

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 11 Mai 2012
Par Melle Charlotte DESTAILLEUR**

**La femme épileptique enceinte :
Histoire d'une grossesse pas comme les autres**

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER

Assesseur : Madame Corinne WATTECAMPS, Pharmacien hospitalier

Membres extérieurs : Madame Clémentine ALEXANDRE, Pharmacien

Monsieur Xavier DUMONT, Docteur en Médecine Générale



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - ✉ : 03.20.96.43.64



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Madame Stéphanie DAMAREY Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ Professeur Régis MATRAN Professeur Salem KACET Professeur Paul FRIMAT Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE Professeur Patrick PELAYO Madame Claire DAVAL Madame Irène LAUTIER Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire

M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique

Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Melle	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	CREN	Yves	Information Médicale - Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille Nord de France

Pôle de Recherche
et d'Enseignement Supérieur



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Merci !

A mon président de thèse,

Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je tiens à vous remercier pour l'enseignement de grande qualité que vous m'avez promulgué au cours de mon parcours universitaire à la faculté de Pharmacie de Lille. C'est en assistant à l'un de vos cours que l'idée de ce sujet m'est venue...

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A ma conseillère de thèse,

Madame Corinne WATTECAMPS

Je vous remercie de m'avoir accueillie à deux reprises dans votre service en temps qu'externe puis d'avoir acceptée de diriger cette thèse avec tout le dynamisme qui est le vôtre.

Un grand merci pour le temps que vous m'avez consacré, et pour la relecture attentive et pertinente de ce travail.

A mes juges,

Madame Clémentine ALEXANDRE

Je te remercie pour ton accueil, ta patience, le partage de tes connaissances et le temps que tu me consacres à l'officine. Merci surtout pour me donner goût à ce métier, grâce à ta bonne humeur et ta joie au quotidien.

Je te remercie pour l'honneur que tu me fais d'accepter de juger ce travail.

Monsieur le Docteur Xavier DUMONT

Merci pour tes grandes qualités de médecin traitant, ton humour et tes nombreux commentaires Facebook® !

Je te remercie pour l'honneur que tu me fais d'accepter de juger ce travail.

Et aussi,

Mes parents

Merci de m'avoir offert la chance de pouvoir faire de longues études et de m'avoir toujours soutenue et encouragée tout au long de ma scolarité puis de mes années de pharmacie.

Mais surtout merci pour avoir cru en moi, le plus souvent à ma place !

Votre « fille préférée » est très heureuse de pouvoir enfin vous présenter ce travail.

Mes frères

Grégoire, Victor-Louis et Tom... Parce qu'être quatre, c'est génial !

Benjamin

Mon Amoureux... Je te remercie pour toutes les séances de « coaching psychologique », parfois à distance, qui ont été nécessaires à la réalisation de cette thèse et pour m'avoir supportée, dans les deux sens du terme, pendant presque toutes nos années d'études.

Je nous souhaite encore de nombreuses années de rires, et même de fous rires, de câlins, de voyages et de jolis projets. ♥

Grand-père et Mamie

Merci d'avoir toujours été présents pour moi. Que de souvenirs d'heures à courir dans le jardin derrière un ballon, à lire des histoires ou à peindre le mur de la chambre d'Hardelot....

Je suis très heureuse aujourd'hui de pouvoir vous présenter ce travail.

Ma belle-famille

Enfin, ma « presque » belle-famille ! Merci à tous pour votre soutien, pour avoir pris régulièrement des nouvelles de ce travail et pour votre présence aujourd'hui.

Mes copains, mes copines

Merci de m'apporter ces petits grains de sucre qui font pétiller le quotidien.

Petit clin d'œil à Chloé et Juliette, futurs Pharmaciens et à Pauline et Stéphanie pour m'avoir prêté des livres bien utiles, avec des « fiches flash » et des pages pliées...

Cox, mon petit chien

Qui m'a sagement tenu chaud aux genoux pendant les longues heures passées devant l'ordinateur à écrire cette thèse!

A vous tous,

Merci d'être venus aujourd'hui. Je suis très heureuse de vous présenter ce travail.

Sommaire

I. Introduction 16

II. Préambule : les épilepsies et leurs traitements 17

A. Les épilepsies	17
1. Physiopathologie des épilepsies	17
a) Le fonctionnement physiologique	17
b) Le système excitateur	17
c) Le système inhibiteur	17
d) Le mécanisme de la crise	18
2. Classification clinique et électroencéphalographique des crises épileptiques (1981)	18
a) Les crises généralisées	18
b) Les crises partielles ou focales	18
3. Classification internationale des épilepsies et des syndromes épileptiques (1989)	19
B. Les différents médicaments actuels	19
1. Les antiépileptiques classiques	20
2. Les nouveaux antiépileptiques.....	21
3. Les antiépileptiques d'utilisation restreinte	22
4. Les épilepsies pharmacorésistantes.....	23

III. Avant la grossesse 24

A. La contraception	24
1. Confort ou nécessité?	24
2. Les interactions pharmacologiques entre les antiépileptiques et les contraceptifs oraux.....	24
a) Les effets des antiépileptiques sur la pharmacocinétique des estroprogestatifs	24
b) Les effets des estroprogestatifs sur la pharmacocinétique des antiépileptiques	25

c) Les autres contraceptifs	26
(1) Les progestatifs seuls microdosés, ou microprogestatifs.....	26
(2) Le dispositif intra utérin (DIU), ou « stérilet »	27
3. Les recommandations actuelles.....	27
B. Prévoir la grossesse.....	30
1. La consultation pré-conceptionnelle	30
2. L'adaptation du traitement.....	31
3. La place de l'acide folique	32

IV. Pendant la grossesse 37

A. Quels risques en cas de crise ?	37
1. Les risques pour la maman.....	37
a) Les traumatismes, accidents et blessures.....	37
b) La pré-éclampsie	37
2. Les risques pour le bébé.....	38
a) Le retard de croissance intra-utérin.....	38
b) La prématurité	39
c) L'anoxie, l'acidose, le ralentissement cardiaque et la mort fœtale in utero	40
B. L'importance de l'hygiène de vie	41
1. Le sommeil	41
2. Le régime alimentaire	41
3. Les « médecines douces ».....	41
C. Les antiépileptiques	42
1. Les modifications de pharmacocinétique des médicaments chez la femme enceinte	42
a) Les modifications de l'absorption	42
b) Les modifications de distribution	43
c) Les modifications de métabolisation et d'élimination.....	44

d)	Recommandations actuelles	44
2.	Le passage transplacentaire des médicaments	46
3.	La tératogénicité	47
a)	La tératogénicité : définition	47
b)	Les malformations congénitales majeures	47
(1)	Le spina bifida	47
(a)	L'embryologie	47
(b)	La symptomatologie	49
(2)	La fente labiopalatine	50
(a)	L'embryologie	50
(b)	La symptomatologie	51
(3)	Les atteintes cardiaques	51
(a)	L'anatomie normale du cœur et de ses vaisseaux.....	51
(b)	La symptomatologie	53
(4)	Les hypoplasies digitales et les doigts surnuméraires.....	54
(a)	L'embryologie	54
(b)	La symptomatologie	55
(5)	Les déficiences urogénitales : l'hypospadias.....	56
(a)	L'embryologie	56
(b)	La symptomatologie	57
(6)	Le syndrome fœtal des anticonvulsivants	57
c)	Les mécanismes potentiels	59
(1)	L'activité anti-folates	59
(a)	Le métabolisme normal de l'acide folique	59
(b)	Le rôle de l'homocystéine.....	61
(2)	Les espèces réactives de l'oxygène	61
d)	Le suivi médical	62

4. Les registres de suivi des grossesses sous traitement antiépileptique	63
a) Le registre EURAP [37]	64
b) Le registre « UK Epilepsy and Pregnancy Register » [38]	66
c) Le registre « International Lamotrigine Pregnancy Registry » [39]	67
d) Les nouveaux antiépileptiques et les registres de suivi des grossesses	68
5. Alors lequel choisir ?	70

V. Après la grossesse 72

A. A la naissance	72
1. Les crises pendant le travail	72
2. L'imprégnation et le sevrage du nouveau-né	72
3. La maladie hémorragique du nouveau-né	74
a) La symptomatologie	74
b) Pourquoi ce syndrome?	74
c) Les traitements	74
(1) Le traitement préventif	74
(2) Le traitement curatif	75
B. Nourrir bébé au sein	75
1. Les bénéfices	75
a) Les bénéfices nutritionnels	75
(1) Les protéines	75
(2) Les glucides	76
(3) Les lipides	76
(4) Les autres composants	76
b) Les bénéfices immunologiques	76
c) Les bénéfices psychologiques et développementaux	77
2. Le passage des antiépileptiques dans le lait	78
a) Les données pharmacocinétiques	78

b) Le devenir du médicament chez l'enfant	78
3. Une vraie bonne idée ?	80
C. L'hygiène de vie.....	81
D. Conseils à l'officine	81
E. Les conséquences à long terme sur l'enfant.....	82
1. Les troubles neurodéveloppementaux	82
a) Le développement intellectuel	82
b) Le développement moteur	84
c) Acide Valproïque et autisme	85
2. L'épilepsie.....	86

VI. Conclusion..... 87

I. Introduction

L'épilepsie est la première maladie neurologique en France. Aujourd'hui, sur 500 000 patients épileptiques, on estime qu'il y a environ 100 000 femmes en âge de procréer. Et chaque année, 5 000 de ces femmes entament une grossesse. Elles représentent 0,5 à 0,7% du total des grossesses par an.

Ces grossesses sont considérées comme à risques du fait de la pathologie en elle-même et également des traitements qui sont nécessaires pour la traiter.

Le rôle du médecin est d'abord de proposer une contraception efficace à ces femmes, puis le moment venu, de les encadrer dans la préparation et le déroulement de leur grossesse. Ensuite, il sera nécessaire de prendre en charge l'enfant dès sa naissance et même parfois pendant plusieurs années.

La femme enceinte épileptique va être suivie avant et pendant sa grossesse par de nombreux professionnels médicaux et peut parfois être perdue entre les différents intervenants et les différents discours éventuels. Le pharmacien d'officine trouve là un rôle capital à jouer puisque c'est lui qui va centraliser toutes les prescriptions. Son rôle de professionnel de santé de proximité doit donc s'exprimer pour rassurer la future maman, la soutenir et lui permettre de bien appréhender tout son suivi médical.

Cette thèse d'exercice a été conçue pour comprendre de manière chronologique le chemin de la femme, qui demande une contraception puis qui souhaite entamer une grossesse. Ensuite, nous verrons les risques pour la maman mais surtout pour le fœtus liés à la prise de médicaments antiépileptiques pendant la grossesse. Enfin, le nouveau-né pourra avoir besoin de soins dès sa naissance, et malheureusement des conséquences à long terme sur sa santé ne peuvent être écartées.

II. Préambule : les épilepsies et leurs traitements

A. Les épilepsies

Il n'existe pas qu'un seul type d'épilepsie mais bien plusieurs. On ne parle d'épilepsie que s'il y a présence de crises. Cette expression clinique pourra être confirmée par des anomalies sur l'électroencéphalogramme (EEG), mais on ne parlera d'épilepsie que si ces anomalies sont accompagnées d'éléments cliniques, même discrets.

Les épilepsies peuvent être classées en fonction de leur expression clinique, c'est à dire selon le type de crises ressenties, ou bien selon leur origine au niveau cérébral. La première classification a été établie en 1981 et la seconde en 1989. Elles sont toujours d'actualité aujourd'hui.

1. Physiopathologie des épilepsies

L'épilepsie est une pathologie neurologique chronique et hétérogène, par les différents aspects que peuvent prendre les crises. Une crise est l'expression clinique d'un dysfonctionnement aigu paroxystique d'un groupe de neurones et qui résulte du déséquilibre brutal entre les systèmes excitateurs et inhibiteurs du système nerveux central.

a) Le fonctionnement physiologique

L'activité électrique normale du cerveau est régie par la loi de l'homéostasie, avec un équilibre entre les systèmes excitateurs et inhibiteurs. Ces systèmes contrôlent :

- La stabilité des membranes neuronales.
- Le bon fonctionnement des échanges ioniques au niveau de la membrane neuronale.
- L'efficacité synaptique, c'est à dire la bonne propagation de l'influx nerveux d'un neurone à l'autre.

b) Le système exciteur

Il est constitué principalement par l'acétylcholine, les médiateurs adrénrgiques, l'acide aspartique et l'acide glutamique. L'acétylcholine et les médiateurs adrénrgiques agissent au niveau central et également au niveau périphérique. L'acide aspartique, qui agit sur le récepteur NMDA, et l'acide glutamique, qui agit sur le récepteur au glutamate, sont spécifiques du système nerveux central.

La stimulation de ces deux types de récepteurs modifie la conductance ionique par ouverture de canaux voltage-dépendants qui permettent l'entrée massive de sodium et de calcium dans la cellule neuronale, ce qui la dépolarise et la rend hyperexcitable.

c) Le système inhibiteur

Le système inhibiteur est constitué des neuromédiateurs suivants : l'acide gamma-amino-butérique (GABA), la sérotonine et la glycine.

Le GABA se fixe sur le récepteur GABA de type A, qui est un récepteur canal qui fait entrer massivement des ions chlorures lors de son ouverture. La fixation de deux molécules de

GABA est nécessaire pour activer le récepteur et déclencher son ouverture. L'entrée importante de chlore hyperpolarise le neurone et le rend inexcitable. Le GABA est un neuromédiateur inhibiteur majeur et un axe incontournable dans le traitement de l'épilepsie.

Le récepteur GABA A est aussi la cible de molécules telles que les benzodiazépines, les barbituriques, les alcools et certains anesthésiques généraux.

La sérotonine peut agir dans le système nerveux central mais également dans le système périphérique. La glycine agit au niveau central sur des récepteurs spécifiques mais n'est pas utilisée comme cible par des traitements antiépileptiques car il faudrait des doses trop importantes de médicament pour obtenir un effet.

d) Le mécanisme de la crise

Le fonctionnement normal du système nerveux central repose donc sur un équilibre entre ces deux systèmes pour aboutir à un fonctionnement harmonieux.

Une rupture de cet équilibre, et c'est la crise d'épilepsie !

L'entrée massive de sodium et de calcium par les canaux voltage-dépendants dans le neurone le dépolarise et le rend hyperexcitable. Il y a ensuite le recrutement de neurones voisins et l'embrassement de la population de neurones. C'est la théorie du « kindling » développée par Goddard dès 1969. Ensuite, le groupe de neurones déclenche sa décharge électrique de manière simultanée : c'est la naissance du foyer épileptogène. Ce courant électrique peut se propager uniquement dans un hémisphère du cerveau ou toucher les deux hémisphères.

Les manifestations cliniques de la crise vont dépendre de la zone du cerveau touchée et peuvent se caractériser par des hallucinations, des automatismes, des contractions musculaires, des tremblements, des convulsions... Les symptômes de la crise définissent le type d'épilepsie dont souffre le patient.

2. Classification clinique et électroencéphalographique des crises épileptiques (1981)

a) Les crises généralisées

Lors d'une crise généralisée, la décharge électrique initiale a lieu dans les deux hémisphères du cerveau en même temps. Les crises peuvent être convulsives ou non convulsives. L'état de conscience est toujours altéré.

Dans cette catégorie on retrouve les absences typiques et atypiques, les crises myocloniques, cloniques, toniques, tonico-cloniques (ou de type grand mal) et atoniques.

b) Les crises partielles ou focales

Lors d'une crise partielle, le foyer de décharge initiale est limité à une zone définie dans un seul des deux hémisphères cérébraux. On parle de crise partielle simple quand la conscience

n'est pas altérée et de crise partielle complexe lorsque la conscience est altérée pendant la crise. Une crise partielle peut évoluer en crise généralisée.

Les crises partielles simples peuvent être accompagnées de signes moteurs, de signes sensoriels (hallucinations olfactives, auditives, gustatives, flash lumineux, bourdonnements, picotements...), de symptômes provenant du système nerveux sympathique (pâleur, sueur, flush, dilatation pupillaire) ou des symptômes psychiques selon la zone du cerveau touchée. Ces symptômes ne durent que quelques secondes à quelques minutes.

Les crises partielles complexes seront toujours caractérisées par une altération de la vigilance qui peut survenir dès le début de la crise ou plus tardivement. Elles peuvent également débiter par une symptomatologie de crise simple. Quand la crise est finie, la personne en a peu ou pas de souvenir.

On parle enfin de crises partielles secondairement généralisées pour des crises partielles simples ou complexes qui évoluent vers une crise généralisée, et pour une crise partielle simple qui évolue vers une crise partielle complexe puis vers une crise généralisée.

3. Classification internationale des épilepsies et des syndromes épileptiques (1989)

Cette classification porte notamment sur l'origine étiologique du syndrome épileptique. Elle les classe selon les critères suivants :

- Epilepsies idiopathiques, liées à l'âge. Elles ont un caractère plus ou moins familial, avec des prédispositions génétiques. Il n'y a aucune lésion au cerveau, le début a souvent lieu dans l'enfance voire la toute petite enfance.
- Epilepsies symptomatiques. Il existe une lésion cérébrale caractérisée. Elle peut débiter à n'importe quel âge, et s'applique le plus souvent aux épilepsies partielles.
- Epilepsies cryptogéniques. Il n'y a pas de cause lésionnelle retrouvée mais une cause est suspectée sans pouvoir être prouvée. L'évolution des techniques d'exploration permet de faire diminuer le nombre de diagnostics d'épilepsies cryptogéniques.

Ensuite, chaque type d'épilepsie peut donner des crises de type généralisé ou partiel. Aujourd'hui, les deux classifications sont croisées pour tenter de définir le type de crise dont souffre un patient.

B. Les différents médicaments actuels

Le but d'un traitement médicamenteux antiépileptique est de prévenir les crises avec un minimum d'effets indésirables. Il ne traite pas la cause de ces crises quand on la connaît. Il est en même temps nécessaire de connaître les facteurs extérieurs déclenchant des crises afin de pouvoir les éviter au maximum.

Les crises d'épilepsie résultant d'un déséquilibre entre les systèmes excitateurs et inhibiteurs, les médicaments antiépileptiques auront pour but de renforcer le système inhibiteur ou de calmer le système excitateur.

L'instauration d'un traitement antiépileptique doit toujours se faire par une monothérapie. En cas d'inefficacité, il faudra d'abord chercher à l'optimiser, notamment en augmentant les posologies jusqu'à la limite de toxicité, avant d'opter pour une polythérapie qui comportera toujours plus d'effets indésirables. Evidemment, le médicament choisi doit être adapté au type d'épilepsie dont souffre le patient.

La mise en place d'une thérapie antiépileptique est réalisée par un spécialiste (un neurologue ou un neuro-pédiatre), après la survenue de plusieurs crises. Pendant cette période, le rôle du médecin généraliste et du pharmacien consiste en la surveillance d'une apparition éventuelle d'effets indésirables et en la détection d'interactions médicamenteuses.

Il s'agira toujours d'un traitement prolongé, qui peut durer plusieurs années, voir même toute la vie.

1. Les antiépileptiques classiques

Tableau 1: Les médicaments antiépileptiques classiques.

Nom générique	Nom commercial	Mécanisme d'action réel ou supposé
Acide Valproïque	Dépakine [®] , Dépakine Chrono [®]	Mécanisme d'action GABAergique, il inhibe les enzymes de dégradation du GABA.
Carbamazépine	Tégrétol [®]	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants.
Clobazam	Urbanyl [®]	Benzodiazépine, agoniste spécifique des récepteurs BZ1 et BZ2.
Clonazépan	Rivotril [®]	Benzodiazépine, agoniste spécifique des récepteurs BZ1 et BZ2.
Diazépan	Valium [®]	Benzodiazépine, agoniste spécifique des récepteurs BZ1 et BZ2.
Ethosuximide	Zarontin [®]	Supprime l'activité paroxystique neuronale associée aux pertes de connaissances typiques des absences par blocage des canaux calciques voltage-dépendants.
Phénobarbital	Gardénal [®]	Barbiturique, propriétés anticonvulsivantes, sédatives et hypnotiques.
Phénytoïne	Di-Hydan [®]	Inhibe le déclenchement de potentiels d'action intenses répétés. Stimule la synthèse et inhibe la recapture du GABA.

Toutes ces molécules ne possèdent pas les mêmes indications. Certaines seront plutôt réservées au traitement des crises partielles, d'autres au traitement des crises généralisées. De même, la voie injectable sera utilisée en cas d'urgence et la voie orale en traitement de fond.

Les effets indésirables les plus fréquents de ces médicaments sont une fatigue, avec ataxie et somnolence, des troubles de la mémoire, des troubles digestifs, une prise de poids.

Le Clobazam, le Clonazépam et le Diazépam possèdent les effets indésirables de leur classe, les benzodiazépines. On retrouve principalement une amnésie antérograde, des troubles du comportement, une sensation ébrieuse, une confusion voire une somnolence, une hypotonie musculaire, une ataxie, de possibles éruptions cutanées, l'apparition d'une accoutumance et d'une dépendance.

Il faut également noter les effets indésirables graves, propres à chaque molécule :

- Acide Valproïque : On observe souvent une hépatotoxicité, qui consiste en général en une élévation transitoire des transaminases, mais quelques cas d'hépatites cytolytiques mortelles ont été rapportés. Il faudra surveiller le bilan hépatique régulièrement les six premiers mois de traitement.
- Carbamazépine : Quelques effets indésirables imposent l'arrêt du traitement comme un syndrome de Lyell, une agranulocytose, une neutropénie, une thrombopénie. Une surveillance régulière du bilan hépatique et de la numération formule sanguine (NFS) est à conseiller en début de traitement.
- Phénytoïne : L'hypertrophie gingivale est assez fréquente. La Phénytoïne n'a pas d'effet sédatif.

Tous ces effets indésirables demeurent cependant dose-dépendants et patient-dépendants.

Depuis le 15 mars 2012, le Rivotril® est soumis à prescription initiale annuelle par un spécialiste en neurologie ou en pédiatrie.

2. Les nouveaux antiépileptiques

Tableau 2: Les nouveaux médicaments antiépileptiques.

Nom générique	Nom commercial	Mécanisme d'action réel ou supposé
Gabapentine	Neurontin®	Mécanisme GABAergique.
Lacosamide	Vimpat®	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants.
Lamotrigine	Lamictal®	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants.

Lévétiracétam	Keppra®	Blocage des canaux calciques voltage-dépendants.
Oxcarbazépine	Trileptal®	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants.
Prégabaline	Lyrica®	Structure analogue du GABA, mécanisme d'action GABAergique.
Tiagabine	Gabitril®	Inhibiteur sélectif et puissant de la recapture du GABA.
Topiramate	Epitomax®	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants, potentialise l'effet du GABA, inhibiteur de l'anhydrase carbonique.
Zonisamide	Zonegran®	Blocage des canaux sodiques et calciques voltage-dépendants.

Les effets indésirables les plus fréquents de ces molécules sont là aussi une fatigue, avec somnolence et ataxie, des vertiges et étourdissements, des tremblements, des troubles de la mémoire, des troubles digestifs.

Le Lacosamide peut provoquer une augmentation de l'espace PR, voire une bradycardie.

Certains effets indésirables spécifiques de la Lamotrigine sont également à mentionner. En effet, très fréquemment, on observe des éruptions cutanées, qui restent le plus souvent bénignes si le traitement est arrêté dès les premiers signes, mais qui peuvent évoluer vers une atteinte cutanée grave de type syndrome de Lyell ou syndrome de Stevens-Johnson. L'évolution est en général favorable à l'arrêt du traitement, mais quelques cas de décès ou de séquelles graves ont été signalés. Cet effet indésirable doit être particulièrement surveillé en début de traitement.

De plus, l'association à l'acide Valproïque est réservée à des situations cliniques particulières, l'association des deux molécules étant très à risque d'effets indésirables cutanés de la Lamotrigine car l'acide Valproïque provoque l'augmentation des concentrations plasmatiques en Lamotrigine. Si l'association s'avère nécessaire, la surveillance clinique devra être très étroite.

3. Les antiépileptiques d'utilisation restreinte

Tableau 3 : Les médicaments antiépileptiques d'utilisation restreinte.

Nom générique	Nom commercial	Mécanisme d'action réel ou supposé
Felbamate	Taloxa®	Antagoniste des récepteurs de type NMDA.
Rufinamide	Inovelon®	Blocage des canaux sodiques voltage-dépendants.

Stiripentol	Diacomit®	Potentiale la transmission GABAergique entre les neurones et bloque sa recapture.
Vigabatrine	Sabril®	Inhibiteur sélectif et irréversible de la GABA-transaminase, l'enzyme qui catabolise le GABA.

Ces médicaments sont soumis à des restrictions de prescription. Ils sont indiqués dans des syndromes épileptiques particuliers et peu fréquents [60].

Le Felbamate est soumis à une prescription initiale hospitalière de six mois par un neurologue ou un pédiatre et le renouvellement doit être effectué par un neurologue ou un pédiatre.

La prescription du Rufinamide est réservée aux neurologues et aux pédiatres.

Le Stiripentol est soumis à une prescription initiale hospitalière semestrielle par un neurologue ou un pédiatre et son renouvellement n'est pas restreint.

La Vigabatrine est soumise à une prescription initiale hospitalière par un neurologue, un pédiatre ou un neuropsychiatre.

Ici encore, les effets indésirables les plus fréquents sont une somnolence, des vertiges, une ataxie, une hypotonie, des troubles de la mémoire, des troubles digestifs.

Le Felbamate peut causer une aplasie médullaire (chez un patient sur quatre mille), et une hépatite aigue. Ces deux effets secondaires se sont révélés mortels dans 30% des cas.

Le Stiripentol provoque de manière fréquente une neutropénie, persistante et sévère mais qui régresse à l'arrêt du traitement.

La Vigabatrine possède un effet indésirable propre à surveiller étroitement. On observe des troubles du champ visuel irréversibles (chez un patient sur trois), après plusieurs mois ou années de traitement. Cet effet indésirable impose une surveillance du champ visuel en début de traitement puis tous les six mois.

