAITE V, et al. Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism : evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia*, 2007, vol. 48, n° 3, p. 484-489
20. BURAKGAZI E, HARDEN C, KELLY JJ. Contraception for women with epilepsy. *Rev Neurol Dis*, 2009, vol. 6, n°2, p. 62-67
21. PILLON F. Médicaments et grossesse ou comment prévenir le risque tératogène, vocation sage-femme, n°71, avril 2009, p 27-30
22. TAUSSIG D, BIRABEN A. Suivi thérapeutique d'une épilepsie. EMC, 1998
23. LANSAC J, BERGER C, MAGNIN G. Obstétrique 4^{ème} édition. Paris : Masson, 2003, 469 p. (collection Le Praticien)
24. BARRETT C, RICHENS A. Epilepsy and Pregnancy : report of an Epilepsy Foundation Workshop. *Epilepsy Res* 2003, vol. 52, p. 147-187
25. HARDEN CL, HOPP J, TING TY et al. Practice parameter update : Management issues for women with epilepsy – Focus on pregnancy (an evidence based-review) : Obstetrical complications and change in seizure frequency. *Neurology*, july 2009, vol.73 ; 126-132
26. THEODORE WH, PORTER RJ. Epilepsie, 100 principes de base. Flammarion, 1996, 211 p.
27. PENNEL PB. Pregnancy in the woman with epilepsy : maternal and fetal outcomes. *Semin neurol*, 2002, vol. 22, p. 299-308
28. CABROL D, PONS J.C, GOFFINET F. Traité d'obstétrique. Paris : Flammarion, 2003, 1154 p.
29. TATUM W.O. Balancing the risks to the foetus from epileptic seizures end antiepileptic drug exposure in pregnancy. *Expert Review of Neurotherapeutics*, dec 2009, vol. 9, n° 12, p. 1707-1708
30. LIPKA K, BULOW HH. Lactic acidosis following convulsions. *Acta anaesthesiol scand.*, 2003, vol. 47, p. 616-618
31. FRIED S, KOZER E, et al. Malformations rates in children of women with untreated epilepsy : a meta-analysis. *Drug Saf*, 2004, vol. 27, p. 197-202
32. MEADOR KJ, PENNEL PB, HARDEN CL, et al. Pregnancy registries in epilepsy : a consensus statement on health outcomes. *Neurology*, 2008, vol. 71, p. 1109-1117
33. ELEFANT E, COURNOT MP, ASSARI F, et al. Antiépileptiques et grossesse, Collège national des Gynécologues et Obstétriciens français, VIGOT-Paris, 2007, p. 73-89

34. Site internet du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes : www.lecrat.org/
35. MORROW J, RUSSEL A, GUTHRIE A, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy : a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, vol. 77, p. 193-198
36. GOLD F, BLOND MH, LIONNET C. Pédiatrie en maternité 3^{ème} édition, Masson, 2009, p. 218-221 et 172-177
37. GARAYT C. Centre Régional de Pharmacovigilance de Lyon, Fiche de synthèse dépakine®, déc 2009
38. JENTIK J, LOANE MA, DOLK H. EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*, 2010, vol. 362, n° 23, p. 2185-2193
39. ARTAMA M, AUVINEN A, RADASKI T, et al. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology*, 2005, www.neurology.org
40. WYSZYNSKI DF, NAMBIAN M. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology*, 2005, www.neurology.org
41. MEADOR KJ, BAKER GA, FINNELL RH. In utero drug exposure : fetal death and malformations. *Neurology*, 2006, vol. 67, n°3, p. 407-412
42. BANACH R, BOSKOVIC R et al. Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs : a meta-analysis of cohort studies. *Drug Saf*, jan 2010, vol. 33, n°1, p. 73-79
43. AUTRET-LECA E. [Infos médicaments](#). *Archives de Pédiatrie*, vol. 16, n° 2, sept 2009, p. 146-152 [MEADOR K.J et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med*, avril 2009, vol. 360, n° 16, p.1597-1605]
44. VINTEN J, ADAB N, KINI U, et al. Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. *Neurology*, 2005 ; 64 ; 949 www.neurology.org
45. VIINIKAINEN K, ERIKSSON K, et al. The effects of valproate exposure in utero on behavior and the need for educational support in school-aged children, *Epilepsy Behav*, dec 2006, vol. 9, n°4, p. 636-640
46. ELEFANT E. Médicaments et grossesse. *Mt*, vol.13, n°6, nov/déc 2007
47. VAJDA FJ, GRAHAM JE, et al. Is lamotrigine a significant human teratogen? Observations from the Australian Pregnancy Register. *Seizure*, nov 2010, vol. 19, n° 9, p. 558-561

