

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

**Soutenue publiquement le 1^{er} Avril 2014
Par Mlle Marine LEJAY**

**La prise en charge de l'épilepsie
chez la femme enceinte**

Membres du jury :

Président : M. GRESSIER Bernard, Professeur des Universités et Praticiens hospitalier en pharmacologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseur(s) : Mr DINE Thierry, Professeur des Universités et Praticiens hospitalier en pharmacie clinique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mr THOMAS Thierry, Docteur en Pharmacie Titulaire, Pharmacie du Dronckaert, Roncq



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 Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Patrick PELAYO
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Monique CAPRON
Professeur Salem KACET
Madame Stéphanie DAMAREY
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Edouard DANJOU

Directeur Général des Services : 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 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	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 thérapeutique 2
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.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)
----	--------	-------	------------------------------

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique

M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
----	---------	---------	--------------------------

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
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.	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
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire

M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
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
Mlle	LEONHARD	Julie	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MOUTON	Nicolas	Physique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Melle	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	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
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
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.	BRICOTEAU	Didier	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

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



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.

Remerciements,

A Monsieur Gressier Bernard,

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse. Je vous présente tous mes remerciements et ma reconnaissance pour les nombreuses heures de cours de grande qualité et le partage de votre savoir tout au long de ces années d'études. Veuillez recevoir l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur Dine Thierry,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de me suivre pour la réalisation de cette thèse. Je vous adresse un grand merci pour votre enthousiasme à la prise en charge de ce travail, et pour les enseignements de grande qualité et appréciés, pour votre dynamisme, votre humour et votre disponibilité tout au long de ces six années d'études. Vous m'avez donné goût à la pharmacologie dès la première année au cours des enseignements de culture générale, et c'est lors d'un de vos cours que ce sujet m'est venu. Veuillez recevoir l'expression de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Mr Thomas Thierry,

Vous me faites le plaisir et l'honneur de participer à ce jury. Je vous remercie avant tout pour m'avoir redonné goût à la profession de pharmacien et de m'épanouir dans cette profession que j'aime tant. Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité, pour m'avoir fait confiance et permis d'acquérir toutes les connaissances et les compétences d'un bon pharmacien au sein de votre officine.

A Mme Thomas Florence,

Merci de m'avoir fait confiance et m'avoir permis de « grandir » dans cette belle équipe.

A Pauline, Karine, Céline et Dominique de la Pharmacie du Dronckaert,

Pour votre soutien sans faille, votre écoute, votre gentillesse, votre disponibilité, votre dynamisme et l'enthousiasme à la réalisation des challenges, toutes les connaissances que vous m'avez transmises tout ce temps passé à travailler avec vous et tout ce qui fait de vous une équipe géniale, je vous dis un grand merci ! Nos rigolades, la bonne ambiance et nos petits goûters me manqueront beaucoup.

A Laure,

Maintenant titulaire depuis un an, je te remercie pour tout ce que tu m'as appris à mes débuts et encore félicitations pour ta réussite. J'espère en faire autant un jour.

A l'homme de ma vie Fred,

Pour toutes les séances de coaching psychologique où la confiance me faisait défaut et où tu as su me rebooster et croire en moi. Tu m'as toujours poussé à me surpasser, je n'en serais pas là aujourd'hui si je ne t'avais pas rencontré. Je te remercie énormément du fond du cœur pour tout ce que tu m'apportes, d'être toujours là pour moi, de me faire rire et de me supporter, dans tous les sens du terme. Cette thèse je te la dédie, elle signe tous nos sacrifices et nos efforts. Tu fais de ma vie la plus belle histoire et j'espère que l'on pourra bientôt se dire pour le meilleur et pour le pire... C'est le début d'une nouvelle vie qui commence pour nous et je nous souhaite plein de bonheur, de fous rires et de balades en moto en Bretagne. Je t'aime mon amour.

A mes parents, Lorelyne et Loïck,

Pour m'avoir poussé à faire de si longues études et permis de réussir ma première année. Merci pour votre relecture attentionnée et les petites annotations qui m'ont fait sourire devant cette thèse. Je t'aime mon petit chéri.

A Marie-Aude,

Merci d'être la grande-sœur que tu es, j'en suis fière, et merci pour tes bons conseils en bureautique. Je vous souhaite à toi et Sébastien tout le bonheur du monde, je vous aime.

A mon papi,

Je te dédie cette thèse, tu as toujours cru en moi et tu étais fier de dire que ta petite fille sera pharmacien. Je suis sûre que de là où tu es, tu es très fier de moi. Tu me manques tellement, je t'aime.

A ma belle-famille,

Merci de m'avoir accueilli dans votre famille (la période d'essai est passée) et pour votre intérêt porté à mes études.

A Mme Lechon Françoise,

Pharmacien titulaire à Neuville-Saint-Vaast. Vous m'avez permis de découvrir la profession de pharmacien et donné envie de faire ses études grâce à votre écoute et votre

professionnalisme. Merci pour tout, c'est grâce à vous que le désir de devenir pharmacien est né.

A Esther et Audrey,

Merci pour votre amitié, votre soutien, nos fous rires, nos papotages, nos petits plats et pour toutes les gouttes qui ont coulées sur le vélo elliptique !

A tous mes amis motards ou non,

Je suis heureuse de vous connaître, les nombreuses sorties en moto m'ont beaucoup permis de décompresser. Je vous remercie de votre intérêt porté à mes études et à l'avancement de ma thèse.

A mon petit chat Kawa,

Parce qu'elle aussi a droit à ses remerciements, pour les longues heures passées à dormir sur moi ou près de moi, à chaque mot tapé de cette thèse.

A tous mes proches, les gens que j'aime et tous ceux qui sont là aujourd'hui,

Je suis heureuse et honorée de vous présenter ce travail qui met un point à mes études.

MERCI !!!

Table des matières

Remerciements	7
Introduction	16
I. L'épilepsie	17
1. La maladie	17
A. Définition	17
B. Epidémiologie	19
C. Physiopathologie	20
D. Les crises d'épilepsie	25
1) Les crises partielles ou focales	26
a) Les crises partielles simples	27
b) Les crises partielles complexes	30
2) Les crises généralisées	31
a) La crise tonico clonique	31
b) Les absences	32
c) Les crises myocloniques, cloniques, atoniques et toniques	34
3) Tableau récapitulatif	35
E. Les syndromes épileptiques	36
F. Les états de mal épileptique	36

G.	Epilepsie pharmacorésistante	38
2.	Diagnostic	39
A.	Examen clinique	39
B.	Techniques d'exploration	39
1)	L'électroencéphalographie (EEG)	40
2)	L'imagerie par résonance magnétique (IRM)	41
3)	La tomographie à émission monophotonique (TEMP)	41
3.	Les traitements	42
A.	Traitements médicamenteux : généralités et règles d'utilisation	43
1)	Médicaments de 1 ^{ère} intention	46
a)	Valproate de sodium (Dépakine chrono [®] , Micropakine LP [®])	46
b)	Lamotrigine (Lamictal [®])	46
c)	Carbamazépine (Tégréto [®])	47
d)	Oxcarbazépine (Trileptal [®])	47
e)	Gabapentine (Neurontin [®])	47
f)	Lévétiracétam (Keppra [®])	48
g)	Topiramate (Epi [®])	48
2)	Médicaments de 2 ^{ème} intention	48
a)	Phénytoïne (Di-Hydan [®])	48
b)	Fosphénytoïne sodique (Prodilantin [®])	49
c)	Tiagabine (Gabitril [®])	49
d)	Phénobarbital (Gardéna [®])	49
e)	Lacosamide (Vimpat [®])	49

f)	Zonisamide (Zonegran®)	50
g)	Ethosuximide (Zarontin®)	50
h)	Les benzodiazépines : Diazépam (Valium®), Clonazépam (Rivotril®), Clobazam (Urbanyl®)	50
i)	Stiripentol (Diacomit®)	51
j)	Felbamate (Taloxa®)	51
k)	Valpromide (Dépamide®)	51
3)	Médicament de 3 ^{ème} intention	51
a)	Vigabatrin (Sabril®)	51
4)	Les effets indésirables communs	52
5)	Les risques d'interactions médicamenteuses	52
6)	Surveillance du traitement	54
B.	Traitement chirurgical	55
C.	Thérapie par stimulation du nerf vague ou VNS therapy	56

II. La grossesse chez la femme épileptique _____ 60

1.	Physiologie de la femme enceinte et ses effets sur l'épilepsie	61
A.	Changements hormonaux	61
B.	Modifications de la pharmacocinétique des médicaments	62
1)	Absorption	62
2)	Distribution	62
3)	Métabolisation	63
4)	Élimination	63

C.	Echanges materno-foœtaux : le placenta _____	65
D.	Autres causes _____	66
2.	Les effets de l'œpilepsie et de son traitement sur la grossesse et le nouveau-nœ _____	66
A.	Retentissement de l'œpilepsie sur le dœroulement de la grossesse et sur le nouveau-nœ _____	67
1)	Les risques de la survenue de crises au cours de la grossesse _____	67
2)	Prœ-œclampsie _____	68
3)	Transmission de la maladie _____	69
B.	Antiœpileptiques et risques chez le foœtus et l'enfant _____	70
1)	Malformations congœnitaes et altœration du dœveloppement neurocomportemental _____	70
2)	Syndrome hœmorragique du nouveau-nœ _____	75
3)	Tableau rœcapitulatif _____	76
3.	Suivi de la grossesse _____	77
A.	Consultation prœ-conceptionnelle _____	77
B.	Consultations et œchographies de suivi _____	78
C.	Accouchement _____	80
D.	Post-partum _____	81
E.	Allaitement _____	81
III.	Conseils à l'officine _____	84
1.	Le quotidien _____	84
A.	Permis de conduire et conduite automobile _____	85

B.	Vie professionnelle _____	86
C.	Sport _____	86
2.	Hygiène de vie _____	87
A.	Tabac _____	87
B.	Alcool _____	88
C.	Café, thé _____	88
D.	Sommeil _____	88
E.	Hygiène bucco-dentaire et alimentation _____	89
F.	Voyage et mode de transport _____	90
G.	Stimulation lumineuse : télévision, jeux vidéo... _____	91
3.	Observance _____	91
4.	Automédication _____	92
5.	La contraception _____	92
6.	Agenda de crises _____	93
7.	Que faire en cas de crise _____	93
A.	La crise tonico-clonique _____	93
1)	A faire _____	94
2)	A ne pas faire _____	95
B.	Crise partielle complexe psychomotrice avec désorientation _____	95
1)	A faire _____	95
2)	A ne pas faire _____	96
C.	Absence _____	96

8. Pré éclampsie	96
9. Accouchement	97
10. Retour à la maison	97
Conclusion	99
Annexes	100
Bibliographie	107

Introduction

L'épilepsie est une pathologie encore mal connue bien qu'elle touche près de 500 000 personnes en France, dont 100 000 sont des femmes en âge d'avoir un enfant. Et chaque année 0,5% des grossesses sont débutées chez des femmes épileptiques.

Qu'elles soient partielles ou généralisées, les épilepsies doivent être traitées. C'est là que démarre la prise en charge de la femme épileptique désirant une grossesse.

Bien que la majorité des grossesses se déroulent sans complications, les séquelles dues à la prise de médicaments antiépileptiques sur le nouveau-né sont suffisamment graves pour imposer un suivi et un encadrement rigoureux de la femme épileptique enceinte.

Nous verrons dans une première partie la maladie épileptique avec ses différentes formes et manifestations, ainsi que le diagnostic et les traitements existants.

Puis dans une seconde partie, seront abordés différents points sur le suivi de la grossesse chez la femme épileptique, ainsi que les bouleversements physiologiques et les traitements possibles de l'épilepsie chez ce type de patiente.

Enfin, nous verrons le rôle du pharmacien dans la prise en charge à l'officine de la patiente.

I. L'épilepsie

1. La maladie

A. Définition

L'épilepsie est un ensemble d'affections neurologiques se manifestant par des crises épileptiques spontanées répétitives de survenue chronique, quel que soit l'étiologie, qu'elle soit connue ou non.

Elle se caractérise par un dysfonctionnement d'une population de cellules neuronales du cerveau, au cours duquel des décharges électriques anormales, soudaines, excessives et transitoires se propagent soit à l'ensemble des hémisphères cérébraux, soit dans une zone localisée du cortex cérébral. Bien que des décharges localisées peuvent se propager à l'ensemble du cortex.

Ce qui permet de différencier deux types de crises : (1,2)

- Les crises généralisées
- Les crises partielles

Les manifestations cliniques sont multiples et font de l'épilepsie, une pathologie unique pour chaque malade. Elles dépendent de nombreux paramètres notamment de la zone et de ses fonctions touchées par les décharges paroxystiques.

Cependant, faire une crise ne signe pas forcément une épilepsie. Il faut la manifestation d'au moins deux crises dont l'intervalle peut aller de quelques heures à quelques années, pour penser à la possibilité d'une épilepsie. Le diagnostic d'épilepsie est posé par un médecin neurologue et il va prendre en compte : (3)

- la sémiologie clinique, c'est-à-dire, les types de crises qu'elle comporte (notamment partielles et/ou généralisées, ici le témoignage de l'entourage peut être très important),
- le terrain sur lequel elle survient (âge, facteurs génétiques, lésions du système nerveux central, retard mental....).

- **les données cliniques** obtenues de l'électroencéphalogramme (EEG), de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et de la tomographie à émission monophotonique (TEMP).

Ces techniques d'exploration et d'imagerie médicale vont permettre de classer l'épilepsie dans trois grandes catégories définissant leur origine : (4,5)

- **Les épilepsies symptomatiques** :

Elles résultent de l'existence d'une lésion cérébrale qui peut être d'origine diverse : une malformation congénitale, une encéphalite, des séquelles d'infections foétales ou post natales ou d'un manque d'oxygène avant, pendant ou peu après la naissance pouvant endommager le cerveau, un traumatisme crânien, un accident vasculaire-cérébral, une tumeur, des maladies neurologiques évolutives, des anomalies chromosomiques, des malformations cérébrales...

- **Les épilepsies idiopathiques** :

Par définition, ces types d'épilepsies sont retrouvés chez des patients ne présentant pas de lésion cérébrale, ni de trouble clinique, ce qui fait penser à une lésion invisible en imagerie cérébrale. Il s'agit vraisemblablement d'une anomalie de structure du cerveau ou d'un trouble métabolique entraînant un dysfonctionnement transitoire du cerveau. Ces types d'épilepsies sont souvent bénins et ont tendance à disparaître vers la puberté ou à l'âge adulte. Une prédisposition familiale ou génétique pourrait en être la cause, et selon certaines recherches, les gènes pourraient, dans 70 % à 90 % des cas, être responsables de la tendance de développer l'épilepsie. Cela n'induit pas pour autant que l'épilepsie soit une maladie héréditaire donc transmissible. Car la transmission est très complexe et l'expression clinique de l'anomalie peut différer d'un individu à un autre. Par contre, les cas d'épilepsies provoqués par une maladie transmise génétiquement sont à considérer différemment.

- **Les épilepsies cryptogéniques** :

Dans ce cas, l'origine de l'épilepsie est inconnue. L'imagerie est normale mais la symptomatologie clinique et/ou électrique est en faveur d'une lésion.

Les **épilepsies idiopathiques** de l'adulte sont toujours généralisées. Ce sont essentiellement des épilepsies, datant de l'enfance ou de l'adolescence, n'ayant pas guéri mais le plus souvent en rémission durable sous traitement.

Les **épilepsies symptomatiques et cryptogéniques** sont le plus souvent partielles. Elles représentent près de 80% des épilepsies de l'adulte. L'épilepsie peut être ancienne, en relation avec une atteinte cérébrale qui s'est produite dans l'enfance ; elle peut être récente, nécessitant la pratique d'un bilan à la recherche d'une cause séquellaire ou évolutive. (6)

Certains facteurs peuvent favoriser la survenue de crises, tels que : la fièvre, le manque de sommeil, le surmenage, les émotions, les boissons alcoolisées. Chez certains enfants, dits photosensibles, des phénomènes lumineux rythmiques, à fort contraste le plus souvent, peuvent déclencher des crises (certaines devant les télévisions, les écrans vidéo...). (7)

B. Epidémiologie

Selon l'OMS et l'association Epilepsie-France, l'épilepsie touche 50 millions de personnes dans le monde et près de 500 000 en France, dont plus de la moitié sont des enfants. On estime que 5 % de la population est susceptible de faire une crise, un jour. Et, chaque jour, 100 personnes présentent une première crise, soit près de 40 000 par an. Une fois sur deux, cette crise peut inaugurer une maladie épileptique. (8)

En France, la prévalence (c'est le nombre de cas apparaissant dans une population déterminée à un moment donné) est de 0,5%, soit 5 personnes pour 1000 habitants.