4. Les épilepsies pharmacorésistantes

La grande diversité des molécules antiépileptiques permet de faire face à la plupart des syndromes et de s'adapter à la tolérance de chaque patient. Cependant, on sait qu'environ 20 à 30% des patients continuent à avoir des crises, leur épilepsie est dite « pharmacorésistante ».

Ces patients pourront bénéficier d'une plus grande exploration de leur pathologie en vue d'une éventuelle prise en charge chirurgicale, qui consiste notamment en l'ablation du foyer épileptogène.

III. Avant la grossesse

A. La contraception

1. Confort ou nécessité?

Il n'existe que quelques situations cliniques où la grossesse est contre-indiquée afin de protéger la vie de la femme et où la contraception (temporaire ou définitive) sera une vraie nécessité vitale ; ce sont notamment : l'hypertension artérielle pulmonaire sévère, la maladie de Marfan, un rétrécissement aortique sévère, une insuffisance ventriculaire gauche sévère, une insuffisance rénale sévère, un diabète avec atteinte coronarienne, un antécédent d'infarctus du myocarde, une chimiothérapie en cours. L'épilepsie ne fait pas partie de cette liste !

Dans la grande majorité des cas, la prescription d'une méthode contraceptive répond au besoin d'une femme, à un certain moment de sa vie, d'éviter une éventuelle grossesse non désirée.

Les résultats de l'étude INPES BVA « Les français et la contraception » datant de 2007, qui est l'étude la plus récente sur l'état des connaissances et de l'utilisation des contraceptifs en France, montrent que le schéma préservatif au début de la vie sexuelle puis pilule avec un partenaire stable et enfin stérilet lorsqu'on a eu ses enfants, reste très courant malgré l'apparition sur le marché des « nouveaux » contraceptifs [1]. On remarque également que la pilule est la méthode contraceptive la plus répandue. En effet, parmi toutes les femmes qui déclarent « faire quelque chose pour éviter une grossesse », près de 60% utilisent une pilule contraceptive.

La contraception estroprogestative par voie orale reste la méthode de première intention, par sa bonne tolérance si les facteurs de risques sont respectés, et par le recul important du monde médical sur cette méthode. Dans le cas de l'épilepsie, il faut cependant absolument tenir compte du traitement en cours de la patiente et des interactions médicamenteuses potentielles, afin de lui prescrire une méthode qui sera efficace malgré son traitement antiépileptique.

2. Les interactions pharmacologiques entre les antiépileptiques et les contraceptifs oraux

Les interactions médicamenteuses entre les antiépileptiques et les contraceptifs oraux sont bidirectionnelles. Ces interactions sont responsables d'un risque potentiel de grossesse non désirée ou d'une détérioration du contrôle des crises d'épilepsie. [2, 3, 4]

a) Les effets des antiépileptiques sur la pharmacocinétique des estroprogestatifs

Ces effets ont été suspectés pour la première fois dans les années 1970 où l'on a observé de nombreux échecs de la contraception chez des femmes épileptiques traitées au moment

même où le dosage en éthinylestrodiol des comprimés tombait sous 50 µg par comprimé dans le but de réduire les effets indésirables thromboemboliques.

L'éthinylestrodiol, qui est l'estrogène contenu dans la plupart des pilules estroprogestatives, est principalement transformé en métabolite inactif par le cytochrome P 450 3A4 (CYP 3A4) mais peut aussi être directement conjugué pour être éliminé.

Certains antiépileptiques, très inducteurs du CYP 3A4, accélèrent l'élimination de l'éthinylestrodiol comme du progestatif et en réduisent donc très fortement l'activité. Le taux circulant d'éthinylestrodiol peut être diminué de 50% ! Cette induction enzymatique par les antiépileptiques est dose-dépendante.

Aujourd'hui, on sait que les « nouveaux » antiépileptiques n'influencent pas l'élimination des hormones contraceptives et peuvent donc être co-administrés sans risque. Le tableau ci-dessous permet de classer les molécules antiépileptiques en 2 groupes en fonction de leur effet sur les contraceptifs hormonaux :

Tableau 4 : Effet des médicaments antiépileptiques sur l'efficacité de la contraception estroprogestative.

Effet contraceptif diminué	Effet contraceptif inchangé
<p>Carbamazépine</p> <p>Felbamate</p> <p>Lamotrigine</p> <p>Oxcarbazépine</p> <p>Phénobarbital</p> <p>Phénytoïne</p> <p>Primidone</p> <p>Rufinamide</p> <p>Topiramate</p>	<p>Acide Valproïque</p> <p>Clobazam</p> <p>Clonazépan</p> <p>Diazépan</p> <p>Gabapentine</p> <p>Lévétiracétam</p> <p>Prégabaline</p> <p>Tiagabine</p> <p>Vigabatrine</p> <p>Zonisamide</p>

Il n'existe pas de données validées concernant les antiépileptiques qui ne sont pas cités dans ce tableau.

b) Les effets des estroprogestatifs sur la pharmacocinétique des antiépileptiques

Ce sont les estrogènes contenus dans le contraceptif estroprogestatif qui agissent comme inducteurs du système Uridine diphosphate Glucuronyl Transférase (UGT) 1A4 qui permet

l'élimination des médicaments par glucuronylation. L'accélération de l'élimination des antiépileptiques pris en charge par ce système se traduira par une augmentation de la fréquence des crises dans la plupart des cas.

Cette situation concerne principalement la Lamotrigine. En effet, la première métabolisation de la Lamotrigine est hépatique et se fait par conjugaison avec l'acide glucuronique grâce à l'uridine diphosphate glucuronyltransférase. Les taux circulants de Lamotrigine peuvent se diviser par 2 lors de l'introduction d'un contraceptif et à l'inverse se multiplier par 2 lors de l'arrêt du contraceptif, et donc entraîner l'apparition d'une toxicité.

Une étude datant de 2003 [3] a comparé 2 groupes de femmes. Le premier groupe recevait de la Lamotrigine et un contraceptif estroprogestatif, et le deuxième groupe recevait de la Lamotrigine et un placebo. Les taux sanguins de Lamotrigine ont été mesurés tout au long du cycle dans les 2 groupes. Une attention particulière a été portée lors de la semaine d'interruption du contraceptif pour les femmes du premier groupe. Les auteurs ont retrouvé une augmentation moyenne du taux circulant de Lamotrigine de 27% au troisième jour de placebo, de 63% au cinquième jour et de 116% au septième jour. A la fin de la semaine de pause, les taux circulants de Lamotrigine avaient donc plus que doublés !

Des études plus récentes montrent que l'Oxcarbazépine et l'acide Valproïque pourraient aussi être concernés mais avec une variabilité interindividuelle très importante.

L'influence des estroprogestatifs sur la pharmacocinétique des antiépileptiques est imprévisible et multifactorielle. On peut donc conseiller un monitoring sanguin et éventuellement un ajustement des doses de l'antiépileptique en cas d'introduction ou d'interruption d'un estroprogestatif. En ce qui concerne la Lamotrigine, une faible réduction de posologie pourrait être conseillée à partir du deuxième jour de pause du contraceptif en cas de problème de tolérance de la patiente.

En pratique, cette recommandation paraît difficile à appliquer, puisque la femme devrait adapter en parallèle les doses de deux traitements ce qui paraît relativement compliqué à gérer.

c) Les autres contraceptifs

(1) Les progestatifs seuls microdosés, ou microprogestatifs

On pourrait ici croire qu'utiliser un progestatif seul comme contraceptif permettrait souvent d'éviter les deux types d'interactions vues précédemment. En réalité, ces contraceptifs sont moins efficaces, déjà dans la population générale avec un indice de Pearl de 0,5 en cas d'utilisation optimale alors qu'il n'est que de 0,1 pour un contraceptif estroprogestatif. L'indice de Pearl correspond en effet au nombre de grossesses survenues pour 100 femmes après 12 mois d'utilisation correcte de la méthode contraceptive. De plus, un progestatif seul sera encore moins efficace chez les patientes prenant des médicaments inducteurs enzymatiques.

En effet, on utilise aujourd'hui majoritairement les « microprogestatifs » où la dose de progestatif est très faible et n'est pas du tout suffisante pour inhiber l'ovulation. Le mode d'action de ces pilules repose sur un épaissement de la glaire cervicale empêchant les spermatozoïdes d'entrer dans l'utérus ainsi que sur l'inhibition du développement de l'endomètre. Les antiépileptiques inducteurs enzymatiques ont aussi une action sur les progestatifs, ces « micropilules » seront donc inefficaces chez les patientes traitées par ces antiépileptiques.

(2) Le dispositif intra utérin (DIU) ou « stérilet »

Enfin, le dispositif intra utérin est une alternative à envisager pour les femmes traitées par des antiépileptiques inducteurs enzymatiques. On peut rappeler que le DIU au Lévonorgestrel (Mirena®) agit principalement au niveau local en libérant en continu une faible dose de progestatif, environ 20 µg par jour, au niveau de l'endomètre, inhibant ainsi sa prolifération, le rendant peu apte à accueillir un embryon. Le mécanisme d'action de Mirena® repose également sur un épaissement de la glaire cervicale empêchant le passage des spermatozoïdes. L'ovulation peut parfois être inhibée chez certaines femmes. Ces actions locales ne sont en aucun cas influencées par la prise d'un antiépileptique, même inducteur enzymatique.

Le DIU au cuivre aura lui aussi une activité locale par les propriétés spermicides du cuivre et également en maintenant une certaine inflammation locale qui empêche la nidation de l'embryon. Ces activités ne sont pas non plus affectées par la prise concomitante d'un antiépileptique. Cette méthode contraceptive n'a aucune activité systémique.

3. Les recommandations actuelles

Un vieil adage disait que la contraception orale était impossible chez les patientes épileptiques. Ce qui était plutôt vrai pour les anciennes générations de médicaments antiépileptiques, très inducteurs enzymatiques, qui rendaient la contraception inefficace comme on a pu le voir précédemment. Avec les nouvelles générations de médicaments antiépileptiques, qui ne sont pas inducteurs enzymatiques, la contraception estroprogestative orale est tout à fait possible.

Cependant, les molécules d'ancienne génération continuent à être utilisées parce qu'elles restent très efficaces et qu'elles permettent parfois de traiter des épilepsies résistantes à des molécules de nouvelle génération. Il est donc nécessaire de pouvoir proposer à ces patientes une contraception adaptée si elles en expriment le besoin.

En décembre 2004, l'Afssaps a d'ailleurs publié un document de recommandations pour la pratique clinique intitulé « Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme » [5]. Une annexe de ce document récapitule les possibilités d'utilisation des différentes méthodes en fonction de situations particulières. En cas d'épilepsie, la note maximale, « ++ », est attribuée à toutes les méthodes, hormonales, mécaniques et naturelles. Cette note correspond à une « situation où la méthode contraceptive peut être utilisée sans aucune restriction », même s'il est mentionné qu'il faut prendre en compte le risque d'interaction médicamenteuse. L'Afssaps ne donne donc pas de guideline précise quant à

l'utilisation des méthodes contraceptives chez une femme traitée par des antiépileptiques inducteurs enzymatiques.

Pour mémoire, le cycle menstruel de la femme est placé sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire [6]. Ce cycle se divise théoriquement en deux phases :

- Les deux premières semaines du cycle représentent la phase folliculaire. Des neurones particuliers de l'hypothalamus libèrent de manière pulsatile une hormone, la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone), qui va atteindre directement l'hypophyse. L'hypophyse ainsi stimulée va libérer à son tour deux hormones, la FSH (Follicle Stimulating Hormone) et la LH (Luteinizing Hormone). La FSH permet de faire murir un follicule par cycle, qu'on appelle le follicule de De Graaf. Ce follicule ovarien produit des œstrogènes, sous l'influence de la FSH, qui vont :
 - agir sur la glaire cervicale, pour la rendre perméable au passage des spermatozoïdes
 - faire maturer l'endomètre pour le préparer à accueillir un embryon.

La production d'œstrogènes augmente progressivement dans la première partie du cycle, jusqu'à atteindre un pic qui se maintient pendant environ 48 heures et qui effectue un rétro-contrôle positif sur l'hypophyse qui va alors libérer une grande quantité de LH dans le sang. On l'appelle aussi la « décharge ovulante », qui déclenche l'ovulation environ 36 heures après le pic.

- L'ovulation marque le passage dans la phase lutéale du cycle. Le follicule de De Graaf vidé de son contenu va se transformer en corps jaune, produisant de la progestérone et aussi un peu d'œstrogènes. Le taux d'œstrogène diminue ensuite sous l'influence du rétro-contrôle négatif dû au pic de FSH et de LH avant de réaugmenter progressivement. Le corps jaune a pour fonction principale de sécréter de la progestérone sous le contrôle de la LH, pour maintenir la muqueuse utérine afin de permettre la nidation de l'embryon. Si une grossesse démarre, le corps jaune survit environ 10 semaines, où il continue à produire de la progestérone en attendant que le placenta puisse remplir ce rôle seul. S'il n'y a pas eu de fécondation, le corps jaune commence sa dégénérescence à partir du 23^{ème} ou du 24^{ème} jour du cycle et les taux d'hormones chutent brutalement. Au 28^{ème} jour du cycle, les taux d'œstrogène et de progestérone seront arrivés à un niveau très bas, ce qui va exercer un rétro-contrôle positif sur l'hypothalamus qui va reprendre sa sécrétion de GnRH. Ce sera donc le début d'un nouveau cycle, qui va commencer par l'apparition des règles, qui sont le signe de la dégradation de l'endomètre du cycle précédent.

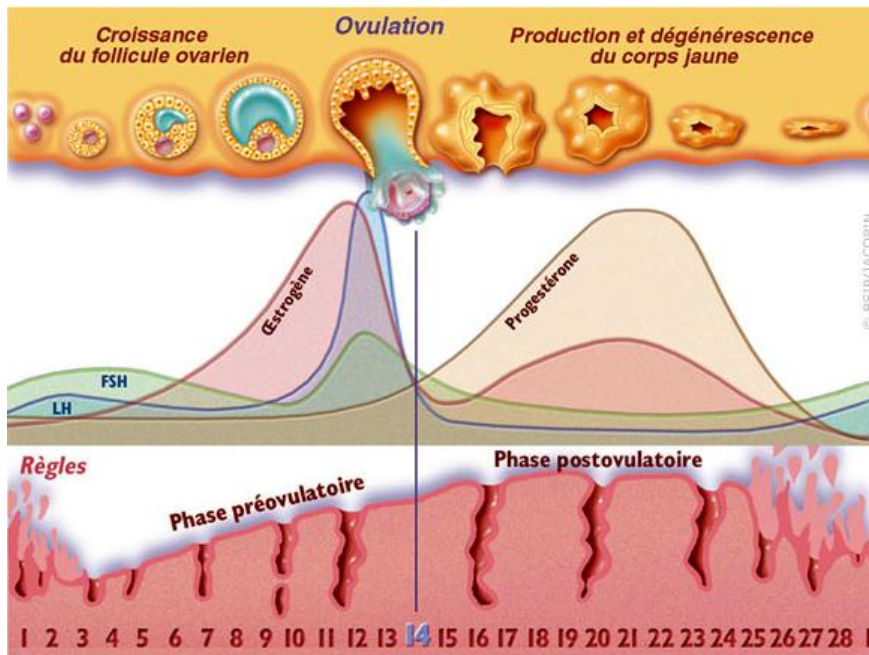


Figure 1: Cycle menstruel normal de la femme.

La prise d'un contraceptif estroprogestatif interfère avec ce cycle « normal », en apportant chaque jour une quantité d'hormones relativement importante, qui doit être suffisante pour exercer un rétrocontrôle négatif continu sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, empêchant ainsi la libération de GnRH puis de FSH et de LH, ce qui inhibe la maturation d'un follicule au niveau de l'ovaire. Au final, les hormones synthétiques apportées par le contraceptif inhibent l'ovulation. Les hormones modifient également la glaire cervicale, la rendant peu perméable au passage des spermatozoïdes et diminuent très fortement le développement de l'endomètre, ce qui ne permettrait pas la nidation d'un embryon. Lors des 3 à 7 jours d'arrêt de prise du contraceptif chaque mois, des « fausses règles » apparaissent, ce sont en fait des hémorragies de privation. Il s'agit de la réaction de l'organisme à la privation des hormones.

Cependant, chez la femme épileptique, comme on l'a vu précédemment, les médicaments inducteurs enzymatiques provoquent la diminution des taux circulants des hormones apportées par le contraceptif, jusqu'à atteindre des concentrations trop faibles pour exercer le rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire. Le risque d'une grossesse non désirée est donc particulièrement élevé, et encore plus en cas d'oubli de pilule !

Une publication allemande de 2007 propose d'ailleurs, de ne pas interrompre la prise de la pilule contraceptive chaque mois chez les femmes épileptiques traitées par des médicaments inducteurs enzymatiques, comme il est d'usage de le faire en France [2]. En effet, les auteurs rappellent qu'il faudrait 100 µg d'éthinylestradiol par comprimé pour que cette molécule puisse inhiber, à elle seule l'ovulation, ce qui n'est bien sûr plus jamais le cas en France ! Les progestatifs sont par contre dosés à environ une et demi à deux fois la dose nécessaire pour inhiber l'ovulation. Donc même en prescrivant un contraceptif dosé à plus de 50 µg d'éthinylestradiol, il n'y aurait pas de réelle protection supplémentaire contre une éventuelle grossesse. De plus, ils ajoutent que pendant la semaine de « pause » du

contraceptif, la sécrétion de FSH et de LH reprend immédiatement, donc une croissance folliculaire reprend à chaque semaine d'arrêt, elle va ensuite être stoppée quand la femme reprendra sa pilule. Un oubli de pilule dans la première semaine du nouveau cycle peut laisser le follicule se développer et aboutir à une ovulation et donc à une grossesse potentielle. Le fait de ne pas interrompre son contraceptif permet de ne pas déclencher la maturation d'un nouveau follicule et prévient mieux une grossesse, même si un oubli de pilule survient. Interrompre sa pilule deux ou trois fois par an est donc beaucoup moins risqué que de l'interrompre chaque mois, les auteurs préconisent alors d'utiliser la méthode du « cycle long » chez ces femmes. Ils concluent en disant que la sécurité contraceptive totale ne peut pas être assurée par un contraceptif oral chez les femmes traitées par les médicaments inducteurs enzymatiques les plus puissants.

Le fait de ne pas interrompre sa pilule estroprogestative chaque mois confèrerait ainsi une plus grande efficacité contraceptive, et dans le cas d'un traitement par Lamotrigine par exemple, il n'y aurait plus de grandes variations dans les taux circulants de médicament en fonction de la période du mois et donc de la prise ou non des comprimés contraceptifs. Le recours à l'utilisation de la méthode dite du « cycle long » avec un contraceptif estroprogestatif est cependant encore assez marginal en France.

On peut donc dire aujourd'hui que toutes les méthodes sont utilisables, en laissant le libre choix à la patiente ce qui permet une meilleure observance et une meilleure « acceptation » du traitement par la patiente, en cas de traitement par un médicament non-inducteur enzymatique. Pour les patientes traitées par un médicament inducteur enzymatique, l'usage (même s'il n'existe pas de données validées qui prouvent l'efficacité de cette stratégie) est de leur prescrire un contraceptif estroprogestatif dosé à plus de 50 µg d'estrogène par comprimé ou un DIU. Il est d'important d'insister sur le fait qu'une grossesse doit être préparée et qu'une bonne observance de la contraception est très importante !

B. Prévoir la grossesse...

1. La consultation pré-conceptionnelle

Avant la loi du 20 décembre 2007 qui les a supprimés, la visite prénuptiale et le certificat prénuptial étaient l'occasion pour le corps médical de sensibiliser les couples à l'hygiène de vie, aux infections sexuellement transmissibles, à la contraception et aux grossesses futures éventuelles.

Bien avant la suppression de cette visite prénuptiale, de nombreux obstétriciens avaient imaginé et défendu le concept d'une consultation préconceptionnelle (CPC). Elle a été mise en valeur et recommandée par la HAS dans un document de recommandations intitulé « Projet de grossesse : informations, messages de prévention, examens à proposer » qui est paru en septembre 2009 [7].

Cette CPC s'adresse à toutes les femmes ou tous les couples ayant un projet de grossesse dans un avenir proche. La plupart des couples n'ayant aucun antécédent ou aucune pathologie notable, cette consultation est l'occasion de faire un bilan de santé et de rappeler

les règles hygiéno-diététiques propices au bon déroulement de la future grossesse et au développement optimal du petit enfant. Elle s'adresse également aux couples dont l'un des membres est atteint ou est porteur d'une anomalie génétique, ou si un enfant précédent est atteint d'une pathologie sévère ou qu'une grossesse précédente a été compliquée. Enfin, et c'est le propos ici, elle s'adresse aux patientes ayant une pathologie chronique en dehors de la grossesse (hypertension artérielle, diabète, troubles de la thyroïde... et bien sûr, épilepsie).

La CPC va consister en un examen clinique global (mesure du poids et de la taille de la patiente, mesure de la tension artérielle, examen des deux seins et des aires ganglionnaires) et un examen gynécologique de la patiente. C'est aussi l'occasion de prescrire d'éventuels examens biologiques s'ils s'avèrent nécessaires, comme la détermination du groupe sanguin et les examens sérologiques de la toxoplasmose, de la rubéole, du VIH, des hépatites ou de la syphilis. Elle va également relever les antécédents familiaux des deux futurs parents ainsi que les antécédents chirurgicaux, gynéco-obstétricaux et médicaux de la patiente elle-même. L'épilepsie constitue un antécédent médical sérieux, qui est à prendre en compte absolument. En effet, le médecin traitant, la sage-femme, le gynécologue médical ou le gynécologue obstétricien qui va réaliser la CPC doit orienter la patiente vers un neurologue afin de faire le point et éventuellement de réadapter le traitement antiépileptique.

Les patientes atteintes d'épilepsie sont sensibilisées très tôt dans l'évolution de leur pathologie, dès l'adolescence le cas échéant, à l'importance de cette CPC et au fait qu'une grossesse non préparée est dangereuse pour elles-mêmes ainsi que pour leur futur enfant. Le neurologue jugera ensuite de l'opportunité d'arrêter, de modifier ou de diminuer les doses d'un traitement en fonction de l'état de la patiente.

Le but premier de la CPC est de limiter les situations à risques pouvant survenir pendant la grossesse en les anticipant. Dans le cas des patientes épileptiques, elle permet le déclenchement d'une prise en charge multidisciplinaire de la femme et éventuellement de son futur enfant dès la naissance.

Dans tous les cas, le médecin conduisant la CPC devra fournir au couple des informations éclairées, quant aux traitements actuels dont nous disposons, de leurs effets potentiellement tératogènes sur le fœtus et du suivi médical qui va être mis en place.

Si l'épilepsie est seulement l'un des symptômes d'une maladie d'origine génétique, qu'elle soit de transmission dominante ou récessive, un conseil génétique doit être proposé au couple.

2. L'adaptation du traitement

La grossesse chez une femme épileptique est dite « à risques » même si la plupart d'entre elles se déroulent bien lorsqu'elles bénéficient d'une programmation et d'un suivi adéquat, en accord avec l'état actuel des connaissances.

Selon une logique d'anticipation d'une éventuelle grossesse et dans une volonté de bonne observance et de bonne tolérance des médicaments, on va toujours essayer de traiter les

femmes en âge de procréer par des molécules compatibles avec la grossesse et aux posologies les plus faibles possibles [8].

Pour bien préparer une grossesse, la règle est de commencer par se poser la question de l'arrêt des antiépileptiques. Ce n'est cependant pas toujours possible, compte tenu de la sévérité de la pathologie mais aussi du vécu des patientes. En effet, l'impact psycho-social des crises d'épilepsie peut être redoutable chez certaines patientes qui n'osent plus sortir de chez elles, craignent de rester seules, ou s'imposent un rythme de vie qui les coupent complètement du monde extérieur. Dans ces cas-là, les traitements leur permettent de retrouver une vie normale et il vaut donc mieux éviter de les arrêter et de risquer un retour des crises.

L'arrêt des antiépileptiques peut être envisagé si la pathologie est en rémission, c'est-à-dire qu'il n'y a eu aucune crise dans les deux à trois années précédentes (ce délai varie en fonction des auteurs). On arrêtera toujours les médicaments les uns après les autres s'il y en a plusieurs et par paliers très progressifs. En cas de polythérapie, cet arrêt peut prendre plusieurs mois ! Il doit être terminé au moins 6 mois avant la conception. C'est pourquoi une grossesse chez une patiente épileptique ne doit pas arriver au hasard !

Si l'arrêt des antiépileptiques est impossible, il faudra optimiser le traitement avant la conception. Si la patiente est en polythérapie, on va essayer de la faire passer, là aussi très progressivement, en monothérapie. Il faudra aussi essayer de diminuer les posologies pour arriver à la dose minimale qui protège des crises généralisées. Si la dose totale quotidienne qui doit tout de même être administrée est importante, on va augmenter le nombre de prises sur la journée pour mieux répartir la dose journalière totale, afin d'éviter les effets pics plasmatiques et privilégier les formes à libération prolongée si elles existent [9].

Dans tous les cas, il est primordial d'informer la patiente afin qu'elle comprenne bien les enjeux de ces « essais » thérapeutiques. Elle va peut-être avoir de nouveaux médicaments, à prendre plus souvent, à des posologies qui changent toutes les semaines, elle va peut-être faire des crises alors que ça ne lui était pas arrivé depuis plusieurs années... C'est un moment qui peut être difficile à vivre pour la patiente au niveau de sa pathologie. Mais aussi parce qu'elle a sûrement envie d'essayer d'avoir un bébé tout de suite et qu'elle a du mal à s'entendre dire qu'il va falloir attendre plusieurs mois avant de pouvoir essayer de concevoir!

Le traitement « idéal » pendant la grossesse semble être une monothérapie à la dose minimale efficace, mais il est une utopie chez certaines patientes pour qui la moindre variation des taux plasmatiques de médicaments donnera lieu à une perte du contrôle des crises.