48. HOLMES LB, BALDWIN EJ, SMITH CR, et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology*, 2008, vol. 70, p. 2152-2158
49. DOLK H, JENTINK J, LOANE M, et al. Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? *Neurology*, 2008, vol.71, p. 714-722
50. ORNOY A. [Neuroteratogens in man: An overview with special emphasis on the teratogenicity of antiepileptic drugs in pregnancy](#). *Reproductive Toxicology*, aug 2006, vol. 22, n° 2, p. 214-226
51. Site internet de l'agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé : www.afssaps.fr
52. BRIGGS G, FREEMAN RK, YAFFE SJ. *Drugs in pregnancy and lactation*, 7th edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2005, 2117 p.
53. HOLMES LB, WYSZYNSKI F, LIEBERMAN E. The AED (Antiepileptic Drug) Pregnancy Registry – A 6-year experience. *Arch neurol* , may 2004, vol 61, p. 673-678
54. JENTINK J and al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations : systematic review and case control study. *BMJ*, 2010 ; 341 : c6581
55. GAILY E, KANTOLA-SORSA E, HIILESMAA, et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* , 2004 , disponible sur : www.neurology.org
56. TOMSON T, BATTINO D. Teratogenic effects of antiepileptic medications. *Neurol Clin*, nov 2009, vol. 27, n° 4, p. 993-1002
57. TOURBAH A. *Maladies neurologiques et grossesse*. EMC Gynécologie/Obstétrique, 2000
58. DAMASE-MICHEL C, ROLLAND M, ASSOULINE C, et al. [Médicaments et allaitement maternel](#). EMC - Médecine, vol. 1, Issue 5, oct 2004, p. 417-432
59. MEADOR KJ et al. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology*, 2010, vol. 75, p. 1954-1960
60. INSERM. *Enquête nationale périnatale 2003*
61. BEUCHER G et al. Prise en charge des fausses couches spontanées du premier trimestre. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 2003, vol. 32, p.5-21
62. THOMAS SV, SINDHU K, AJAYKUMAR B. Maternal and obstetric outcome of women with epilepsy. *Seizure*, 2009, vol.18, p. 163-166
63. LEMOLA S, *Swiss med Wkly*, 2007, n° 137 ; P. 66-69

64. DE CHAZERON I et al. Is pregnancy the time to change alcohol consumption habits in France? Alcoholism clinical and experimental research, 2008,vol. 32, n° 5, p. 868-873
65. CRESPEL A, GELISSE P, et al. Les épilepsies, de l'EEG aux syndromes. Paris : John Libbey eurotext, 2006, 412 p.
66. The EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy : observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. Neurology, 2006,vol. 66, p. 354
www.neurology.org
67. MEADOR KJ, PENOVICH P, et al. NEAD Study Group. [Antiepileptic drug use in women of childbearing age](#). Epilepsy Behav, jul 2009, vol. 15, n° 3, p. 339-343.
68. WONG IC, ACKERS R, et al. Changing trends in antiepileptic drugs prescribing in girls of child-bearing potential. Arcg Dis Child, jun 2009 Jun, vol. 94, n° 6, p. 443-447
69. MAWER G, BRIGGS M, BAKER GA et al. Pregnancy with epilepsy : Obstetric and neonatal outcome of a controlled study Seizure, Volume 19, p.112-119, avril 2010
70. TOMSON T, HIILESMAA V. Epilepsy in pregnancy. BMJ, 2007,vol. 335, p. 769-3
www.bmj.com
71. YERBY MS, KAPLAN P, TRAN T. Risks and management of pregnancy in women with epilepsy. Cleveland clinic journal of medicine, feb 2004, vol 71, n° 2, p.25-37
72. HARDEN C.L, MEADOR K.J et al. Practice parameter update : Management issues for women with epilepsy-Focus pregnancy (an evidence-based review) : Teratogenesis and perinatal outcomes. Neurology, avril 2009, vol. 73, p.133-141
73. BROMLEY RL, BAKER GA, MEADOR KJ. Cognitive abilities and behaviour of children exposed to antiepileptic drugs in utero. Curr Opin Neurol, avril 2009, vol. 22, n°2, p. 162-166
74. MEADOR KJ, BAKER G, COHEN MJ, GAILY E, WESTERVELD M. Cognitive/behavioral teratogenetic effects of antiepileptic drugs. Epilepsy Behav, 2007 Nov ; 11(3) : 292-302
75. VEYRAC G. Médicaments et grossesse : acide valproïque et développement psychomoteur dans l'enfance, VigîNantes n° 6, nov 2009, p. 6
76. CHABROL B, HALLUIN-ROELAND V, MANCINI J. Neurodéveloppement chez les enfants exposés aux antiépileptiques et aux psychotropes en anténatal. [Archives de Pédiatrie](#), vol. [11, n° 6](#), juin 2004, p. 527-528
77. BOULDOUYRE-MAGNIER AM, Médicaments au cours de la grossesse. EMC traité de médecine Akos, 2007
78. MANDELBROT L. Consultations préconceptionnelles. EMC Gynécologie et Obstétrique, 2009