Quant à l'incidence annuelle (c'est le nombre de nouveaux cas survenant pendant une période donnée, en général un an), elle est de 50 cas pour 100 000 habitants pour tous les âges confondus. Cette incidence varie beaucoup selon l'âge des personnes considérées.

Elle est plus importante (supérieure à 100 pour 100 000 personnes) chez les enfants de moins d'un an et chez les personnes âgées. Elle est moindre (inférieure à 30 pour 100 000 personnes) pour les adultes de 30 à 50 ans.

L'épilepsie ne connaît pas de frontières géographiques, raciales ou sociales et touche des personnes indépendamment du sexe et de l'âge. Toutefois, ses débuts sont plus fréquents aux âges extrêmes de la vie autrement dit, dans l'enfance et l'adolescence ou bien chez les personnes âgées.

Elle reste l'affection neurologique, après la migraine, la plus fréquente et qui représente la première raison de consultation chez le neurologue. (7)

C. Physiopathologie (9)

Le système nerveux central est soumis à l'activité de deux systèmes opposés : excitateur et inhibiteur, qui lui confère une activité électro physiologique normale, lorsqu'il se trouve en situation d'homéostasie. Ces systèmes opposés contrôlent la stabilité des membranes neuronales, une conductance ionique correcte et une bonne transmission synaptique. Ils fonctionnent grâce à des neurotransmetteurs et il est donc important que ces systèmes soient en équilibre afin d'avoir un bon fonctionnement du cerveau.

A l'état physiologique, une cellule est soumise à une différence de potentiel membranaire due aux différences de concentration ioniques de part et d'autre de la membrane. Du côté extracellulaire ce sont surtout les ions sodium Na^+ et chlore Cl^- qui sont présents, et du côté intracellulaire ce sont surtout les ions potassium K^+ et les protéines qui sont présents.

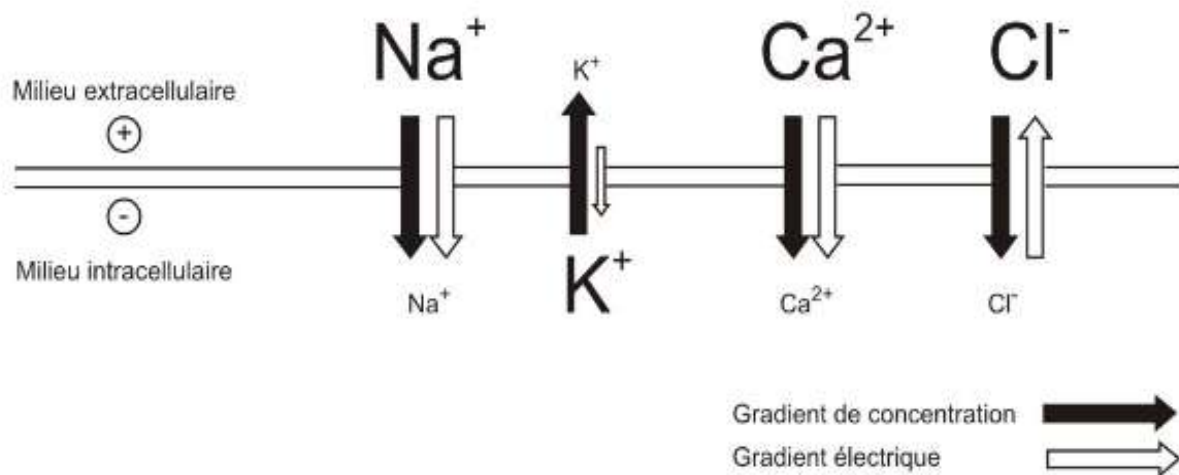


Figure 1 Représentation de la répartition des ions de part et d'autre de la membrane neuronale ainsi que de leur gradient de concentration et gradient chimique (9)

De ce fait, il va naître un gradient de charges et un gradient chimique de part et d'autre de la membrane cellulaire. Ces différences de charges et de concentrations confèrent à la cellule un potentiel membranaire, qui lorsqu'elle est au repos est appelé potentiel de repos (-60mV), on est donc à l'équilibre électrochimique (*Figure 2*). Lorsque cet équilibre est rompu, le potentiel membranaire ne sera plus au repos et va varier :

- Soit, suite à une stimulation, des cations comme le Na^+ entrent dans la cellule par les canaux sodiques voltage-dépendants, dans ce cas le potentiel membranaire va augmenter, on parle de **dépolarisation**. Si la stimulation, donc l'entrée, est suffisamment importante et permet d'atteindre le seuil de dépolarisation, la cellule va se dépolariser, et donc un potentiel d'action va naître. Le sodium va entraîner le potentiel membranaire jusqu'à environ +40mV, puis les canaux vont s'inactiver, et c'est au tour des canaux potassiques voltage-dépendants de s'ouvrir. Le K^+ étant plus concentré à l'intérieur qu'à l'extérieur, les cations K^+ vont quitter la cellule et le milieu intracellulaire va retrouver son électronégativité. C'est la phase de repolarisation suivie d'une légère hyperpolarisation (*Figure 3*). Dans le cas contraire, la membrane cellulaire va retrouver son potentiel de repos sans émettre de potentiel d'action. C'est la loi du tout ou rien.
- Soit des anions (par exemple le chlore Cl^-) entrent dans la cellule, dans ce cas on parle d'**hyperpolarisation**, c'est-à-dire que le potentiel membranaire est plus faible que le

potentiel de repos, il faudra une stimulation donc une entrée en ions sodium plus importante pour permettre une dépolarisation.

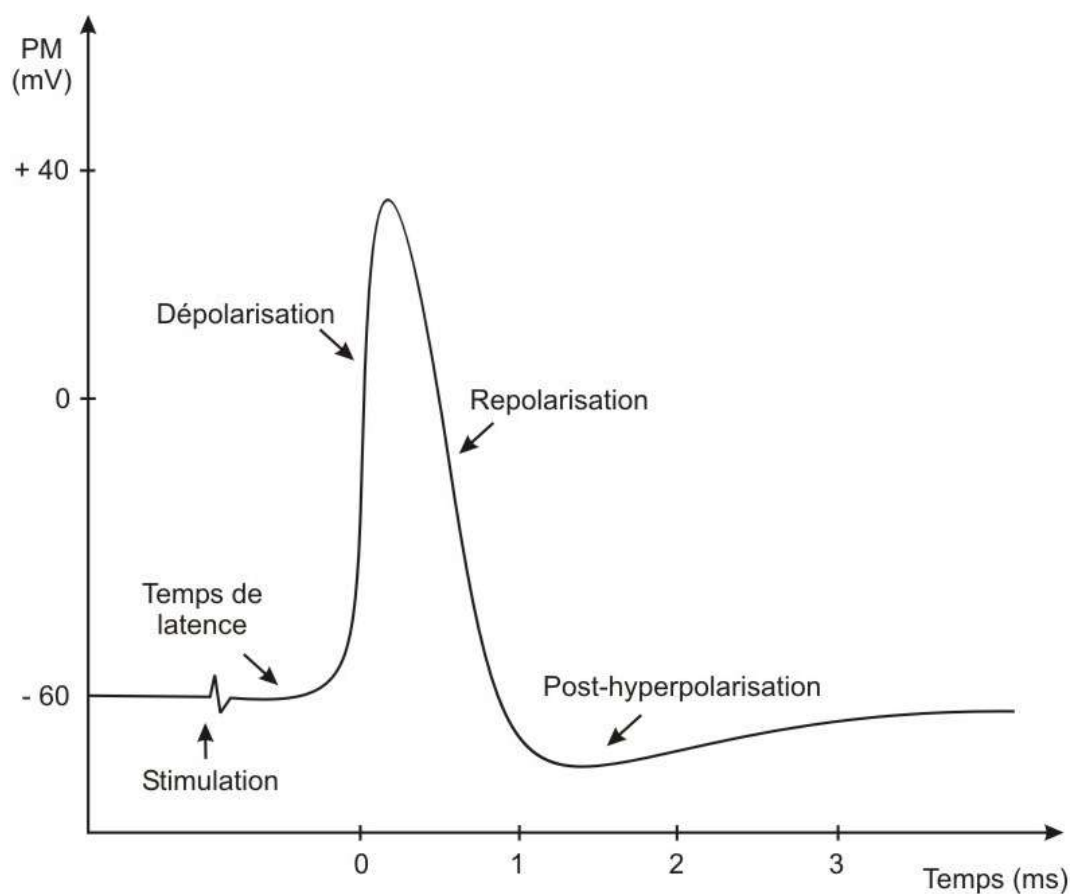


Figure 2 Potentiel d'action d'une cellule neuronale en mV en fonction du temps en ms (9)

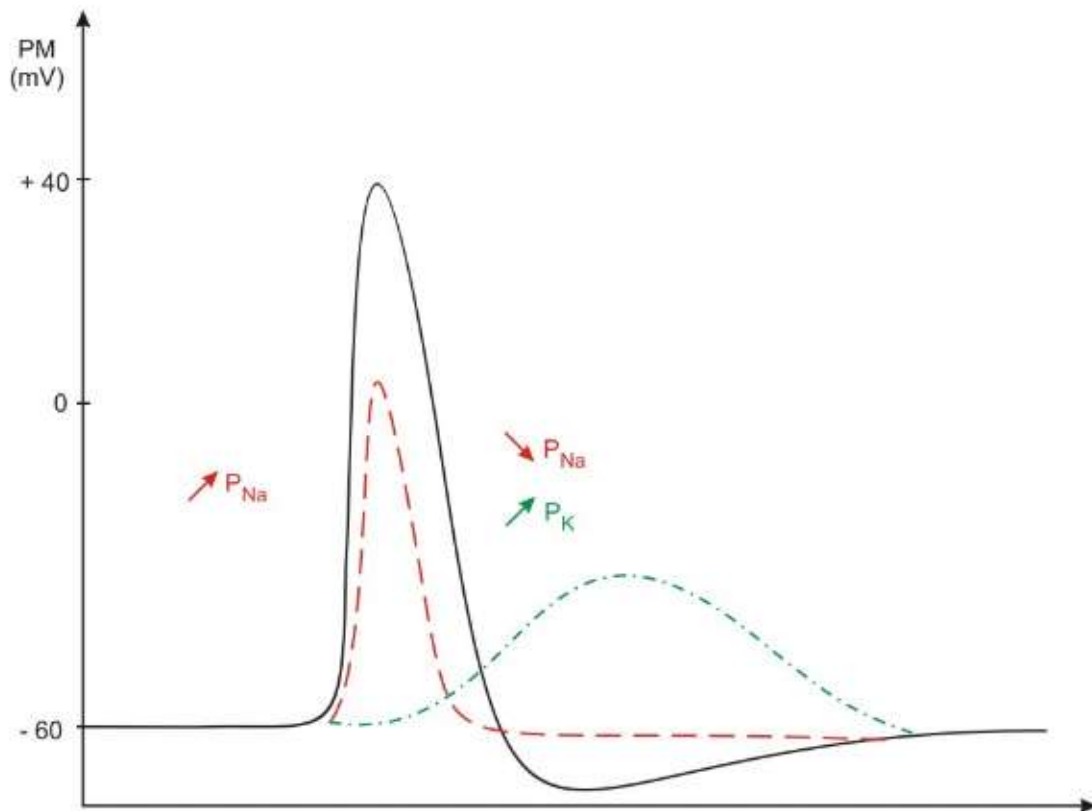


Figure 3 Potentiel d'action d'une cellule neuronale en mV en fonction du temps associée à la perméabilité des ions sodium (P_{Na}) et potassium (P_K) (9)

Le potentiel d'action est le mode de transmission des informations le long de l'axone puis de neurone en neurone par la transmission synaptique. Autrement dit, il est provoqué par l'ouverture successive de canaux sodiques et potassiques voltages-dépendants tout le long de l'axone jusqu'à la synapse du neurone où il va y avoir relargage de neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Les neurotransmetteurs se fixent alors sur le récepteur du neurone postsynaptique. Selon la nature du neurotransmetteur, la fixation de celui-ci sur le récepteur entraîne : (10)

- **Soit une dépolarisation** s'il s'agit d'un neurotransmetteur de la voie excitatrice.
- **Soit une hyperpolarisation** s'il s'agit d'un neurotransmetteur de la voie inhibitrice.

Les neurotransmetteurs sont emprisonnés dans des vésicules d'excrétion aux extrémités des synapses. Lorsqu'un potentiel d'action y arrive, il y a ouverture des canaux calciques

voltages dépendant entraînant une entrée d'ions calcium (Ca^{++}) provoquant la fusion de la membrane vésiculaire avec la membrane cellulaire, c'est l'exocytose. Les neurotransmetteurs sont libérés dans la fente synaptique où ils vont pouvoir se fixer sur leurs récepteurs.

Le **système exciteur** du système nerveux central est constitué de plusieurs neurotransmetteurs :

- **L'acétylcholine et les médiateurs adrénergiques** qui sont peu spécifiques puisqu'ils sont retrouvés partout dans l'organisme.
- **Le glutamate** qui est le neurotransmetteur principal, et qui lorsqu'il active ses récepteurs ionotropes, dont le récepteur NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) (perméable au Ca^{++} et au Na^+ , donnant une excitation lente), et le récepteur kaïnate/AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate) (perméable au Na^+ , responsable d'une excitation rapide), entraîne une modification de la conductance ionique par ouverture des canaux ioniques calciques et sodiques voltage dépendants couplés à ces récepteurs. Il y a donc une entrée massive d'ions calcium et sodium. Ceci augmente le potentiel transmembranaire jusqu'à atteindre le potentiel de dépolarisation provoquant la naissance de potentiels d'action qui se transmettent de neurone en neurone, grâce à des potentiel post synaptiques excitateurs et, qui lorsqu'ils ne sont pas contrecarrés par le système opposé, deviennent désordonnés et en rafale, aboutissant à une hyperexcitabilité neuronale.

Le **système inhibiteur** est principalement représenté par le GABA (acide γ -amino butyrique) dont le récepteur central situé sur le cortex cérébral est le récepteur GABA_A , qui est un récepteur-canal au chlore (capable de fixer les benzodiazépines et les barbituriques). Le rôle du GABA est de venir se fixer sur son récepteur, ce qui a pour conséquences l'entrée d'ions chlorure (Cl^-) chargés négativement dans la cellule neuronale. Ceci se traduisant par une hyperpolarisation de la membrane neuronale avec un potentiel post synaptique inhibiteur, avec diminution du potentiel de repos, limitant toute excitation neuronale.

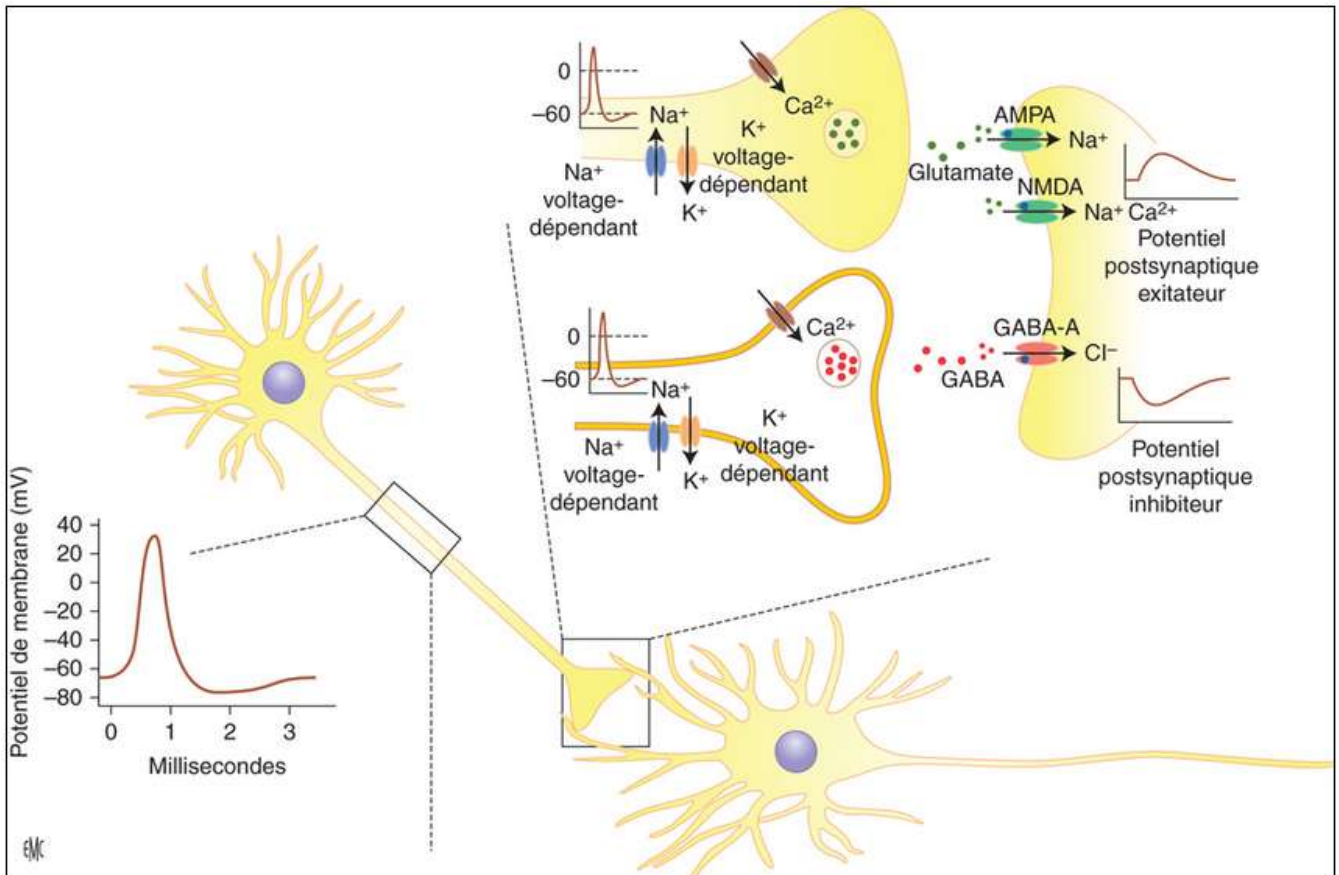


Figure 4 Potentiel d'action et transmission synaptique (10)

Ces deux systèmes sont complémentaires et lorsque l'équilibre est rompu, on assiste à l'apparition d'une crise épileptique avec, au niveau neuronal, un déséquilibre ionique dû à une entrée d'ions Na^+ et Ca^{++} ce qui rend la cellule neuronale excitable. On assiste à une dépolarisation brutale paroxystique par diminution du seuil épileptogène, un recrutement des cellules adjacentes et un « embrasement », entraînant une décharge synchronisée. Il y a formation d'un foyer épileptogène où l'efficacité des mécanismes d'inhibition est moindre. Tout ceci révélant une hyperexcitabilité et une hyper synchronisation des neurones.