3. La place de l'acide folique

L'acide folique, ou vitamine B9, est l'association de deux molécules, l'acide ptéroïque et l'acide glutamique, reliées entre elles par une molécule d'acide paraminobenzoïque (PABA). C'est une vitamine hydrosoluble, dont la source principale pour l'Homme est l'alimentation.

On retrouve cette vitamine dans des végétaux tels que les petits pois, les épinards, les lentilles, le cresson, les asperges, les brocolis, ainsi qu'en quantité très importante dans la levure. Elle est également présente en quantité importante dans le foie et les reins des animaux, ainsi que dans le jaune d'œuf cru. Les besoins d'un adulte varient de 0,1 à 0,5 mg d'acide folique par jour en fonction de son âge et de ses besoins physiologiques. Ces besoins sont habituellement couverts par une alimentation équilibrée et diversifiée [10].

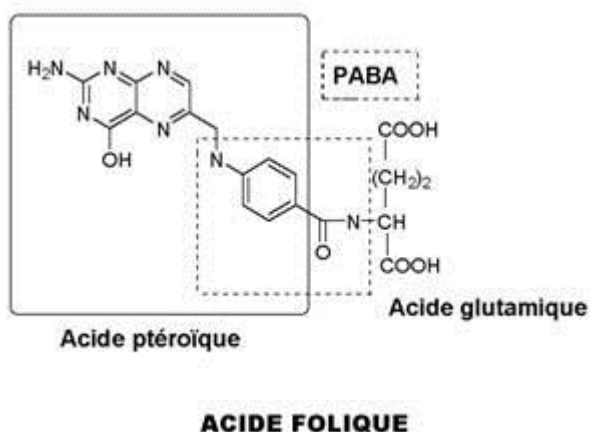


Figure 2: L'acide folique.

Dans un monde idéal où toutes les grossesses seraient prévues et désirées, les guidelines actuelles recommandent une supplémentation en acide folique initiée 3 mois avant la conception à la posologie de 0,4 mg par jour en prévention primaire et à la dose de 5 mg par jour en prévention secondaire après un premier incident dans la population générale afin d'éviter les malformations congénitales majeures chez leurs futurs enfants. Cependant, on sait qu'environ 50% des grossesses ne sont pas prévues, donc qu'aucune supplémentation n'est mise en place pendant la période pré-conceptionnelle.

Depuis plusieurs années, il était recommandé aux femmes épileptiques traitées une supplémentation en acide folique à la dose de 5 mg par jour dans les 3 mois précédant la conception et jusqu'à 10 à 12 semaines après le début de la grossesse. Cependant, cette recommandation se base en fait sur une extrapolation ! En effet, l'efficacité d'une supplémentation en acide folique sur la réduction de malformations congénitales majeures n'a été prouvée que dans la population générale. Les enfants de femmes traitées par des antiépileptiques étant considérés comme plus à risques de malformations congénitales graves, la posologie d'acide folique conseillée a été augmentée par rapport à la posologie conseillée dans la population générale. Mais aucune étude n'a validé cette augmentation de posologie !

Des études ont ensuite été réalisées pour savoir si cette supplémentation était réellement efficace et donc nécessaire chez les femmes traitées par un ou plusieurs médicaments antiépileptiques.

En effet, si l'efficacité d'une supplémentation en acide folique avant et au début de la grossesse dans la population générale n'est pas remise en cause, plusieurs études sont venues jeter un pavé dans la mare quant à l'efficacité de cette même supplémentation chez les femmes traitées pour leur épilepsie.

Tout d'abord, est parue en 2005, une étude basée sur le registre Nord Américain de surveillance des grossesses se déroulant sous traitement antiépileptique [11]. Cette étude porte sur les conséquences malformatives pour les enfants qui ont été exposés à une monothérapie par acide valproïque pendant le premier trimestre de grossesse, en recherchant les éventuelles malformations congénitales majeures. Le groupe contrôle se compose de femmes enceintes recevant un traitement antiépileptique autre que l'acide valproïque.

Les grossesses se sont déroulées entre 1997 et 2003, et 149 femmes ont reçu de l'acide valproïque en monothérapie au premier trimestre de leur grossesse. L'étude a relevé 16 enfants atteints de malformations congénitales majeures. Les auteurs remarquent que le risque d'avoir un enfant atteint d'une malformation majeure est 4 fois plus élevé en cas de traitement par l'acide valproïque qu'avec tous les autres antiépileptiques. Mais on remarque surtout que toutes les mères des enfants atteints avaient pris de l'acide folique en période périconceptionnelle !

Cette étude apporte déjà en 2005 un argument en défaveur de l'efficacité d'une supplémentation en acide folique chez les femmes traitées par un médicament antiépileptique, mais elle ne suffit bien sûr pas à elle seule à remettre cette supplémentation en cause.

Ensuite, en 2008, est parue l'étude principale de preuve d'inefficacité de la supplémentation périconceptionnelle des femmes épileptiques traitées [12].

Cette étude anglaise a été réalisée par des neurologues et comprend un nombre important de patientes, 4680 au total. Elle a suivi des grossesses de femmes épileptiques traitées ou non traitées et qui ont pris ou pas de l'acide folique avant et/ou pendant leur grossesse, ainsi que l'issue de ces grossesses et des éventuelles malformations des enfants.

Au total, 4680 grossesses ont été suivies, entre 1996 et 2008, dont 88,3% (soit 4130 grossesses) ont reçu, pendant une certaine période de leur grossesse, de l'acide folique. Et pour 1935 femmes (41,3%), l'acide folique a été débuté en période préconceptionnelle. Les malformations congénitales majeures suivantes ont été recensées et étudiées : anomalies de fermeture du tube neural, fentes labio-pallatines, hypospadias et malformations cardiaques. Les taux de malformations ont été comparés entre les 2 groupes : 1935 femmes ayant reçu de l'acide folique en période préconceptionnelle et 2375 femmes sans supplémentation préconceptionnelle.

Comme on peut le voir dans le tableau ci-dessous, il apparaît même paradoxalement que le groupe ayant reçu de l'acide folique en période préconceptionnelle présente plus de malformations congénitales majeures que le groupe qui n'en a pas reçu !

Drug	MCMs in PCFA group (n (%) (95% CI))	MCMs in no PCFA group (n (%) (95% CI))
CBZ	14 (2.4) (1.4–4.0)	11 (2.3) (1.3–4.0)
LTG	16 (2.5) (1.5–4.0)	7 (1.9) (0.9–3.9)
VPA	21 (5.3) (3.5–8.0)	18 (4.3) (2.8–6.8)

CBZ, carbamazepine; LTG, lamotrigine; MCM, major congenital malformation; PCFA, preconceptual folic acid; VPA, sodium valproate.

Figure 3: Les cas de malformations congénitales graves dans les groupes traités par une monothérapie anticonvulsivante et ayant reçu ou non de l'acide folique dès la période préconceptionnelle.

Cette étude montre que, sur l'ensemble de la cohorte, la supplémentation en acide folique est inefficace sur les malformations congénitales majeures, et qu'elle est aussi inefficace en cas de traitement par la Carbamazépine, par l'acide Valproïque et par la Lamotrigine.

Cette étude est citée par le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) comme l'étude de référence qui prouve que la supplémentation en acide folique périconceptionnelle est inefficace.

Enfin, une étude est parue en 2010 avec pour objectif de comprendre les effets d'une supplémentation en acide folique sur le risque de spina bifida chez les femmes traitées par de l'acide valproïque par rapport à celles qui ne prennent pas d'antiépileptique [13]. C'est une étude cas-témoin qui se base sur EUROCAT, le registre néerlandais des anomalies congénitales.

Après application des critères d'exclusion, la population de cas se compose de femmes traitées par de l'acide valproïque avant et pendant leur grossesse et qui ont reçu ou non de l'acide folique. Dans ce cas, l'acide folique a été pris à la dose de 0,4 mg par jour minimum et débuté au moins 4 semaines avant la conception puis continué pendant au moins 8 semaines de grossesse. La population témoin est constituée de femmes qui n'ont pas été exposées à un antiépileptique mais qui ont pris ou non de l'acide folique pendant les mêmes périodes. Ces grossesses se sont déroulées entre 1981 et 2007. Le critère étudié dans les 2 populations est l'atteinte de l'enfant par un spina bifida.

Les résultats de cette étude montrent que, dans la population générale, la supplémentation en acide folique diminue le risque de spina bifida de 51%, ce qui est en accord avec les résultats de nombreuses études précédentes. Mais ils montrent également que la supplémentation en acide folique n'a aucun effet si la femme est traitée par de l'acide valproïque, comme on peut le voir dans le tableau ci-après.

	VPA		No AED	
	Folic acid	No folic acid	Folic acid	No folic acid
Sacral & sacral-lumbar	1	1	10	47
Lumbar	2	2	10	41
Lumbar-thoracic and higher	0	0	5	67
Not otherwise specified	0	0	4	11
Total spina bifida	3	3	29	166

Folic acid: use of folic acid supplements from at least 4 weeks before conception until 8 weeks in pregnancy.

Figure 4: Localisations des spina bifida observés chez les nouveau-nés de mères ayant reçu ou non de l'acide folique dès la période périconceptionnelle en fonction de leur traitement par acide valproïque ou de l'absence de traitement par un antiépileptique.

On remarque que le nombre d'enfants atteints de spina bifida est identique entre les deux groupes que la mère ait reçu de l'acide folique ou non. Cependant, le trop petit nombre de cas de cette étude ne permet pas d'être statistiquement puissant.

Cette étude ne permet donc pas à elle seule de pouvoir conclure, mais ses résultats sont concordants avec ceux des études précédentes, ils viennent appuyer la preuve de l'inefficacité de la supplémentation en acide folique des femmes traitées par un médicament antiépileptique.

A l'heure d'aujourd'hui en France, il est toujours recommandé de supplémenter les femmes recevant un traitement antiépileptique par 5 mg d'acide folique par jour, si possible au moins 3 mois avant la conception. Cependant, comme on a pu le voir, si le bénéfice de cette supplémentation dans la population générale n'est plus à prouver, les preuves de son inefficacité en cas de traitement par un antiépileptique s'accumulent. On peut donc s'attendre à voir évoluer cette recommandation dans les prochaines années.

IV. Pendant la grossesse

A. Quels risques en cas de crise ?

Il est important de noter que tous les types de crises n'auront pas le même niveau de risque, que ce soit pour la mère ou pour son bébé. De plus, la crise d'épilepsie sera en elle-même plus dangereuse pour la mère que pour le fœtus qu'elle porte.

1. Les risques pour la maman...

a) Les traumatismes, accidents et blessures

Le patient épileptique est un patient à risque élevé de mort subite inexplicée et de traumatismes, liés à ses crises. Ceux-ci sont à l'origine d'une détérioration de la qualité de vie.

Lors des chutes, les traumatismes cranio-faciaux sont les plus fréquents [14]. Ainsi que les hématomes sous-duraux consécutifs. Il faut également noter que des traumatismes répétés peuvent avoir des conséquences telles qu'une détérioration intellectuelle. Les traumatismes du scalp, de l'arcade sourcilière, du nez et lèvres nécessitant une suture sont nombreux. Les traumatismes crâniens peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient. Les conséquences esthétiques des traumatismes peuvent être très stigmatisantes pour lui.

Viennent ensuite les traumatismes de l'épaule, avec des fractures de la clavicule, des fractures-dislocations de l'extrémité supérieure de l'humérus.

Enfin, on constate régulièrement des fractures et tassements du rachis lombaire.

Il faut également penser aux accidents domestiques, de la route et du travail qui peuvent survenir. Les conséquences seront évidemment les mêmes que dans la population générale, mais le risque de survenue est bien plus élevé chez les personnes épileptiques.

Toutes ces complications traumatiques sont dues aux chutes ou aux pertes de conscience qui peuvent survenir pendant les crises. On comprend bien que les chutes et les accidents peuvent mettre en danger la vie de la mère mais également celle du fœtus. En effet, il peut survenir un décollement placentaire, une hémorragie fœto-maternelle ou une menace d'accouchement prématuré, dangereux pour la femme et pour son fœtus.

Les traumatismes provoqués par les chutes lors des crises sont néfastes pour la femme, et l'état de grossesse ajoute des conséquences potentielles à ces accidents.

b) La pré-éclampsie

La pré-éclampsie est l'association d'une hypertension artérielle gravidique, qui est caractérisée par une tension supérieure à 140 / 90 mm Hg et d'une protéinurie supérieure à 300 mg par 24 heures. Cependant, la protéinurie étant parfois initialement absente, on parlera aussi de pré-éclampsie si l'hypertension artérielle gravidique est associée à l'un des symptômes suivants : œdèmes d'apparition brutale ou d'aggravation rapide, hyperuricémie,

élévation des transaminases hépatiques, plaquettes < 150 000 par mm³ ou retard de croissance intra-utérin [6].

La physiopathologie de la pré-éclampsie est complexe, mais on sait qu'elle résulte d'un trouble précoce de la placentation qui va empêcher une augmentation de la perfusion utérine, le débit utéro-placentaire sera donc diminué et la perfusion placentaire inadaptée aux besoins. Il existerait différentes causes à cette anomalie de la placentation, même si elles restent mal connues, les crises d'épilepsie en début de grossesse pourraient être une de ces causes. La pré-éclampsie touche environ 5 à 6 % des grossesses dans la population générale, et ce risque est multiplié par 1,7 à 2 chez les femmes épileptiques [15].

Le retentissement de cette pathologie se fait sentir sur l'enfant qui va « s'adapter » à cette hypoxie chronique par un retard de croissance intra-utérin et un oligoamnios. Le retentissement maternel va s'exprimer par une hypertension artérielle qui est une réaction de préservation du débit utéro-placentaire.

Chez les femmes épileptiques, la pré-éclampsie apparaît comme étant plus fréquente et plus sévère [16].

2. Les risques pour le bébé...

Il est aujourd'hui prouvé que les crises survenant pendant la grossesse ne sont pas tératogènes pour le fœtus. Cependant, on sait que la survenue de ces crises expose aux risques de prématurité, de petit poids et de petite taille de naissance. Au pire, mais cela reste heureusement très rare, on peut avoir des morts fœtales in utero en cas de survenue d'état de mal tonico-clonique généralisé chez la mère.

a) Le retard de croissance intra-utérin

On parle de retard de croissance intra-utérin (RCIU) lorsque les biométries fœtales sont inférieures au dixième percentile, et de RCIU sévère quand elles sont inférieures au troisième percentile. C'est à dire que lorsque l'on mesure les différents pôles d'un fœtus, ses « biométries », par échographie, on le compare en même temps à une population dite « normale » de fœtus. Les biométries de cette population suivent une répartition gaussienne, qui permet de définir cent sous-groupes, qui sont cent percentiles. On parle ensuite de macrosomie pour les 10% de fœtus les plus gros et de RCIU pour les 10% de fœtus les plus petits.

Le RCIU est supposé pendant la grossesse grâce aux biométries fœtales et il ne sera avéré qu'à la naissance par la mesure du poids de l'enfant. Si le poids de naissance, rapporté à l'âge gestationnel, est inférieur au dixième percentile, on parlera de RCIU et de RCIU sévère s'il est inférieur au troisième percentile [6].

Le poids de naissance de l'enfant sera comparé à une population « normale » de nouveau-nés, et on parlera de petit poids de naissance s'il est inférieur au dixième percentile. Un enfant atteint de RCIU aura également un petit poids de naissance. Mais un nouveau-né de taille normale, ayant des biométries normales, peut avoir un petit poids de naissance.

Chez la femme épileptique, le RCIU fœtal est certainement dû à une hypoperfusion placentaire. Le fœtus reçoit moins de sang, il grandit donc moins. Le RCIU sévère implique un risque de prématurité induite, qui peut mettre en danger la survie de l'enfant à la naissance, mais il reste heureusement rare. Le risque d'avoir un enfant atteint de RCIU est plus important chez les femmes épileptiques qui font des crises pendant leur grossesse que chez celles qui n'en font pas, avec un facteur de risque supplémentaire de 1,34 [17].

b) La prématurité

La prématurité se définit par la naissance à un terme inférieur à 37 semaines d'aménorrhée (SA). Il existe plusieurs degrés de prématurité définis par le terme de la naissance. La prématurité concerne environ 5% des naissances dans la population générale. Une des causes de la prématurité est la prise de toxiques par la mère, dont les médicaments antiépileptiques font partie [6].

Une étude taïwanaise datant de 2009 s'est intéressée aux effets potentiels des crises d'épilepsie sur le fœtus [17]. On sait depuis longtemps que les crises ne sont pas tératogènes mais qu'elles peuvent être néfastes au bon développement du fœtus. En effet, comme on peut le voir sur le tableau ci-dessous, la présence de crises pendant la grossesse augmente le risque de petit poids de naissance (inférieur à 2 500 grammes), de prématurité et de RCIU, par rapport aux enfants de femmes de la population générale et par rapport aux enfants de femmes épileptiques n'ayant pas subi de crises pendant leur grossesse. Par exemple, on remarque que les crises augmentent de 45% le risque d'avoir un enfant de petit poids à la naissance, de 68% le risque de prématurité et de 44% le risque de RCIU par rapport à la population générale.

Variable	Pregnant Women, No. (%) (n=9144)		
	No History of Chronic Disease (n=8128)	Epilepsy	
		No Seizures During Pregnancy (n=513)	Seizures During Pregnancy (n=503)
LBW			
Yes	515 (6.3)	39 (7.6)	45 (9.0)
No	7613 (93.4)	474 (92.4)	458 (91.1)
Crude OR (95% CI)	1 [Reference]	1.22 (0.87-1.71)	1.45 (1.06-2.00) ^b
Adjusted OR (95% CI) ^a	1 [Reference]	1.19 (0.85-1.67)	1.36 (1.01-1.88) ^b
Preterm birth			
Yes	534 (6.6)	47 (9.2)	53 (10.5)
No	7594 (93.4)	466 (90.8)	450 (89.5)
Crude OR (95% CI)	1 [Reference]	1.44 (1.05-1.96) ^b	1.68 (1.24-2.26) ^c
Adjusted OR (95% CI) ^a	1 [Reference]	1.39 (1.03-1.93) ^b	1.63 (1.21-2.19) ^c
SGA			
Yes	1349 (16.6)	87 (17.0)	112 (22.3)
No	6779 (83.4)	426 (83.0)	391 (77.7)
Crude OR (95% CI)	1 [Reference]	1.03 (0.81-1.30)	1.44 (1.16-1.79) ^c
Adjusted OR (95% CI) ^a	1 [Reference]	1.03 (0.80-1.32)	1.37 (1.09-1.70) ^c

Figure 5: Facteurs de risque de survenue de petit poids de naissance (LBW), de prématurité (Preterm birth) et de RCIU (SGA) dans la population générale et chez les femmes épileptiques ayant subi ou non des crises pendant leur grossesse, selon l'étude [17].

On remarque aussi par ces résultats que l'absence de crises durant la grossesse minimise les risques d'avoir un fœtus prématuré, de petit poids de naissance ou atteint de RCIU.

c) L'anoxie, l'acidose, le ralentissement cardiaque et la mort fœtale in utero

Toutes les crises maternelles n'ont pas le même retentissement sur le fœtus. On sait par exemple que de profondes altérations de l'équilibre acide-base surviennent pendant et après une crise généralisée tonico-clonique. En effet, une acidose est produite par les lactates qui sont libérés en très grande quantité dans le sang par les muscles qui ont une activité intense pendant la crise. Comme on peut le voir sur les courbes ci-après, le pH sanguin maternel peut tomber à 6,9 !

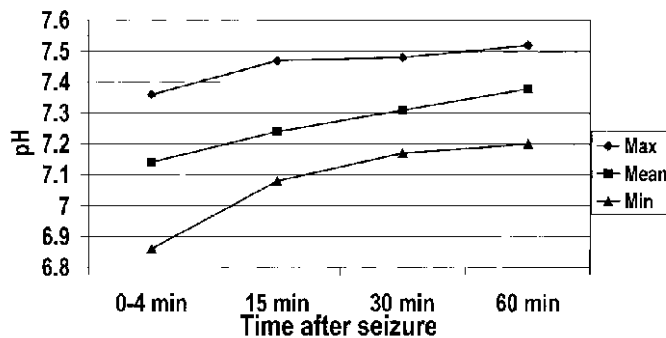


Figure 6: Variation du pH sanguin maternel dans l'heure qui suit une crise épileptique généralisée tonico-clonique [18].

L'acidose maternelle est immédiatement répercutée sur le fœtus.

De plus, pendant une crise, le rythme cardiaque fœtal diminue. Cette diminution va provoquer une hypoxémie des tissus. Le sang du fœtus va être redistribué afin de protéger ses organes vitaux, le cœur et le cerveau. Si cette hypoxémie persiste, on va rentrer en phase d'hypoxie avec souffrance de tous les tissus. Le métabolisme des tissus devient donc anaérobie et produit des lactates. On entre dans la phase de souffrance fœtale.

L'acidose du fœtus provient donc de sa mère mais aussi de lui-même. L'acidose empêche la redistribution des flux sanguins prioritairement vers le cœur et le cerveau. A ce moment là, on atteint l'asphyxie avec des conséquences neurologiques, des défaillances polyviscérales et même le décès du fœtus in utero.

Heureusement, il existe des mécanismes tampon qui permettent de retarder cette situation. Si la crise ne dure pas, le pire sera évité. On comprend évidemment qu'il faut absolument éviter que la situation ne se répète de nombreuses fois au cours de la grossesse.

Il semblerait que seules les crises généralisées tonico-cloniques aient ce type de conséquences. Les crises non convulsives ou les absences par exemple n'ont pas de telles conséquences sur le fœtus [19].

B. L'importance de l'hygiène de vie

Chez tous les patients épileptiques, et encore plus chez la femme épileptique enceinte, il convient d'essayer d'éviter les conditions favorisant l'hyperexcitabilité neuronale [20]. Ces facteurs sont par exemple : l'hyperpnée et à l'inverse l'hypoxie, le manque de sommeil, l'hypoglycémie, les vives émotions, les traumatismes crâniens répétés (qui peuvent survenir lors de sports tels que la boxe ou le rugby, qui seront donc à éviter), certaines substances (alcool, tabac, psychotropes), les lumières vives, les éclairs (stroboscopes, jeux vidéos)...

1. Le sommeil

Chez le patient épileptique, une durée de sommeil suffisante ainsi que des horaires de coucher et de lever réguliers sont nécessaires. Le sommeil est un point central de l'hygiène de vie nécessaire chez l'épileptique. Il le devient encore plus chez la future maman épileptique, fatiguée par sa grossesse, notamment à l'approche du terme. De plus, durant la grossesse, le sommeil est souvent perturbé par tous les petits maux inhérents à la situation. Les dettes de sommeil sont bien connues pour diminuer le seuil épileptogène et provoquer des crises.

La femme épileptique enceinte devra donc essayer de maintenir une durée constante et suffisante de sommeil.

2. Le régime alimentaire

Les conseils d'équilibre alimentaire donnés aux femmes enceintes de la population générale sont également valables pour les femmes épileptiques. Il n'existe aucune autre recommandation particulière spécifique aux femmes enceintes épileptiques. Le café et le thé sont autorisés avec modération.

Le tabac n'est pas plus délétère chez elles que dans la population générale, il est évidemment aussi conseillé aux femmes épileptiques d'arrêter de fumer pendant la grossesse.

L'alcool est à proscrire complètement pendant cette période. De plus, il est en général déconseillé chez tous les patients épileptiques puisqu'il est connu pour abaisser le seuil épileptogène.

3. Les « médecines douces »

Les médicaments antiépileptiques sont souvent indispensables pour contrôler les crises et il est donc souvent impossible de les arrêter complètement pendant la grossesse. Parfois, une simple diminution de posologie est également impossible ! Il est donc fortement déconseillé aux femmes d'interrompre spontanément leur traitement antiépileptique pour le remplacer par un traitement homéopathique ou phytothérapique qu'elles pourraient juger inoffensif pour leur futur enfant.

On peut cependant proposer une médication homéopathique pour traiter les petits maux de début de grossesse par exemple. L'homéopathie a pour grand avantage de permettre de traiter certains symptômes gênants mais bénins (nausées, vomissements, dégouts

alimentaires, émotivité ...) de la femme enceinte sans interagir avec le ou les traitements allopathiques, et en ayant une innocuité totale pour la mère et le fœtus.

De plus, il est possible à l'officine d'orienter la future maman vers des techniques telles que l'acupuncture ou la sophrologie, qui sont parfois proposées comme techniques de préparation à l'accouchement. Elles peuvent permettre de contrôler divers maux de la grossesse sans avoir besoin de recourir à d'autres médicaments qui pourraient interagir avec les antiépileptiques et en perturber l'équilibre thérapeutique.

Il convient enfin d'éviter la phytothérapie et l'aromathérapie chez la femme enceinte et d'autant plus chez la femme enceinte épileptique puisqu'il existe un certain nombre d'huiles essentielles pro-convulsivantes, comme par exemple celles du thym, de l'origan, du gingembre, de l'aneth...

A l'officine, il est nécessaire de rappeler aux femmes enceintes, même si elles ne souffrent d'aucune pathologie chronique associée, qu'il ne faut pas prendre de médicament sans avis d'un médecin ou d'un pharmacien.

C. Les antiépileptiques

1. Les modifications de pharmacocinétique des médicaments chez la femme enceinte

La grossesse induit chez la femme de nombreuses modifications physiologiques qui vont induire des changements dans la pharmacocinétique des médicaments. Toutes les étapes de la pharmacocinétique du médicament, absorption, distribution, métabolisation et élimination, vont être affectées par la grossesse. Les modifications physiologiques, affectant le métabolisme des médicaments, dues à la grossesse ont différentes origines [21].

a) Les modifications de l'absorption

La progestérone est l'hormone qui permet de maintenir la grossesse. Elle est présente à des taux extrêmement importants pendant toute la grossesse. Le taux de progestérone augmente progressivement pendant toute la grossesse, puis va chuter très brutalement autour de 39 semaines de grossesse, ce qui va déclencher des contractions de l'utérus, c'est l'accouchement !