79. YERBY MS. Management issues for women with epilepsy : neural tube defects and folic acid supplementation. *Neurology*, 2003, vol. 61, n° 2, p. 23-26
80. ESAMBERT B. Epilepsie et grossesse, Recherches et perspectives n°2, mai 2010. Disponible sur : www.fondation-epilepsie.fr
81. LABERGE AM. Epilepsie et utilisation des anticonvulsivants pendant la grossesse. *Le Médecin du Québec*, oct 2004, vol. 39, n° 10
82. NGUYEN F. Epilepsie et grossesse, de la consultation préconceptionnelle à la naissance. *Soins*, nov 2007, vol. 52, n° 720, p.41-44
83. KAZMIN A, WONG RC, et al. Antiepileptic drugs in pregnancy and hemorrhage disease of the newborn. *Motherisk update*, dec 2010, vol 56, p.1291-1292
84. HARDEN CL, PENNELL PB et al. Management issues for women with epilepsy- Focus on pregnancy (an evidence-based review) : vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding. *Epilepsia*, may 2009, vol. 50, n° 5, p.1247-1255
85. AUTRET-LECA E, JONVILLE-BERA AP. La vitamine K chez les nouveau-nés : comment l'administrer, quand et à qui. *Paediatrics drugs*, 2001, vol. 3, n° 1, p. 1-8
86. AUTRET-LECA E, et al. Evaluation du risque médicamenteux chez la femme en âge de procréer. *Réalités en Gynécologie-Obstétrique*, N°134, nov/déc 2008
87. GELISSE P, CRESPEL A, GENTON P. Les médicaments de l'épilepsie. *Thérapie*, nov-dec 2008, vol. 63, n° 6, p 425-451
88. KLUGER BM, MEADOR KJ. Teratogenicity of Antiepileptic Medications. *Semin Neurol*, july 200, vol. 28, n° 3, p. 328-335
89. ADAB N, TUDUR SMITH C, VINTEN J, et al. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2004, vol. 3
90. BREEN D, DAVENPORT R. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *BMJ*, sept 2006, vol. 333
91. O'BRIEN MD, GILMOUR-WHITE SK. Management of epilepsy in women. *Postgrad Med J* 2005, vol. 81, p. 278-285
92. GOEL P, DEVI L, SAHA K, et al. Maternal and perinatal outcome in pregnancy with epilepsy. *The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2006, vol. 5, n°2
93. PENOVICH P, ECK K, ECONOMOU V. Recommendations for the care of women with epilepsy. *Cleveland clinic journal of medicine*, feb 2004, vol. 71, n° 2
94. PENNEL PB, PENG L, NEWPORT DJ, et al. Lamotrigine in pregnancy : clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology*, 2008, vol. 70, p. 2130-2136

Annexe 1 : Classification internationale des crises épileptiques (d'après commission, 1981) [3]

Crises généralisées

- Absences
 - Absences
 - Absences typiques
- Crises myocloniques
- Crises cloniques
- Crises toniques
- Crises tonico-cloniques
- Crises atoniques

Crises partielles

- Crises partielles simples
 - Avec signes moteurs
 - Avec signes somatosensitifs ou sensoriels
 - Avec signes végétatifs
 - Avec signes psychiques
- Crises partielles complexes
 - Début partiel simple suivi de troubles de la conscience et/ou d'automatismes
 - Avec trouble de la conscience dès le début de la crise, accompagnée ou non d'automatisme
- Crises partielles secondairement généralisées
 - Crise partielles simples secondairement généralisées
 - Crises partielles complexes secondairement généralisées
 - Crises partielles simples évoluant vers une crise partielle complexe puis vers une généralisation secondaire

Crises non classées

Annexe 2 : Rubriques de classification internationales des épilepsies et syndromes épileptiques (d'après commission, 1989) [3]

Epilepsies et syndromes épileptiques focaux

- Idiopathiques
- Symptomatiques
- Cryptogéniques

Epilepsies et syndromes épileptiques généralisés

- Idiopathiques
- Cryptogéniques et /ou symptomatiques
- Symptomatiques :
 - Sans étiologie spécifique
 - Syndromes spécifiques

Epilepsies dont le caractère focal ou généralisé n'est pas déterminé

- Avec association de crises généralisées et partielles
- Sans caractères généralisés ou focaux certains

Syndromes spéciaux

- Crises occasionnelles, liées à une situation épileptogène transitoire
- Crise isolée, état de mal isolé

Annexe 3 : Classification internationale des épilepsies et syndromes épileptiques (1989) [3]

1-Épilepsies et syndromes épileptiques focaux

1.1. Idiopathiques, liés à l'âge

- Épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes rolandiques
- Épilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes occipitaux
- Épilepsie primaire de la lecture

1.2. Symptomatiques

- Syndrome de Kojewnikow ou épilepsie partielle continue
- Épilepsies lobaires
- Épilepsies du lobe temporal
- Épilepsies du lobe frontal
- Épilepsies du lobe pariétal
- Épilepsies du lobe occipital

1.3. Cryptogéniques

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

2- Épilepsies et syndromes épileptiques généralisés

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

- Convulsions néonatales familiales bénignes
- Convulsions néonatales bénignes
- Épilepsie myoclonique bénigne de l'enfance
- Épilepsie -absences de l'enfance
- Épilepsie -absences de l'adolescence
- Épilepsie myoclonique juvénile
- Épilepsie à crises Grand Mal du réveil
- Épilepsies à crises précipitées par certaines modalités spécifiques
- D'autres épilepsies peuvent être classées comme généralisées idiopathiques sans faire partie de ces syndromes.