D. Les crises d'épilepsie

C'est la manifestation clinique d'une hyperactivité anormale paroxystique hyper synchrone et transitoire d'un groupe plus ou moins étendu de neurones corticaux, et de son éventuelle propagation sur le cortex cérébral. (1,3)

Les symptômes en sont très variables car ils dépendent de la zone du cerveau qui décharge, de la fonction de cette même zone, ainsi que de la propagation de l'hyperactivité à d'autres réseaux neuronaux. Ils peuvent se caractériser par une modification rapide de l'état de conscience et/ou des phénomènes moteurs et/ou sensitifs, sensoriels, psychiques, végétatifs, et/ou une altération de la réponse de l'individu à son environnement. Quel qu'ils soient, ils sont d'apparition brutale et imprévue et la durée est souvent brève, c'est-à-dire inférieure à 2 minutes dans la plupart des cas. (4)

Il existe deux familles de crises :

- **Les crises partielles ou focales (simple, complexe)**
- **Les crises généralisées (petit mal, grand mal)**

Il est possible que les crises soient favorisées par certains facteurs, qui vont abaisser le seuil épileptogène, comme le manque de sommeil, l'anxiété, l'état d'esprit, la consommation d'alcool, l'hyperpnée, l'hyperhydratation, le stress émotif ou physique, une stimulation lumineuse importante (jeux vidéo, télévision, boîte de nuit...), la fièvre ou encore les cycles menstruels. Ces facteurs ne sont pas les causes de l'épilepsie mais peuvent être responsables du moment et favoriser la survenue de la crise. (11)

1) Les crises partielles ou focales

Les crises partielles présentent un point de départ de la décharge hyper synchrone circonscrit sur le cortex, appelé origine focale ou foyer épileptique, c'est-à-dire qu'elles sont localisées à une seule région du cerveau, et n'affectent qu'une partie du cerveau. De ce fait, avant, pendant ou après la crise, des signes ou symptômes focaux sont observables. Et selon l'aura, on peut localiser la région corticale initialement concernée. (12,13,14)

Avant une crise, certaines personnes ressentent une sensation nommée "aura". Ce signe annonciateur de la crise peut se déclencher assez tôt et permettre à la personne de s'allonger ou s'asseoir afin d'éviter une chute et des blessures. Elle peut parfois durer plusieurs minutes. L'aura est différente pour chaque patient mais demeure identique pour un patient donné. Il peut s'agir d'une sensation de changement de température du corps, un sentiment d'anxiété, un goût étrange, un son de musique... Les enfants ont cependant

généralement beaucoup de mal à exprimer et à décrire ce qu'ils ressentent au cours de l'aura et ce signe passe souvent inaperçu chez l'enfant. Toutes les crises ne sont pas précédées d'une aura. Inversement, une aura n'est pas obligatoirement suivie d'une crise. (7)

Pendant la crise, l'organisation des symptômes témoigne de la mise en jeu d'un réseau neuronal. Les formules sémiologiques sont donc très variées d'un malade à un autre mais dans l'ensemble sont stéréotypées chez un même malade. Le risque de ces crises est la généralisation secondaire en crise tonico-clonique, donc une propagation des décharges électriques à l'ensemble du cortex cérébral.

De plus, selon l'origine focale et la partie du cerveau touchée, les crises partielles peuvent ou non être associées à une altération de la conscience. (15)

Toutes les crises focales se caractérisent par leur caractère paroxystique, leur brièveté et la stéréotypie des manifestations d'une crise à l'autre.

Il en existe de deux types :

a) Les crises partielles simples

Au cours de ce type de crises partielles, la personne est consciente et peut décrire la crise de son commencement jusqu'à sa fin. L'aura, qui peut être ressenti avant une crise, fait partie de ces crises partielles simples.

Selon la zone corticale en cause, plusieurs manifestations cliniques sont observables telles que : (16)

- Signes moteurs :

- **La crise somato-motrice** dite Bravais-Jacksonienne est l'archétype des crises focales accompagnées de signes moteurs, c'est-à-dire que c'est la forme la plus caractéristique de ce type de crises. Elle se traduit par des convulsions cloniques unilatérales débutant souvent à une extrémité d'un membre pour progresser d'un territoire à l'autre, dans une marche ascendante ou descendante représentant la zone motrice rolandique. Elles restent le plus souvent localisées mais peuvent s'étendre à tout un hémicorps selon la somatotopie. Cette manifestation dure

quelques dizaines de secondes. La crise peut être suivie d'un déficit moteur (paralysie post-critique) de durée plus ou moins longue, c'est la paralysie de Todd qui est d'une grande valeur localisatrice.

- **La crise motrice** avec clonies ou un spasme tonique sans marche jacksonienne.
- **Les crises versives**, c'est-à-dire que l'on a une déviation de tout ou partie du corps (tête et yeux) voire la giration du corps.
- **La crise phonatoire** avec palilalie (répétition rythmique d'un mot ou d'une phrase), impossibilité de parler ou vocalisation (émission d'un son).

- **Signes sensitifs ou sensoriels :**

Toutes ces crises ont en commun des hallucinations (perceptions sans objet), et/ou des illusions (perceptions déformées), qui sont bien reconnues et critiquées par le malade, contrairement aux hallucinations psychiatriques.

On peut rencontrer des crises telles que :

- **La crise somato-sensitive** est semblable au type de crise somato-motrice Bravais-Jacksonienne, en termes de progression de paresthésies (sensations de picotements, fourmillements de la main et de la face) ou engourdissements.
- **La crise visuelle** pouvant se traduire par :
 - des hallucinations élémentaires à caractère positif (phosphènes à type de points brillants, étoiles, cercles colorés, parfois rythmiques), ou négatif (scotome, hémianopsie, amaurose) ;
 - des illusions visuelles, impression de grossissement (macropsies), de diminution de taille (micropsies avec effets zooms), d'éloignement (téléopsie) ou hallucinations complexes (objet, personnages ou véritables scènes);

- palinopsie (hallucination d'une perception visuelle antérieure), héautoscopie (le sujet voit tout ou une partie de son propre corps comme dans un miroir, le plus souvent le visage).
- **La crise auditive** se manifestant par :
 - des hallucinations élémentaires à caractère positif (type acouphènes : bourdonnement, sifflement, bruits rythmiques) ou négatif (surdité passagère) ;
 - des illusions (déformation des voix, éloignement des sons) ;
 - des manifestations plus élaborées (musique, voix), rarement latéralisées.
- **La crise olfactive** donnant au sujet l'impression d'odeur désagréable (cacosmie et parosmie) souvent indéfinissable.
- **La crise gustative**   type de parageusie où le sujet peut ressentir une perception distendue de goût amer, acide ou salé, souvent associé à une hyper salivation.
- **La crise vertigineuse** au cours de laquelle, le sujet à la sensation que son environnement tourne autour de lui-même ou bien que le sujet tourne sur lui-même, voire une impression de flottement dans l'air.
- **Signes végétatifs :**
- **La crise digestive** de type hyper-salivation, pesanteur épigastrique remontant jusqu'à la gorge, déglutition, mastication, nausées et coliques abdominales.
- **La crise circulatoire et vasomotrice** présentant des palpitations, des troubles du rythme cardiaque, une chaleur, pâleur, cyanose, horripilation.
- **La crise respiratoire**   type d'apnée ou polypnée.

- **Signes psychiques :**

- **La crise dysphasique** présentant des troubles du langage, de son élaboration et/ou sa perception et/ou son expression.
- **La crise dysmnésique** où le sujet ressent une sensation de familiarité (impression de déjà vu, déjà vécu) ou d'étrangeté (jamais vu, jamais vécu).
- **La crise avec symptômes cognitifs** où le sujet est en état de rêve éveillé.
- **La crise affective** avec un ressenti de peur, angoisse, terreur, mais rarement de la colère, de la rage ou des manifestations agréables.
- **La crise hallucinatoire et illusionnelle** où l'hallucination est la perception sans objet, et l'illusion est la perception déformée d'un objet réel.

b) Les crises partielles complexes

Le commencement de ce type de crises peut se faire deux façons :

- **soit il suit un début partiel simple** puis survient une rupture de contact et une amnésie.
- **soit la rupture de contact et l'amnésie sont immédiates.**

Puis le sujet présente une modification de son comportement au niveau moteur :

- **réaction d'arrêt moteur** où le sujet reste immobile, les yeux hagards, indifférent aux sollicitations extérieures ;
- **avec ou sans automatismes** qui sont des manifestations motrices involontaires, tels que :
 - **automatismes.....oro-alimentaires** : mâchonnement, déglutition, dégustation, léchage.
 - **automatismes gestuels simples** : se gratter, froisser ses vêtements.

- automatismes gestuels complexes : se frotter les mains, fouiller le contenu de ses poches, arranger ses vêtements, ranger des objets.
- automatismes verbaux : onomatopées, chantonnements, émission de phrases stéréotypées.
- automatismes ambulatoires : marche, sortir sans raison, un enfant n'étant pas en âge de parler pourrait courir vers sa mère et s'accrocher à elle.

Suite à la crise qui dure environ 5 minutes, le sujet est confus et ne se souviens ni des signes avant, ni pendant, ni après la crise.

Il peut arriver que ces types de crises provoquées par des décharges localisées sur le cortex cérébral se généralisent suite à la propagation des anomalies électriques à l'ensemble des hémisphères cérébraux. On parle alors de crise partielle secondairement généralisée.

2) Les crises généralisées

Elles correspondent à des décharges bilatérales, symétriques et synchrones sur les deux hémisphères cérébraux, sans origine focale apparente ni signal d'avertissement. Ces crises entraînent une modification de la conscience. Elles peuvent être convulsives ou non.

Elles sont de plusieurs types qui sont les suivants :

a) La crise tonico clonique

La crise tonico-clonique généralisée (aussi appelée « grand mal ») est une crise sans prodrome ou aura, de début brutal, et est très impressionnante. Elle se déroule en 3 phases très bien caractérisées : (12,14,13)

- La phase tonique : très courte (de l'ordre de 10 à 20 secondes), elle se caractérise par un début très soudain par une chute (pouvant entraîner un traumatisme) et associé ou non à un cri qui correspond au son de l'air expulsé par la contraction des cordes vocales. Une perte de conscience est observée associée à une

contraction soutenue de toute la musculature squelettique du corps, d'abord en flexion puis en extension. Cette phase est accompagnée d'une révulsion oculaire, d'une apnée avec cyanose, de troubles végétatifs importants (tachycardie, augmentation de la tension artérielle, mydriase, rougeur du visage, hypersécrétion bronchique et salivaire). Une morsure bilatérale de la langue est caractéristique de cette phase mais inconstante. Puis progressivement, la « tétanisation » des muscles se fragmente, conduisant à la phase clonique.

- **La phase clonique** : au cours de cette phase durant 20 à 30 secondes, le malade souffre de secousses bilatérales synchrones et intenses résultant du relâchement intermittent de la contraction tonique. La respiration reste abolie et la cyanose perdure. Puis les secousses s'espacent et s'interrompent brutalement.
- **La phase post-critique ou résolutive** : lors de cette phase de durée variable (de quelques minutes à quelques dizaines de minutes), le relâchement musculaire est complet, le malade est hypotonique, sa respiration est ample et stertoreuse. Une hypersécrétion bronchique et salivaire peut gêner la respiration et laisse apparaître de la mousse aux lèvres. Une énurésie et parfois une encoprésie peuvent survenir. Le sujet reprend progressivement conscience et peut présenter une agitation. La crise est suivie d'une confusion mentale de durée et d'intensité variable, et d'une possible amnésie de la crise.

Suite à la crise, le sujet se plaint souvent de céphalées, de courbatures, voire de douleurs en relation avec un traumatisme occasionné par la chute initiale, et d'une forte fatigue.

b) Les absences

Elles se définissent par une rupture de contact d'une dizaine de secondes de début et de fin brusques. Elles sont favorisées par une hyperventilation, une activité soutenue, une émotion, une stimulation lumineuse trop importante (jeux vidéo, télévision, damiers...)... Cependant, ces crises apparaissent plus souvent chez des patients fatigués que chez des patients vigilants et attentifs. Elles apparaissent souvent dans l'enfance et disparaissent à l'adolescence. L'interrogatoire de la famille est utilisé pour décrire la fréquence de survenue des crises ou encore les états physiologiques pendant la crise. Cela peut aider à la recherche

d'une cause éventuelle : manque de sommeil, alcoolisation, fièvre, mauvaise observance du traitement. (17)

Elles sont de deux types, typiques ou atypiques : (18)

- **Les absences typiques** : touchent plus souvent les enfants et les jeunes adultes, et au cours desquelles, le sujet s'immobilise, interrompt l'activité en cours, a le regard fixe, et le sujet ne réagit pas aux stimuli. Des mouvements de la bouche, des mains et de la tête peuvent accompagner cette fixité du regard. Puis il revient à lui en reprenant ses activités sans se rendre compte de l'épisode de rupture. La crise dure environ 10 secondes et l'enfant est alerte dès l'arrêt de la crise ou peut être un peu confus pendant deux à trois secondes.
- **Les absences atypiques** : sont de début et de fin plus progressifs, plus longues avec une altération moins marquée de la conscience. Ce type d'absence, s'accompagne de quelques contractions musculaires. Il peut s'agir d'un bref changement du tonus ou de gestes involontaires et inadaptés appelés automatismes. Des clignements de paupières sont fréquents au cours de la crise qui dure 5 à 10 secondes. Ce type d'absences atypiques semble se produire plus souvent chez les enfants qui ont d'autres problèmes neurologiques, comme des retards mentaux. De plus, ces enfants ont souvent d'autres types d'épilepsie. Leur EEG est habituellement anormal entre les crises et pendant les crises.