Cette hormone va provoquer un retard de vidange gastrique. Ce qui aura pour conséquence une diminution de l'absorption des médicaments administrés par voie orale, puisque les molécules seront plus dégradées qu'à la normale par l'acidité gastrique. De plus, le pH gastrique va diminuer pendant la grossesse, accentuant le phénomène précédent. Cependant, la motricité intestinale va elle aussi diminuer à cause de la progestérone, le principe actif sera donc plus longtemps en contact avec la muqueuse intestinale. De plus, les flux sanguins augmentent et créent un gradient de concentration très élevé, et donc une absorption du médicament qui augmente.

De l'addition de ces deux phénomènes va résulter une absorption médicamenteuse variable, difficilement prévisible du fait de la variabilité interindividuelle de ces phénomènes, de l'âge de la grossesse et de la nature chimique du médicament.

b) Les modifications de distribution

Il y a une augmentation du débit cardiaque pendant la grossesse, qui commence dès les premières semaines et qui atteint 40 à 50% à terme. Le débit cardiaque est augmenté par deux composantes : l'augmentation de la fraction d'éjection systolique et l'augmentation du rythme cardiaque.

En parallèle, on observe une augmentation du volume plasmatique qui s'explique par la nécessité d'irriguer certains organes en particulier, qui permettent la croissance de l'embryon puis du fœtus ou son futur accueil. En effet, les débits sanguins de certains organes augmentent fortement pendant la grossesse. On peut prendre l'exemple de l'utérus, dont le débit sanguin est multiplié par dix au cours de la grossesse, et qui va représenter 10 à 15% du débit cardiaque maternel à terme. Ou des reins, dont le débit va augmenter de 20%, avec parallèlement une augmentation du débit de filtration glomérulaire. Le débit sanguin dans les seins va augmenter progressivement, surtout en fin de grossesse. A l'inverse, les débits sanguins des muscles squelettiques et du foie vont diminuer.

L'augmentation du volume plasmatique chez la mère s'explique par un hyperaldostéronisme, qui va provoquer une rétention hydro sodée, dont environ 60% est destinée au fœtus et environ 40% est destinée à la mère, qui va voir son volume sanguin augmenter d'environ un litre.

L'augmentation du volume sanguin total va provoquer une augmentation du volume de distribution des médicaments. En effet, pour une même dose de principe actif administrée en dehors et pendant la grossesse, la concentration plasmatique de la molécule va être diminuée pendant la grossesse. Ce phénomène concerne surtout les molécules hydrophiles, qui seront donc vraiment moins efficaces à posologie identique.

Ce facteur prend une place importante dans l'adaptation posologique des antiépileptiques chez la femme enceinte. En effet, la fourchette thérapeutique, c'est à dire la différence entre la dose efficace et la dose toxique peut être extrêmement étroite. Si la concentration plasmatique du médicament passe en dessous du seuil d'efficacité, les crises vont réapparaître. Mais, il ne faut jamais oublier que pendant la grossesse, on va chercher la dose minimale efficace. Ce qui explique qu'il est très facile de passer en dessous de ce seuil d'efficacité.

On comprend bien ici qu'il faudra très régulièrement réajuster le traitement de la femme enceinte pendant sa grossesse. Les posologies de médicaments seront réajustées à la hausse. Il faudra donc bien faire comprendre à la femme que ces augmentations de posologie sont justifiées, et qu'elles ont pour but de maintenir une concentration sanguine

du médicament identique pendant toute la grossesse et que le médecin ne fait pas courir plus de risques à l'enfant à naître.

Parallèlement à l'augmentation du volume plasmatique, il y a une hypoalbuminémie maternelle. Il y a alors une augmentation de la fraction libre, active, des médicaments. L'activité du principe actif sera donc augmentée.

La distribution des médicaments sera assez imprévisible, mais le volume de distribution des principes actifs sera toujours très augmenté et la vitesse de distribution sera aussi toujours très augmentée.

c) Les modifications de métabolisation et d'élimination

Comme on vient de le voir, le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire vont augmenter pendant toute la grossesse parallèlement à l'augmentation du volume plasmatique. Cependant, l'excrétion et la réabsorption tubulaire seront très variables. L'élimination rénale va varier en fonction de l'âge de grossesse, d'une éventuelle pathologie associée (infection, diabète) et bien sûr en fonction de la nature du produit. Les médicaments hydrosolubles seront les principaux concernés.

Parallèlement, l'élimination biliaire des médicaments va diminuer du fait de la cholestase physiologique qui survient pendant la grossesse.

De plus, les estrogènes jouent un rôle d'inhibiteur enzymatique alors que la progestérone sera plutôt un inducteur enzymatique sur les principaux systèmes de biotransformation hépatiques. On peut cependant dire que, globalement, la métabolisation des médicaments sera plutôt diminuée, ce qui provoque une augmentation de leur activité.

d) Recommandations actuelles

Comme on l'a vu, toutes les étapes du passage du médicament dans l'organisme peuvent être touchées. Mais c'est principalement la diminution des concentrations plasmatiques en médicament et notamment la concentration libre, active, qui va potentiellement avoir un retentissement sur les crises.

Une étude américaine parue en 2003 porte sur l'effet de la grossesse sur les concentrations plasmatiques totale et libre de plusieurs antiépileptiques [22].

Tableau 5: Baisse des concentrations plasmatiques totales et libres de différents antiépileptiques pendant la grossesse.

	Baisse de concentration plasmatique totale en principe actif	Baisse de concentration plasmatique libre en principe actif
Acide Valproïque	50%	29%
Carbamazépine	0 – 42%	0 – 28%
Ethosuximide	Négligeable	Négligeable
Phénobarbital	55%	50%
Phénytoïne	55 – 61%	18 – 31%

Comme on peut le voir, les diminutions de concentrations sont très variables entre les différentes molécules et parfois même entre les patientes, comme pour la Carbamazépine par exemple.

En ce qui concerne la Lamotrigine, une étude danoise parue en 2005 réalisée sur onze patientes traitées en monothérapie lors de leur grossesse a révélé une baisse moyenne de 26,5% au premier trimestre, de 65,1% au deuxième trimestre et enfin de 65,8% au dernier. Il s'agit ici de la concentration totale en médicament. Cette baisse de deux tiers de la concentration totale va impliquer une augmentation posologique importante pour maintenir un contrôle efficace des crises.

L'influence de la grossesse sur les nouveaux antiépileptiques n'est que très peu étudiée mais il semblerait que son influence soit faible voire négligeable, contrairement aux molécules plus anciennes.

Enfin, les vomissements qui sont fréquents au premier trimestre de la grossesse vont très souvent entraîner une baisse du taux plasmatique des médicaments antiépileptiques qui n'auront pas le temps d'arriver au niveau intestinal.

Toutes ces modifications sont peu étudiées et il n'existe aucune règle générale à appliquer chez la femme enceinte pour tenir compte de ces modifications. Pour les antiépileptiques, en général, il faudra progressivement augmenter la posologie du médicament avec l'avancée de la grossesse. Il est possible de faire des dosages sanguins du ou des principes actifs en cas de difficultés à équilibrer un traitement.

2. Le passage transplacentaire des médicaments

On parle souvent de « barrière fœto-placentaire », mais en réalité on devrait plutôt parler de « passoire » fœto-placentaire ! En effet, même si le passage transplacentaire des médicaments dépend de nombreux phénomènes que l'on va détailler, il est finalement assez facile. Il dépend des facteurs suivants [23] :

- Les propriétés physico-chimiques des médicaments

Un médicament traversera d'autant mieux la barrière placentaire s'il est de faible poids moléculaire, s'il a une forte liposolubilité, si sa fixation aux protéines plasmatiques est faible et s'il est peu ionisé.

- Le stade de la grossesse

Plus la grossesse avance, plus les substances diffusibles diffuseront. En effet, avec l'avancée de la grossesse, le trophoblaste, qui est la « barrière » entre le sang de la mère et celui du fœtus, va augmenter en surface et réduire en épaisseur, pendant que le débit sanguin augmentera. Le passage de médicaments pourra donc se faire d'autant plus facilement que la grossesse avancera.

- L'état du fœtus

Les modifications hémodynamiques et biochimiques vont influencer le passage des médicaments. Par exemple, si le fœtus souffre d'acidose (qui peut être la conséquence d'une hypoxie voire d'une anoxie), son pH sanguin sera plus bas que celui de sa mère, les bases faibles diffuseront donc beaucoup plus facilement.

Le fœtus aura tendance à accumuler du principe actif, du fait d'une immaturité des systèmes enzymatiques de métabolisation et qu'il existe un shunt du foie et des poumons dans la circulation fœtale qui diminue encore ses capacités métaboliques. L'accumulation de médicament dans un organisme immature va en exacerber la toxicité.

- L'état de la mère

Les échanges placentaires et donc le passage des médicaments se fera d'autant mieux que la mère est jeune, qu'elle a un bon état nutritionnel et qu'elle n'a aucune pathologie associée telle qu'un diabète, une hypertension artérielle ou une éclampsie. Dans cette situation, tout est réuni pour que les échanges entre la mère et le fœtus soient optimaux, le passage des médicaments l'est donc aussi.

- L'état du placenta

Si le placenta comporte de multiples effractions, les médicaments passeront essentiellement par transport passif, alors que s'il est en excellent état et qu'il a une bonne activité métabolique et enzymatique, ce sera le transport actif qui sera prédominant. Enfin, le placenta devra être bien inséré dans l'utérus pour qu'il y ait un bon passage. La bonne insertion du placenta assure la bonne mise en place des villosités sanguines, en partie côté

maternel et en partie côté fœtal, qui sont les structures anatomiques qui permettent les échanges entre la mère et son enfant.

3. La tératogénicité

Si les médicaments antiépileptiques sont nécessaires à la mère pour la protéger de son épilepsie, ils sont en revanche toxiques pour le fœtus. Les études aujourd'hui cherchent à connaître les différents aspects de la tératogénicité des médicaments pour mieux les rechercher, les dépister et en proposer un traitement le cas échéant. Il est donc capital de bien connaître les différentes malformations congénitales graves dont les antiépileptiques peuvent être responsables.

a) La tératogénicité : définition

Le mot provient du grec et signifie littéralement « création de monstre ». La tératogénicité est définie comme la capacité d'une substance à provoquer un développement anormal de l'embryon et donc de lui causer des malformations.

La tératogénicité porte seulement sur les trois premiers mois de grossesse, lors de la formation des organes. On parlera ensuite de toxicité fœtale pour les deuxième et troisième trimestres. Cette toxicité sera abordée dans le chapitre relatif à la naissance en fin de thèse.

b) Les malformations congénitales majeures

Lorsqu'on parle de malformations congénitales, il est important de différencier les malformations congénitales majeures et mineures. On entend par malformation congénitale majeure une anomalie qui provoque la mort, qui nécessite une ou plusieurs interventions chirurgicales ou un traitement médical, ou qui constitue un handicap physique, esthétique ou psychologique important. On qualifie ces anomalies de congénitales parce qu'elles sont présentes à la naissance.

Alors qu'une malformation congénitale mineure n'est qu'une variation anatomique du « normal », qui n'a pas de conséquence sur la survie de l'enfant et peu ou pas de conséquences sur sa vie et qui peut éventuellement facilement être réparée.

Ici, nous allons porter notre attention sur ces malformations congénitales majeures et les décrire pour mieux les comprendre [24, 25]. L'influence des médicaments antiépileptiques sur ces anomalies graves sera détaillée ensuite.

(1) *Le spina bifida*

(a) L'embryologie

Le système nerveux central, composé de la moelle épinière et du cerveau, apparaît très tôt dans la vie de l'embryon. La première ébauche de ce système nerveux central est le tube neural. Il se forme au cours des troisième et quatrième semaines de grossesse. Avant sa formation, l'embryon est une structure relativement plane, formée de différents feuilletts qui se superposent. Le tube neural et le tube digestif vont se former en parallèle pour aboutir à la fin à un embryon plus reconnaissable anatomiquement. Le tube neural se forme dans le

dos, tandis que le tube digestif se forme en partie ventrale. L'embryon aura à ce terme une forme incurvée. Nous allons nous intéresser ici à la formation du tube neural.

Au milieu de la troisième semaine, au 19^{ème} jour environ, la plaque neurale apparaît. C'est le premier événement qui marque le début de la formation du futur système nerveux. La plaque neurale va ensuite se développer le long de la ligne primitive de l'embryon, sous forme d'un épaissement, qui est plus rapide en région crâniale, ce qui va aboutir à l'élargissement de cette région crâniale en forme de raquette. Il s'agit là de l'ébauche du futur cerveau.

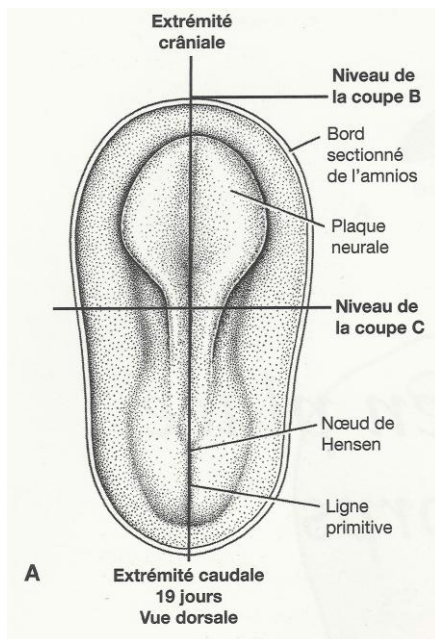


Figure 7: Embryon au 19ème jour de grossesse, au début de la formation de la plaque neurale.

Vers la fin de la troisième semaine, les bords de la plaque neurale se surélèvent pour former les replis neuraux, ou crêtes neurales. Elles vont ensuite converger l'une vers l'autre pour former la gouttière neurale. Finalement, au 28^{ème} jour, elles fusionnent pour donner le tube neural. La fusion des deux crêtes neurales commence en région cervicale pour se terminer en région caudale.

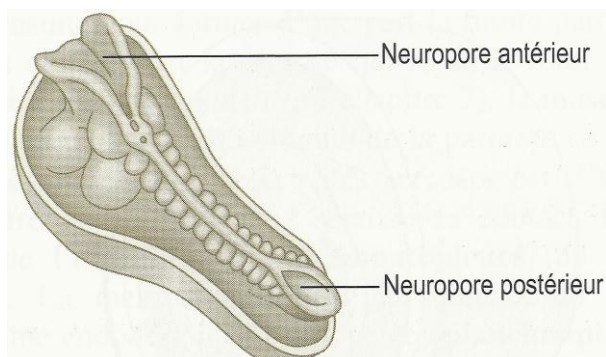


Figure 8: Embryon à la fin de la quatrième semaine de grossesse. Les crêtes neurales ont fini de fusionner mais les neuropores restent ouverts.

Après la fusion des crêtes neurales, il subsiste deux neuropores aux deux extrémités de l'embryon, un en région crâniale et l'autre en région caudale. Le neuropore crânial se ferme au 29^{ème} jour et le neuropore caudal se ferme au 30^{ème} jour. Le tube neural est complètement fermé au 32^{ème} jour.

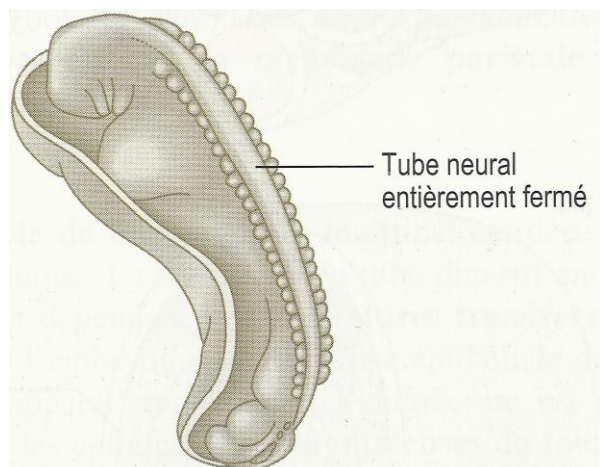


Figure 9: Embryon au 32ème jour de grossesse. Le tube neural est complètement fermé.

La fermeture du tube neural provoque également la plicature du corps, c'est ce phénomène qui va donner sa forme incurvée à l'embryon.

On sait aujourd'hui que la fermeture du tube neural se fait en multipoints et chaque point peut être le siège d'une anomalie de fermeture. Un défaut de fermeture du tube neural postérieur va provoquer une pathologie appelée spina bifida, ou anomalie de fermeture du tube neural.

Le spina bifida se caractérise par l'absence de l'extrémité caudale de la moelle épinière ainsi que par l'absence d'une ou plusieurs vertèbres. Il peut aussi y avoir une hernie des méninges (méningocèle) ou des méninges et de la moelle épinière (myéломéningocèle).

(b) La symptomatologie

Le degré de handicap provoqué par cette malformation est variable et peut n'être que très léger, ou aller jusqu'au décès de l'enfant in utero ou très peu de temps après la naissance. Si l'enfant survit, le handicap est en relation avec l'atteinte des nerfs lombo-sacrés et va toucher :

- Le contrôle moteur des membres inférieurs, l'enfant pourra être paraplégique
- La motricité digestive
- Le contrôle du sphincter vésical et du sphincter anal
- Les fonctions érectiles et éjaculatoires pour les garçons.

Le diagnostic de spina bifida peut être posé lors d'une échographie. On couplera l'imagerie au dosage sérique de l'alpha foetoprotéine.

L'incidence du spina bifida dans la population générale est d'environ 0,5%.

(2) La fente labiopalatine

(a) L'embryologie

Les cellules destinées à former le crâne et la face se mettent en place très tôt dans la vie embryonnaire, à la 4^{ème} semaine de grossesse. Le développement de la face commence par l'apparition de cinq bourgeons faciaux : un bourgeon nasofrontal, deux bourgeons maxillaires et deux bourgeons mandibulaires.

Puis pendant la cinquième semaine, les bourgeons maxillaires vont augmenter de volume et les placodes nasales (l'origine embryologique du nez) apparaissent sur le bourgeon nasofrontal.

Le palais est formé par la fusion du palais primaire et du palais secondaire. Comme on peut le voir sur les illustrations, les deux processus palatins (qui constituent le palais secondaire) vont s'accroître vers le bas jusqu'à fusionner.

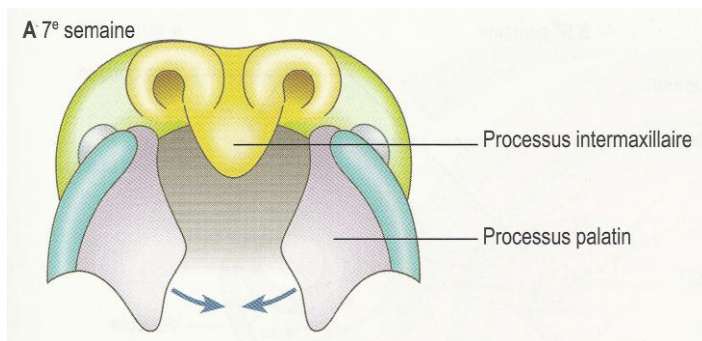


Figure 10: A la septième semaine de grossesse, les processus palatins descendent pour fusionner.

A la fin de la 9^{ème} semaine, le processus palatin va s'élever très rapidement, en quelques minutes à quelques heures, pour adopter sa position finale au dessus de la langue. En même temps, le bourgeon nasofrontal va former le septum nasal, qui va croître vers le bas pour rejoindre la face supérieure du palais.

A la 11^{ème} semaine, le palais est complètement formé.

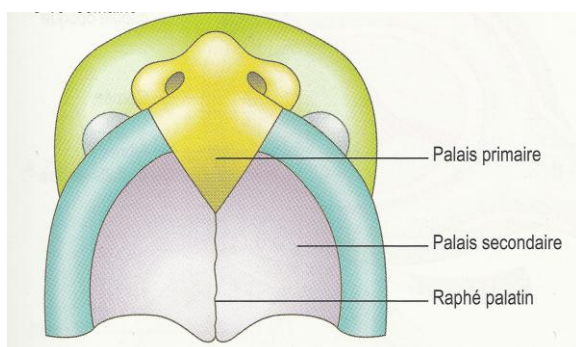


Figure 11: Palais sain complètement formé.

La fente palatine est le résultat de l'absence de jonction et de fusion entre les deux processus palatins. Les fentes labiales, qui peuvent être uni ou bilatérales, correspondent à

l'absence de fusion entre le palais primaire et le palais secondaire. Les deux anomalies coexistent très fréquemment.

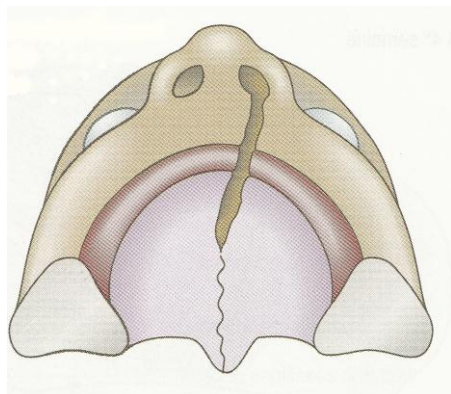


Figure 12: Exemple de fente labiopalatine unilatérale. Elle peut aussi être bilatérale et aller jusqu'au palais secondaire.

(b) La symptomatologie

La fente peut être labiale seulement, ou être labiale et palatine quand elle touche aussi le palais. Ces anomalies morphologiques vont provoquer une dysmorphie de la face, des troubles de la parole et des troubles de la déglutition.

Ces anomalies peuvent être d'origine génétique (trisomie 13, trisomie 18...). Elles touchent plus souvent les garçons (à 80%) que les filles. Elles peuvent aussi être d'origine iatrogène, causées par les rétinoïdes, les corticoïdes et les anticonvulsivants.

Le traitement de ces anomalies est chirurgical. Il va être réalisé très tôt, entre 3 et 6 mois. Le but est de fermer les fentes afin de favoriser la parole. Plusieurs autres interventions devront ensuite être réalisées avec la croissance de l'enfant. On essaiera également de corriger les défauts esthétiques dans la mesure du possible. Tout au long de la vie va se poser le problème de la dentition. D'abord de la pousse correcte des dents et de leur nombre, puis plus tard de la chute de celles-ci. Le suivi dentaire et orthodontique devra être très strict.

L'incidence de la fente labiopalatine est d'environ 0,1% dans la population générale.

(3) Les atteintes cardiaques

(a) L'anatomie normale du cœur et de ses vaisseaux

La mise en place embryologique du cœur et des systèmes artériel et veineux est complexe et les mécanismes moléculaires responsables des anomalies cardiaques ne sont pas connus.

Pour comprendre en quoi consistent les atteintes cardiaques, nous allons d'abord rappeler l'anatomie normale du cœur et de la circulation en période postnatale pour permettre de situer les sièges des différentes malformations cardiaques.

Le cœur est un muscle de type strié, très puissant, qui joue un rôle de pompe afin de faire circuler le sang dans tout l'organisme. Il est composé de quatre cavités, deux oreillettes et deux ventricules. Le ventricule gauche est séparé de l'oreillette gauche par les valves mitrales et le ventricule droit est séparé de l'oreillette droite par les valves tricuspides.

Le sang oxygéné arrive dans l'oreillette gauche par la veine pulmonaire, il passe ensuite dans le ventricule gauche qui l'envoie dans la circulation générale par l'aorte. Le sang appauvri en oxygène revient ensuite dans l'oreillette droite par les veines caves inférieure et supérieure. Il est ensuite envoyé dans le ventricule droit qui va lui-même l'éjecter vers l'artère pulmonaire en direction des poumons pour qu'il soit réoxygéné.

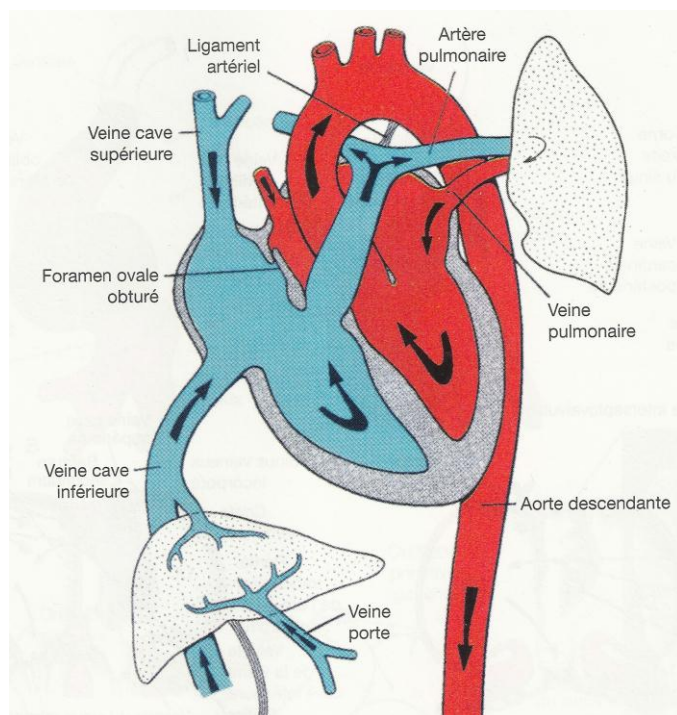


Figure 13: Anatomie d'un cœur adulte normal et de ses vaisseaux.

Cette circulation du sang en circuit fermé est celle d'un être humain vivant en aérobie, qui est capable de respirer grâce à ses poumons. Ce n'est pas la même circulation sanguine qui existe pendant la vie in utero.

En effet, chez le fœtus, les poumons ne sont pas fonctionnels, le sang oxygéné arrive du placenta par la veine ombilicale. Le sang oxygéné arrive dans l'oreillette droite par la veine cave inférieure, mais il ne doit pas passer par le ventricule droit puisque les poumons ne sont pas fonctionnels. Il existe le foramen ovale qui est en fait une communication entre les deux oreillettes grâce à une valvule unidirectionnelle qui permet à la majeure partie du sang arrivant dans l'oreillette droite de passer directement dans l'oreillette gauche. Ensuite, le sang passe dans le ventricule gauche puis est éjecté vers l'aorte. A la naissance, les poumons se remplissent d'air, la circulation pulmonaire s'établit et le sang provenant des poumons arrive dans l'oreillette gauche. La pression sanguine dans l'oreillette gauche augmente et ferme ainsi la valvule qui la sépare de l'oreillette droite.