2.2. Cryptogéniques ou symptomatiques, avec en particulier :

- Spasmes infantiles (syndrome de West)
- Syndrome de Lennox-Gastaut
- Épilepsie avec crises myoclonico-astatiques
- Épilepsie avec absences myocloniques

2.3. Symptomatiques :

- Sans étiologie spécifique :
 - Encéphalopathie myoclonique précoce
 - Encéphalopathie infantile précoce avec suppression-bursts (Syndrome d'Ohtahara).
- Syndromes spécifiques :
 - De nombreuses étiologies métaboliques ou dégénératives peuvent entrer dans ce cadre

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

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

- Crises néonatales
- Épilepsie myoclonique sévère
- Épilepsie avec pointes-ondes continues pendant le sommeil lent
- Épilepsie avec aphasie acquise (syndrome de Landau-Kleffner)

3.2. Sans caractères généralisés ou focaux certains.

4. Syndromes spéciaux

4.1. Crises occasionnelles, liées à une situation épileptogène transitoire :

- Convulsions fébriles
- Crises uniquement précipitées par un facteur toxique ou métabolique

4.2. Crise isolée, état de mal isolé.

Annexe 4 : Principaux diagnostics différentiels des crises épileptiques [3]

Crise généralisée tonico-clonique

Syncope vasoplégique
Syncope cardioplégique
Crise pseudo-épileptique
Simulation

Crise partielle secondairement généralisée

Syncope vasoplégique
Syncope cardioplégique
Hypoglycémie
Crise pseudo-épileptique

Crise partielle complexe

Crise pseudo-épileptique
Attaque de panique
Comportement clastique
Simulation

Crise partielle simple avec signes moteurs

Crise pseudo-épileptique
Simulation

Crise partielle simple avec signes sensitifs

Accident ischémique transitoire
Migraine avec aura

Crise partielle simple avec signes sensoriels

Accident ischémique transitoire
Migraine avec aura

Crise partielle simple avec signes végétatifs

Lipothymie
Attaque de panique
Hypoglycémie

Crise partielle simple avec signes psychiques

Attaque de panique
Ictus amnésique

Crise épileptique nocturne

Parasomnie

Annexe 5 : Etiologie des épilepsies [3]

Facteurs génétiques

- Epilepsies idiopathiques : prédisposition génétique mais déterminants sans doute multifactoriels
- Ensemble hétérogène qui comprend les phacomatoses (sclérose tubéreuse de Bourneville, maladie de Sturge-Weber...), les épilepsies myocloniques progressives (maladie de Lafora, maladie d'Unverricht-Lundborg...), certaines maladies métaboliques

Facteurs acquis

- Facteurs prénataux : anomalie du développement cortical, accidents vasculaires cérébraux avec formation de cavités porencéphaliques, infections du système nerveux central (toxoplasmose, cytomégalovirus), intoxications médicamenteuses materno-fœtales
- Facteurs périnataux : encéphalopathies ischémiques et hypoxiques, hémorragies intracrâniennes, contusions cérébrales (traumatisme obstétrical), infections cérébro-méningées bactériennes ou virales, troubles métaboliques (hypoglycémie, hypocalcémie...) et encéphalopathies toxiques (sédatifs à demi-vie longue consommés par la mère pendant la grossesse)
- Lésions cicatricielles : sclérose hippocampique (syndrome de la face mésiale temporale) ; peuvent être post-traumatiques, post-vasculaires et post-infectieuses
- Tumeurs cérébrales : 10 à 15% des épilepsies de l'adulte
- Causes traumatiques (traumatisme crânien)
- Maladies cérébro-vasculaires : une des étiologies les plus fréquentes du sujet âgé (accidents ischémiques et hémorragiques, malformations vasculaires)
- Facteurs toxiques (alcool, cocaïne, amphétamine...ou sevrage), médicamenteux (psychotropes par surdosage ou par sevrage) et métaboliques (hyponatrémie, hypocalcémie, hypoglycémie, encéphalopathies urémiques...). Responsables de crises généralisées tonico-cloniques, pas de crises partielles
- Les causes infectieuses : infections parenchymateuses (encéphalites, méningo-encéphalites, abcès cérébraux), encéphalite herpétique (contexte fébrile). Responsables de crises épileptiques à tous les âges de la vie.
- Affection du système nerveux central (syndromes psycho-organiques de l'enfance tels que l'autisme infantile par exemple ; sclérose en plaques ; chorée de Huntington...)