Tableau 1 Résumé des différences mineures entre une crise d'épilepsie absence typiques et

atypiques (d'après les données recueillies dans la revue de Marco Weiergräber et al., 2010) (19)

Types de crises	Syndromes avec ce type de crises	Survenue des crises	Signes cliniques visibles chez le patient
Typiques	<ul style="list-style-type: none"> - Epilepsie absence juvénile - Epilepsie absence de l'enfant - Epilepsie juvénile myoclonique - Epilepsie absence myoclonique - Myoclonies des paupières avec absences 	<ul style="list-style-type: none"> - Rapide et soudaine, durant de quelques secondes à environ 30 secondes. - L'EEG présente des complexes pointes-ondes et est généralement de fréquence égale à 3 hertz. - Le retour à la normale se fait de façon aussi soudaine que la survenue de la crise. 	<ul style="list-style-type: none"> - Courts épisodes de pertes de conscience qui démarrent et se terminent de façon soudaine. - Amnésie durant la phase ictale - Arrêt cognitif souvent associé avec d'autres manifestations : arrêt fonction motrice ou encore interruption de l'écriture ou de la parole sans dysfonctionnement de la fonction statique comme la posture. - Meilleure réponse aux traitements pharmacologiques
Atypiques	<p>Les formes atypiques sont souvent accompagnées par un syndrome épileptique complexe comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lennox-Gastaut syndrome (2/3 des patients ont des absences atypiques) - Syndrome de Doose <p>Ce type d'absences peuvent aussi être symptomatiques comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lors de la formation de tumeur dans le lobe frontal - Sclérose tubéreuse de Bourneville - Syndrome d'Aicardi - Syndrome d'Angelman - Désordres métaboliques 	<ul style="list-style-type: none"> - Début et fin des crises pas aussi abruptes que pour les crises typiques - Changement du tonus musculaire pendant les crises. - L'EEG présente des complexes de pointes-ondes lentes de fréquence généralement inférieure à 2,5 hertz - Crise souvent longue c'est-à-dire supérieure à 30 secondes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mêmes signes cliniques - Retard mental plus fréquent - Répond moins aux traitements pharmacologiques donc plus difficile à contrôler

c) Les crises myocloniques, cloniques, atoniques et toniques

Les troubles sont de durée brève, de quelques secondes à quelques minutes. (7,12)

- **Les crises myocloniques** : se traduisent par des secousses musculaires brèves, bilatérales, symétriques et imprévisibles, pouvant toucher les bras, les jambes, le cou et/ou le tronc. La conscience n'est pas altérée mais peut être responsable de chute selon l'intensité et la topographie. On peut retrouver ce type de crise dans divers syndromes épileptiques mais toutes contractions myocloniques ne sont pas forcément une crise épileptique. En effet, des petites décharges peuvent provenir de la moelle épinière et non pas seulement du cerveau, notamment lors

d'une myoclonie du sommeil se manifestant par un soubresaut lors de l'endormissement et réveillant le sujet, où il ne s'agit pas d'une convulsion.

- **Les crises atoniques** : se traduisent par une perte du tonus musculaire des muscles du cou, des bras ou des jambes. Le sujet étant hypotonique, il peut être sujet à une chute. Souvent les malades sujets à ces crises portent un casque de façon à les protéger en cas de chute brutale et éviter les traumatismes crâniens.
- **Les crises toniques** : se caractérisent par une contraction des muscles, de courte durée, associée à une perte de conscience. Celles-ci surviennent souvent pendant le sommeil.
- **Les crises cloniques** : se manifestent par des mouvements brusques en saccades.

3) Tableau récapitulatif

Tableau 2 Tableau récapitulatif des différents types de crises épileptiques (4)

Type de crises	État de la conscience	Type de manifestations	Commentaires
Crises partielles Simples	Conservation	Motrices, sensitives végétatives, psychiques: peurs, impressions bizarres	Seuls certains symptômes sont visibles
Crises partielles Complexes	Altération	Rupture de contact brève (moins d'une mn) mais reprise de conscience +/- lente Automatismes gestuels ou ambulatoires possibles	Le début peut être conscient ; c'est l'aura, avec les symptômes d'une crise partielle simple
Avec généralisation	Altération initiale ou retardée	Crise généralisée tonico clonique apparaissant +/- rapidement après crise partielle	Les symptômes initiaux peuvent passer inaperçus
Crises généralisées : tonico cloniques	Altération	Perte de connaissance. Chute violente, clonies. Reprise conscience +/- lente	Trois phases : - tonique - clonique - post-critique
Absences	Altération brève +/- complète	Suspension isolée de la conscience plus brève que dans la crise partielle complexe	Essentiellement enfant, jeune adulte
Myoclonies	Conservation	Clonies intéressant surtout membres supérieurs et tête	Essentiellement jeune adulte
Absences atypiques	Altération	Suspension de conscience plus mal limitée	
Crises toniques	Crises survenant souvent durant le sommeil	Manifestations toniques brèves axiales	

E. Les syndromes épileptiques

Un syndrome est un ensemble de symptômes qui vont permettre de le définir. C'est-à-dire qu'au cours d'une crise d'épilepsie, de multiples symptômes peuvent se manifester dans un certain ordre, débutant à un certain âge, avec certaines caractéristiques électroencéphalographiques. Il faut pour cela, distinguer les crises épileptiques parmi les manifestations cliniques paroxystiques de la veille et du sommeil, définir le type de crise (le sujet peut être atteint de plusieurs types de crise épileptique) et en préciser la cause. Le fait de définir un syndrome va permettre d'établir un traitement adapté et de poser un pronostic. (7,12,14,20)

Il existe de nombreux syndromes au cours desquels des crises épileptiques surviennent, pour en citer quelques-uns : (21)

- Syndrome de West, ou maladie des spasmes en flexion
- Syndrome de Lennox-Gastaut
- Convulsions fébriles
- Syndrome de Dravet
- Épilepsie myoclonique juvénile
- Épilepsie photosensible généralisée
- Épilepsie provoquée par le contact avec l'eau chaude
- Convulsions néonatales familiales bénignes
- ...

F. Les états de mal épileptique

Lorsqu'un sujet épileptique ne recouvre pas ses esprits entre deux crises très rapprochées (deux crises en moins de 30 minutes) ou en cas de crise prolongée (plus de 30 minutes), on parle d'état de mal épileptique. (12) L'OMS parle d'une condition épileptique

fixe et durable. Il peut se produire pour tous types de crises et relève d'une urgence vitale. C'est pourquoi deux types d'état de mal épileptique peuvent être observés : (14,22,23)

- **Etat de mal épileptique convulsivant** : c'est la situation la plus grave où le temps est compté puisque la présence de convulsions va induire des troubles de plus en plus graves et entraînant des séquelles irréversibles. Dans la demi-heure, il s'agit de la phase de compensation où se manifestent des troubles neurovégétatifs (insuffisance respiratoire par encombrement bronchique, bradypnée et troubles circulatoires), une acidose, un œdème cérébral qui auto-entretiennent et aggravent la situation clinique. Puis dans l'heure, c'est la phase de décompensation, des séquelles neurologiques et intellectuelles irréversibles vont apparaître à cause de lésions neuronales dues à une anoxie et une ischémie des neurones. Si le malade en souffrance n'est pas traité au plus vite, au-delà des séquelles neurologiques, un collapsus cardiorespiratoire dans un contexte de défaillance multi viscérale peut entraîner le décès. Cependant, la mortalité même sous traitement est élevée à 10 à 20% des cas.(14) Dans ce cas le traitement consiste en l'injection intra vasculaire combinée d'une benzodiazépine le Diazépam (Valium®) et de Fosphénytoïne (Prodilantin®), afin de faire cesser les crises. Pour les patients pour lesquels ce traitement échoue ou qui ne recouvrent pas rapidement un état de conscience normal (après 60 minutes de prise en charge), ils passent dans un état de mal épileptique dit réfractaire, et ils doivent être pris en charge en milieu de réanimation. A ce niveau ci, divers agents anesthésiques comme les barbituriques ou non barbituriques peuvent être employés. Le pronostic dépend de la qualité de la prise en charge initiale, de l'évolution vers un état de mal « larvé » et de l'étiologie.
- **Etat de mal épileptique non convulsivant**: il n'est pas toujours facilement décelable puisque c'est un état confusionnel d'intensité variable qui peut durer de quelques heures à quelques jours, d'où la nécessité d'un EEG d'urgence. Dans 50% des cas, il va s'agir d'un état de mal d'une absence (donc d'une crise généralisée) associé à des myoclonies péri-oculaires ou buccales, survenant majoritairement chez le sujet âgé. L'EEG montre des décharges critiques généralisées qui cèdent sous benzodiazépines alors que la conscience se

normalise. Plus rarement, l'état de mal partiel complexe présente une confusion plutôt isolée (rarement associé à des mâchonnements) et peut être confondu avec un accident vasculaire cérébral, d'où l'importance de l'EEG qui va présenter une activité paroxystique continue d'apparence généralisée ou focale. L'injection intra vasculaire d'une benzodiazépine normalise l'EEG et la conscience.

Quoiqu'il en soit la cause doit être recherchée et souvent il va s'agir :

- De l'inobservance du traitement anti épileptique ;
- D'une agression cérébrale aiguë directe, qui peut être d'origine vasculaire, tumorale, infectieuse, traumatique ;
- D'une agression cérébrale indirecte, qui peut être des désordres hydro électrolytiques ou la prise de toxiques tels que l'alcool, les antidépresseurs tricycliques... ;
- Dans 20 % des cas, aucune cause n'est retrouvée.

G. Epilepsie pharmacorésistante

La Haute Autorité de Santé (HAS) définit une épilepsie comme pharmacorésistante « qu'après l'utilisation préalable en monothérapie séquentielle d'au moins deux médicaments antiépileptiques majeurs de profil pharmacologique différent, et d'au moins une association de deux médicaments antiépileptiques pendant une durée suffisante pour permettre d'en apprécier l'efficacité ».

Autrement dit, il faut qu'il y ait persistance de crises épileptiques suffisamment fréquentes ou invalidantes chez un patient compliant (vérifié par le dosage des taux plasmatiques des médicaments antiépileptiques) suivant depuis au moins deux ans un traitement antiépileptique correctement prescrit (échec à trois médicaments antiépileptique adaptés au syndrome à la bonne posologie, en l'absence d'interaction médicamenteuse ou d'antagonisme), et ayant une bonne hygiène de vie. (24)

Le seul traitement définitif possible mais qui reste incertain est l'exérèse chirurgicale de la zone épileptogène. Cependant, tous cas demande une concertation pluri disciplinaire et est réalisé dans la mesure du possible afin d'améliorer la qualité de vie du malade et non pas de l'aggraver.

2. Diagnostic

Le diagnostic de l'épilepsie se repose sur la sémiologie clinique, le terrain clinique et le contexte au cours duquel les crises surviennent, et sur les données anatomiques et fonctionnelles.

A. Examen clinique

Sur le plan clinique, le malade peut présenter les différents symptômes vu précédemment. Cependant, le contexte, en plus du terrain clinique, est très important à prendre en compte, puisque l'épilepsie peut être favorisée par des facteurs environnementaux qui vont diminuer le seuil épileptogène, tels que : le manque de sommeil, la consommation d'alcool ou le sevrage alcoolique, l'excès de jeux vidéo, le stress, la prise de neuroleptiques ou antidépresseurs... Il faut néanmoins la survenue de deux crises spontanées pour pouvoir prétendre au diagnostic d'épilepsie.

B. Techniques d'exploration

Sur le plan anatomique et fonctionnel, différentes techniques d'exploration vont permettre d'aider au diagnostic positif. (25)

1) L'électroencéphalographie (EEG)

Il est toujours indispensable et participe au diagnostic de l'épilepsie. Cet examen non invasif et indolore consiste à placer des électrodes sur le scalp du sujet afin d'enregistrer l'activité cérébrale électrique au cours du temps, donnant un tracé, l'électroencéphalogramme. Le signal électrique à la base de l'EEG est la résultante de la sommation des potentiels d'action post-synaptiques synchrones issus d'un grand nombre de neurones. Chez un sujet épileptique, des activités paroxystiques (pointes, poly pointes, pointes ondes) ou des décharges paroxystiques d'activités rythmiques sont observables. On peut donc enregistrer des anomalies pendant les crises (signes critiques), des anomalies postcritiques (signes inter critiques traduisant un épuisement transitoire du réseau de neurones impliqué) et des anomalies entre les crises (signes inter critiques qui sont des indicateurs diagnostics considérables mais inconstants). Ces anomalies, très diverses, sont soit focalisées, soit diffuses, bilatérales et plus ou moins généralisées. L'EEG peut se dérouler soit en état de veille calme d'une durée de 20 minutes, soit lors du sommeil (sieste ou sommeil nocturne). Dans ces deux cas, l'activation des crises peut être simplement favorisée par une privation de sommeil la nuit précédente, ou une hyperpnée volontaire. En cas de crises pluri hebdomadaires, le malade peut se voir réaliser un EEG prolongé sur 24 heures (Holter EEG) voir sur une semaine. Un EEG vidéo est aussi très utile au diagnostic. Il faut savoir, que l'EEG est le seul examen complémentaire utile au diagnostic positif de crise épileptique mais un EEG normal n'écarte pas le diagnostic. (14,25,26)

Selon le type de crises, les anomalies de l'électroencéphalogramme vont être différentes :

- **les crises partielles** : on observe le plus souvent une activité rapide de très faible voltage donnant l'apparence d'un aplatissement transitoire plus ou moins focalisé selon l'origine de la décharge, suivi d'une décharge d'amplitude progressivement croissante de pointes-ondes et d'ondes lentes de terminaison brutale. (13)(Annexe 1)
- **la crise tonico-clonique** (16,27)(Annexe 2) : l'EEG va varier au cours de l'évolution de la crise :
 - **phase tonique** : activité rapide d'amplitude élevée.

- **phase clonique** : suite de poly pointes ondes.
- **phase résolutive** : ondes lentes.
- **les absences** : (14,26,17)
 - **absences typiques** : l'EEG montre une décharge bilatérale, synchrone et symétrique de pointes-ondes à 3 Hz, de début et fin brusques, interrompant un tracé normal. En dehors des crises l'EEG est normal. (18) (Annexes 3,4,5)
 - **absences atypiques** : l'EEG présente des décharges de pointes-ondes bilatérales irrégulières, asynchrones, intérieures à 3 Hz (dites pointes ondes lentes), interrompant une activité de fond anormale. L'EEG est habituellement anormal entre les crises et pendant les crises. (18)

2) L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

C'est une technique d'imagerie médicale permettant d'obtenir des images en 2D ou 3D de l'intérieur du corps de façon non invasive avec une résolution en contraste relativement élevée, ce qui permet de faire une étude morphologique de grande qualité et de déceler un grand nombre de pathologies lésionnelles. Elle repose sur le principe de la résonance magnétique nucléaire (RMN) qui utilise les propriétés quantiques des noyaux atomiques. L'IRM nécessite un champ magnétique puissant et stable produit par un aimant supraconducteur qui crée une magnétisation des tissus, et donc n'irradie pas. C'est donc un examen indolore et non invasif où le sujet est placé dans un tunnel comportant l'aimant. La seule contre-indication à cet examen est la présence d'objet ferromagnétique dans le corps. (28)

3) La tomographie à émission monophotonique (TEMP)

Il s'agit d'une technique d'imagerie fonctionnelle qui repose sur la scintigraphie donc sur l'injection d'un produit radioactif ou traceur produisant des rayonnements gamma qui sont détectés et qui apporte des informations sur le débit sanguin cérébral dans le territoire

du foyer épileptique. Le débit change donc entre les crises (hypo débit) et au cours des crises (hyper débit qui est activé par les crises). (29)

Ces deux dernières techniques d'imagerie fonctionnelle sont utilisées dans deux principaux champs d'application : l'exploration pré chirurgicale des patients pharmaco résistants (aide à la localisation du foyer épileptogène et à la planification de l'étendue du geste chirurgical) et la recherche clinique (organisation des réseaux épileptiques, meilleure compréhension de la plasticité cérébrale sous-tendue par l'épilepsie, recherche pharmacologique et neurochimique). (30)

(Annexes 6 et 7)

3. Les traitements

Il existe tout un arsenal de médicaments antiépileptiques (31) qui rend le choix encore plus complexe. Les facteurs de choix sont multiples et devront prendre en compte la balance efficacité-tolérance selon le type d'épilepsie et de crises, les comorbidités associées, les comédications, le désir de contraception ou de grossesse chez la jeune femme, et les critères pharmacocinétiques du médicament. Ils vont permettre de prévenir et traiter les symptômes mais ne permettent pas de guérir le cerveau de l'épilepsie. L'instauration d'un de ces traitements pourra être envisagée, suite au diagnostic d'épilepsie. (32)

Les traitements de l'épilepsie ont pour objectif : (33)

- Dans l'idéal, l'élimination complète des crises épileptiques;
- Une réduction de la fréquence et de l'intensité des crises;
- Une diminution des crises équilibrée avec des effets secondaires minimaux donc avoir un bon rapport bénéfices/risques.

Malgré que 70% des crises soient contrôlées sous traitements médicamenteux antiépileptiques, 30% sont pharmaco résistantes. (34) Dans ce cas et selon de nombreuses conditions, le neurologue peut avoir recours à la neurochirurgie et/ou à la stimulation du nerf vague. (35)

A. Traitements médicamenteux : généralités et règles d'utilisation (36,37)

Les différentes molécules vont être choisies en fonction de :

- **La pharmacocinétique**, si on veut une demi-vie d'élimination plus ou moins longue ;
- **La clinique**, c'est-à-dire les contre-indications et les effets indésirables ;
- **La biologie**, puisque certains de ces traitements nécessitent une surveillance rénale, hépatique, hématologique.