Une petite quantité de sang passe malgré tout dans le ventricule droit. Pour que presque tout ce sang puisse shunter les poumons, il existe le canal artériel qui relie l'artère pulmonaire à l'aorte. A la naissance, sa fermeture est déclenchée par la bradykinine, qui est une substance libérée par les poumons lors de leur expansion.

Il existe un troisième shunt dans la circulation fœtale. En effet, pendant la vie fœtale le foie n'est qu'un organe hématopoïétique, il n'a aucune fonction de transformation des nutriments arrivants de l'intestin. Le canal d'Arantius, qui permet de le shunter, a aussi pour fonction de réguler le débit sanguin provenant du placenta et évite ainsi une hypervolémie brutale lorsque la mère tousse par exemple. Ce vaisseau se ferme à la naissance lors du clampage du cordon.

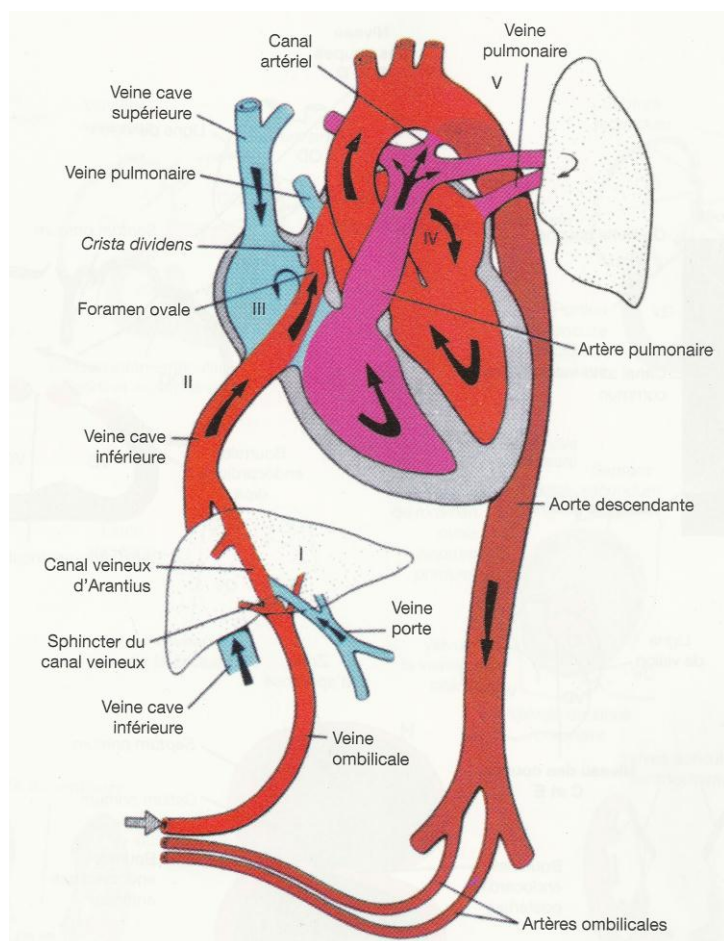


Figure 14: Anatomie du cœur fœtal et circulation fœtale.

La circulation fœtale est donc physiologiquement différente de la circulation adulte et il arrive parfois que ces différences anatomiques persistent après la naissance. Elles deviennent alors pathologiques.

(b) La symptomatologie

Les études réalisées sur les conséquences tératogènes au niveau cardiaque des médicaments antiépileptiques relèvent les anomalies suivantes, qui ne seront pas vues dans le détail puisqu'il n'existe pas d'études portant sur chaque anomalie en particulier dont un antiépileptique pourrait être responsable [26].

Les principales anomalies relevées sont :

- La persistance du canal artériel, lorsque le canal artériel nécessaire pendant la vie fœtale ne se referme pas lors du passage à la vie aérobie.
- La communication interventriculaire, qui peut être plus ou moins large.
- La communication interauriculaire, qui peut correspondre à la non-fermeture du foramen ovale physiologique pendant la vie fœtale ou à une pathologie vraie avec un « trou » dans la paroi interauriculaire beaucoup plus grand.
- La sténose pulmonaire, qui correspond à un rétrécissement de la voie d'éjection du ventricule droit vers l'artère pulmonaire.
- La tétralogie de Fallot, qui est l'association d'une communication interventriculaire, d'une sténose pulmonaire, d'une hypertrophie du ventricule droit et d'une dextroposition de l'aorte.
- L'insuffisance tricuspide, lorsque les valvules tricuspides qui séparent l'oreillette droite du ventricule droit ne sont pas étanches.
- La transposition des gros vaisseaux, qui correspond à l'inversion des positions normales de l'aorte et de l'artère pulmonaire.

Ces anomalies peuvent être dépistées pendant la période anténatale par des techniques échographiques. Elles nécessitent en général un traitement chirurgical qui sera réalisé d'autant plus tôt dans la vie de l'enfant que sa tolérance est mauvaise.

(4) Les hypoplasies digitales et les doigts surnuméraires

(a) L'embryologie

Le développement des membres commence à la fin de la quatrième semaine de grossesse. La morphologie des membres avec les doigts est achevée à la fin de la huitième semaine. Les bourgeons des membres apparaissent comme des excroissances du flanc, puis une zone de progression va se constituer et permet au membre de s'allonger. A l'extrémité de chaque bourgeon est présente la crête apicale ectodermique (CAE). A la sixième semaine, les doigts se forment grâce à un processus d'apoptose qui découpe la CAE en cinq segments, qui vont avoir une croissance séparée.

Ensuite, l'apoptose se poursuit dans les tissus interdigitaux, ce qui évite les palmures des mains ou des pieds.

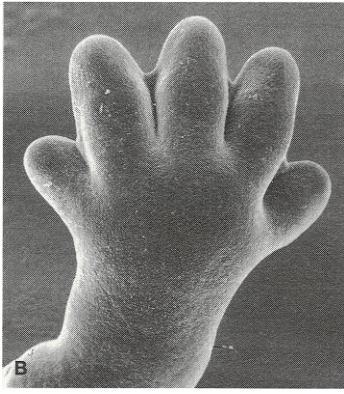


Figure 15: Main encore palmée.

A la fin de la huitième semaine, les doigts sont complètement formés.

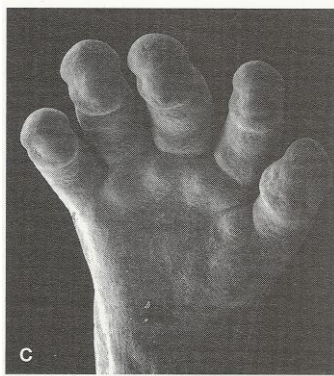


Figure 16: Main complètement formée, les doigts ne sont plus palmés.

Les anomalies de nombre, de taille et de fusion des doigts peuvent être dues à des agents toxiques, à des anomalies chromosomiques ou à une composante des deux.

(b) La symptomatologie

Le doigt surnuméraire peut être complètement formé ou non, il peut être un sixième doigt et avoir un fonctionnement normal identique aux autres doigts ou n'être qu'un petit appendice non développé et non fonctionnel.

Les hypoplasies ou les aplasies digitales peuvent prendre différentes formes cliniques. L'élément principal à prendre en compte pour connaître la gravité de l'atteinte est la longueur du ou des doigts concernés. La localisation au pouce est la plus invalidante pour la fonction de pince de la main et elle peut nécessiter une réparation chirurgicale extrêmement complexe.

Le traitement chirurgical précoce avant douze mois est en général indiqué. La réparation précoce, notamment s'il s'agit de rétablir la fonction de pince de la main, permet de ne pas voir se développer des réflexes alternatifs au fonctionnement normal, telle une prise interdigitale des objets [27].

(5) Les déficiences urogénitales : l'hypospadias

(a) L'embryologie

L'hypospadias étant une malformation qui ne peut toucher par définition que les garçons, nous allons nous intéresser exclusivement à la formation du système génital masculin.

A la fin de la cinquième semaine de grossesse, le système urinaire bas débute sa mise en place par le septum urorectal qui commence à séparer le canal anal et le sinus urogénital. A huit semaines, la séparation est terminée. A ce moment là, on peut distinguer trois parties différentes dans ce sinus urogénital, qui n'est pas encore différencié en fonction du sexe de l'embryon :

- La vessie, qui est la partie la plus large et la plus haute
- La portion pelvienne, qui va devenir l'urètre prostatique et membraneux chez le garçon
- La portion phallique, qui va devenir l'urètre pénien.

La formation normale du pénis du fœtus masculin débute en parallèle de la formation du système urinaire, vers la quatrième semaine de grossesse. Elle va débiter par la formation des plis cloacaux. A la sixième semaine, quand le sinus urogénital se sépare du canal anal, les plis cloacaux se différencient en plis urétraux et plis anaux, qui entourent les orifices correspondants.

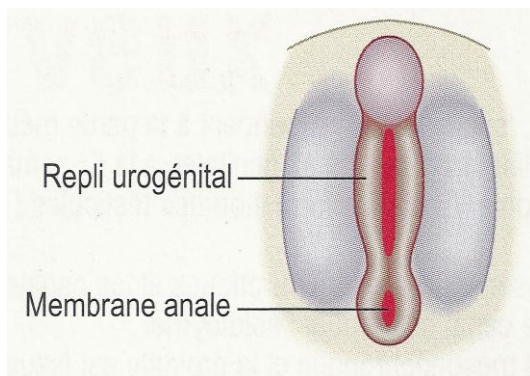


Figure 17: Stade encore indifférencié, le sinus urogénital se sépare du canal anal.

Chez l'embryon masculin, la dihydrotestostérone va agir sur le tubercule génital, qui devient donc un phallus, il va s'allonger pour former le pénis et entraîner ainsi les plis urétraux avec lui. Ces plis fusionnent ensuite sur la face ventrale du pénis et ferment ainsi l'urètre pénien. Le méat urétral et l'urètre balanique (l'urètre du gland) sont formés par la suite, par la prolifération de cellules ectodermiques.

L'hypospadias est donc le résultat de l'absence de fusion des plis urétraux sur la face ventrale du pénis. La malformation peut siéger n'importe où sur le corps ou la racine du pénis. La formation de l'urètre balanique et du méat urinaire normaux n'ont du fait pas lieu. L'ouverture de l'urètre a donc lieu n'importe où sur la face antérieure du pénis comme on peut le voir ci-après.

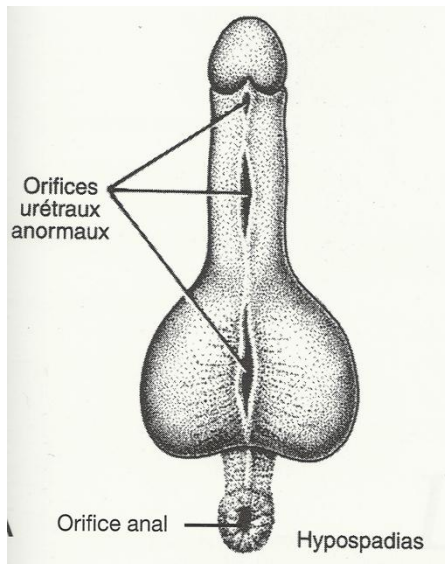


Figure 18: Les différents sièges possibles d'un hypospadias.

(b) La symptomatologie

L'hypospadias est une malformation des voies génitales externes du garçon. La gravité de l'atteinte va dépendre du niveau auquel se situe cet hypospadias, en étant croissante d'avant en arrière.

L'hypospadias correspond à une ectopie, c'est à dire une malposition du méat urétral, qui est normalement situé à l'extrémité du gland.

Au niveau fonctionnel, on comprend bien que qu'il y a des anomalies d'émission d'urines, avec obligation de s'asseoir pour uriner. De plus, le prépuce est également malformé, ce qui provoque une courbure anormale de la verge lors de l'érection voire même une courbure du pénis au repos. Enfin, l'emplacement du méat peut être responsable de troubles de la fertilité.

Le traitement est chirurgical et a lieu en général entre l'âge de 12 et 18 mois. Plusieurs interventions seront parfois nécessaires en fonction de la gravité de l'atteinte. L'intervention réalisée dans la toute petite enfance permet au petit garçon de retrouver des fonctions urinaires normales puis de pouvoir envisager une vie sexuelle normale également. L'aspect esthétique est également très important lors de la prise en charge de ces anomalies.

L'hypospadias est une anomalie congénitale relativement fréquente dans la population générale puisqu'elle touche environ trois naissances sur mille.

(6) Le syndrome foetal des anticonvulsivants

Les premiers cas publiés de ce syndrome l'ont été dès les années 1980 et concernaient l'acide Valproïque. Ce syndrome, décrit sous le nom de « fetal valproate syndrom » est l'association de divers signes et symptômes qui ont été observés chez des enfants exposés à l'acide valproïque in utero. Sa description repose sur la publication de séries de cas d'enfants, dont la mère a été traitée par acide valproïque pendant sa grossesse, et dont les

phénotypes sont semblables [30], [31], [32]. Il semblerait que ce syndrome survienne préférentiellement en cas de traitement par des doses élevées d'acide valproïque.

Ce syndrome comporte l'association :

- d'anomalies craniofaciales, telles qu'une microcéphalie, un grand front, une ensellure nasale élargie, un épicanthus, qui est un repli de peau vertical entre la paupière supérieure et le bord du nez, qui est à l'origine des yeux bridés, mais qui est aussi présent dans le syndrome de Down (trisomie 21) par exemple. De plus, les enfants atteints auront un petit nez avec des narines antéversées, un philtrum (qui est la fossette située au milieu de la lèvre supérieure) large et plat, des lèvres fines, les oreilles et les cheveux bas implantés, une suture métopique proéminente et un hypertélorisme plus ou moins prononcé. Toutes ces anomalies craniofaciales vont conférer à l'enfant un faciès très particulier et assez reconnaissable comme on peut le voir sur la photo ci-dessous.



Figure 19: Petite fille de 3 ans au faciès caractéristique du syndrome fœtal de l'acide valproïque.

- de malformations d'organes, telles que des anomalies de fermeture du tube neural, des fentes palatines, des anomalies des doigts avec des contractures ou des déformations dites « en baguettes de tambour », ainsi que des malformations osseuses affectant notamment les membres supérieurs rendant les mains non fonctionnelles. On observe également des malformations cardiovasculaires et du tractus urogénital.

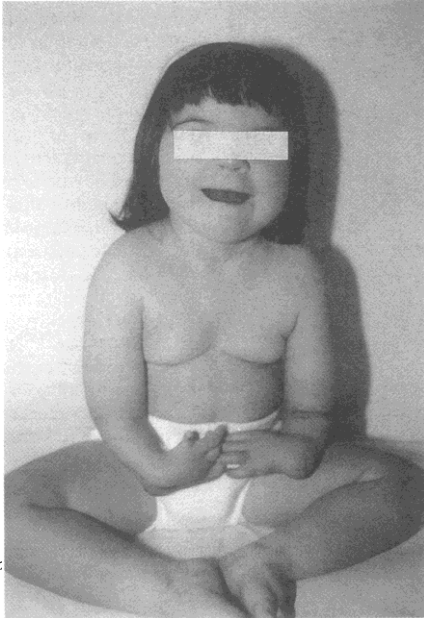


Figure 20: Anomalie radiale bilatérale, rendant les deux mains non fonctionnelles.

- de troubles du développement, avec un retard psychomoteur pouvant être très prononcé, un retard mental et une hypotonie générale de l'enfant.

Le syndrome fœtal de l'acide valproïque donne un faciès particulier aux enfants atteints et il réunit plusieurs types d'atteintes. Il n'est pas visible chez le nouveau-né mais devient typique chez l'enfant plus grand. Aucune étude à grande échelle ou prospective n'a été réalisée pour connaître l'incidence de ce syndrome chez les enfants nés de mères traitées par de l'acide valproïque pendant leur grossesse, la définition de ce syndrome repose uniquement sur des séries de cas concordants. Il semblerait, d'après les cas décrits dans la littérature, que ce syndrome soit dose-dépendant.

Les mêmes signes et symptômes ont ensuite été décrits lors de traitement de la femme enceinte par la Phénytoïne et le Phénobarbital. Ce syndrome a donc ensuite été rebaptisé « syndrome fœtal aux anticonvulsivants ».

c) Les mécanismes potentiels

Le ou les mécanismes exacts expliquant la tératogénicité des antiépileptiques n'ont pas encore été établis avec certitude. Cependant, l'hypothèse actuelle serait la coexistence de plusieurs mécanismes différents mais qui pourraient s'additionner et qui seraient responsables des anomalies congénitales que l'on a vues précédemment. L'attribution d'un mécanisme particulier à un médicament n'est pas encore possible aujourd'hui.

(1) L'activité anti-folates

(a) Le métabolisme normal de l'acide folique

Le rôle principal de l'acide folique est un rôle de donneur de groupes monocarbonés nécessaires à la synthèse des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN. Les besoins en bases d'ADN sont plus importants dans les tissus où la multiplication cellulaire est rapide, qui sont

les tissus hématopoïétiques, les divers tissus du tractus digestif et les tissus embryonnaires et foetaux [33].

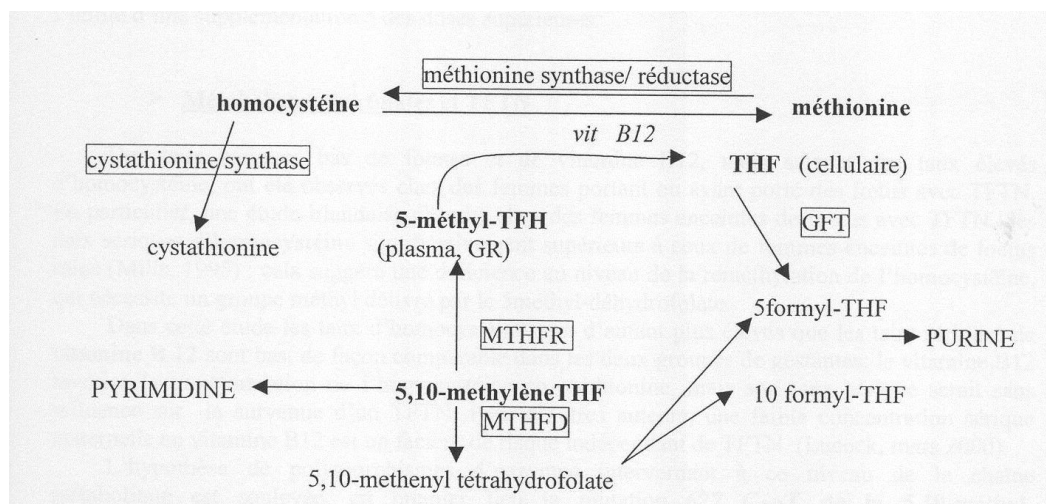


Figure 21: Métabolisme normal de l'acide folique.

Comme on peut le voir sur le schéma, une carence en folates empêche la synthèse d'ADN.

La forme dite « active » de l'acide folique et qui est présente dans le plasma est le 5-méthyl-tétrahydrofolate (5-méthyl-THF). La carence en acide folique s'exprimera s'il n'est pas présent en quantité suffisante sous cette forme. En effet, l'acide folique existe sous différentes formes chez les animaux et les végétaux, et il sera donc absorbé sous ces différentes formes au niveau intestinal. Des systèmes enzymatiques seront ensuite chargés de le rendre disponible sous sa forme active, le 5-méthyl-THF, dont le rôle sera donc de donner son groupe méthyle.

Ce groupe méthyle est notamment utilisé pour la fabrication des bases d'ADN, puriques et pyrimidiques. Sans méthylation, ces bases ne sont pas de bonne qualité, mais elles entrent quand même dans la synthèse de l'ADN, faute de bases de bonne qualité. Il semblerait que l'hypométhylation de l'ADN soit une cause des anomalies congénitales observées.

On sait depuis de nombreuses années que la prise de certains antiépileptiques va être responsable de la baisse du taux circulant d'acide folique. Cependant, les mécanismes par lesquels ces médicaments induisent une déficience en acide folique sont encore incertains. Les mécanismes actuellement proposés sont [34]:

- des interférences lors de l'absorption intestinale de l'acide folique
- une induction enzymatique au niveau hépatique qui va conduire à la destruction accélérée de l'acide folique et donc à un déficit quels qu'en soient les apports
- des interférences avec les enzymes de synthèse du 5-méthyl-THF. Ce mécanisme d'action serait en particulier celui de l'acide Valproïque.

De plus, une autre hypothèse, en lien direct avec l'activité anti-folates supposée des antiépileptiques est aujourd'hui mise en avant.

(b) Le rôle de l'homocystéine

L'homocystéine est un acide aminé soufré qui résulte du catabolisme de la méthionine. Il est aussi possible de faire la réaction inverse, grâce à une enzyme, la méthionine synthase qui permet de transformer l'homocystéine en méthionine.

Comme on peut le voir sur le schéma précédent, la transformation de l'homocystéine en méthionine par la méthionine synthase qui utilise le groupe méthyle du 5-méthyl-THF est nécessaire à la synthèse des bases puriques d'ADN (Adénine et Guanine).

De nombreuses études ont montré qu'il existait un polymorphisme du gène de la Méthylène TétraHydroFolate Réductase (MTHFR), qui aboutit à la fabrication d'une enzyme très peu efficace car thermolabile. Chez les homozygotes pour ce gène muté, la MTHFR ne remplissant pas sa fonction, le 5,10-méthylène-THF n'est pas transformé en 5-méthyl-THF nécessaire à la synthèse des bases d'ADN. Dans le même temps, la concentration plasmatique en homocystéine augmente puisqu'il n'y a pas assez de 5-méthyl-THF pour la convertir en méthionine. L'élévation du taux plasmatique en homocystéine augmente le risque de survenue d'un spina bifida.

Parallèlement à cela, des études ont recherché le lien entre la prise d'un antiépileptique et l'augmentation du taux plasmatique d'homocystéine. Il s'avère en effet qu'une grande partie des antiépileptiques augmentent les taux plasmatiques d'homocystéine. La lamotrigine et le clonazépam ne semblent pas concernés et l'acide valproïque et la carbamazépine semblent les plus promoteurs de cette augmentation [35].

Le lien entre ces deux constatations a été fait et l'hypothèse de l'activité antifolate de certains antiépileptiques qui cause une hyperhomocystéinémie, qui elle même provoque les malformations congénitales graves dues aux antiépileptiques est aujourd'hui avancée.

(2) Les espèces réactives de l'oxygène

Les Espèces Réactives de l'Oxygène (ROS) sont des entités moléculaires très réactives qui possèdent un électron non apparié. La protection contre les lésions radicalaires qu'elles provoquent est assurée par des enzymes qui éliminent les ions superoxydes et le peroxyde d'hydrogène ou qui réduisent les peroxydes de plus grosses molécules telles que les lipides.

Les ROS ont des origines différentes. Elles peuvent provenir d'une exposition aux rayonnements ionisants ou à la lumière (IR, UV), aux médicaments et autres produits chimiques comme les métaux. Les enzymes, l'oxygène, le métabolisme et l'apoptose participent également à la production de ROS. Enfin, les réponses inflammatoires impliquant le système immunitaire et la signalisation intercellulaire passent également par les ROS [33].

Dans notre cas, ce sont les médicaments antiépileptiques qui seraient responsables de la production des ROS. On sait depuis longtemps que les ROS peuvent réagir avec les protéines, les lipides, et surtout avec l'ADN. En oxydant l'ADN, ils peuvent provoquer des mutations ponctuelles, des cassures double brin et des anomalies chromosomiques. L'organisme dispose d'une certaine capacité à détoxifier ces ROS ainsi qu'à réparer les dommages qu'ils commettent mais dans une certaine limite. Le système de détoxification est composé

d'enzymes telles que la catalase, la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase et de petites molécules comme la vitamine C ou la vitamine E.

Si cette limite est dépassée, les dommages ne sont pas réparés et les conséquences des dommages génétiques peuvent s'exprimer. Le fœtus possède un système de détoxification immature, où les enzymes de détoxification des ROS sont présentes à un très bas niveau. Les effets néfastes des ROS peuvent donc s'exprimer rapidement.

De plus, s'ils ne sont pas détoxifiés, les radicaux libres produisent une réaction en chaîne où les « victimes » de l'oxydation deviennent ensuite à leur tour des radicaux libres ! On comprend donc l'importance des dégâts qui peuvent être causés à l'ADN, aux lipides et aux protéines par ces composés.

Le métabolite actif de la Carbamazépine, antiépileptique très largement prescrit, est la 10,11-époxy-carbamazépine, c'est donc un métabolite époxy qui possède les propriétés des ROS [36].

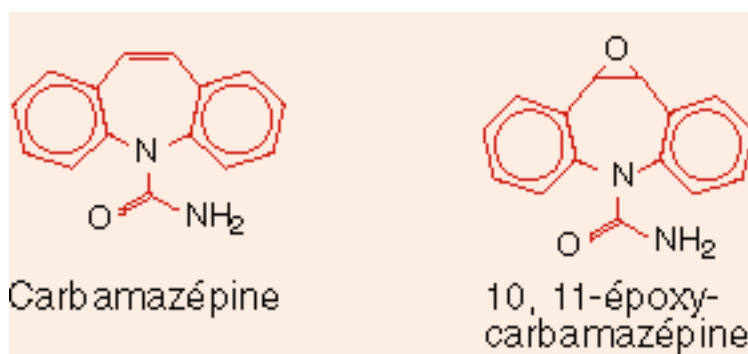


Figure 22: La Carbamazépine et son métabolite actif, la 10,11-époxy-carbamazépine.

De plus, pour la Phénytoïne, antiépileptique structuralement proche de la Carbamazépine, le cytochrome P 450 qui la métabolise va produire un métabolite arène-oxyde, extrêmement réactif. Dans les deux cas, ces métabolites peuvent se lier de manière covalente avec des macromolécules et ainsi entraîner des dysfonctionnements des fonctions cellulaires et éventuellement amener à la mort cellulaire.

Ce mécanisme a également parfois été évoqué afin d'expliquer la tératogénicité de la Lamotrigine, du Phénobarbital et de l'acide Valproïque.