Annexe 6 : Médicaments antiépileptiques disponibles en France [7 ; 10 ; 87]

Molécules	Introduction	Spécialités	Indications
Phénobarbital	1912	Alepsal Gardénal Aparoxal Kaneuron	Epilepsies partielles et généralisées sauf absences
Phénytoïne	1938	Dihydan Dilantin	Epilepsies partielles et généralisées sauf absences
Ethosuccimide	1960	Zarontin	Absences et myoclonies
Carbamazépine	1964	Tégrétol Tégrétol LP	Epilepsies partielles
Valproate	1967	Dépakine Dépakine chrono Micropakine Dépakine injectable	Epilepsies partielles et généralisées
Primidone	1952	Mysoline	Idem phénobarbital
Vigabatrin	1991	Sabril	Epilepsies partielles, spasmes enfant
Felbamate	1994	Taloxa	Syndrome Lennox-Gastaut
Gabapentine	1995	Neurontin	Epilepsies partielles
Lamotrigine	1996	Lamictal	Epilepsies partielles et généralisées
Tiagabine	1997	Gabitril	Epilepsies partielles
Topiramate	1998	Epitomax	Epilepsies partielles
Fosphénytoïne	1999	Prodilantin	Etat de mal
Oxcarbazépine	2001	Trileptal	Epilepsies partielles
Lévétiracétam	2001	Keppra	Epilepsies partielles
Prégabalin	2006	Lyrica	Epilepsies partielles
Zonisamide	2008	Zonégran	Epilepsies partielles
Stiripentol	2008	Diacomit	Syndrome de Dravet
Rufinamide	2009	Inovelon	
Lacosamide	2009	Vimpat	
Rétigabine	2010		

Annexe 7 : Benzodiazépines pouvant être utilisées dans le traitement des épilepsies [87]

Molécules	Introduction	Spécialités
Diazépam ¹	1964	Valium
Lorazépam ²	1972	Temesta
Nitrazépam	1964	Mogadon
Clonazépam ¹	1970	Rivotril
Clorazépate dipotassique ²	1966	Tranxène
Clobazépam	1975	Urbanyl
Midazolam ³	1986	Hypnovel

(1) Médicaments pouvant être utilisés en intraveineux (IV) ou en intra-rectal dans les situations d'urgence.

(2) Ces deux molécules sont utilisées aux Etats-Unis dans le traitement de l'épilepsie où il existe une forme IV du lorazépam utilisée dans le traitement des états de mal épileptiques.

(3) Médicament pouvant être utilisé dans les états de mal épileptiques généralisés tonico-cloniques réfractaires.

Annexe 8 : Antiépileptiques et grossesse – A partir du CRAT [34]

Antiépileptiques	Malformations et effet néonatal	Allaitement	Conduite à tenir
Acide valproïque	- Le plus tératogène. - Malformations dans 9 à 15% des cas. Type : cardiopathies, spina bifida, fentes faciales, craniosténoses, malformations rénales, urogénitales et des membres, dysmorphies faciales. Diminution QI verbal, soutien scolaire et rééducation orthophonique, troubles du comportement - Thrombopénies, diminution fibrinogène, hypoglycémies.	Envisageable	- Surveillance anténatale orientée sur tube neural, cœur, face, crâne, reins, organes génitaux externes et squelette (si exposition 1^{er} trimestre) - Bilan hémostase avant accouchement (plaquettes, fibrinogène, TCA, temps saignement) - Accueil nouveau-né : glycémie, fibrinogène, plaquettes
Zonisamide	- Données trop peu nombreuses - Tératogène chez l'animal Type : anomalies cardiaques, vertébrales, thymiques, hernies ombilicales	-	- Surveillance anténatale : squelette et cœur - Avertir les intervenants prenant en charge le nouveau-né
Phénytoïne Phénobarbital Carbamazépine	- Etudes récentes : Données très nombreuses, pas d'augmentation de la fréquence globale des malformations. - CBZ : augmente spina bifida - Troubles coagulation - Etudes plus anciennes : Type : fentes, malformations cardiaques, hypospadias, dysmorphie faciale, hypoplasie des dernières phalanges et des ongles, retard psychomoteur	Déconseillé	- Surveillance prénatale orientée sur tube neural ou sur face, cœur, appareil génital - Protocole vitamine K : Vitamine K1 10 mg/j par voie orale chez la mère pendant les 15 derniers jours de grossesse - Vitamine K1 0.5 à 1 mg IM ou IV lente à la naissance
Ethosuximide Topiramate Vigabatrin	- Données peu nombreuses, aucun élément inquiétant - Tératogène chez l'animal Type : Anomalies squelettiques, fentes faciales, hypospadias	Déconseillé (ne pas allaiter pour vigabatrin)	- Surveillance anténatale orientée sur des zones précises, selon l'anticonvulsivant.
Felbamate Gabapentine Prégabaline Tiagabine	- Données peu nombreuses mais aucun élément inquiétant - Non tératogène chez l'animal	Déconseillé (ne pas allaiter pour felbamate)	- Avertir les intervenants prenant en charge le nouveau-né
Oxcarbazépine(oxc) Lévétiracétam	- Données nombreuses et rassurantes - OXC : Troubles coagulation	Déconseillé	- OXC : protocole Vitamine K
Benzodiazépines	- Aucun effet malformatif (recul important) - Signes d'imprégnation, Syndrome de sevrage	Ne pas allaiter	- utilisation possible quelque soit le terme - Informer l'équipe pour adapter la prise en charge du nouveau-né
Lamotrigine	- Pas augmentation fréquence globale malformation - Données très nombreuses et rassurantes - Pas répercussion développement psychomoteur	Ne pas allaiter	- Acide folique¹

(1) La supplémentation en acide folique est valable pour tous les antiépileptiques.