Malgré un mode d'action, parfois mal élucidé, qui diffère d'une molécule à une autre, leur but commun est de moduler la réponse neuronale en augmentant le seuil d'excitabilité de la cellule neuronale. Cette modulation peut se faire par différents processus :

- **L'hyperpolarisation des neurones**, de manière à diminuer au maximum le potentiel de repos, autrement dit, d'augmenter au maximum le seuil épiléptogène (seuil de dépolarisation). Donc on renforce l'inhibition et on diminue l'excitabilité. Cette hyperpolarisation peut se faire de différentes façon par :
 - **Activation du système inhibiteur gabaergique** par action agoniste sur le récepteur ionophore-chlore GABA_A (permettant une entrée d'ions chlorures dans la cellule) ;
 - **Inhibition des systèmes excitateurs** par inhibition de la libération du glutamate et de l'aspartate (acides aminés excitateurs) ;

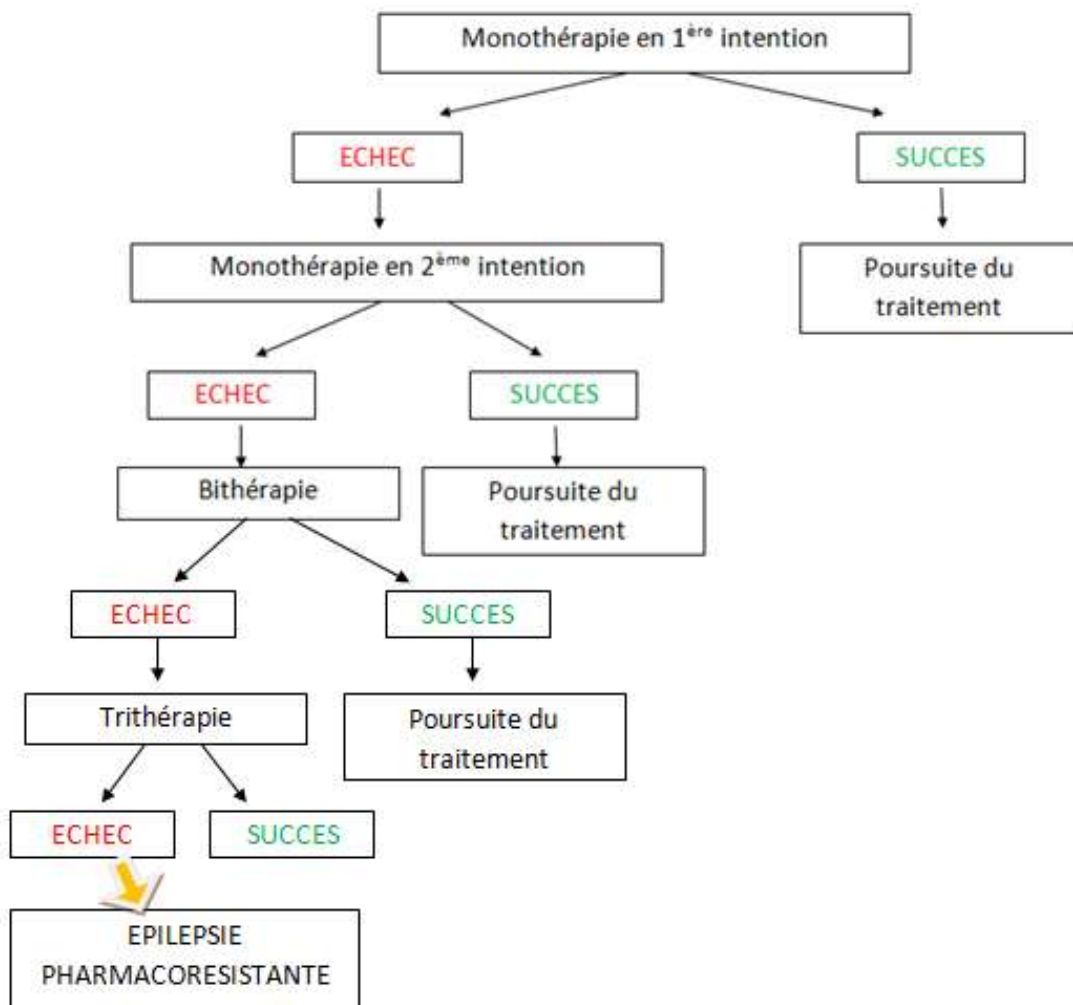
- Stabilisation de la membrane neuronale par blocage des canaux sodiques et calciques voltage-dépendant.
- Le freinage de la propagation par diminution de la transmission synaptique ou réduction de la conductance au sein des fibres nerveuses.

Afin que le traitement ait une efficacité la plus optimale possible avec le moins d'effets indésirables, le patient doit suivre quelques règles d'utilisation : (10,38)

- La prescription ne peut se faire qu'après un diagnostic de certitude. Il n'y a donc pas de traitement d'essai pour confirmer un diagnostic ;
- On commence toujours par une monothérapie, ce qui permet d'améliorer l'observance ;
- L'augmentation des posologies est progressive, par paliers sur 1 à 3 semaines afin d'obtenir la dose minimale efficace la mieux tolérée ;
- La prise est journalière et doit toujours se faire en fin de repas à heures régulières ;
- Ce sont des médicaments à faible marge thérapeutique, il s'agit donc d'une prescription à risque où une surveillance des effets indésirables et des interactions médicamenteuses est primordiale ;
- En début de traitement, les effets indésirables sont observés de façon presque systématique. En cas d'aggravation, il faut réévaluer le diagnostic syndromique de l'épilepsie et modifier le traitement de façon adéquate ;
- C'est un traitement au long cours (minimum 2 ans) ;
- L'arrêt est très progressif après 2 ans sans crises et sur avis du spécialiste neurologue. En cas d'arrêt brutal, il y a un risque de survenue de crises épileptiques par sevrage ;
- L'observance doit être parfaite sinon il y a un risque d'échec ;

- En cas de reprise des crises chez un patient stabilisé, il faut penser à la question du passage à un générique ou d'un générique à un autre générique ;
- Les dosages plasmatiques doivent être dans les fourchettes thérapeutiques du médicament ;
- Respect des mesures hygiéno-diététiques : éviter la prise d'alcool (qui diminue le seuil épileptogène et potentialise les effets indésirables), avoir une bonne qualité de sommeil, éviter les stimuli lumineux (télévision, discothèque, jeux vidéo...), ne pas s'automédiquer (surtout avec le millepertuis, inducteur enzymatique), pratiquer une activité physique adaptée, prendre en compte les professions à risques et la grossesse.

On peut établir un arbre décisionnel pour la mise en place et le suivi du traitement, qui est le suivant : (32)



1) Médicaments de 1^{ère} intention

Les médicaments qui vont suivre sont utilisés en 1^{ère} intention, ils vont donc pouvoir être prescrit d'emblée suite au diagnostic et sont utilisés en monothérapie. (10,31,32,38,39)

a) Valproate de sodium (Dépakine chrono®, Micropakine LP®)

La Dépakine® agit sur toutes les formes d'épilepsies par inhibition de la dégradation du GABA, en bloquant les canaux sodiques et par son effet antagoniste sur les récepteurs NMDA.

L'augmentation des posologies est progressive par paliers de 2 à 3 jours sur une semaine pour atteindre la dose minimale efficace.

C'est l'antiépileptique le moins sédatif mais il est inhibiteur enzymatique des cytochromes, lui donnant plusieurs associations contre-indiquées avec la méfloquine et le millepertuis. Il est déconseillé de l'associer à la Lamotrigine, l'alcool et les salicylés.

Les effets indésirables sont moins fréquents avec la forme LP. Cependant, une surveillance du bilan hépatique (risque d'insuffisance hépatocellulaire (hyperammoniémie se manifestant par des troubles digestifs et de la conscience et une recrudescence des crises)) et hématologique (NFS, plaquettes, TP) est préalable au traitement puis régulièrement pendant les 6 premiers mois. Il est possible que soient observés une prise de poids, une alopecie et des tremblements.

b) Lamotrigine (Lamictal®)

C'est un traitement de première intention des épilepsies généralisées et celui de référence chez la femme enceinte épileptique, car c'est l'antiépileptique le moins tératogène. Il a une action stabilisatrice de membrane, bloque les canaux sodiques voltages dépendants et inhibe la libération de glutamate. Il est aussi utilisé en 2^{ème} intention dans les épilepsies partielles.

L'augmentation des doses doit être très progressive jusqu'à la dose minimale efficace et son association au Valproate de sodium (inhibiteur enzymatique) est contre-indiqué en raison du risque accru d'éruption cutané pouvant aller jusqu'au syndrome de Lyell mettant en jeu le pronostic vital du patient. En effet, l'effet inhibiteur du Valproate augmente les

concentrations plasmatiques de Lamotrigine corrélée à l'augmentation des effets indésirables. Une surveillance cutanée est donc obligatoire jusqu'à 8 semaines après instauration du traitement puis régulièrement. De plus, sa métabolisation est essentiellement hépatique.

L'utilisation de contraceptifs oestroprogestatifs (effet inducteur enzymatique) est à prendre en compte dans la posologie.

c) Carbamazépine (Tégrétol®)

La Carbamazépine est utilisée dans le cadre d'épilepsie généralisée de type tonico-clonique, et dans les épilepsies partielles.

Elle bloque également les canaux sodiques entraînant un effet stabilisant de membrane. La forme LP permet une meilleure absorption et une meilleure observance. C'est un puissant inducteur enzymatique des CYP 1A2 et 3A4. Il faut donc veiller à prendre en compte les autres traitements que le patient est susceptible de prendre. Les effets indésirables sont de type : éruptions cutanées allergiques qui imposent l'arrêt du traitement, troubles digestifs, diplopie, leuconéutropénie ou hyponatrémie.

d) Oxcarbazépine (Trileptal®)

L'Oxcarbazépine est utilisée dans les crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. Elle est très proche de la Carbamazépine mais comporte moins d'interactions médicamenteuses par son métabolisme différent.

Un bilan préalable portant sur la natrémie (risque d'hyponatrémie très important), bilan hépatique et hémogramme est réalisé puis régulièrement (15 jours pour la natrémie puis tous les mois pendant 3 mois). Une restriction hydrique est préférable voire une diminution des doses voire l'arrêt en cas d'hyponatrémie. Pour les autres effets indésirables, il peut être observé : une somnolence modérée, des céphalées, une allergie cutanée.

Elle est inducteur faible du CYP 3A4 et 3A5, et inhibiteur du CYP 2C19.

e) Gabapentine (Neurontin®)

La Gabapentine est utilisée pour les épilepsies partielles. Elle augmente la synthèse de GABA et diminue sa recapture. Elle est globalement bien tolérée.

f) Lévétiracétam (Keppra®)

Le Lévétiracétam est utilisée en cas d'épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire, les épilepsies généralisées et pour les crises myocloniques.

Il est très bien toléré, seule une asthénie peut être gênante.

g) Topiramate (Epitomax®)

Le Topiramate est utilisé dans le traitement des épilepsies partielles et des crises tonico-cloniques généralisées.

Les effets indésirables propre à ce médicament est principalement une perte de poids qui peut être très importante et donc à surveiller, des troubles du langage, des troubles cognitifs et comportementaux de type agressivité et dépression, et un risque de lithiase biliaire nécessitant une bonne hydratation. C'est un inducteur enzymatique, sa prise avec un oestroprogestatif est donc déconseillée.

2) Médicaments de 2^{ème} intention

Les médicaments dits de 2^{ème} intention présentent plus d'effets indésirables et sont donc moins bien tolérés, c'est pour cela qu'ils vont être utilisés en cas d'échec ou d'intolérance au traitement de 1^{ère} intention.

Le principe est de l'associer au médicament initialement prescrit en monothérapie, on parle alors de bithérapie.

a) Phénytoïne (Di-Hydan®)

La Phénytoïne est utilisée dans les crises tonico-cloniques généralisées.

Elle agit en stimulant la synthèse et en inhibant la recapture du GABA et en bloquant les canaux sodiques. Cependant elle présente beaucoup d'effets indésirables notamment au niveau de la muqueuse buccale (hypertrophie gingivale), digestif (nausées), neurologique (ataxie, nystagmus), hématologique (leucopénie, nécessitant une surveillance régulière de la numération de formule sanguine (NFS) et des plaquettes), au niveau cutané, et une carence en vitamine D et B9 nécessitant une supplémentation en cas d'utilisation prolongée.

Compte tenu de ses nombreux effets indésirables et risques d'interactions par son caractère inducteur enzymatique, de nombreuses associations sont à prendre en compte.

b) Fosphénytoïne sodique (Prodilantin®)

Dérivé du Di-Hydan®, son utilisation est réservée à l'usage hospitalier dans le cadre d'état de mal épileptique convulsivant.

c) Tiagabine (Gabitril®)

La Tiagabine est utilisée après l'échec de une ou deux monothérapies et est utilisée en association dans le cadre d'épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire.

C'est un inhibiteur puissant et sélectif de la recapture de GABA. Il présente un fort métabolisme hépatique, une surveillance est donc nécessaire et certaines associations avec des médicaments inducteur ou inhibiteur enzymatique sont contre-indiquées. Les effets indésirables majeurs sont neurologiques avec un risque suicidaire accru.

d) Phénobarbital (Gardéнал®)

Il s'agit d'un barbiturique qui agit sur les crises généralisées de type tonico-clonique et les crises partielles.

Il a un effet inducteur enzymatique très puissant, interférant avec le métabolisme de nombreuses molécules telles que les oestroprogestatifs, les anti-vitamine K (AVK)... et avec des substances endogènes telles que les stéroïdes, la vitamine D... Il existe des effets indésirables rhumatismaux.

e) Lacosamide (Vimpat®)

Il est utilisé pour traiter les crises partielles avec ou sans généralisation secondaire toujours en association chez les patients de plus de 16 ans.

Il agit par blocage des canaux sodiques et il peut modifier le tracé de l'EEG en augmentant l'intervalle PR de façon dose dépendante et peut donner des troubles du rythme cardiaque de type bloc auriculo-ventriculaire ou bradycardie.

Ces effets indésirables sont principalement neurologiques.

f) Zonisamide (Zonegran®)

Le Zonisamide est toujours utilisé en association dans les épilepsies partielles de l'adulte avec ou sans généralisation secondaire.

Il bloque les canaux sodiques et calciques. Et son utilisation entraîne des désordres neurologiques et une perte de poids importante. Une surveillance biologique est aussi nécessaire.

g) Ethosuximide (Zarontin®)

Il est utilisé dans le contrôle des crises du petit mal épileptique de type absences, crises myocloniques et crises atoniques, après échec de la Dépakine® ou de la Lamotrigine.

Ses effets indésirables sont classiques aux autres antiépileptiques et sa métabolisation par le cytochrome CYP 3A4 nécessite une précaution avec d'autres médicaments modulateurs de ce cytochrome.

h) Les benzodiazépines : Diazépam (Valium®), Clonazépam (Rivotril®), Clobazam (Urbanyl®)

Elles agissent toutes directement sur le canal ionophore au chlore constituant le récepteur au GABA_A et permettent donc une entrée massive d'ions chlorures. Comme toutes benzodiazépines, elles ont des effets anticonvulsivant, hypnotique, anxiolytique et myorelaxant. Une utilisation prolongée peut entraîner une tolérance à la molécule et une dépendance, une insuffisance respiratoire, une myasthénie. Leur utilisation sera plutôt ponctuelle, à la demande.

Leurs indications sont, pour :

- **Diazépam et Clonazépam** : pour tous types d'épilepsies. En intra veineuse, en cas d'état de mal épileptique, et en intra rectale chez l'enfant pour prévenir les convulsions fébriles.
- **Clobazam** : en association pour tous types d'épilepsies.

i) Stiripentol (Diacomit®)

Il nécessite une prescription initiale hospitalière réservée aux pédiatres et neuropédiatres.

Indiqué dans le cadre du syndrome de Dravet (épilepsie myoclonique sévère du nourrisson) en trithérapie avec la Dépakine® et l'Urbanyl®.

Une surveillance particulière des fonctions hépatiques et de l'hémogramme doit se faire tous les 6 mois (gamma-GT et NFS). Il faut être attentif également aux signes digestifs (nausées, vomissements, anorexie), cutanées et neurologiques.

j) Felbamate (Taloxa®)

Il est indiqué dans le syndrome de Lennox-Gastaut non contrôlé par les autres antiépileptiques, en complément des traitements antérieurs, et nécessite une prescription initiale hospitalière réservée aux pédiatres et neurologues hospitaliers en rétrocession.

Il est inducteur du CYP 3A4 et inhibiteur du CYP 2C19. Un grand risque hématologique et hépatique existe, c'est pourquoi une surveillance de la NFS, des plaquettes et du bilan hépatique est préalable au traitement et doit être réalisé tous les 15 jours pendant les six premiers mois puis mensuellement, avec arrêt immédiat si neutropénie, thrombopénie, troubles hépatique surviennent.

k) Valpromide (Dépamide®)

Le Valpromide est utilisé comme adjuvant des épilepsies chez le sujet âgé présentant une atteinte psychiatrique de type agitation et agressivité. Il s'agit plus d'un normothymique.