Cette hypothèse est ainsi mise en avant, en association ou non avec celle d'une activité anti-folates des antiépileptiques, afin d'expliquer les malformations congénitales graves dont ils peuvent être responsables.

d) Le suivi médical

Les grossesses des femmes épileptiques sont considérées comme des grossesses à risques et sont donc médicalement suivies comme telles. Le suivi devra être pluridisciplinaire et en collaboration notamment entre le médecin traitant, le neurologue et le gynécologue-obstétricien de la femme. De plus, l'équipe qui va entourer la femme pendant le travail et l'accouchement doit avoir connaissance de la pathologie épileptique.

La surveillance du bon développement fœtal sera renforcée avec notamment des échographies plus fréquentes à la recherche de malformations éventuelles. Il n'y a pas de protocole standard quant aux dates de ces échographies supplémentaires, qui peuvent se situer entre la sixième et la huitième semaine d'aménorrhée puis à la seizième semaine. Cependant, certains auteurs ne préconisent aucune échographie supplémentaire s'il n'y a pas de suspicion de malformation à l'échographie normale de la douzième semaine [9]. On réalisera aussi le dosage de l' α -fœtoprotéine à la quinzième semaine d'aménorrhée, qui fait partie du dépistage de la Trisomie 21 mais qui est aussi augmentée en cas de spina bifida. Une amniocentèse peut également être réalisée si besoin [6].

Les résultats des différents examens réalisés permettent de connaître la quantité des malformations congénitales majeures le cas échéant et leur importance. A la suite de ça, l'équipe médicale peut éventuellement proposer une Interruption Médicale de Grossesse (IMG) aux parents. La décision finale appartient bien sûr toujours aux parents, qui doivent la prendre de manière éclairée et encadrée, en ayant entre les mains tous les éléments concernant la gravité de l'atteinte du fœtus, mais aussi son éventuel devenir à la naissance et les moyens de prise en charge qui peuvent être mis en place.

La préparation à l'accouchement se déroule de la même manière que pour les autres femmes, en évitant cependant les exercices de ventilation rapide. Il n'existe en général pas de contre-indication à un accouchement par voie basse, l'anesthésie péridurale est aussi tout à fait possible si la mère le désire. Cependant, une crise survenant pendant le travail peut parfois donner lieu à une césarienne en urgence. Ce qui reste heureusement rare.

4. Les registres de suivi des grossesses sous traitement antiépileptique

Les données de tératogénicité dont nous allons parler sont issues de plusieurs registres différents. Il existe plusieurs registres de suivi des grossesses sous traitement antiépileptique. Leur création a permis d'obtenir des résultats statistiquement significatifs, ce qui n'était que très rarement le cas dans les études précédentes du fait du trop petit nombre de grossesses incluses.

D'abord le « International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy » (EURAP), qui est le registre européen de suivi des grossesses se déroulant sous traitement antiépileptique, quelle que soit l'indication de ce traitement. A ce jour, le registre est alimenté par des médecins de plus de 40 pays, répartis en Europe, en Australie, en Asie et en Amérique du Sud. Il a recensé plus de 16 500 grossesses depuis sa création en 1999. Le registre EURAP est celui qui compte actuellement le plus grand nombre de grossesses suivies et celui dont les résultats publiés sont les plus récents, datant de juin 2011.

Ensuite les données du registre EURAP seront comparées avec celles du registre anglais « UK Epilepsy and Pregnancy Register ». C'est un registre prospectif qui a été créé en 1996, il est alimenté par les médecins ou sages-femmes qui entourent les patientes ou par les patientes elles-mêmes. Au 31 mars 2005, date à laquelle l'exploitation des résultats des années précédentes a commencée, 4414 grossesses avait été enregistrées.

Les deux registres détaillent les différentes malformations congénitales graves survenues pour chaque médicament, ainsi que l'incidence de ces malformations en fonction de la dose quotidienne de médicament reçue.

Enfin le « International Lamotrigine Pregnancy Registry », qui porte particulièrement sur le suivi des grossesses sous Lamotrigine. Ce registre a été créé en 1992 avec pour but la surveillance de l'apparition de malformations congénitales majeures chez les enfants de mères traitées par Lamotrigine durant leur grossesse. Au préalable, les études qui avaient été réalisées chez la souris, le rat et le lapin avec des doses respectivement 10, 3 et 4 fois supérieurs à la dose maximale utilisée chez l'être humain n'avaient pas prouvé d'effets tératogènes mais seulement une baisse des taux de folates sanguins chez le rat. Ce registre est sponsorisé par le laboratoire GlaxoSmithKline, qui fabrique et commercialise le Lamictal®, le princeps de la Lamotrigine. Les enregistrements de grossesses ont été clos le 31 mars 2010, 3 416 grossesses exposées à la Lamotrigine ont été enregistrées à travers 43 pays mais principalement aux Etats-Unis.

Ces différents registres ne sont pas comparables en tous points mais leurs résultats sont concordants, ils se complètent donc les uns les autres et apportent un niveau de preuve relativement élevé aux professionnels de santé quant au risque tératogène des médicaments antiépileptiques.

a) Le registre EURAP [37]

Le registre EURAP présente les résultats suivants :

	Sample size	Congenital malformation up to birth to 2 months	Congenital malformation up to 1 year	Number seizure free (%)
Carbamazepine				
<400	148	2 (1.3%, 0.16-4.80)	5 (3.4%, 1.11-7.71)	95 (64%)
≥400 to <1000	1047	34 (3.2%, 2.26-4.51)	56 (5.3%, 4.07-6.89)	699 (67%)
≥1000	207	16 (7.7%, 4.48-12.25)	18 (8.7%, 5.24-13.39)	129 (62%)
Lamotrigine				
<300	836	14 (1.7%, 0.92-2.79)	17 (2.0%, 1.19-3.24)	562 (67%)
≥300	444	16 (3.6%, 2.07-5.79)	20 (4.5%, 2.77-6.87)	303 (68%)
Phenobarbital				
<150	166	7 (4.2%, 1.71-8.50)	9 (5.4%, 2.51-10.04)	117 (71%)
≥150	51	7 (13.7%, 5.70-26.26)	7 (13.7%, 5.70-26.26)	35 (69%)
Valproic acid				
<700	431	18 (4.2%, 2.49-6.52)	24 (5.6%, 3.60-8.17)	306 (71%)
≥700 to <1500	480	43 (9.0%, 6.56-11.88)	50 (10.4%, 7.83-13.50)	316 (66%)
≥1500	99	23 (23.2%, 15.33-32.79)	24 (24.2%, 16.19-33.89)	63 (63%)

Data are events (rate, 95% CI) unless otherwise stated.

Figure 23: Résultats du registre EURAP pour les quatre molécules principalement étudiées en fonction du dosage.

Ce tableau montre les taux de malformations congénitales majeures en fonction du dosage pour chacun des quatre médicaments étudiés. On remarque que environ deux tiers des femmes ne subissent pas de crises pendant leur grossesse. Ce chiffre est semblable pour tous les médicaments et tous les dosages. Enfin, ce tableau compare les taux de malformations constatées à deux mois de vie et à un an de vie. En effet, certaines

malformations (cœur, rein, hanche) n'avaient pas encore été découvertes quand l'enfant avait deux mois. Le taux réel de malformations congénitales majeures est donc celui relevé à l'âge de un an.

On remarque que c'est la Lamotrigine à un dosage inférieur à 300 mg par jour qui va provoquer le moins de malformations congénitales majeures. La tératogénicité de la Lamotrigine dépend de la dose reçue par la mère.

La Carbamazépine présente un profil de tératogénicité intermédiaire, également dose-dépendant.

Ensuite, l'acide Valproïque est très tératogène et de manière dose-dépendante. A une posologie supérieure à 1500 mg par jour, 24,2% des enfants seront porteurs d'une ou plusieurs malformations congénitales majeures. Mais il n'est pas rare que cette posologie soit nécessaire pour traiter une épilepsie ! Ce médicament apparaît donc comme le plus tératogène des quatre molécules étudiées ici. Cependant, à une faible posologie, le nombre de malformations rejoint celui de la Lamotrigine à plus de 300 mg par jour et de la Carbamazépine entre 700 et 1000 mg par jour.

Le Phénobarbital est présenté sur ce tableau, mais il n'est pas utilisé en réalité en France pour le traitement au long cours des épilepsies chez la femme enceinte. Il ne sera utilisé qu'en cas d'urgence, à l'hôpital, sur une durée très courte. Ses données de tératogénicité sont plutôt défavorables, mais c'est surtout le profil d'effets indésirables de ce médicament ancien qui le rend peu utilisé.

On peut également s'intéresser aux taux moyens de malformations congénitales majeures pour un médicament en particulier tous dosages confondus afin de pouvoir les comparer entre eux.

Tableau 6: Taux moyens de malformations congénitales majeures décrits par le registre EURAP.

	Nombre de grossesses exposées	Taux moyen de malformations congénitales majeures
Carbamazépine	1 402	5,6%
Lamotrigine	1 280	2,9%
Phénobarbital	217	7,4%
Acide Valproïque	1 010	9,7%

On remarque donc que l'acide Valproïque est la molécule la plus tératogène, devant le Phénobarbital, même si l'échantillon de grossesses exposées est petit. La Lamotrigine est la molécule la moins tératogène de cette étude.

b) Le registre « UK Epilepsy and Pregnancy Register » [38]

Les résultats du registre « UK Epilepsy and Pregnancy Register » portent sur un plus grand nombre de médicaments mais les trois molécules principales (en terme de nombre de grossesses suivies) restent la Lamotrigine, la Carbamazépine et l'acide Valproïque.

Le nombre de grossesses enregistrées ainsi que le traitement reçu au moment de la conception et le taux de malformations congénitales majeures sont synthétisés dans le tableau ci-dessous :

Drug	Informative outcome* (n)	MCMs (n)	MCM rate (95% CI)	OR (95% CI)	p Value	Adjusted OR (95% CI)†	p Value†
Carbamazepine	900	20	2.2% (1.4 to 3.4)	1.0	–	1.0	–
Valproate	715	44	6.2% (4.6 to 8.2)	2.78 (1.62 to 4.76)	<0.001	2.97 (1.65 to 5.35)	<0.001
Lamotrigine	647	21	3.2% (2.1 to 4.9)	1.44 (0.77 to 2.67)	0.253	1.71 (0.88 to 3.32)	0.114
Phenytoin	82	3	3.7% (1.3 to 10.2)	1.64 (0.48 to 5.62)	0.433	1.60 (0.43 to 5.95)	0.484
Gabapentin	31	1	3.2% (0.6 to 16.2)	1.33 (0.17 to 10.20)	0.782	1.76 (0.22 to 14.49)	0.596
Topiramate	28	2	7.1% (2.0 to 22.6)	2.75 (0.62 to 12.20)	0.185	3.46 (0.73 to 16.39)	0.119
Levetiracetam	22	0	0.0% (0.0 to 14.9)	–	–	–	–

*Pregnancy losses with no MCM excluded.
†Adjusted for age at delivery, parity of mother, family history of MCM, periconceptional folic acid exposure, and sex of infant.
CI, confidence interval; MCM, major congenital malformation; OR, odds ratio.

Figure 24: Résultats du registre "UK Epilepsy and Pregnancy Register" pour les sept molécules principalement étudiées.

Si on se focalise sur les trois molécules les plus prescrites, on remarque qu'ici la Lamotrigine est considérée comme plus tératogène que la Carbamazépine. Il faudra prendre en compte la notion de posologie avant de pouvoir en tirer des conclusions.

Ensuite, l'acide Valproïque est là aussi très tératogène, mais le taux relevé de malformations congénitales majeures est plus faible que pour le registre EURAP.

Les résultats du registre en fonction de la posologie reçue sont détaillés dans le tableau ci-dessous :

AED	Maximum daily dose (mg)	Total informative exposures (n)	MCMs (n)	MCM rate, % (95% CI)
Carbamazepine	<400	401	7	1.7 (0.8 to 3.6)
	400 to 1000	385	10	2.6 (1.4 to 4.7)
	>1000	92	3	3.3 (1.1 to 9.2)
Valproate	<600	266	11	4.1 (2.3 to 7.3)
	600 to 1000	247	15	6.1 (3.7 to 9.8)
	>1000	186	17	9.1 (5.8 to 14.1)
Lamotrigine	<100	151	2	1.3 (0.4 to 4.7)
	100 to 200	208	4	1.9 (0.8 to 4.8)
	>200	279	15	5.4 (3.3 to 8.7)

AED, antiepileptic drug; CI, confidence interval; MCM, major congenital malformation.

Figure 25: Résultats du registre anglais pour la Carbamazépine, la Lamotrigine et le Valproate en fonction des dosages.

On remarque maintenant que, à faibles posologies, la Lamotrigine est responsable d'autant de malformations qu'elle l'est dans le registre EURAP. Ce sont les posologies les plus élevées qui sont les plus tératogènes.

La Carbamazépine apparaît ici moins tératogène que précédemment, pour des intervalles posologiques identiques. Le Valproate est également responsable d'un plus faible taux de malformations congénitales graves que précédemment.

Le registre anglais a répertorié 770 grossesses qui se sont déroulées sous polythérapie antiépileptique, avec 126 combinaisons différentes de médicaments ! De toutes ces combinaisons, celles qui contenaient du Valproate ont été responsables de 2,49 fois plus de malformations que celles qui n'en contenaient pas. Les grossesses se déroulant sous Lamotrigine et acide Valproïque ont donné lieu à 9,6% d'enfants malformés. Cette association est considérée comme particulièrement toxique.

Les intervalles de posologies des médicaments sont différents de l'étude EURAP pour la Lamotrigine et l'acide Valproïque, il sera donc plus difficile de comparer les deux registres. Cependant, on remarque que, de manière globale, les taux de malformations congénitales majeures sont moins élevés que précédemment.

Les deux registres peuvent être considérés comme concordants au niveau de la tendance d'une molécule à être tératogène.

c) Le registre « International Lamotrigine Pregnancy Registry » [39]

Ce registre porte en particulier sur la Lamotrigine mais s'intéresse également aux effets de polythérapies incluant la Lamotrigine.

Sur les 1 558 grossesses exposées au premier trimestre à la Lamotrigine en monothérapie, 35 enfants sont nés avec des malformations congénitales majeures, soit un taux de malformations de 2,2%. Ensuite, en cas de polythérapie contenant la Lamotrigine et l'acide Valproïque, le taux de malformation est de 10,7% alors qu'en cas de polythérapie sans l'acide Valproïque, le taux de malformation n'est que de 2,8%.

L'analyse des résultats de l'étude montre également une relation dose-dépendante des malformations, mais il semblerait qu'elle n'existe pas réellement, comme on peut le voir dans le tableau ci-dessous.

First trimester maximal daily dose, mg	No. of exposures	Major congenital malformations, %
>0-100	276	2.5
101-200	556	1.6
201-300	274	3.6
301-400	220	1.4
401-600	153	3.3
601-1,200	44	—
Missing dose	35	2.9
All	1,558	2.2

Figure 26: Relation dose-effet de la Lamotrigine sur les malformations congénitales majeures.

On remarque aisément qu'on ne peut pas conclure à une relation de dépendance entre la posologie reçue par la femme enceinte et les malformations congénitales majeures observées chez le nouveau-né à la vue de ces résultats. Les registres anglais et européens étudiés précédemment avaient cependant retrouvé que la fréquence des malformations congénitales majeures augmentait de manière dose-dépendante.

Ce registre retrouve un taux de malformations congénitales majeures de 2,2% en cas de monothérapie par la Lamotrigine au premier trimestre de grossesse. Ce résultat est proche de celui du registre EURAP (2,9%) et de celui du registre anglais (3,2%). Les trois registres sont donc concordants pour dire que la Lamotrigine est relativement faiblement tératogène, et qu'elle présente un profil favorable pour le traitement des femmes épileptiques enceintes. Le taux de malformations dues à la Lamotrigine s'approche de celui retrouvé dans la population générale, qui est de 2%.

En ce qui concerne la Lamotrigine, une étude parue en 2008 (79) suggérait que le médicament pourrait augmenter le taux de fentes labiopalatines de manière isolée. Cette hypothèse n'est pas retrouvée dans ce registre.

d) Les nouveaux antiépileptiques et les registres de suivi des grossesses

Les nouveaux antiépileptiques sont peu retrouvés dans les registres pour plusieurs raisons.

Une des raisons principales est que l'on va toujours essayer de traiter une femme enceinte par un médicament plus ancien, connu, sur lequel on a du recul plutôt que par une molécule nouvelle, dont on ne connaît pas ou mal les effets potentiels sur le fœtus. Les nouveaux antiépileptiques sont donc peu prescrits chez les femmes enceintes. De plus, pour des raisons évidentes d'éthique, les médicaments ne sont pas testés chez les femmes enceintes et on sait que les essais de tératogénicité réalisés chez les animaux ne peuvent pas complètement être extrapolés à l'espèce humaine. Il n'est donc pas possible de connaître exactement le profil de tératogénicité d'une molécule dans l'espèce humaine si elle n'est pas tout de même prescrite chez la femme enceinte.

Les grossesses se déroulant sous ces nouveaux traitements le sont en général parce qu'il n'y a pas d'alternative thérapeutique possible, il est donc nécessaire de poursuivre le traitement pendant la grossesse malgré les risques éventuels. Ensuite, une grossesse peut être découverte assez tardivement. Le premier trimestre, soit le trimestre à risque sur le plan de la tératogénicité, s'est donc déroulé sous traitement, ce qui permet d'avoir des résultats malgré tout.

Cependant, dans un certain nombre d'études, ces nouveaux antiépileptiques sont utilisés dans le cadre d'une polythérapie, ce qui se justifie par la difficulté de traiter l'épilepsie de la femme. Il est donc difficile de conclure quant au profil de tératogénicité dans ce cadre.

Enfin, lorsque certains d'entre eux sont recensés, ce qui est le cas dans le registre anglais étudié précédemment, le nombre de grossesses suivies est faible, les résultats sont peu significatifs.

Il existe néanmoins quelques études, portant sur un petit nombre de grossesses, qui concernent ces nouveaux antiépileptiques et qui peuvent parfois commencer à apporter des éléments de réponse quant à la tératogénicité de ces molécules. Les quelques résultats publiés pour ces nouvelles molécules ne sont absolument pas significatifs sur un plan statistique.

Tableau 7: Résultats de tératogénicité pour quelques nouveaux antiépileptiques.

	Etude [38]	Etude [40]	Etude [41]
Gabapentine	1/31 = 3,2%	1/59 = 1,7%	1/17 = 5,9%
Lévétiracétam	0/22	0/58	4/197 = 2,03% dans le « North american AED pregnancy registry »
Oxcarbazépine		11/393 = 2,8%	
Topiramate	2/28 = 7,1%	5/108 = 4,6%	3/70 = 4,8%, 8/197 = 4,1%
Vigabatrine			18/192 = 9,4%, mais polythérapie !

La Gabapentine est responsable de 1,7 à 5,9% de malformations congénitales majeures. Les échantillons sont de trop petite taille pour être statistiquement significatifs.

Le Lévétiracétam serait, d'après ces quelques résultats, assez peu tératogène. En effet, dans deux études, aucune malformation n'est relevée. Dans la troisième, où l'échantillon est plus large, environ 2% des enfants sont nés malformés, ce qui est identique au taux relevé dans la population générale.

L'Oxcarbazépine est peu représentée dans la littérature. Ici, elle a été responsable de 2,8% de malformations sur 393 grossesses.

Le Topiramate serait assez tératogène. On remarque particulièrement que selon l'étude de Hunt et al. [41, 42], il serait responsable de onze fois plus de fentes labiopalatines et de quatorze fois plus d'hypospadias que dans la population générale au Royaume-Uni.

La Vigabatrine est responsable de 9,4% de malformations congénitales majeures selon l'EMA. Mais ce résultat est obtenu en cas de traitement par une polythérapie. On ne peut donc absolument pas conclure.

En ce qui concerne la Prégabaline, la Tiagabine et le Zonisamide, ces médicaments ne sont pas représentés dans la littérature quant à leur tératogénicité.

5. Alors lequel choisir ?

Les registres précédents permettent dans une certaine mesure de définir une tendance quant au profil de malformations congénitales majeures dont chaque médicament est responsable. Cette tendance ne peut être définie que pour les médicaments les plus étudiés dans les registres, soient la Carbamazépine, la Lamotrigine et l'acide Valproïque.

De plus, on sait aujourd'hui que la polythérapie est particulièrement à risque de malformations et notamment quand elle contient de l'acide Valproïque. Cette constatation est mise en avant dans une étude japonaise [43] dont la parution date de 1999 et qui recense les taux de malformations congénitales majeures chez les enfants de mères traitées par une polythérapie antiépileptique allant jusqu'à cinq molécules !

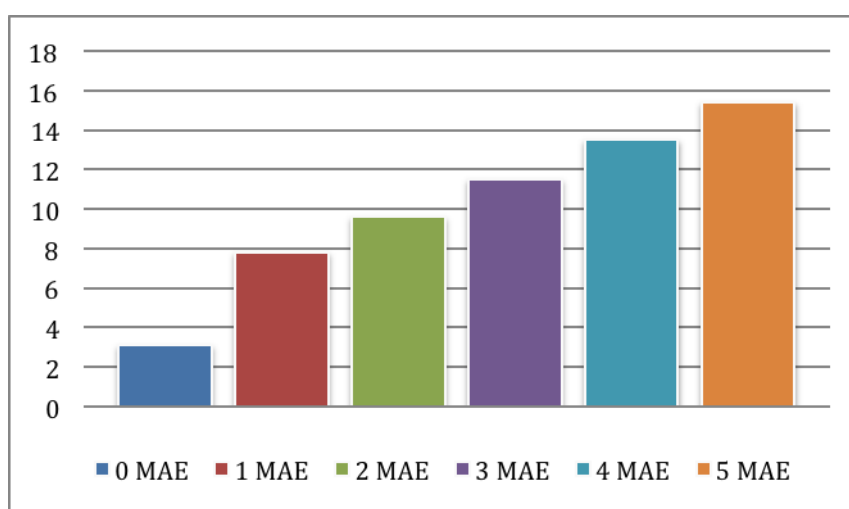


Figure 28: Augmentation du nombre de malformations congénitales majeures avec le nombre de médicaments maternels. (MAE=Médicament antiépileptique)

On remarque bien ici que plus la femme enceinte prend de médicaments, plus le taux de malformations chez l'enfant est élevé. Ces résultats de 1999 ont été ensuite confirmés par les registres beaucoup plus récents.

La polythérapie sera donc, dans la mesure du possible, à éviter. Et si elle est nécessaire, il faut éviter qu'elle contienne de l'acide Valproïque.

Les malformations observées ne paraissent pas spécifiques d'un antiépileptique donné, mais la fréquence de chaque malformation varie pour chaque médicament. Il est cependant admis aujourd'hui que les malformations cardiaques et faciales sont plus fréquentes avec le Phénobarbital et la Phénytoïne, que les hypoplasies digitales sont plus fréquentes sous Carbamazépine et Phénytoïne, que les anomalies de fermetures du tube neural sont plus souvent observées avec la Carbamazépine et l'acide Valproïque et les hypospadias avec l'acide Valproïque également. Mais ces conclusions n'expriment en fait qu'une « tendance » d'un médicament à provoquer une telle malformation plutôt qu'une autre et pas un profil tératogène bien établi.

La Lamotrigine reste actuellement le traitement de choix de l'épilepsie pendant la grossesse. Dans l'état actuel des connaissances, il semble qu'elle ne provoque pas plus de malformations que dans la population générale.

Cependant, le traitement devra toujours prioritairement être adapté à l'état de santé de la femme, pour qui les crises peuvent représenter un risque vital. Dans ce cas, la surveillance du fœtus sera renforcée.

Une femme enceinte épileptique traitée a ainsi deux à trois fois plus de risques de donner naissance à un enfant porteur d'une malformation congénitale grave. Au total, environ 10% des grossesses présenteront au moins une complication. Ce qui signifie aussi que 90% des grossesses se passent bien !

V. Après la grossesse

A. A la naissance

1. Les crises pendant le travail

Chez les femmes enceintes épileptiques, l'accouchement se passe en général tout à fait normalement. Il est possible d'accoucher par voie basse. La péridurale est recommandée, car on sait que des douleurs intenses peuvent induire des crises. Cependant, la fatigue et le stress dus à l'accouchement sont susceptibles de provoquer une crise.

Une étude a retrouvé qu'une crise généralisée tonico-clonique survenait chez 1 à 2% des patientes épileptiques pendant l'accouchement et chez 1 à 2% en plus pendant les 24 heures après l'accouchement [44]. La survenue de crise semble plus fréquente en cas d'épilepsie généralisée qu'en cas d'épilepsie partielle. Si le travail se prolonge, l'administration du médicament antiépileptique à l'heure habituelle permet d'éviter les crises.

Si une crise survient, il convient de la traiter rapidement par administration intraveineuse d'une benzodiazépine, de type Diazépam ou Clonazépam. Une crise généralisée tonico-clonique doit être traitée « agressivement » à cause du risque élevé pour la mère et son enfant. On peut également administrer de l'oxygène à la mère et la placer sur son côté gauche pour augmenter le débit sanguin utérin. Une césarienne en urgence sera pratiquée si on n'arrive pas à faire cesser les crises ou si la mère n'arrive pas à participer l'expulsion à cause de ses crises [44].

La présence d'un pédiatre en salle de naissance est souhaitable.

2. L'imprégnation et le sevrage du nouveau-né

Les symptômes d'imprégnation puis de sevrage sont à considérer à part des effets tératogènes des antiépileptiques. En effet, l'enfant a été exposé toute la grossesse à un ou plusieurs anticonvulsivants. L'accouchement provoque donc l'arrêt brutal de la médication, le nouveau-né va en ressentir les effets.

Les symptômes les plus fréquents sont une hypertonie, une hyperréflexie, une agitation ou au contraire une sédation et une léthargie, des troubles du sommeil, des pleurs inconsolables et des vomissements.