Annexe 9 : Recueil de données

IPP

Date naissance

Gestité : Parité :

Profession :

Antécédents familiaux

Epilepsie 1. Oui ☐ 2. Non ☐

Malformations congénitales 1. Oui ☐ 2. Non ☐

Antécédents Personnels

IMC :

FCS 1. Oui ☐ 2. Non ☐ / IVG 1. Oui ☐ 2. Non ☐ / IMG 1. Oui ☐ 2. Non ☐

Médicaux/Chir. 1. Traumatisme ☐ 2. Chir.neurologique ☐ 9. Autres ☐

Si oui lesquels :

Addictions 1. Alcool ☐ 2. Tabac ☐ 3. Cannabis ☐ 9. Autres ☐

Type de crises 1. Généralisées ☐ 2. Partielles ☐

Précision :

Age de découverte 1. Enfance ☐ 2. Adolescence ☐ 3. Adulte ☐

Traitement antiépileptique TAE1 : TAE2 : TAE3 :

Posologie :

Fréquence de crises en dehors de la grossesse : (nombre sur dernière année)

Date dernière consultation neuro. :

Suivi avant la grossesse

Contraception 0. Aucune ☐ 1. Locale ☐ 2. Hormonale ☐ 3. DIU ☐

Grossesse désirée 1. Oui ☐ 2. Non ☐

Consultation pré-conceptionnelle 0. Non ☐ 1. Neuro. ☐ 2. Obst. ☐ 3. Mixte ☐

Acide folique périconceptionnel 1. Oui ☐ 2. Non ☐ Afdose : mg

Acide folique avant 1. Oui ☐ 2. Non ☐

Modification du traitement AE 1. Oui ☐ 2. Non ☐

Suivi pendant la grossesse

Traitement pendant grossesse 1. Oui ☐ 2. Non ☐

Type de suivi 1. Gynéco-obst ☐ 2. Généraliste/ SF ☐

Suivi conjoint neurologue 1. Oui ☐ 2. Non ☐

Courrier du neurologue 1. Oui ☐ 2. Non ☐

Modification traitement AE

T1 1. ↗ ☐ 2. ↘ ☐ 3. Changement ☐ 4. Idem ☐

T2-3 1. ↗ ☐ 2. ↘ ☐ 3. Changement ☐ 4. Idem ☐

Dosage AE 1. Oui ☐ 2. Non ☐

Dose AE 1. Dans Zone thérapeutique ☐ 2. Hors ZT ☐

Nombre crises :

Fréquence crises grossesse 1. Augmente ☐ 2. Diminue ☐ 3. Idem ☐

Prise de poids :

Nombre d'échographies :

Echo supplémentaire / traitement

1. Oui ☐2. Non ☐

Si oui, terme :

Marqueurs sériques

1. Oui ☐2. Non ☐

...../.....

Amniocentèse

1. Oui ☐2. Non ☐

Dépistage malformation

1. Oui ☐2. Non ☐

Si oui type :

Dépistage RCIU

1. Oui ☐2. Non ☐

Hospitalisation

1. Oui ☐2. Non ☐

Terme :

SA

Motif hospitalisation

1. MAP ☐2. RPM ☐3. Crise ☐9. Autres ☐

Complication sans hospitalisation

1. Oui ☐2. Non ☐

Si oui lesquelles :

Vitamine K reçue

1. Oui ☐2. Non ☐**Accouchement** Année :

Terme : SA

Travail

1. Spontané ☐2. Déclenché ☐3. Césarienne Pg ☐

Indication déclenchement :

Indication césarienne :

Anesthésie

0. Non ☐ 1. APD ☐ 2. Rachi ☐ 3. AG ☐ 4. Plusieurs ☐

Mode accouchement

1. Spontané ☐ 2. Instrumental ☐ 3. Césarienne en cour detravail/urgence ☐

Délivrance

1. DDC ☐2. DNC ☐3. DA/RU ☐

Hémorragie délivrance

1. Oui ☐2. Non ☐

Crise pendant accouchement

1. Oui ☐2. Non ☐**Nouveau-né**

Poids naissance :

Taille :

PC :

Sexe

1. Masc ☐2. Fem ☐

APGAR/.....

PHa :

Transfert

0. Non ☐ 1. Réanimation ☐ 2. Soins intensifs ☐ 3. Néonate ☐

Malformations dépistées postnatal

1. Oui ☐2. Non ☐

Si oui lesquelles :

Allaitement

1. Maternel ☐2. Artificiel ☐

Vitamine K1

1. Oui ☐2. Non ☐

dose vitK(1 ou 2) :

Avis pédiatre

1. Oui ☐2. Non ☐

Bilans sanguins

1. Oui ☐2. Non ☐

Si oui, lesquels :

Dosage AE

1. Oui ☐2. Non ☐

Résultats :

Complications

0. Non ☐ 1. Sevrage ☐ 2. Tbs Comportement ☐ 9. Autres ☐**Post Partum**

Complications

1. Oui ☐2. Non ☐

Si oui lesquelles :