3) Médicament de 3^{ème} intention

a) Vigabatrin (Sabril®)

Il est utilisé en dernière intention puisqu'il entraîne une toxicité oculaire généralement irréversible chez un patient sur trois. Une surveillance ophtalmologique est donc

indispensable tous les 3 à 6 mois. Son indication concerne le syndrome de West en monothérapie, et les épilepsies rebelles aux autres traitements.

4) Les effets indésirables communs

Bien que certaines molécules aient des effets indésirables qui leurs sont propres, on peut distinguer des effets indésirables communs : (10,32,39)

- **Digestifs** : nausées, vomissements, douleurs épigastriques, prise ou perte de poids ;
- **Neurologiques** : céphalées, sédation, somnolence, asthénie, confusion, idées et comportements suicidaires, diplopie, vertiges, ataxie ;
- **Cutanés** : éruption, urticaire, rash, allergie ;

5) Les risques d'interactions médicamenteuses

Par leurs caractères inducteurs et/ou inhibiteurs enzymatiques, il faut bien veiller à l'association entre antiépileptiques mais aussi tenir compte des différents traitements que peut prendre le patient. (10,32,39)

Les antiépileptiques inducteurs enzymatiques sont :

- Carbamazépine
- Oxcarbazépine
- Phénobarbital
- Phénytoïne
- Topiramate

Par définition ils vont augmenter le métabolisme des médicaments à métabolisation hépatique ce qui va avoir pour conséquence de diminuer leur concentration plasmatique.

Il faut donc éviter de les associer avec les traitements anticoagulants type AVK (risque thrombotique), les pilules oestroprogestatives qui sont elles-mêmes inductrices (inefficacité de la contraception orale), les macrolides qui sont inhibiteurs enzymatiques, les inhibiteurs calciques, la Lamotrigine qui va voir son taux plasmatique diminué de moitié et donc une recrudescence des crises, de même pour le Valproate de sodium, la Carbamazépine et la Phénytoïne.

Concernant les antiépileptiques inhibiteurs enzymatiques tels que :

- Valproate de sodium
- Tiagabine

Ils interfèrent dans le métabolisme d'autres molécules, augmentant leur taux plasmatique, comme par exemple, la Lamotrigine (taux plasmatiques doublés), les AVK (risque hémorragique), l'aspirine.

	CBZ	CLB	ETH	FBM	GBP	LTG	LVT	OXC	PB	PHE	RUF	STP	TPM	VPA	VGB
CBZ			↓ETH	↓FBM		↓LTG		↓OXC						↓TPM	↓VPA
CLB															
ETH															↓VPA
FBM	↑CBZ								↑PB	↑PHE					↑VPA
GBP		↓CLB							↑PB	↑PHE					
LTG															↓VPA
LVT															
OXC	↓CBZ								↑PB	↑PHE					
PB	↓CBZ	↓CLB	↓ETH	↓FBM		↓LTG		↓OXC					↓TPM	↓VPA	
PHE	↓CBZ		↓ETH	↓FBM		↓LTG		↓OXC					↓TPM	↓VPA	
RUF															
STP	↑CBZ	↑CLB													↑VPA
TPM															
VPA	↑CBZ			↑FBM		↑LTG		↓OXC	↑PB			↑RUF			
VGB										↓PHE					

CBZ: carbamazépine; CLB: clobazam; ETH: éthosuximide; FBM: felbamate; GBP: gabapentine; LTG: lamotrigine; LVT: lévétiracétam; OXC: oxcarbazépine; PB: phénobarbital; PHE: phénytoïne; RUF: rufinamide; STP: stiripentol; TPM: topiramate; VPA: valproate; VGB: vigabatrin.

Figure 5 Interactions entre médicaments antiépileptiques: effets des médicaments notés dans la colonne sur ceux en ligne (10)

6) Surveillance du traitement (32,40)

Compte tenu des multiples effets indésirables et risques d'interactions médicamenteuses, une surveillance paraît primordiale. Elle concerne essentiellement la tolérance clinique et le risque allergique qui dépendent de la molécule et des associations possibles à d'autres médicaments. A chaque instauration de traitement il est préférable d'effectuer un bilan biologique. Il est composé d'un bilan hépatique, d'une numération de formule sanguine et un comptage des plaquettes. Les dosages sériques de médicaments seront réalisés le matin à jeun avant la prise des médicaments et en cas de :

- doute sur l'observance,
- de signes de surdosage,
- de risque d'interactions,
- pendant la grossesse (en fin de grossesse, on assiste souvent à une accélération de la clairance des médicaments et à un déplacement des fractions liées aux protéines),
- traitement sous phénytoïne (la cinétique étant non linéaire, l'augmentation plasmatique n'est pas proportionnelle à l'augmentation de posologie et donc non prévisible).

Bien que les taux sanguins soient indicateurs de la bonne observance du traitement, le seul témoin de l'efficacité est la diminution du nombre de crise. L'EEG peut indiquer si l'épilepsie est toujours présente et permettre de juger s'il est possible ou non de diminuer les doses en vue d'arrêter le traitement.

Celui-ci n'est envisageable qu'après deux ans minimum sans crises, en fonction de l'état psychologique du patient (anxieux) et de son contexte socioprofessionnel (conduite automobile, activité professionnelle à risque...). Il se fait très progressivement et sur plusieurs mois afin d'éviter au maximum une recrudescence des crises. Certaines personnes ne présentant plus de crises préfèrent rester sous traitement, ceci les rassurant.

Nous venons de voir les nombreux médicaments existants pour traiter l'épilepsie, et les associations peuvent être très nombreuses.

Cependant, plus il y a d'association, plus il y a d'effets indésirables et d'interactions médicamenteuses. Il faut donc bien prendre en compte les différentes contre-indications et précautions d'emploi de chaque antiépileptique de façon à avoir un rapport bénéfices/risques le plus favorable possible. Seul le médecin neurologue connaissant bien l'épilepsie du patient peut ajuster et associer de manière la plus judicieuse les différents médicaments. Il est toutefois très courant que le médecin soit obligé de modifier régulièrement l'association jusqu'à obtenir la meilleure d'entre elles.

Suite au traitement médicamenteux, on peut distinguer 3 types d'épilepsies : (37)

- **Epilepsie pharmacosensible** : Dans 50% des cas, l'épilepsie peut disparaître, notamment dans les épilepsies généralisées idiopathiques et certaines partielles.
- **Epilepsie pharmacodépendante** : Les crises deviennent rares mais ont tendance à survenir dans des circonstances particulières (oublis du traitement, maladie intercurrente, manque de sommeil, prise d'alcool...), ou disparaissent mais récidivent lorsque l'on essaie d'arrêter le traitement.
- **Epilepsie pharmacorésistante** : Il y a persistance des crises malgré l'utilisation et la bonne observance de l'association de 3 antiépileptiques. D'autres types de traitements peuvent être envisagés qui font intervenir la chirurgie.

B. Traitement chirurgical

Face à une épilepsie pharmacorésistante, et selon le foyer épileptogène, le neurologue peut proposer au patient une intervention chirurgicale susceptible de guérir l'épilepsie. Cependant seul 12,5% à 25% des patients souffrant d'une épilepsie partielle pharmacorésistante sont candidats à une intervention chirurgicale. Elle n'est donc indiquée que lorsque les crises sont focales et signent un dysfonctionnement neuronal plus ou moins limité à une région du cortex cérébral. Cela représente 6 000 à 12 000 patients en France, dont 25 % à 50 % relèveront effectivement d'une opération au terme du bilan réalisé.

Les critères d'éligibilité à la chirurgie sont multiples tels que le type d'épilepsie, l'existence ou non d'une lésion sous-jacente, l'âge, la comorbidité, dès lors qu'il s'agit d'une épilepsie partielle, qu'elle résiste aux médicaments, qu'elle génère un handicap, et que le rapport bénéfice/risque apparaît acceptable. (41)

Le patient va être l'objet d'investigations pré chirurgicales composées de deux bilans :

- **Bilan de phase I** non invasif comportant un bilan clinique permettant la recherche du point de départ de l'épilepsie grâce aux signes cliniques lors d'une crise et divers bilans morphologique (IRM), électrophysiologique non invasif (EEG)... pour mieux localiser le point de départ.
- **Bilan de phase II** invasif qui consiste à placer des électrodes en contact avec le cortex cérébral pour avoir une localisation parfaite de la zone épileptogène.

Suite à ces bilans, le patient est soit déclaré opérable soit non opérable :

- **Si le patient est opérable**, la chirurgie curative va consister en l'exérèse la plus totale possible de la/les régions corticales primitivement affectées par les décharges épileptiques, avec certaines limites. Dans ce cas, la zone épileptogène est unique, identifiée précisément, et sa résection ne créera pas un déficit neurologique ou cognitif inacceptable (zone de la motricité, du langage ou de la sensibilité) pour le patient entraînant une dégradation de sa qualité de vie.
- **Si le patient est inopérable**, des méthodes palliatives sont envisageables dont la stimulation du nerf vague.

C. Thérapie par stimulation du nerf vague ou VNS therapy

Pour les patients présentant une épilepsie avérée invalidante et pharmacorésistante où l'intervention chirurgicale intracrânienne n'est pas envisageable, des interventions palliatives peuvent être proposées, notamment la stimulation chronique intermittente du

nerf vague. Toutefois, cette technique ne va pas faire disparaître les crises mais peut dans 50% des cas diminuer de moitié la fréquence des crises et/ou leur sévérité. (41,42)

Cette technique consiste en la stimulation du nerf vague (X^{ème} paires de nerfs crâniens innervant essentiellement la tête et le cou) dont les fibres pénètrent dans différentes régions du cerveau qui sont liées à la survenue de crises d'épilepsie.

La stimulation se fait grâce à un stimulateur fonctionnant avec une pile, similaire à un pacemaker, que l'on relie par une petite électrode de platine en spirale entourée autour du nerf vague dans le cou. Ce stimulateur est placé sous la peau en dessous de la clavicule gauche, ce qui nécessite une intervention chirurgicale avec anesthésie générale.



Figure 6 A gauche : Stimulateur (générateur contenant la pile relié à l'électrode en platine) (livingwellwiththeepilepsy.com). A droite : Stimulateur en place (epilepsyu.com)

La stimulation est régulière (30 secondes toutes les 5 minutes) avec un courant d'intensité faible au début (0,25 à 0,50 mA) qui sera augmenté progressivement, toute les 2 à 3 semaines par palier de 0,25 mA jusqu'à atteindre environ 2 mA. Le réglage se fait par le

neurologue en consultation externe, grâce à un émetteur que l'on met en regard du stimulateur relié à un petit ordinateur. (43)



Figure 7 En haut l'émetteur à placer sur la peau en regard du stimulateur, relié en bas à l'ordinateur (ieeexplore.ieee.org)

En plus de la stimulation séquentielle du nerf, si le patient sent le début d'une crise, il possède un aimant qu'il va pouvoir passer devant le stimulateur le déclenchant, ce qui peut avoir comme conséquence, d'empêcher la crise de progresser, la raccourcir ou en réduire l'intensité.



Figure 8 Bracelet aimant (livingwellwithpilepsy.com)

Les **inconvénients** de cette technique sont :

- La pile a une durée de vie d'environ 7 ans au bout desquels, il faudra la remplacer, ce qui implique une intervention chirurgicale avec hospitalisation pendant 6 jours en neurochirurgie ;
- L'effet est retardé, il faut attendre entre 6 mois et 18 mois pour voir une possible efficacité sur les crises, ce qui implique que le traitement médicamenteux ne doit pas être modifié pendant cette durée ;
- Les effets indésirables sont fréquents, plutôt gênants mais non graves, le temps de s'habituer aux effets de la stimulation : enrrouement et/ou modification de la voix, sensation de gratouillement dans la gorge, toux, dyspnée.

Les **avantages** contre balancent les inconvénients :

- Efficacité dans 50% des cas ;
- Pas d'interactions avec les autres traitements ;
- Amélioration du moral ;
- Améliore la vigilance ;
- Perte de poids.

Très souvent, même si une nette amélioration est observée, les neurologues ne touchent pas au traitement médicamenteux.

L'épilepsie est une pathologie complexe difficile à stabiliser et qui nécessite pour cela, un traitement adapté selon le patient. Malheureusement, certains antiépileptiques sont tératogènes et ne peuvent donc pas être utilisés pendant la grossesse ou alors avec de grandes précautions. Les femmes en âge de procréer et enceintes sont donc un cas particulier dans la prise en charge de cette maladie.

II. La grossesse chez la femme épileptique

Tout d'abord, le point principal à relever est que l'épilepsie ne représente en aucun cas une contre-indication à la grossesse. Mais il faut que la patiente soit bien informée et suivie tout au long de sa grossesse afin qu'elle se passe le mieux possible.

En France, on estime qu'environ 100 000 femmes épileptiques sont en âge de procréer. On estime que 0,5% des femmes enceintes sont épileptiques et dans 92 à 96% des cas, la grossesse se passe sans complications.

De plus, l'absence de crise au cours des neuf derniers mois précédant la grossesse est associée à une forte probabilité que la grossesse se déroule sans aucune crise. (45) Par contre une polythérapie signe une difficulté à stabiliser la maladie et est un facteur prédictif de la survenue de crises au cours de la grossesse. (44)

Il peut arriver que les crises augmentent pendant la grossesse et cela pour deux raisons principales qui sont liées au traitement lui-même : (45)

- La mauvaise observance du traitement antiépileptique par la future maman à cause de la peur d'une éventuelle malformation du fœtus ;
- Les diverses modifications que la grossesse provoque sur la pharmacocinétique des médicaments antiépileptiques.

La femme enceinte subit de très nombreux changements physiologiques qui vont retentir sur les différentes phases de la pharmacocinétique des médicaments pris. Ceci doit donc être pris en compte dans le suivi de la maladie épileptique. En effet un sous dosage serait susceptible d'entraîner une recrudescence ou une réapparition des crises chez la femme enceinte, et un surdosage pourrait être néfaste pour l'enfant à naître et pour son développement mental.

L'épilepsie représente donc une pathologie dans laquelle une grossesse est considérée à risque qui doit donc être parfaitement suivie.

1. Physiologie de la femme enceinte et ses effets sur l'épilepsie

A. Changements hormonaux

Au cours de la grossesse, les concentrations hormonales en œstrogène et en progestérone changent, ayant une répercussion sur la fréquence des crises.

En effet, l'œstradiol est en général considéré comme pro-convulsivant par activation du récepteur NMDA et par diminution de la synthèse du GABA. Au contraire, la progestérone a plutôt un rôle anticonvulsivant par activation du récepteur GABA_A.

Les taux de chaque hormone pris isolément sont peu significatifs, c'est le rapport sérique œstradiol/progestérone qui semble avoir la plus grande influence: si le rapport augmente, la fréquence des crises augmente. (46)

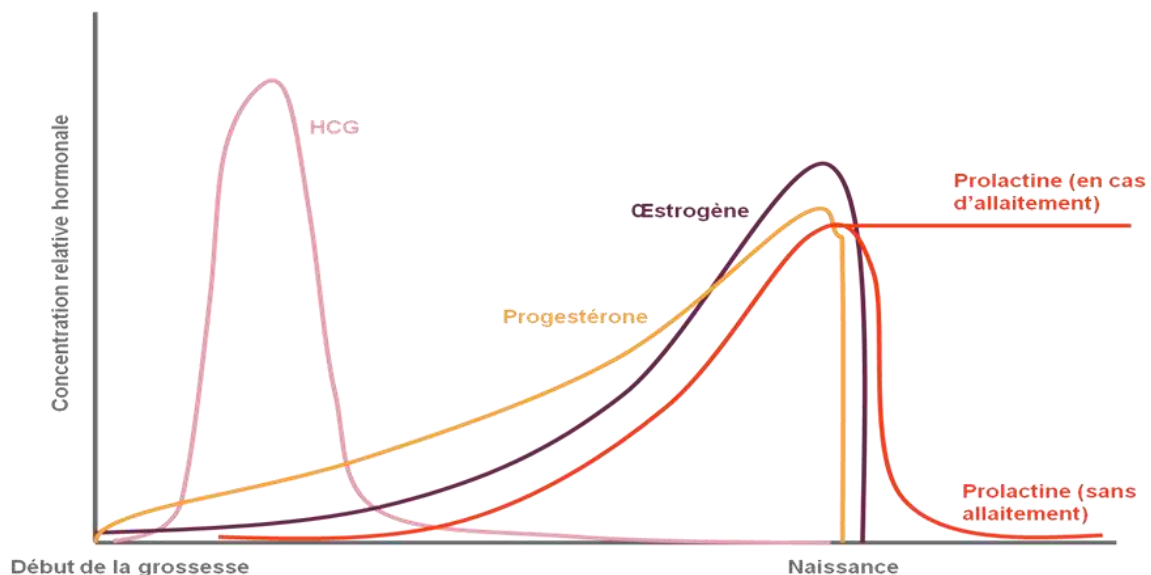


Figure 9 Concentrations relatives hormonales au cours de la grossesse

(<http://www.omum.fr/blog/grossesse-et-compagnie/le-ballet-des-hormones-de-la-grossesse-et-ses-consequences/>) (46)

B. Modifications de la pharmacocinétique des médicaments (48,49)

1) Absorption

L'absorption est généralement augmentée, due à plusieurs phénomènes :

- La concentration sanguine en progestérone endogène augmente ce qui augmente le temps de vidange gastrique et le temps de transit intestinal par diminution du péristaltisme intestinal. Le médicament étant plus longtemps en contact avec la surface de la muqueuse intestinale, son absorption est augmentée.
- Le débit sanguin cardiaque augmente ce qui a pour effet d'augmenter le débit sanguin à la muqueuse intestinale. Cela augmente le gradient de concentration et majore la vitesse de résorption.
- La sécrétion d'acide gastrique diminue ce qui entraîne une augmentation du pH. L'ionisation des médicaments acides et basiques va être modifiée modifiant leur absorption.