Une étude japonaise parue en 2010 [45] s'est attachée à observer les effets indésirables observés chez les nouveau-nés en fonction du médicament pris par leur mère.

Tableau 8: Effets observés chez l'enfant à la naissance en fonction du médicament antiépileptique pris par la mère pendant la grossesse.

Médicament	Effets observés chez les enfants
Carbamazépine	Sédation, difficultés à téter, vomissement, prise de poids insuffisante, dysfonction hépatique
Ethosuximide	Sédation, hyperactivité, faible alimentation, syndrome de sevrage
Gabapentine	Hypotonie
Phénobarbital	Difficultés à téter, vomissements, agitation, tremblements, sédation, pleurs inconsolables, jaunisse
Phénytoïne	Somnolence, difficultés à téter, irritabilité
Topiramate	Rares crises d'épilepsie par hypocalcémie
Acide Valproïque	Hypotonie, excitabilité, envies de dormir, rares thrombocytopénies, anémie, pétéchie

Les effets des médicaments sont différents et relativement imprévisibles puisque des réactions complètement opposées peuvent être constatées pour une même molécule. Les différents symptômes observés sont regroupés dans un syndrome, le « syndrome transitoire d'hypotonie-léthargie » [46]. Ces symptômes peuvent être observés pendant un à trois jours après la naissance, c'est à dire jusqu'à l'élimination des médicaments maternels.

Si la femme enceinte a pris des benzodiazépines à la fin de sa grossesse, et notamment pendant les 30 derniers jours, le nouveau-né sera atteint d'une véritable imprégnation cliniquement bien caractérisée avec parfois un syndrome de sevrage [47]. On parle de « floppy-infant syndrome », soit le syndrome de l'enfant mou. Ainsi, l'imprégnation se manifeste par une hypotonie, une hypoventilation, des troubles de la succion, une somnolence et des apnées pouvant nécessiter un placement sous oxygène. Le sevrage va se caractériser par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations, qui sont des tremblements très rapides et très fins des muscles, qui n'ont rien à voir avec des convulsions.

Les manifestations de l'imprégnation par les benzodiazépines sont visibles dès les premières heures de vie chez environ la moitié des nourrissons, alors que le syndrome de sevrage n'apparaît qu'au bout de six jours en moyenne, chez 20% des enfants. Le délai de survenue du syndrome de sevrage dépend de la demi-vie d'élimination du médicament.

3. La maladie hémorragique du nouveau-né

a) La symptomatologie

La maladie hémorragique du nouveau-né est un syndrome rare mais grave. Il peut être de forme précoce, classique ou tardive. Chaque forme possède plusieurs étiologies. Lorsque ce sont les antiépileptiques pris par la mère pendant sa grossesse qui en sont responsables, la maladie hémorragique du nouveau-né sera de forme précoce, c'est à dire qu'elle va être constatée au cours des premières 24 heures de vie.

Les hémorragies les plus fréquentes sont les hémorragies digestives, les épistaxis et les hémorragies cérébrales. Des saignements prolongés aux points de piqûres ou une hémorragie interne peuvent également révéler la maladie.

b) Pourquoi ce syndrome?

Au niveau biologique, on observe un effondrement des facteurs de coagulation vitamine K-dépendants, un facteur V normal et un TP (Taux de Prothrombine) abaissé. Le TP est un examen utilisé pour mesurer la coagulation sanguine. Il explore la voie extrinsèque, c'est à dire les facteurs I, II, V, VII et X. Les facteurs II, VII, IX et X sont vitamine K-dépendants. Mais les plaquettes sont normales.

Il existe aujourd'hui deux hypothèses permettant d'expliquer que les médicaments antiépileptiques pris par la mère pendant sa grossesse induisent une maladie hémorragique chez le nouveau-né [48]:

- Les antiépileptiques inhiberaient de manière compétitive le passage transplacentaire des précurseurs des facteurs II, VII, IX et X, vitamine K-dépendants.
- Les antiépileptiques absorbés par la mère exerceraient une induction enzymatique chez le fœtus qui induirait une dégradation accélérée de la vitamine K. Cette hypothèse n'est valable que pour les médicaments inducteurs enzymatiques.

c) Les traitements

Le risque de maladie hémorragique du nouveau-né due aux antiépileptiques est aujourd'hui bien connu. Un traitement préventif sera donc systématiquement mis en place.

(1) Le traitement préventif

Chez la femme épileptique traitée pendant sa grossesse, on prescrira dix à vingt milligrammes de vitamine K par jour par voie orale pendant les quinze à trente derniers jours de la grossesse.

Chez tous les nouveau-nés, on administre deux milligrammes de vitamine K par voie orale en salle de naissance. On peut aussi administrer cette vitamine par voie intra-musculaire à la dose d'un milligramme. On évitera cette voie si le risque de saignement est trop élevé. En cas d'allaitement maternel, on donnera une dose deux mg de vitamine K par semaine au bébé tant que dure l'allaitement maternel exclusif.

(2) Le traitement curatif

Le traitement curatif du nouveau-né va consister en l'administration intra-veineuse d'un à deux mg de vitamine K1. Cependant, le délai d'action est relativement long et ne convient donc pas aux formes très graves. Il faudra dans ce cas transfuser dès que possible du plasma frais congelé à la dose de 20 ml/kg.

Le traitement prophylactique est bien sûr préféré, et une grossesse sous antiépileptiques étant bien surveillée médicalement, le traitement curatif sera rarement nécessaire.

B. Nourrir bébé au sein

La promotion de l'allaitement maternel s'est développée en France ces dernières années en surfant sur la vague du « retour au naturel ». Cependant, le choix d'allaiter doit rester individuel et ne doit pas devenir sociétal. Il est primordial d'écouter la volonté de la mère et de la respecter.

Il est important pour le pharmacien d'officine d'en connaître les bénéfices sur la santé de l'enfant afin de pouvoir informer la future ou jeune maman si elle le souhaite, mais également de savoir accompagner son choix de ne pas allaiter le cas échéant. Pour une mère épileptique traitée, nous verrons plus tard que ne pas allaiter n'est pas forcément un choix mais parfois une obligation pour la santé de son enfant. Il faudra dans ce cas pouvoir la soutenir.

1. Les bénéfices

Le but ici n'est pas d'être exhaustif concernant les bénéfices, démontrés ou supposés, de l'allaitement maternel, mais simplement d'en rappeler les grandes lignes [49].

a) Les bénéfices nutritionnels

Les bénéfices nutritionnels du lait maternel sont quantifiés en le comparant au lait de vache, qui est la matière première servant à fabriquer les laits maternisés qui sont donnés au bébé en cas d'allaitement artificiel.

(1) Les protéines

La teneur en protéines du lait de femme est très inférieure à celle du lait des autres mammifères. Les protéines du lait de femme sont très spécifiques, tant sur le plan qualitatif que quantitatif. Les caséines ne représentent que 40% des protéines totales (contre 80% dans le lait de vache) et forment dans l'estomac du nourrisson des micelles de très petite taille. Le reste des protéines ne précipitent pas avec les micelles de caséine, on les appelle « protéines solubles ». Tout ceci permet une coagulation très fine du lait de femme dans l'estomac du nourrisson, ce qui favorise une vidange gastrique rapide.

(2) Les glucides

Le lait de femme contient 75 g/L de glucides, dont 63 g de lactose et 12 g d'oligosaccharides, alors que le lait de vache ne contient que du lactose. Ces oligosaccharides jouent un rôle de prébiotiques dans l'intestin du nouveau-né. Ceci permet une mise en place optimale de l'écosystème bactérien colique, dominé par les bifidobactéries chez l'enfant nourri au sein.

Le rôle de ces oligosaccharides dans la prévention des infections digestives mais aussi extra-digestives est aujourd'hui bien établi scientifiquement.

(3) Les lipides

La teneur en lipides du lait de femme est assez proche de celle du lait de vache, mais les graisses du lait de femme sont beaucoup plus digestes et beaucoup plus absorbés. Le lait maternel contient une lipase qui compense l'insuffisance de lipases pancréatiques et permet la bonne digestibilité des graisses.

Le lait maternel est aussi riche en cholestérol, qui joue un rôle primordial dans la construction des membranes cellulaires, comme précurseur hormonal et dans le développement du cerveau.

Le lait de femme contient une grande quantité d'acides gras polyinsaturés, et notamment l'acide arachidonique et l'acide docosahéxaénoïque, qui jouent un rôle primordial dans les processus de maturation rétinienne et cérébrale.

(4) Les autres composants

Le lait de femme a une teneur relativement faible en azote et en sels minéraux, ce qui limite la charge osmolaire rénale. Ceci permet de maintenir plus facilement l'équilibre hydro-électrique sanguin en cas de pertes hydriques importantes.

De plus, dans le lait maternel, les oligoéléments comme le Fer et le Zinc sont liés à des ligands particuliers, ce qui les rend plus facilement assimilables.

Enfin, la composition du lait de femme varie au cours du temps pour être toujours adaptée aux besoins de l'enfant en fonction de son âge, mais elle varie aussi au cours de la journée et d'une même tétée. Par exemple, le lait est plus riche en graisses le matin que le soir, et à la fin d'une tétée plutôt qu'au début.

b) Les bénéfices immunologiques

Il est difficile de mettre en évidence avec certitude une baisse des infections chez les enfants nourris au sein. En effet, on sait que les femmes qui allaitent sont plus favorisées socialement et plus à l'écoute des recommandations en matière de santé et leurs nourrissons sont mis en collectivité plus tardivement ce qui diminue le risque de développer des infections contagieuses.

Néanmoins, plusieurs facteurs de protection présents dans le lait maternel sont aujourd'hui bien identifiés. Le lait maternel contient des nombreuses protéines et cellules destinées à protéger le jeune enfant dont le système immunitaire est immature de manière

physiologique. On pense notamment aux immunoglobulines, de type IgA sécrétoires, destinées à protéger les muqueuses, soit ici le tube digestif du nourrisson. On y trouve également des lactoferrines, qui ont une activité bactéricide par inhibition des processus d'adhésion, le lysozyme, bactéricide, la kappa-caséine, qui empêche l'adhésion des bactéries aux muqueuses digestives et respiratoires, le lactopéroxydase, bactéricide... On y trouve également de nombreuses cellules qui jouent un rôle phagocytaire sur les micro-organismes agresseurs.

Il est aujourd'hui démontré que les enfants nourris au sein présentent moins d'infections bactériennes ou virales que ceux nourris au biberon, quel que soit le niveau socio-économique du pays. Dans un pays développé comme la France, cet effet est surtout significatif au niveau des pathologies de la sphère ORL (rhinites, otites) et respiratoires. Si elles surviennent tout de même, elles seront de moindre gravité. On observe aussi un effet préventif sur les diarrhées aiguës infectieuses, bactériennes ou virales, et particulièrement à Rotavirus, mais cet effet est moins marqué que dans les pays peu développés, car en France il dépend surtout de l'arrivée en collectivité de l'enfant.

Plusieurs études ont également été réalisées afin de connaître l'impact de l'allaitement maternel sur les allergies de l'enfant, et notamment les allergies alimentaires. Ces études n'ont conclu à un bénéfice que chez les enfants à risque, c'est à dire ayant au moins un parent au premier degré allergique. L'asthme pourrait également être diminué chez les enfants nourris au sein, mais ce n'est pas encore établi avec certitude.

c) Les bénéfices psychologiques et développementaux

Pour les psychanalystes, l'allaitement maternel constitue un élément majeur de la relation mère-enfant. Dans les premiers temps de la vie, où la mère et son enfant sont étroitement unis, l'allaitement maternel peut renforcer les liens qui les unissent. Il permettrait également à la mère de trouver son bien-être dans celui de son enfant et inversement. Evidemment, ces bénéfices affectifs pour la mère et pour l'enfant sont extrêmement difficiles à démontrer scientifiquement.

De plus, depuis le début du vingtième siècle, de nombreuses études se sont intéressées au développement cognitif des enfants nourris au sein. Les résultats ont été discordants et difficilement comparables du fait de nombreux biais méthodologiques. Plus récemment, une autre étude a tendu à démontrer que ce serait le lait maternel en lui-même et pas le fait d'être nourri au sein qui apporterait un bénéfice au niveau du QI des enfants de l'ordre de trois à quatre points. Les prématurés en tireraient un bénéfice supérieur aux enfants nés à terme. Là encore, on sait que l'allaitement maternel est plus pratiqué par les classes socio-économiques élevées, qui offrent également un environnement sécurisant et une stimulation cognitive plus importante aux enfants, ce qui expliquerait les écarts de QI mesurés.

Au final, on pense aujourd'hui que l'allaitement maternel, que ce soit pour des raisons psychoaffectives, environnementales ou nutritionnelles, apporte un bénéfice sur le plan cognitif à l'enfant, qui reste modeste mais qui persiste à l'âge adulte.

2. Le passage des antiépileptiques dans le lait

Tous les antiépileptiques peuvent passer du sang de la mère à son lait. Le bébé qui le boit est donc directement exposé à ces médicaments. On sait cependant que la quantité de médicament qui passe dans le lait est inférieure à celle qui passait par le cordon ombilical et que recevait le fœtus pendant la grossesse.

a) Les données pharmacocinétiques

Le passage d'un médicament dans le lait maternel se fait en général par diffusion passive à travers les membranes biologiques pour atteindre les alvéoles de stockage du lait. Il s'agit d'un transport bidirectionnel, où les concentrations des deux compartiments ont tendance à s'équilibrer au cours du temps.

Le passage d'un médicament dans le lait maternel dépend de plusieurs facteurs [50]:

- La concentration plasmatique maternelle. Plus elle est élevée, plus la concentration du lait en médicament sera élevée.
- Le poids moléculaire. Les molécules de poids moléculaire inférieur à 200 Daltons passent très facilement, entre 800 et 1000 Daltons, le passage devient difficile. Pour les très grosses molécules, de poids moléculaire supérieur à 1000 Daltons, le passage dans le lait maternel devient impossible.
- La lipophilie. Plus le médicament est liposoluble, plus il passera dans le lait.
- Le degré d'ionisation de la molécule, qui va dépendre de son pKa et du pH du lait. Plus une molécule est ionisée, moins elle aura tendance à passer dans le lait. Comme le pH du lait est légèrement plus acide que celui du plasma, les bases faibles, très peu ionisées, auront tendance à s'accumuler dans le lait.
- La liaison aux protéines plasmatiques. Seule la fraction libre des médicaments peut passer dans le lait.
- La demi-vie du médicament. Plus elle est longue, plus la substance a le temps de passer dans le lait.
- L'existence de métabolites actifs à demi-vie longue.

Ce sont tous ces facteurs qui vont influencer le passage d'un médicament dans le lait maternel. Pour apprécier l'importance de ce passage, on va parler de « ratio lait/plasma », qui est un rapport de concentrations entre le plasma maternel et le lait.

b) Le devenir du médicament chez l'enfant

Lorsque le médicament est absorbé par l'enfant, sa concentration dans le plasma va dépendre de :

- La quantité de lait absorbée.
- La concentration du médicament dans le lait.
- L'intervalle de temps entre les tétées.
- L'absorption intestinale du médicament, qui dépend notamment du pH gastrique et de la surface intestinale. Chez le nouveau-né, il existe une achlorhydrie physiologique

et la superficie gastro-intestinale est plus élevée, la biodisponibilité orale des médicaments peut être augmentée.

- Des capacités métaboliques du nourrisson.
- Des capacités d'élimination, qui dépendent principalement de l'âge gestationnel à la naissance, de la maturité hépatique et rénale et des éventuelles pathologies de l'enfant.

Les capacités métaboliques et d'élimination du nouveau-né sont réduites. Les toxicités des médicaments peuvent donc s'exprimer rapidement. Néanmoins, le passage de chaque molécule dans le lait maternel est différent comme on peut le voir dans le tableau ci-dessous [51, 52]:

Tableau 9: Paramètres pharmacocinétiques des antiépileptiques chez la mère et le nouveau-né, et leur présence dans le lait maternel.

	Ratio Lait/Plasma	Demi-vie maternelle (heures)	Demi-vie chez le nouveau-né (heures)
Carbamazépine	0,4-0,6	16-24	8-36
Diazépam	0,5	32-47	31
Ethosuximide	0,9-1,4	60	32-38
Gabapentine	0,7-1,3	5,2-10,6	14
Lamotrigine	0,4-0,7	33	24
Lévétiracétam	0,85-3,1	6-8	16-18
Oxcarbazépine	0,5-0,6	9,3 pour le métabolite actif	17-22
Phénobarbital	0,4-0,6	50-140	100-500
Phénytoïne	0,06-0,45	24-48	15-105
Prégabaline	---	6,3	---
Tiagabine	---	7-9	---
Topiramate	0,7-1,1	21	24
Acide Valproïque	0,01-0,42	15-17	30-59
Zonisamide	0,4-0,9	60	60-109

Ces résultats montrent que, globalement, les anciennes molécules passent moins dans le lait que les nouvelles (même s'il manque des informations concernant la Prégabaline et la

Tiagabine). Cependant, ces anciennes molécules ont tendance à s'accumuler chez le nouveau né à l'image du Phénobarbital dont la demi-vie peut aller jusqu'à 500 heures chez celui-ci ! En ce qui concerne les molécules plus récentes, le passage est plus important mais la demi-vie est souvent du même ordre de grandeur que chez l'adulte.

Les nouveau-nés prématurés seront encore plus vulnérables aux effets indésirables des traitements puisque leur immaturité est plus grande. Chez eux, la demi-vie des médicaments est très augmentée.

3. Une vraie bonne idée ?

La question de l'allaitement maternel chez la femme traitée par des médicaments antiépileptiques divise ! En effet, il y a deux écoles [46]:

- Un courant en faveur de l'allaitement, majoritairement représenté par les neurologues. Ils mettent en avant :
 - Les effets bénéfiques de l'allaitement, que l'on a vus précédemment.
 - L'éviction d'un éventuel syndrome de sevrage. Tant que l'enfant sera allaité, le syndrome de sevrage n'apparaît pas parce qu'il continue à recevoir des antiépileptiques par le lait. Lors de la diversification alimentaire ou le passage au lait artificiel, il faudra diminuer progressivement le nombre de tétées dans la journée, la quantité de médicament reçue par l'enfant va diminuer parallèlement et le syndrome de sevrage aux antiépileptiques sera évité.
 - La toxicité des antiépileptiques est beaucoup plus grande in utero que par le passage dans le lait maternel.

- Un courant en défaveur de l'allaitement, majoritairement représenté par les gynécologues et les pédiatres. Cette vision inverse expose les arguments suivants :
 - Les effets secondaires connus, et potentiellement graves, de l'accumulation transplacentaire des antiépileptiques. L'allaitement prolonge la durée de ces effets indésirables en période post-natale.
 - Le manque de connaissances et de recul sur les effets, notamment à long terme, des médicaments antiépileptiques reçus par l'enfant. Ils proposent donc d'appliquer le principe de précaution dans cette situation.

Les effets bénéfiques de l'allaitement maternel sont incontestables. Cependant, le désir de la patiente d'allaiter ou non son enfant doit être pris en compte dans la réflexion individuelle qui autorise ou non l'allaitement. Cette réflexion doit être faite au cas par cas, en prenant en compte un grand nombre de facteurs, qui sont en particulier la volonté de la mère, l'âge gestationnel de l'enfant à la naissance (l'allaitement est fortement déconseillé chez les prématurés), ses éventuelles pathologies associées, le ou les médicaments prescrits... La décision doit être prise individuellement et conjointement, en accord avec la patiente, le neurologue, le gynécologue et le pédiatre.

Si le désir d'allaiter de la mère est fort mais que le passage du médicament dans son lait peut être toxique pour le bébé, on peut proposer un allaitement mixte et éventuellement faire des contrôles sanguins chez le nouveau-né.

Si l'allaitement a été autorisé, on conseille de prendre la nouvelle dose de médicament juste à la fin d'une tétée, pour que la tétée suivante soit la plus éloignée possible du pic plasmatique du médicament.

C. L'hygiène de vie

Après la naissance de l'enfant, le corps de la femme va tendre à revenir progressivement dans son état d'avant la grossesse. Dans les premiers jours suivant l'accouchement, le volume plasmatique, qui avait beaucoup augmenté pendant la grossesse, va diminuer très rapidement. Il faudra donc penser à diminuer les posologies de médicaments en même temps pour éviter une toxicité. Les suites de couches sont donc une période à risques de recrudescence de crises puisqu'on va à nouveau rechercher un équilibre thérapeutique.

Comme avant et pendant la grossesse, une bonne hygiène de vie reste un point clé du contrôle des crises. On sait qu'un rythme de sommeil régulier est capital, mais il devient irréalisable pour des jeunes parents. Il faudra donc essayer de déléguer la nuit et de dormir dans la journée afin d'éviter une accumulation de la fatigue.

L'alcool et le tabac sont toujours fortement déconseillés, d'autant plus si la femme allaite son enfant. Le thé et le café sont toujours à consommer avec modération.

D. Conseils à l'officine

Le rôle du pharmacien d'officine est de rassurer la femme pendant sa grossesse et de la soutenir dans l'observance de son traitement. A la naissance de son enfant, la pharmacocinétique des médicaments va être à nouveau modifiée, ce qui peut occasionner la réapparition de crises. Le pharmacien va donc avoir un rôle de conseil à la jeune maman afin de ne pas mettre en danger elle-même et son bébé en cas de crise.

Des crises peuvent survenir pendant la période post-partum lors du rééquilibrage des posologies des médicaments antiépileptiques. On peut donc conseiller à la femme d'éviter les meubles à arêtes coupantes ou de les protéger, ne pas s'enfermer dans la salle de bain ou les toilettes et privilégier les portes avec ouverture vers l'extérieur pour ne pas rester coincée en cas de chute lors d'une crise, préférer les plaques électriques et le four à micro-ondes et ne pas pratiquer d'activités à risques telles que le repassage seule ou si la fatigue est importante.

On peut par exemple conseiller de ne pas mettre la table à langer en hauteur et plutôt de changer bébé sur un lit, voire même sur un matelas posé directement par terre. Cette précaution évite la chute de l'enfant. Pour le bain, il ne faut pas hésiter à demander l'aide d'une personne de l'entourage. En effet, on sait qu'un enfant peut mourir noyé très rapidement dans un très faible volume d'eau. Il est aussi possible d'utiliser un gant de toilette et une bassine d'eau posée à côté.

Ensuite, il faut essayer de choisir la méthode d'alimentation de l'enfant qui fatigue le moins la mère. S'il a été possible d'allaiter au sein, elle peut par exemple tirer son lait la journée pour que le père puisse le donner en biberon la nuit afin de la laisser se reposer.

Enfin, il faut éviter les situations de stress qui peuvent déclencher les crises. La peur de la crise peut déclencher la crise ! Si la maladie n'est pas bien contrôlée, ce qui peut arriver dans les premières semaines après l'accouchement, il ne faut pas hésiter à mettre le père où l'entourage à contribution dans la vie quotidienne, comme pour un trajet en voiture, une sortie avec la poussette... C'est une situation contraignante pour tous mais qui est nécessaire pour la santé de la mère et de son bébé.

Quand le bébé sera un peu plus grand, on peut conseiller de préférer les activités et les jeux qui se déroulent à même le sol.

Certains patients sont plus vulnérables à un facteur de risque qu'à un autre. Il est utile de bien les connaître afin de les éviter pour prendre le moins de risques possible.

On conseille à tous les épileptiques de porter sur eux une carte expliquant le déroulement habituel de leur crises, que faire en cas de crise, leur traitement s'ils en ont un, le numéro de téléphone d'une personne à prévenir en cas d'urgence et celui de leur médecin traitant.

E. Les conséquences à long terme sur l'enfant

Si les effets tératogènes des médicaments sont aujourd'hui bien connus et documentés, le premier cas décrit datant de 1963, ce n'est que récemment que des études se sont intéressées aux effets délétères à long terme sur l'enfant.

1. Les troubles neurodéveloppementaux

Les troubles neurodéveloppementaux à long terme sont difficiles à évaluer puisque de nombreux facteurs interviennent dans le développement d'un enfant après sa naissance. Cependant, on peut dire que la découverte de ces conséquences à long terme ajoute une nouvelle dimension dans le choix du traitement de l'épilepsie maternelle pendant la grossesse.

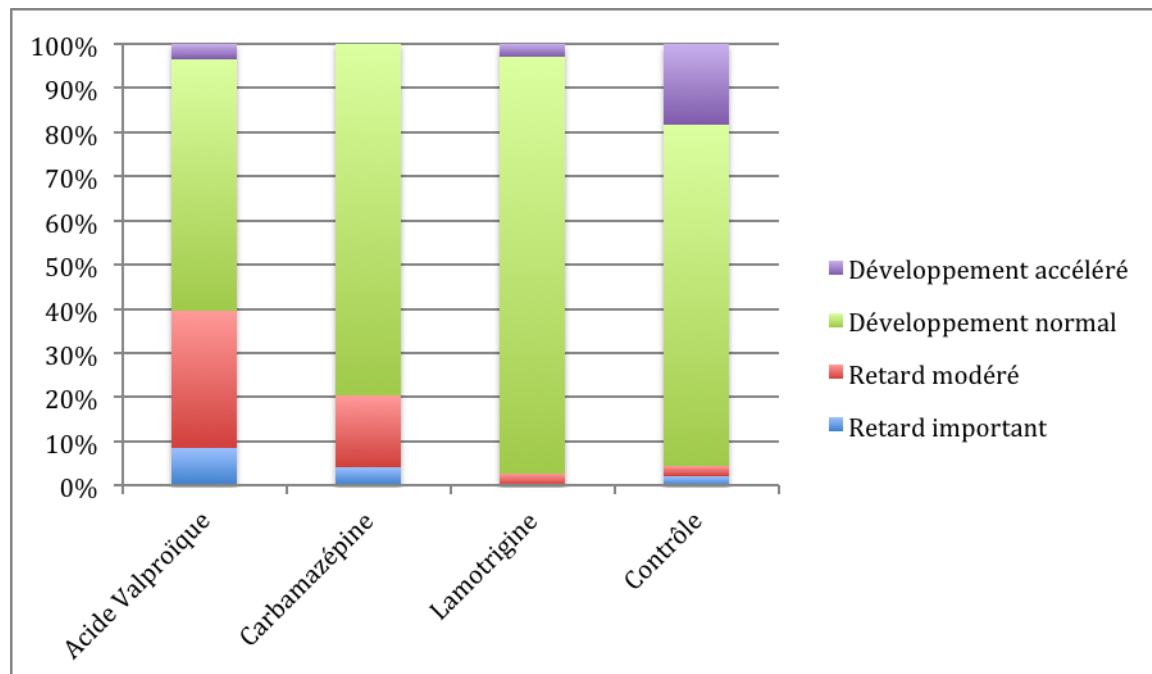
a) Le développement intellectuel

Le retard de développement intellectuel se caractérise par des difficultés d'apprentissage et de compréhension, des troubles du langage, des difficultés de socialisation, une mauvaise dextérité manuelle, pas d'exploration de son environnement... Mais ce sont des paramètres difficilement quantifiables. Chaque étude se base sur son propre questionnaire ou sa propre échelle pour comparer les évolutions intellectuelles des enfants. Elles ne sont donc pas strictement comparables.