Contraception PP

0. Aucune ☐ 1. Locale ☐ 2. OP/Pg ☐ 3. DIU ☐ 4. Implant ☐ 9.Autres ☐

Traitement AE

1. ↗ ☐2. ↘ ☐3. Changement ☐4. Idem ☐

Dosage AE

1. Oui ☐2. Non ☐

Crises

1. Oui ☐2. Non ☐

Si oui nombre :

Fréquence des crises

1. Augmente ☐2. Diminue ☐3. Idem ☐

Consultation neurologue prévue

1. Oui ☐2. Non ☐

Annexe 10 : Résultats de l'étude - Complications du post-partum

Complications	Nombre	%	Traitement	Contexte
Aucune	96	86.5		
Anémie	3	2.7	Acide valproïque Lévétiracétam Lamotrigine	Hémorragie de la délivrance Pas d'hémorragie Pas d'hémorragie
Hysterectomie, réanimation	1	0.9	Carbamazépine	Sclérose tubéreuse de Bourneville, hémorragie de la délivrance
Infections	4	3.6	Carbamazépine Carbamazépine Lamotrigine Acide valproïque	Abcès paroi Infection urinaire Syndrome septique 6 ^{ème} jour Hyperthermie, douleur
Veinite	2	1.8	Phénobarbital Lamotrigine	
Troubles psychologiques	3	2.7	Carbamazépine + gabapentine Acide valproïque Phénobarbital	Syndrome dépressif Angoisses nocturnes Intoxication médicaments
Plaie vésicale	1	0.9	Acide valproïque	
Troubles de la coagulation	1	0.9	Acide valproïque	

Annexe 11 : Résultats de l'étude - Malformations congénitales

Bébé n°	Type de malformation	Traitement antiépileptique	Antécédents / Déroulement de la grossesse	Période de dépistage
1	Truncus arteriosus CIV	Acide valproïque 700 + phénobarbital		Anténatale
2	- Cardiopathie - Profil anormal - Fente palatine	Benzodiazépine (+ alcool)	Amniocentèse normale	- Anténatale - Postnatale
3	Cardiopathie : hypertrophie septale, canal artériel ouvert	Aucun	Antécédent familial de malformation cardiaque	Anténatale
4	Rhabdomyomes Bloc auriculo-ventriculaire	Carbamazépine	Sclérose tubéreuse de Bourneville maternelle	Anténatale
5	Ventriculomégalie	Phénytoïne + Lamotrigine + Phénobarbital + Benzodiazépine	Interruption médicale Grossesse gémellaire	Anténatale
6	Aplasie du vertex	Gabapentine		Anténatale, postnatale
7	Suspicion craniosténose	Acide valproïque 1000 + benzodiazépine		Postnatale
8	Chevauchement des sutures	Carbamazépine		Postnatale
9	Hypospade	Carbamazépine		Postnatale
10	- Micropénis - Excroissance oreille	Lamotrigine 100		Postnatale
11	Excroissance main	Lamotrigine 400		Postnatale
12	Kyste splénique	Acide valproïque 1500 + Phénobarbital	Diabète gestationnel	Anténatale, postnatale
13	Kyste rein gauche	Lamotrigine 400		Anténatale, postnatale
14	Trisomie 21	Phénobarbital	Antécédent IMG pour RCIU sévère précoce	Anténatale, IMG à 20 SA
15	- Anévrisme valve de Vieussens - Image liquidienne loge surrénale	Acide valproïque 500	Echographies normales dans le suivi de l'enfant	Anténatale, postnatale

Annexe 12 : Protocoles en gynécologie-obstétrique – CHU de Nantes, rubrique médicaments, mise à jour novembre 2006

Médicaments à risque tératogène et diagnostic anténatal possible

Médicaments	Risques tératogènes	Conduite à tenir
Certains antiépileptiques Dépakine® (valproate de sodium), Tégrétol (carbamazépine)	- Anomalie de fermeture du tube neural (spina bifida, myéloméningocèle) : 1 à 2 % des cas pour la Dépakine® ; - Ce risque semble équivalent pour la carbamazépine. - De plus, des anomalies des membres et de la face sont rapportées avec la Dépakine®.	Prévention par acide folique, 2 mois avant et 1 mois après la conception, sans dépasser 5 mg/24h, Diagnostic anténatal par échographies du tube neural, éventuellement alpha-foetoprotéine maternelle sanguine.

Médicaments à risque fœtal et /ou néonatal

Médicaments	Risques fœtaux et/ou néonataux rapportés	Conduite à tenir Mère/Fœtus/Nouveau-né
- Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques : phénobarbital, carbamazépine, primidone phénytoïne	- Syndrome hémorragique précoce pendant le travail et/ou dans les 24 premières heures de vie par déficit en vitamine K. - Anomalies du bilan phospho-calcique par déficit en vitamine D. - Pour le phénobarbital et la primidone : somnolence, hypotonie, difficultés de succion et syndrome de sevrage non constant.	- Chez la mère : vitamine K1 (20 mg/j) par voie buccale dans le dernier mois de grossesse et vitamine D , sous forme de vit. D2 : ergocalciférol 1000 à 1500 UI/j dans le dernier trimestre de grossesse. - Chez le nouveau-né : vitamine K1 à la naissance (posologie enfant à risque) - Pour le phénobarbital et primidone dosages sur le sang de cordon.
- Anticonvulsivants non inducteurs enzymatiques hépatiques : acide valproïque	- Non inducteur enzymatique (pas d'action sur le métabolisme des vitamines D et K). - Mais risque de thrombopénie, de diminution de l'agrégation plaquettaire, du fibrinogène et des facteurs de coagulation.	- Dosage du fibrinogène, TCK, numération plaquettaire chez la mère avant l'accouchement et chez le nouveau-né à la naissance. Eviter un accouchement traumatique.
Psychotropes Benzodiazépines	- Pausés respiratoires, hypotonie, hypothermie, difficultés de succion, mauvaise courbe pondérale, syndrome de sevrage possible.	Eviter l'automédication maternelle et éviter la prolongation des traitements.