2) Distribution

La distribution des médicaments dans les tissus est augmentée par plusieurs facteurs :

- Le poids et la composition corporelle changent pouvant aboutir à une accumulation de certains médicaments dans les tissus adipeux.
- Une augmentation de la volémie : en réponse au climat hormonal, l'organisme de la femme enceinte va produire plus d'aldostérone entraînant la prise d'un litre d'eau plasmatique entre le début et la fin de la grossesse ;
- Une hypoalbuminémie : par dilution de l'albumine, conséquence de l'hémodilution.

- Ces deux phénomènes ont pour conséquence l'augmentation du volume de distribution.
- Les débits sanguins augmentent donc la vitesse de distribution augmente aussi.

Donc les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques voient leur fraction libre augmentée. Une plus grande quantité diffuse dans les tissus, à vitesse plus importante, pouvant aboutir à un surdosage notamment pour les médicaments à faible marge thérapeutique comme les antiépileptiques.

3) Métabolisation

La métabolisation va être perturbée également par le climat hormonal de la femme enceinte. La progestérone ayant un effet inducteur enzymatique, et les œstrogènes ayant un effet inhibiteur enzymatique sur les différents cytochromes hépatiques (CYP450).

Le CYP 3A4 voit son activité augmentée au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse, ceci diminuant les concentrations plasmatiques en Lamotrigine, Lévétiracétam, Topiramate et en métabolite actif de l'Oxcarbazépine. (47)

4) Elimination

L'élimination hépatique est variable d'une molécule à une autre alors que la voie rénale est toujours majorée. Cette dernière est favorisée par l'augmentation du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire.

ABSORPTION : augmentée

- Diminution de la motilité gastro-intestinale
- Augmentation du pH gastrique
- Augmentation du débit sanguin

DISTRIBUTION : augmentée

- Augmentation du volume de distribution
- Augmentation de la fraction libre (hypo albuminémie par hémodilution)
- Augmentation de la vitesse de distribution (augmentation du débit sanguin)



METABOLISATION HEPATIQUE : augmentée

- Augmentation de l'activité enzymatique
- Augmentée par la progestérone
- Diminuée par les œstrogènes

ELIMINATION RENALE : augmentée

- Augmentation du débit sanguin rénal
- Augmentation du débit de filtration glomérulaire

Figure 10 Schéma récapitulatif des différentes modifications de la physiologie de la femme enceinte impactant sur la pharmacocinétique des médicaments

Toutes ces modifications impliquent une modification de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie des antiépileptiques au cours de la grossesse, qui en général, voient leur concentration diminuer (Lamotrigine, Lévétiracétam, Topiramate, métabolite actif de l'Oxcarbazépine). (48) D'autant plus qu'il s'agit de médicaments à marge thérapeutique étroite et qui nécessite pour certains (surtout la Lamotrigine, qui voit sa concentration considérablement diminuée à partir du 2^{ème} trimestre) une surveillance des concentrations plasmatiques au moins une fois par trimestre et au cours du premier mois en post-partum, afin d'adapter la posologie si besoin. (48) Il faudra être très vigilant qu'il n'y ait pas d'insuffisance hépatique lors de la prise d'un antiépileptique à métabolisation hépatique importante (Dépakine®, Lamictal®, Trileptal®, Tégrétol®).

C. Echanges materno-fœtaux : le placenta

Le placenta est l'organe qui va assurer les principaux échanges physiologiques entre la mère et le fœtus. Mais c'est une interface imparfaite qui va laisser passer certaines molécules telles que les médicaments que la mère est susceptible de prendre au cours de sa grossesse.

Ce passage va varier selon divers paramètres qui sont fonctions :

- **Des caractéristiques physico-chimiques de la molécule** : une molécule de faible masse moléculaire (<1000Da), non ionisée et lipophile passe facilement le placenta, par diffusion passive.
 - **Des facteurs placentaires** : ils varient au cours de la grossesse. Il va voir augmenter sa surface, sa vascularisation et diminuer son épaisseur, conduisant à une augmentation du passage à travers cette barrière.
 - **Des facteurs maternels et fœtaux** : modifications du pH sanguin, du taux de fixation aux protéines plasmatiques, de la vascularisation et du métabolisme.
- (49)

Les médicaments qui passent la barrière fœto-placentaire vont avoir un impact différent chez deux individus dont le métabolisme et l'élimination sont différents, puisque le fœtus ne possède pas un système de détoxification et d'élimination égal à celui de sa mère. (50)

D. Autres causes

La grossesse peut avoir d'autres effets sur la maladie par diverses causes :

- La mauvaise observance par la crainte des effets du traitement sur le futur enfant ;
- La présence de nausées et vomissements interférant sur la bonne absorption des médicaments ;
- La privation de sommeil et par conséquent la fatigue engendrée ; (51)
- Le travail et l'accouchement. (48)

Compte tenu, des nombreuses modifications physiologiques que subit la femme au cours de sa grossesse, et du passage de la barrière fœto-placentaire des médicaments vers le fœtus, il paraît indispensable que la patiente soit suivie avant pendant et après sa grossesse. Le traitement devra être adapté afin de couvrir au mieux le risque d'apparition de crise ou d'en limiter le nombre, la fréquence et l'intensité. Si une recrudescence des crises est observée, il faudra contrôler les taux plasmatiques de/des antiépileptiques de façon à réadapter les posologies.

De plus, l'information de l'absolue nécessité de maintenir une bonne observance du traitement paraît évidente de la part des professionnels de santé.

2. Les effets de l'épilepsie et de son traitement sur la grossesse et le nouveau-né

L'épilepsie est une pathologie nécessitant de nombreuses précautions quant à son traitement lors d'un désir de grossesse et de son déroulement.

En effet, les médicaments antiépileptiques sont connus pour leur potentiel tératogène dès le premier trimestre de grossesse et leur réévaluation est donc nécessaire bien avant le début de la conception. Selon les cas, le neurologue peut décider de diminuer les doses ou de passer en monothérapie ou de changer pour un antiépileptique moins tératogène. Cependant, seul le spécialiste peut juger et procéder aux modifications du traitement, et la patiente ne doit pas décider d'elle-même de la diminution ou de l'interruption momentanée du traitement.

Il est vrai que l'arrêt du traitement lors de la grossesse est vivement déconseillé et ne peut être envisagé qu'après consultation du spécialiste neurologue et de façon très individuelle. Chaque épilepsie est différente et doit donc être considérée et évaluée au cas par cas.

Un arrêt inopportun du traitement peut être responsable d'une réapparition des crises voire d'une aggravation de la maladie qui serait bien plus délétère pour la femme que le risque de malformation dû aux antiépileptiques. C'est pour cela qu'il est primordial que le spécialiste anticipe toute grossesse chez une femme en âge de procréer, lui expose le problème et qu'il soit à l'écoute des attentes de sa patiente.

Ici, le pharmacien joue un rôle important de par son oreille attentive au désir de grossesse de sa patiente, et saura la conseiller et l'orienter vers son médecin.

A. Retentissement de l'épilepsie sur le déroulement de la grossesse et sur le nouveau-né

1) Les risques de la survenue de crises au cours de la grossesse

La maladie épileptique en elle-même ne représente par un risque malformatif puisque le taux de malformations comparé entre des femmes épileptiques non traitées et la population générale est identique. Cependant les crises généralisées prolongées peuvent entraîner une situation dangereuse d'hypoxie, une acidose fœtale et une bradycardie chez le fœtus. (48,52)

Autrement dit, ni l'existence d'une épilepsie ni son type ni sa sévérité ne sont des facteurs de risque majeurs de malformation fœtale, en dehors des états de mal épileptique.

Les principaux risques lors de la survenue de crises répétées ou prolongées au cours de la grossesse sont :

- Les traumatismes obstétricaux en cas de chute au cours d'une crise ;
- Un accouchement prématuré, un retard de croissance intra-utérin avec un nouveau-né de petit poids de naissance et de petite taille ;
- Dans le pire des cas, la mort fœtale et/ou maternelle en cas d'état de mal épileptique de type tonico-clonique généralisé. (53) Un rapport chez 29 femmes enceintes ayant eu un état de mal épileptique documente le décès de 9 femmes et 14 fœtus. (48)

2) Pré-éclampsie (54)

La pré-éclampsie est une pathologie de la grossesse caractérisée par une augmentation de la pression artérielle supérieure à 140/90 mmHg et une protéinurie supérieure à 300 mg par 24 heures.

Ces manifestations peuvent également s'accompagner de divers symptômes, tels que :

- céphalées violentes, acouphènes ;
- troubles visuels : photophobie, « mouches », taches ou brillances devant les yeux ;
- douleurs abdominales, vomissements ;
- diminution ou arrêt de la diurèse ;
- œdèmes massifs associés à une prise de poids brutale (plusieurs kilos en quelques jours).

Suite aux premiers symptômes, une prise en charge est impérative puisque l'évolution est rapide et qui, dans 10% des cas, met en jeu le pronostic vital de la mère et du fœtus par des complications graves :

- **l'éclampsie** : crises convulsives dues à l'hypertension intracrânienne maternelle pouvant conduire au décès ;
- **l'hémorragie cérébrale** : cause principale de décès maternel ;
- **l'insuffisance rénale** maternelle ;
- **un décollement placentaire** provoquant une hémorragie interne là où il était fixé, nécessitant un accouchement en urgence ;
- **le syndrome HELLP** : caractérisé par une augmentation de l'hémolyse hépatique, une élévation des transaminases liée à une hépatite, ainsi qu'une thrombopénie entraînant un risque accru d'hémorragie.

Cette pathologie peut survenir dès la 20^{ème} semaine d'aménorrhée (SA) et jusqu'en post partum. Elle est responsable d'un tiers de naissances de grands prématurés et représente la cause majeure de retard de croissance intra-utérin.

En France, 5% des grossesses s'accompagnent de pré-éclampsie celles-ci représentant 40 000 femmes, dont 20 cas par an mèneront au décès maternel. Le seul moyen de sauver la mère est l'interruption de la grossesse par extraction du fœtus et du placenta quel qu'en soit son terme et la viabilité ou non du fœtus. Un suivi est donc indispensable pour éviter l'apparition de complications graves.

Chez la femme enceinte épileptique, ce risque de pré-éclampsie est plus important et plus fréquent.

3) Transmission de la maladie

La maladie épileptique n'est pas transmissible dans la majorité des cas. Sauf dans le cas où la femme est touchée par une forme particulière d'épilepsie à caractère génétique et héréditaire, ce qui est extrêmement rare. (45)

B. Antiépileptiques et risques chez le fœtus et l'enfant

De nombreux registres de grossesse ont été établis à ce jour dans de nombreux pays permettant de regrouper des patientes épileptiques ayant été traitées par antiépileptiques au cours de leur grossesse et dénombrant les différentes malformations et complications chez le nouveau-né selon les molécules utilisées en monothérapie ou en polythérapie. L'EURAP est un registre international des médicaments antiépileptiques et des grossesses. C'est le registre le plus important en terme de nombre de grossesse recensées. A l'heure actuelle, il regroupe 19403 grossesses. (55)

1) Malformations congénitales et altération du développement neurocomportemental

A l'heure actuelle, on sait que le risque malformatif est essentiellement lié au traitement et va différer selon la molécule et selon son utilisation en monothérapie ou en polythérapie. A savoir que la polythérapie augmente d'un facteur 3 à 4 le risque malformatif. (53)

Sous traitement antiépileptique, le taux de malformations passe de 1 à 2% dans la population générale à 4 à 9% chez les femmes épileptiques traitées. Cependant, pour les enfants nés de mères épileptiques non traitées au cours de leur grossesse, les risques de malformations sont les mêmes. (48) Une méta analyse, portant sur 26 études (56) montre que le taux de malformations est de :

- 6,1% chez les enfants de femmes épileptiques traitées,
- 2,8% chez les enfants de femmes épileptiques non traitées,
- 2,2% chez les enfants du groupe contrôle.

Les malformations peuvent se manifester à différents niveaux :

- Malformations cranio-faciales (fentes labio-palatines, dysmorphie) ;
- Anomalies de fermeture du tube neural (*spina bifida*) ;

- Malformations cardiovasculaires (défaut ventriculaire) ;
- Anomalies génito-urinaires (hypospadia, ectopie) ;
- Malformations squelettiques.

Le risque lié à la survenue de *spina bifida* serait dû à un déficit en acide folique, qui est une substance naturellement présente dans l'organisme et qui joue un rôle important dans la division cellulaire au cours de l'embryogénèse. Or, certains antiépileptiques tels que le Phénobarbital, la Carbamazépine, la Phénytoïne et le Valproate de sodium accélèrent l'élimination de l'acide folique. De ce fait, l'acide folique se trouve en quantité insuffisante pour le bon développement du futur enfant. (45)

De plus, un risque d'altération du développement neurocomportemental peut survenir suite à l'exposition in utero à certains antiépileptiques tels que le Valproate de sodium et les barbituriques, avec un effet dose-dépendant. Il est de 19% soit 6 fois supérieur que dans la population générale. (57) Ce phénomène est d'autant plus important en cas de polythérapie. Ce type d'effet indésirable n'est détectable que tardivement et se caractérise par un retard de développement cognitif global (le Quotient Intellectuel est diminué de 9 points en cas de traitement par le Valproate de sodium), des troubles du comportement (hyperactivité, autisme), des troubles de l'apprentissage, des troubles de la mémorisation, un retard de langage, un retard de la motricité globale et de la motricité fine. (52)

Il est également observé un risque plus important de pré-éclampsie et de retard de croissance intra-utérin.

Ces conséquences vont varier selon le degré tératogène des molécules : (58,59)

- **Le Valproate de sodium (Dépakine®)** : c'est l'antiépileptique dont le potentiel tératogène est le plus important. Il est responsable de toutes les malformations (3%) citées précédemment et d'une diminution du quotient intellectuel. D'autant plus lorsqu'il est en association. Ce phénomène est dose-dépendant et diminue en dessous de 750mg/j. (53) Il sera donc vivement déconseiller de l'utiliser au cours de la grossesse. Le neurologue réévaluera le traitement et le rapport bénéfice/risque pour le couple mère-fœtus dans le but est d'obtenir le meilleur traitement pour la future mère tout en limitant les effets du Valproate sur l'enfant à naître.

Les antiépileptiques suivants sont classés par ordre du plus indiqué au moins recommandé pendant la grossesse.

- **La Lamotrigine (Lamictal®)** : elle représente l'antiépileptique à utiliser de préférence pendant la grossesse. Selon le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), les données sont très nombreuses et rassurantes. D'autant plus que la Lamotrigine n'est pas tératogène chez l'animal. Son taux de malformations serait identique à celui de la population générale. Cependant, le registre Nord-Américain recense des cas de fentes labio-palatines au-delà de 200mg/j.
- **Le Lévétiracétam (Keppra®)** : malgré que les données soient un peu moins nombreuses que pour la Lamotrigine, elles restent rassurantes autant pour l'aspect malformatif que au niveau du développement psychomoteur.
- **La Phénytoïne (Di-Hydan®)** : dont le risque malformatif a été fort évoqué par les anciennes études, renvoie de très nombreuses données récentes écartant ce risque. Peu d'inquiétude sur le développement psychomoteur.
- **L'Oxcarbazépine (Trileptal®) et la Gabapentine (Neurontin®)** : concernant l'aspect malformatif, les données sont rassurantes, mais il n'y a aucune donnée concernant le développement psychomoteur.
- **La Carbamazépine (Tégréto®)** : risque de *spina bifida* sûrement dose-dépendant, de malformations cardiaques, de fentes faciales et d'hypospadias. Concernant le développement psychomoteur, les données sont rassurantes mais controversées.