Une équipe anglaise s'est intéressée au devenir d'enfants qui avaient été inclus dans le « UK Epilepsy and Pregnancy Register » dont on avait parlé au sujet de la tératogénicité des antiépileptiques. Leur étude, parue en 2009, porte sur les trois molécules principales du registre, à savoir la Carbamazépine, la Lamotrigine et l'acide Valproïque [54]. Ils utilisent

deux échelles différentes en fonction de l'âge de l'enfant afin de mesurer les performances intellectuelles. Elles sont ensuite classées en « retard important », « retard modéré », « développement normal » et « développement accéléré » pour chaque médicament et comparées à la population générale.

Tableau 10: Développement intellectuel d'enfants de mères traitées par l'acide Valproïque, la Carbamazépine ou la Lamotrigine pendant leur grossesse.



On remarque ainsi qu'un retard important ou un développement accéléré sont présents en petit nombre dans chaque série. La plupart des enfants nés de mères épileptiques traitées connaissent un développement normal ou accéléré, ce qui est une donnée rassurante. Néanmoins, les enfants des groupes traités par acide Valproïque ou Carbamazépine ont un risque de retard intellectuel plus élevé que le groupe contrôle. Les performances des enfants du groupe Lamotrigine sont comparables avec celles du groupe témoin.

On suppose aujourd'hui qu'il y a un lien entre les dysmorphies faciales, causées notamment par l'acide Valproïque ou la Phénytoïne, et le mauvais développement cérébral. En effet, le périmètre crânien des enfants à la naissance et pendant leurs premières années de vie est plus faible, ce qui induit directement un volume inférieur du cerveau. De plus, on sait que le cortex et le cervelet se développent assez tardivement pendant la grossesse [55], ce qui signifie que les antiépileptiques restent toxiques pour le cerveau même après la période embryonnaire de formation des organes.

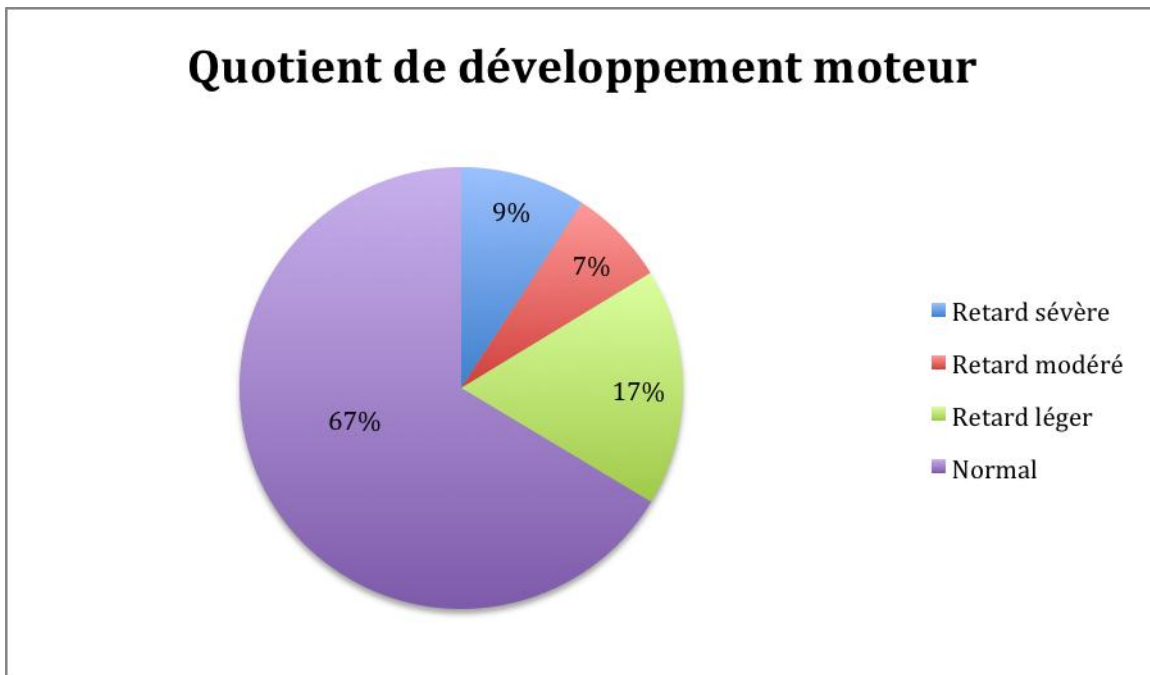
Comme il a fallu presque un demi-siècle pour avoir des données fiables et significatives concernant la tératogénicité des antiépileptiques, il faudra encore de nombreuses années avant d'en avoir au sujet de la toxicité à long terme de ces médicaments sur les enfants. Les études à ce sujet sont aujourd'hui très peu nombreuses et assez faibles sur le plan statistique puisqu'elles portent sur un trop petit nombre de cas et ne sont souvent pas de type prospectives.

b) Le développement moteur

Pour apprécier le développement moteur d'un jeune enfant, on observe s'il tient correctement sa tête, le contrôle du corps, la locomotion, la manipulation des objets...

Une étude indienne parue en 2008 utilise le quotient de développement moteur. Ce quotient est classé en plusieurs niveaux, de « normal » à « retard sévère » [56]. Les observations de cette étude donnent les résultats suivants :

Tableau 11: Développement moteur des enfants nés de mères traitées par des antiépileptiques.



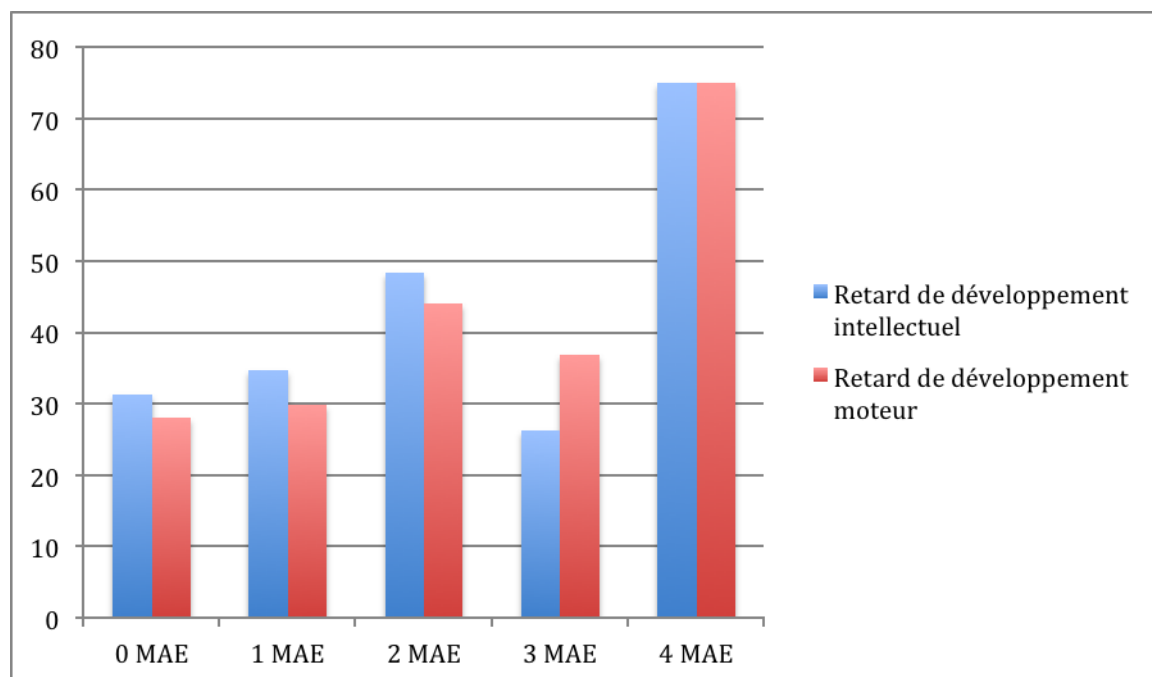
On remarque que deux tiers des enfants ont un développement moteur normal. D'après les autres critères pris en compte par l'étude, le retard du développement moteur apparaît comme étant également corrélé à une prématurité et un faible poids de naissance (moins de 2,5 kg). Encore une fois, l'acide Valproïque est la molécule la plus à risque, suivie par la Carbamazépine, le Phénytoïne et le Phénobarbital.

Cette étude s'est également intéressée au développement intellectuel des enfants, en utilisant le quotient de développement mental comme échelle. Les enfants souffrant de retard sévère de développement intellectuel représentent 14,4% de la cohorte alors que ceux souffrant de retard sévère du développement moteur ne sont que 9,2%. Ces résultats se justifient sur le plan pharmacologique puisqu'on sait que les médicaments antiépileptiques ont un tropisme particulier pour le cerveau. On peut penser que le cerveau du fœtus va souffrir pendant la grossesse de l'administration maternelle des médicaments.

L'étude porte enfin sur les effets de la polythérapie. On remarque une tendance au retard de développement avec l'augmentation du nombre de médicaments. Cependant, l'étude porte sur un trop petit nombre de sujets pour être significative. On remarque en effet que les chiffres de retard du développement ne sont pas concordants avec le reste de la série, ce qui peut s'expliquer par le trop petit nombre de cas qui fausse les résultats.

Cette étude permet de donner un premier aperçu de l'influence, encore une fois néfaste pour l'enfant, de la polythérapie maternelle.

Tableau 12: Relation entre le nombre de médicaments antiépileptiques reçus par la mère et le retard de développement intellectuel et moteur des enfants.



Les bithérapies antiépileptiques sont détaillées dans l'étude. Celles contenant de l'acide Valproïque sont les plus à risque.

c) Acide Valproïque et autisme

Les premiers cas décrivant un syndrome autistique après exposition in utero à l'acide Valproïque ont été publiés au milieu des années 1990 [57].

Une étude de 2006 [61] présente une cohorte de 260 enfants nés de mères épileptiques traitées par différentes molécules. Parmi cette cohorte, 4,6% des enfants ont été diagnostiqués souffrant d'autisme ou de syndrome d'Asperger, qui est un trouble particulier du spectre autistique. Ce taux est plus de dix fois supérieur à celui de la population générale. La majorité des enfants avaient été exposés à l'acide Valproïque in utero.

Un autre groupe d'auteurs [58] estime que ce taux pourrait être jusqu'à 20 fois supérieur à celui de la population générale. Ils notent que l'acide Valproïque, reçu par des souris et des rats in utero, provoque le même type de troubles du comportement que lors de troubles du spectre autistique chez l'humain. Cette constatation renforce la responsabilité de l'acide Valproïque dans l'autisme des enfants nés de mères traitées par cette molécule pendant leur grossesse.

Cependant, la publication de cas induit automatiquement un biais de sélection, et surestime forcément la fréquence du problème.

On ne connaît pas le moment de la grossesse où ce type de toxicité du Valproate va s'exprimer. Mais il est intéressant de savoir que, chez le rat, ce moment se situe très tôt dans la grossesse, environ au moment de la fermeture du tube neural [58].

2. L'épilepsie

L'épilepsie n'est pas une maladie héréditaire. Cependant, il existe des familles qui sont plus touchées par cette maladie que la moyenne. On peut donc dire qu'une prédisposition à l'épilepsie se transmet de manière héréditaire, mais il faudra toujours un facteur déclenchant qui arrive sur ce terrain génétique pour que l'épilepsie apparaisse.

Ces dernières années, plusieurs gènes de susceptibilité dans les épilepsies de l'enfant ont été découverts. Ces mutations génétiques provoquent en général un syndrome pathologique très large et très complexe avec de véritables lésions cérébrales, comme par exemple la sclérose tubéreuse de Bourneville ou la lissencéphalie de type I, où l'épilepsie n'est qu'un symptôme de la pathologie. Il est possible de proposer un dépistage prénatal de ces pathologies qui sont en général connues dans la famille [59].

Heureusement ces pathologies restent rares, on peut donc rassurer la maman : elle ne va pas automatiquement transmettre sa maladie à son bébé.

Enfin, dans l'état actuel des connaissances, les traitements antiépileptiques reçus par la mère pendant sa grossesse ne provoqueraient pas d'épilepsie chez leurs enfants.

VI. Conclusion

Une femme épileptique a environ deux à trois fois plus de risque de donner naissance à un enfant porteur d'une malformation congénitale majeure qu'une femme de la population générale. Les données de tératogénicité ne sont significatives que pour trois molécules : la Carbamazépine, l'Acide Valproïque et la Lamotrigine. S'il n'est pas possible d'attribuer une malformation à une molécule en particulier, toutes les études pointent du doigt l'Acide Valproïque comme étant l'antiépileptique le plus tératogène. La Carbamazépine présente également un profil de tératogénicité négatif.

La Lamotrigine à la plus petite dose efficace est aujourd'hui le traitement de choix de l'épilepsie de la femme enceinte. De ce fait, on va toujours essayer d'utiliser cette molécule en première intention chez la femme jeune. Ce traitement « idéal » est cependant une utopie pour certaines patientes chez qui le moindre changement de molécule ou de réduction de posologie va entraîner la recrudescence des crises, ou chez qui la Lamotrigine sera inefficace ou mal tolérée.

Cependant, la Lamotrigine n'est pas complètement dénuée de tératogénicité, elle sera donc peut être un jour remplacée par un autre médicament, plus récent et moins, voire pas du tout, tératogène. Les registres de suivi des grossesses se déroulant sous traitement antiépileptique continuent leur travail à l'heure actuelle et mettront peut être bientôt en lumière une alternative nouvelle à la Lamotrigine.

Au total, environ 10% des femmes épileptiques vont rencontrer un problème, plus ou moins grave, à un moment donné de la grossesse. Ce qui signifie aussi que 90% des grossesses se déroulent normalement, ce qui est une donnée rassurante pour une jeune femme épileptique qui envisage une grossesse. Le suivi multidisciplinaire dans une maternité adaptée permet de prévenir au mieux les complications et de les traiter efficacement si elles surviennent.

La grossesse d'une femme épileptique est donc une grossesse pas comme les autres, mais sûrement pas une grossesse impossible.

Bibliographie

- [1] Dossier de presse « Contraception : Que savent les français ?, Connaissances et opinions sur les moyens de contraception : état des lieux. », 5 juin 2007, Inpes.
- [2] Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure* 2008 Mar; 17(2):141-4.
- [3] Harden CL, Leppik I. Optimizing therapy of seizures in women who use oral contraceptives. *Neurology* 2006 Dec 26;67(12 Suppl 4):S56-8.
- [4] Schwenkhagen AM, Stodieck SRG. Which contraception for women with epilepsy ? *Seizure* 2008 Mar; 17(2):145-150.
- [5] « Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme », recommandations pour la pratique clinique, Décembre 2004, Afssaps, Anaes, Inpes.
- [6] « Gynécologie Obstétrique Edition 2009 », Courbière B., Carcopino X., Editions Vernazobres-Grego.
- [7] « La consultation préconceptionnelle », Gynécologie Obstétrique & Fertilité 38 (2010) 481-485.
- [8] Meador KJ et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009 Jul; 15(3):339-43.
- [9] Dupont S. Particularités de la prise en charge de la femme épileptique (contraception, grossesse). *Presse Med.* 2011 ; 40:279-286.
- [10] « Biochimie de Harper », 4^{ème} édition, Murray, Bender, Botham, Kennelly, Rodwell, Weil. Editions de boeck, 2011.
- [11] Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005 Mar 22; 64(6):961-5.
- [12] Morrow JI et al. Folic acid use and major congenital malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009 May; 80(5):506-11.
- [13] Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010 Aug; 19(8):803-7.
- [14] Maillard L, Segondy M, Raffo E, Ducrocq X, Vespignani H. Complications traumatiques des crises épileptiques. *Epilepsies* 2002; 14:47-51.

- [15] Kaplan PW, Norwitz ER., Ben-Menachem E, Pennell PB, Druzin M, Robinson JN, Gordon JC. Obstetric risks for women with epilepsy during pregnancy. *Epilepsy Behav.* 2007 Nov; 11(3):283-91.
- [16] Borthen I, Eide MG, Veiby G, Daltveit AK, Gilhus NE. Complications during pregnancy in women with epilepsy: population-based cohort study. *BJOG.* 2009 Dec; 116(13):1736-42.
- [17] Chen YH, Chiou HY, Lin HC, Lin HL. Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Arch Neurol.* 2009 Aug; 66(8):979-84.
- [18] Barrett C, Richens A. Epilepsy and pregnancy :Report of an Epilepsy Research Foundation Workshop. *Epilepsy Res.* 2003 Jan; 52(3):147-87.
- [19] Mark S Yerby, Ilo Leppik. Epilepsy and the outcomes of pregnancy. *Journal of epilepsy.* 1990; 3:193-199.
- [20] « L'épilepsie », P. Jallon, Collection Que sais-je ?, 2002.
- [21] Bertis B. Little. Pharmacokinetics during pregnancy : evidence-based maternal dose formulation. *Obstetrics & Gynecology.* 1999 May; 93(5):858-868.
- [22] Pennel PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology.* 2003 Sep 1; 61(6 Suppl 2):S35-42.
- [23] Cours de pharmacocinétique, Faculté de Pharmacie de Lille année 2009-2010.
- [24] « Atlas d'embryologie médicale de Langman », T.W. Sadler, traduction de J.-M. Retbi, Editions Pradel, 2009.
- [25] « Embryologie », B. Mitchell, R. Sharma, traduction et adaptation de l'anglais E.-M. Alberti, D. Carles, F. Pelluard-Nehmé, Editions Elsevier Campus illustré, 2005.
- [26] Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, Francis E, Namboodiri N, Sivasankaran S, Tharakan JA, Sarma PS. Cardiac malformations are increased in infants of mothers with epilepsy. *Pediatr Cardiol.* 2008 May; 29(3):604-8.
- [27] « Pédiatrie 5^{ème} édition » Collection pour le praticien, A. Bourrillon, Editions Masson, 2008.
- [28] « Cardiopathies congénitales complexes. Prise en charge des patients ayant une tétralogie de Fallot, une atrésie pulmonaire à septum ouvert ou une agénésie des valves pulmonaires avec communication interventriculaire. « Protocole national de diagnostic et de soins », Guide affections de longue durée, HAS, Juin 2008.
- [29] « Cardiopathies congénitales complexes. Transposition simple des gros vaisseaux. Protocole national de diagnostic et de soins », Guide affections de longue durée, HAS, Juin 2008.

- [30] Kozma C. Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature. *Am J Med Genet.* 2001 Jan 15; 98(2):168-75.
- [31] Clayton-Smith J, Donnai D. Fetal valproate syndrome. *J Med Genet.* 1995 Sep; 32(9):724-7.
- [32] Espinasse M., Manouvrier S, Boute O, Farriaux JP. Embryofetopathy due to valproate: a pathology only little known. A propos of 4 cases. *Arch Pediatr.* 1996 Sep; 3(9):896-9.
- [33] « Biochimie de Harper, 4^{ème} édition » Murray, Bender, Botham, Kennelly, Rodwell, Weil. Editions de Boeck, 2011.
- [34] M. Linnebank, S. Moskau, A. Semmler, G. Widman, B. Stoffel-Wagner, M. Weller, C. E. Elger. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels. *American Neurological Association.* 2011 Feb; 69(2):352-9.
- [35] T. Apeland, M. A. Mansoor, R. E. Strandjord. Antiepileptic drugs as independent predictors of plasma total homocysteine levels. *Epilepsy Research* 47 (2001) 27–35.
- [36] Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod Toxicol.* 2009 Jul; 28(1):1-10.
- [37] Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F. EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 2011 Jul; 10(7):609-17.
- [38] Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, McGivern RC, Morrison PJ, Craig J. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Feb; 77(2):193-8.
- [39] Cunnington MC, Weil JG, Messenheimer JA, Ferber S, Yerby M, Tennis P. Final results from 18 years of the International Lamotrigine Pregnancy Registry. *Neurology.* 2011 May 24; 76(21):1817-23.
- [40] Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-Generation Antiepileptic Drugs and the Risk of Major Birth Defects. *JAMA.* 2011 May 18; 305(19):1996-2002.
- [41] Hill DS, Wlodarczyk BJ, Palacios AM, Finnell RH. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother.* 2010 Jun; 10(6):943-59.
- [42] Hunt S, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, Waddell R, Irwin B, Morrison PJ, Morrow J, Craig J, UK Epilepsy and Pregnancy Register. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology.* 2008 Jul 22; 71(4):272-6.
- [43] Kaneko S. et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 1999 Feb; 33(2-3):145-58.

- [44] Page B. Pennell. Pregnancy in women who have epilepsy. *Neurol Clin* 22 (2004) 799-820.
- [45] Lei Chen, Fang Liu, Shuichi Yoshida, Sunao Kaneko. Is breast-feeding of infants advisable for epileptic mothers taking antiepileptic drugs? *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2010; 64: 460–468.
- [46] S. Dupont. Particularités de la prise en charge de la femme épileptique (contraception, grossesse). *Presse Med.* 2011; 40: 279–286.
- [47] D. Swortfiguer, H. Cissoko, B. Giraudeau, A.P. Jonville-Béra, L. Bensouda, E. Autret-Leca. Neonatal consequences of benzodiazepines used during the last month of pregnancy. *Archives de pédiatrie.* 2005; 12(9):1327–1331.
- [48] Sophie Choulika, Eric Grabowski, Lewis B. Holmes. Is antenatal vitamin K prophylaxis needed for pregnant women taking anticonvulsants? *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2004 Apr; 190(4):882-3.
- [49] D. Turck. Allaitement maternel : les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. *Archives de pédiatrie* 12 (2005) S145–S165.
- [50] Page B. Pennell, Barry E. Gidal, Anne Sabers, Jacki Gordon, Emilio Perucca. Pharmacology of antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Epilepsy & Behavior* 11 (2007) 263–269.
- [51] Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology* 2010 Nov; 75(22):1954-60.
- [52] F. Pillon. Médicaments et allaitement maternel. *Actualités pharmaceutiques* 506 (2011) 506 ; 37-39.
- [53] www.epilepsie-france.fr
- [54] Cummings C., Stewart M., Stevenson M., Morrow J., Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011 Jul; 96(7):643-7
- [55] Asher Ornoy. Neuroteratogens in man: An overview with special emphasis on the teratogenicity of antiepileptic drugs in pregnancy. *Reproductive Toxicology* 2006; 22:214–226.
- [56] Sanjeev V. Thomas, B. Ajaykumar, K. Sindhu, Babu George. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy & Behavior* 2008; 13:229–236.
- [57] Joost Nicolai, Johan S.H. Vles, Albert P. Aldenkamp. Neurodevelopmental delay in children exposed to antiepileptic drugs in utero: A critical review directed at structural study-bias. *Journal of the Neurological Sciences* 2008; 271:1–14.

[58] Asher Ornoy. Valproic acid in pregnancy: How much are we endangering the embryo and fetus? *Reproductive Toxicology* 2009; 28:1–10.

[59] O. Dulac, C. Bulteau, A. Malfosse, P. Aubourg, J. Feingold. Génétique des épilepsies de l'enfant. *Archives Pédiatriques* 1995; 2:306-9.

[60] V. Navarro. Médicaments antiépileptiques. *Presse Med.* 2011; 40:271-8.

[61] Rasalam AD, Hailey H, Williams JH, Moore SJ, Turnpenny PD, Lloyd DJ, Dean JC. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47:551–5.

Nom : DESTAILLEUR
Prénom : Charlotte

Titre de la thèse : « La femme épileptique enceinte : Histoire d'une grossesse pas comme les autres »

Mots-clés : Grossesse, épilepsie, antiépileptiques, anticonvulsivants, tératogénicité, acide folique,

Résumé :

Les femmes épileptiques enceintes représentent environ 0,7% des grossesses chaque année. Le pharmacien d'officine sera donc confronté régulièrement dans sa carrière à ce type de patiente.

Cette thèse se veut pratique pour lui de par son plan chronologique. Elle retrace le parcours de la femme épileptique qui va rencontrer des difficultés pour obtenir une contraception efficace à cause des interactions réciproques entre son traitement antiépileptique et le contraceptif estroprogestatif. Pendant la grossesse, les médicaments pris par la mère sont nécessaire à sa santé mais sont hautement tératogènes pour le fœtus. On cherchera donc à obtenir le meilleur rapport bénéfices-risques lors du choix du traitement. Enfin, on sait aujourd'hui que les enfants nés de mères épileptiques traitées pendant leur grossesse peuvent souffrir de troubles neuro-développementaux à long terme, voire même d'autisme.

Aujourd'hui, l'utilité d'une supplémentation en acide folique en période périconceptionnelle chez ce type de patiente et les conséquences à long terme sur leurs enfants sont remis en question.

En 2012, une grossesse chez une femme épileptique traitée reste-t-elle encore une grossesse à risques ?

Membres du jury :

Président : Monsieur le Professeur Bernard GRESSIER

Assesseur : Madame Corinne WATTECAMPS, Pharmacien hospitalier

Membres extérieur : Madame Clémentine ALEXANDRE, Pharmacien
Monsieur Xavier DUMONT, Docteur en Médecine Générale