Annexe 13 : Protocole pédiatrique – CHU de Nantes, 2010
CREUZON C, GODON N. Prise en charge nouveau-né de mère épileptique

Attitude pratique

1. Examens complémentaires

Les examens complémentaires diffèrent selon le traitement et la clinique

- Si traitement par inducteur enzymatique : Calcémie à J3 avec le test de Guthrie, +/- facteurs vitamine K1-dépendants : II, VII + X, IX si signe hémorragique
- Si traitement par acide valproïque : NFS + TCA + glycémie

2. Prescriptions médicamenteuses

Prescriptions maternelles :

- Vitamine K1 : 20 mg/j pendant le dernier mois de grossesse (si traitement inducteur enzymatique).
- Vitamine D : en ose unique 100 000 UI au 3^{ème} trimestre.

Prescriptions pédiatriques :

- Vitamine K per os 1 dose dns les premières heures de vie 2 mg soit 0.2 ml.
- Puis une **2^{ème} dose pendant le séjour si traitement maternel par inducteurs enzymatiques** (Phénobarbital, Carbamazépine, Phénytoïne, Primidone)

3. Surveillance clinique

- Nouveau-nés en surveillance puéricultrice

Nouveau-nés de mères sous benzodiazépines : Rivotril®, Urbanyl®, Diazépam (Valium®), Dépakine®

Surveillance neurologique : succion, vigilance, comportement, tonus, trémulations...

- Nouveau-nés en surveillance sage-femme

Surveillance neurologique : succion, vigilance, comportement, tonus, trémulations...

Surveillance hémorragique

4. **L'allaitement maternel** est à réévaluer en fonction de la motivation de la mère, s'il s'agit d'une mono ou multithérapie, et des possibilités de suivi de l'enfant.

AVIS PEDIATRE EN SYSTEMATIQUE

	Complications néonatales	Contre-indications allaitement¹	Conduite à tenir Mère	Conduite à tenir Enfant
Lamictal®		L3 ²	Acide folique	
Rivotril®		L3		Surveillance clinique
Urbanyl®		L3		Surveillance clinique
Tégrétol®	Trouble hémostasie vit K dépendant	L2 ³	Acide folique Vit K	2 ^{ème} dose Vit K Calcémie J3
Dépakine®	- Déficit fact I - Thrombopénie - Hypoglycémie	L2	Acide folique	Dextro NFS TCA J3
Trileptal®	Trouble hémostasie vit K dépendant	L3	Acide folique	
Epitomax®		L3	Acide folique	
Di-hydan®	Trouble hémostasie vit K dépendant	L2	Acide folique Vit K	2 ^{ème} dose Vit K Calcémie J3

(1) Selon les codes du Hale « medications and mothermilk »

(2) L3 = Sécurité faible car aucune donnée contrôlée n'est disponible chez la femme allaitante, le risque d'effets indésirables chez l'enfant allaités est possible. La molécule ne doit être administrée à la femme allaitante que si le bénéfice justifie le risque potentiel chez l'enfant.

(3) L2 = Rassurant car les données sont limitées chez la femme allaitant. Cependant, il n'a pas été mis en évidence une augmentation des effets indésirables chez l'enfant.

RESUME

L'épilepsie est une maladie neurologique chronique qui concerne près de 500 000 personnes en France, dont environ 100 000 femmes en âge de procréer.

La grossesse chez une femme épileptique s'accompagne d'une surveillance particulière, liée aux risques pour le fœtus : risque augmenté de malformations congénitales par l'utilisation d'antiépileptiques, principalement l'acide valproïque (Dépakine®) et risque lié à la survenue de crises épileptiques.

Afin d'identifier les interactions entre grossesse et épilepsie, d'évaluer la prise en charge des femmes épileptiques, une étude rétrospective a été réalisée à partir de 111 dossiers obstétricaux du CHU de Nantes.

Les résultats montrent une importante utilisation d'acide valproïque chez les femmes enceintes, ainsi qu'une fréquence élevée de malformations, sans lien significatif avec les antiépileptiques. Les informations concernant l'épilepsie sont peu renseignées dans les dossiers.

Le suivi des femmes épileptiques peut être amélioré pendant la grossesse, mais aussi en pré-conceptionnel. Ce travail a permis de définir précisément les moyens à mettre en œuvre.

Mots-clés : Epilepsie ; grossesse ; antiépileptiques ; tératogène