Si toutes les options ont été évaluées et ne conviennent pas et que l'interruption des antiépileptiques suivants est impossible car elle risque de compromettre gravement l'équilibre maternel, leur utilisation est envisageable en cours de grossesse :

- **Ethosuximide (Zarontin®)** : risque de malformation squelettique chez l'animal. Risque mal connu chez l'Homme.
- **Felbamate (Taloxa®)** : non tératogène chez l'animal mais risque potentiel d'atteinte de la moelle osseuse du fœtus.

- **Phénobarbital (Alepsal®, Gardéнал®)** : des fentes labio-narinales ou palatines, malformations cardiaques, hypospadias, et parfois dysmorphie faciale, microcéphalie, hypoplasie des dernières phalanges et des ongles, retard psychomoteur ont pu être observés. Il semble qu'une relation dose-effet existe, avec un risque à partir de 150 mg/j. D'un point de vue néo-natal, ont pu être observés, des symptômes liés à l'imprégnation du nouveau-né par le phénobarbital (sédation, hypotonie, mauvaise succion), et des symptômes liés à un sevrage (troubles du sommeil, hyperexcitabilité, trémulations...) qui surviennent avec un délai de quelques jours, succédant ou non à des signes d'imprégnation.
- **Tiagabine (Gabitril®)** : non tératogène chez l'animal. Mais très mal connu chez l'Homme, de ce fait son utilisation est déconseillée pendant la grossesse.
- **Topiramate (Eptomax®)** : risque de fente labio-narinaire et/ou palatine 5 à 10 fois plus élevé que dans la population générale. De plus, il est tératogène chez l'animal (anomalies squelettiques avec raccourcissements de segments de membres et anomalies vertébrales ; anomalies cranio-faciales). En cas d'exposition tout au long de la grossesse, une diminution du poids de naissance d'environ 300 grammes est retrouvée chez les enfants exposés in utero.
- **Vigabatrin (Sabril®)** : tératogène chez l'animal (fentes labio-palatines).
- **Zonisamide (Zonégran®)** : tératogène chez l'animal (anomalies cardiaques, vertébrales, thymiques et hernies ombilicales). L'utilisation en clinique n'est pas connue.
- **Les benzodiazépines** sont utilisables au cours de la grossesse en cas d'augmentation de la fréquence des crises et de façon très ponctuelle notamment au cours du 3^{ème} trimestre. Il faut veiller au risque :
 - **d'imprégnation du fœtus** : hypotonie axiale et troubles de la succion même à faible dose, perdurant 1 à 3 semaines selon la demi-vie de la benzodiazépine ; en cas de fortes doses utilisées juste avant l'accouchement, dépression respiratoire ou des apnées ainsi qu'une hypothermie sont observés ;

- **du syndrome de sevrage à la naissance** : en cas d'utilisation chronique même à faible dose ou arrêté brutalement juste avant l'accouchement. Hyperexcitabilité, agitation et trémulations néonatales, survenant à distance de l'accouchement. Son délai d'apparition dépend de la demi-vie d'élimination du médicament. Plus celle-ci est longue, plus le délai est important.

Les polythérapies sont également une cause non négligeable dans l'apparition de malformations congénitales (10%) puisque les effets indésirables et donc les risques de malformations et de troubles cognitifs s'additionnent, et ce quel que soit les antiépileptiques utilisés. Le risque est d'autant plus important que si l'association comporte du Valproate de sodium.

Cependant, chez les patientes épileptiques pharmacorésistantes, il serait illusoire de revenir à une monothérapie, néanmoins il paraît important de réduire au maximum le risque chez la mère et le fœtus :

- Revenir si possible à une monothérapie en utilisant des benzodiazépines à faibles doses pendant les quatre premiers mois ;
- Diminuer les posologies et les fractionner au maximum, même pour les médicaments à libération prolongée ;
- Bien comprendre que 10% de risques de malformation signifie aussi 90% de risque d'absence de malformation ;
- La patiente doit être bien suivie par un obstétricien expert dans la réalisation et l'interprétation des échographies de suivi de grossesse.

Il faut comprendre que l'accumulation fœtale de produits toxiques intermédiaires, le catabolisme des antiépileptique, l'induction d'un déficit en acide folique, et enfin la prédisposition des facteurs génétiques, sont des causes multifactorielles pour le développement d'une tératogénèse.

2) Syndrome hémorragique du nouveau-né (48)

Certains antiépileptiques tels que la Phénytoïne, l'Oxcarbazépine, la Carbamazépine, l'Ethosuximide et le Phénobarbital ont un caractère inducteur enzymatique entraînant la dégradation des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (II, VII, IX, X) chez le fœtus. De plus, la vitamine K maternelle passe très peu le placenta. Ceci a pour conséquence d'induire une carence en vitamine K et en facteurs de la coagulation vitamine K dépendants. De ce fait, le nouveau-né est soumis à une hémorragie néonatale précoce ou syndrome hémorragique du nouveau-né, dans les premières 24 heures de vie. (60) La Dépakine est aussi responsable de ce syndrome non pas par la modification du métabolisme de la vitamine K mais par l'induction d'une hypofibrinémie sévère. (61)

Pour pallier à cette carence, il est impératif d'administrer : (58)

- **A la future mère** : 10 mg/jour de vitamine K₁ par voie orale à partir de la 36^{ème} semaine d'aménorrhée ;
- **Au nouveau-né** : 0,5 à 1mg de vitamine K₁ en intramusculaire ou en intraveineuse lente dès la naissance.

3) Tableau récapitulatif

Tableau 3 Tableau récapitulatif des différentes séquelles selon les molécules antiépileptiques sur l'embryon, le fœtus et le nouveau-né au cours d'une exposition in utéro avec gradation du risque (++++ : très important ; +++ : important ; + : faible ; + / - : très faible; 1 : présent ; 0 : nul ; NC : non connu)

	Malformations congénitales	Altération développement neurocomportemental	Syndrome hémorragique du nouveau-né
Valproate de sodium (Dépakine®)	+++++	+++++	1
Lamotrigine (Lamictal®)	+	0	0
Lévétiracétam (Keppra®)	+	+	0
Phénytoïne (Di-Hydan®)	+	+	1
Oxcarbazépine (Trileptal®)	+ / -	NC	1
Gabapentine (Neurontin®)	+ / -	NC	0
Carbamazépine (Tégréto®)	+++	0	1
Ethosuximide (Zarontin®)	NC	NC	1
Felbamate (Taloxa®)	+	NC	0
Phénobarbital (Alepsal®, Gardéna®)	+	+	1
Tiagabine (Gabitril®)	NC	NC	NC
Topiramate (Eptomax)	++++	NC	0
Vigabatrin (Sabril®)	NC	NC	NC
Zonisamide (Zonégran®)	NC	NC	NC

A la vue de tous ces effets indésirables et conséquences possibles chez le fœtus, il paraît raisonnable d'utiliser une monothérapie à des doses minimales efficaces en évitant les pics de concentrations plasmatiques soit par l'utilisation de forme à libération prolongée

(Dépakine chrono LP®), soit par fractionnement des prises. Tout traitement sera réévalué devant tout désir de grossesse ou grossesse déjà entamée, lors d'une consultation.

3. Suivi de la grossesse

Les médicaments antiépileptiques ayant majoritairement un risque pour le fœtus et ne pouvant être arrêté dans la majorité des cas au risque d'être délétère autant pour la mère que pour le fœtus, il est primordial que la grossesse soit planifiée, préparée et suivie par le spécialiste neurologue et un gynécologue obstétricien compétent dans ce genre de situation.

Toute femme en âge de procréer désirant ou non un enfant doit être informée par son médecin neurologue qu'une grossesse doit être planifiée et qu'une consultation préconceptionnelle est nécessaire. Le suivi médical pluridisciplinaire avec le neurologue, le médecin obstétricien et la sage-femme doit être envisagé de manière rigoureuse, tant pour l'équilibre du traitement de l'épilepsie que pour le suivi obstétrical.

A. Consultation pré-conceptionnelle

Au cours de cette consultation, plusieurs points seront être abordés : (57,61)

- **L'éventuel arrêt du traitement** seulement si la patiente est restée sans crise depuis au moins deux ans. Ce moment de la vie est une période propice à cette éventualité, mais doit se faire 6 mois avant la conception. Ceci de façon à pouvoir évaluer la bonne tolérance de l'arrêt du traitement, puisque le risque de récurrence est maximal pendant le premier semestre suivant l'arrêt.
- **Dans le cas où l'arrêt est impossible, le passage à une monothérapie par suppression d'un des médicaments voire le passage à un autre antiépileptique ou une autre association** comportant moins de risque pour le fœtus, est envisagée. Ceci doit être commencé 6 mois avant la conception et poursuivi au moins jusqu'à la fin du premier trimestre de grossesse.

- **Si la patiente est sous Dépakine® ou Tégrétol® et que, compte tenu de son épilepsie, les modifications précédentes ne peuvent être appliquées, une diminution des doses** voire l'utilisation de forme à libération prolongée ou un fractionnement des doses sur la journée seront envisagées.
- **La supplémentation en acide folique** à la dose de 0,4 mg/j ou 5 mg/j au moins un mois, trois mois serait l'idéal, avant le début de la grossesse puis poursuivi au cours des 2 premiers mois de grossesse afin de réduire le risque de survenue de *spina bifida*.

Bien que de nombreuses études aient démontrées l'inefficacité de la supplémentation en acide folique pour prévenir les anomalies de fermeture du tube neural, le CRAT ne remet pas en question l'intérêt de la supplémentation péri-conceptionnelle en acide folique proposée dans la population générale (0,4 mg/j), ou dans la prévention d'une récurrence familiale d'anomalie de fermeture du tube neural (5 mg/j). (58)

- **Le gynécologue obstétricien expliquera les enjeux du suivi obstétrical** pour la femme et son futur enfant, et répondra aux questions et inquiétudes de la femme ou du couple concernant cette grossesse à risque.

B. Consultations et échographies de suivi

Une fois la grossesse débutée, la surveillance obstétricale et médicale est adaptée à la situation particulière à risque de la femme enceinte.

Elle comprend notamment : (57,61)

- **Un nombre plus important d'échographies à haute résolution**, 6 contre 3 pour la population générale. Elles doivent suivre un calendrier strict :
 - 8^{ème} SA, 12^{ème} SA, 22^{ème} SA et 32^{ème} SA ;
 - Entre la 15^{ème} et 16^{ème} SA pour détecter un *spina bifida* ;
 - Entre la 18^{ème} et 20^{ème} SA pour détecter une fente labiale et/ou palatine ainsi qu'une malformation cardiaque.

- **Le dosage des alpha-fœtoprotéine** du sang maternel suite à une amniocentèse entre la 14^{ème} et 18^{ème} SA pour détecter une anomalie de fermeture du tube neural.
- **Le dosage plasmatique des taux d'antiépileptiques** de façon à adapter au mieux le traitement, compte tenu des modifications physiologiques de la femme enceinte entraînant une modification de la pharmacocinétique des médicaments. Il faut bien noter qu'en fin de grossesse, le risque est écarté mais il est important de doser le taux plasmatique du médicament aux 8^{ème} et 9^{ème} mois et, si nécessaire, d'augmenter la posologie afin d'éviter les crises lors de cette période ou en cours d'accouchement.
- **La préparation à la naissance avec l'élaboration d'un projet de naissance par le couple** avec la sage-femme qui conseillera le couple dans les situations de la vie quotidienne qui demandent une attention vis-à-vis de la femme enceinte et du nouveau-né. Elle pourra aborder le sujet du nouvel état de grossesse avec les différents facteurs de déclenchement des crises (hyperestrogénie, stress, troubles du sommeil, non compliance au traitement, diminution des taux sanguins des antiépileptiques), de mieux se préparer au stress de l'accouchement et aux situations de stress du retour à la maison. Le point sur la conduite automobile toujours accompagnée sera aussi abordé.
- **La consultation obstétricale du 3^{ème} trimestre** où le pronostic obstétrical sera établi, sachant que l'accouchement par voies basses n'est pas contre-indiqué bien qu'elle procure beaucoup de fatigue pour la femme épileptique dont l'épilepsie y est sensible.
- **La consultation avec le médecin anesthésiste** qui évoquera les différents modes d'analgésie pour l'accouchement, puisque la péridurale n'est pas contre-indiquée mais plutôt conseillée.
- **La supplémentation en vitamine K₁** à la dose de 10 mg/j à partir de la 36^{ème} SA afin de prévenir la maladie hémorragique du nouveau-né.
- **La supplémentation en vitamine D** afin de prévenir une éventuelle carence en vitamine D chez la mère qui conduirait à un éventuel retard de

développement osseux du fœtus et de croissance de l'enfant. Une carence en vitamine D chez la femme enceinte est associée à un risque accru de pré-éclampsie et de diabète gestationnel. Cependant, selon l'OMS, à ce jour, la supplémentation en vitamine D n'est pas recommandée pour la prévention de la pré-éclampsie et de ses complications pendant la grossesse. (62)

C. Accouchement

La majorité des femmes épileptiques peuvent accoucher par voie basse mais le risque de complications obstétricales est augmenté (pré-éclampsie, prématurité, césarienne).

Un accouchement déclenché ou par césarienne n'est pas recommandé dans la mesure où un accouchement par voie basse est possible. La péridurale est fortement conseillée puisqu'elle va permettre de diminuer la fatigue qui est un facteur de survenue des crises.

En dehors d'un cas de césarienne, de prématurité ou s'il apparaît des signes évocateurs d'hypoxie pendant le travail, la présence d'un pédiatre n'est pas justifiée, et se sera donc une sage-femme qui prendra en charge l'enfant dès sa naissance afin :

- **d'établir le score d'Appgar** qui évalue l'adaptation du nouveau-né à la vie extra-utérine (coloration, fréquence cardiaque, tonus, réactivité, respiration). Il est mesuré à 1, 5 puis 10 minutes après la naissance avec une notation comprise entre 0 et 10. Un score inférieur à 7 est anormal et nécessite des gestes de réanimation. (45)
- **de rechercher d'éventuelles malformations ou de signes hémorragiques :** il lui sera administré de la vitamine K₁ en IM ou IV lente. Un bilan d'hémostase, une numération de formule sanguine et une calcémie. De plus un dosage des médicaments antiépileptiques par prélèvement du sang du cordon est systématiquement effectué. (44)

La fréquence des crises généralisées tonico-cloniques est estimée entre 1 et 2% pendant le travail et la première journée post-partum. Le traitement doit donc être continué pendant toute la durée du travail et de l'accouchement en recourant si besoin à une forme injectable.

D. Post-partum

Le post-partum est une période à risque de réapparition voire de recrudescence des crises épileptiques chez la mère, due en particulier à la fatigue et la privation de sommeil. La femme devra être épaulée dans son rôle de mère pour pouvoir palier à la fatigue et récupérer au mieux. Il est donc parfois conseillé de prescrire une benzodiazépine de façon ponctuelle afin d'enrailler ces crises.

Il faut également veiller à diminuer les doses d'antiépileptiques parfois augmentées au cours de la grossesse, et qui pourraient entraîner un surdosage potentiellement fatiguant et invalidant. (44)

Chez le nouveau-né, il est possible d'observer une imprégnation (hypotonie, sédation) puis un syndrome de sevrage (hyperexcitabilité, troubles du sommeil, et du transit) bénin et transitoire si la mère prenait des benzodiazépines ou du Phénobarbital au cours de sa grossesse.

L'ictère physiologique du nouveau-né est dû à l'immaturation du foie à la naissance. Le nouveau-né possède un très grand nombre de globules rouges contenant de l'hémoglobine foetale (HbF), qui vont être remplacées par des globules chargés d'hémoglobine adulte (HbA). Cela provoque une hémolyse importante en très peu de temps. Le foie n'ayant pas encore bien développé son équipement enzymatique pour transformer toute la bilirubine libre, elle va alors s'accumuler et provoquer un ictère. Chez le nouveau-né de mère épileptique, la fréquence de cet ictère est abaissée du fait de la propriété enzymatique des antiépileptiques.

E. Allaitement

L'allaitement n'est pas une contre-indication formelle, la décision est prise conjointement avec la patiente, le neurologue, le gynécologue et le pédiatre. Elle sera fonction :

- **Du désir plus ou moins important de la patiente d'allaiter ;**

- **Du terme de l'accouchement**: déconseillé chez les prématurés du fait de l'immaturation de leur système enzymatique favorisant une accumulation plus importante des médicaments;
- **Du médicament antiépileptique prescrit et de son passage dans le lait maternel** :
 - **Très faible passage** : Valproate de sodium, Phénytoïne.
 - **Faible à moyen passage** : Carbamazépine, Phénobarbital.
 - **Fort passage** : Ethosuximide, Lamotrigine, Oxcarbazépine, Lévétiracétam, Gabapentine, Topiramate, Zonisamide.
- **Du médicament antiépileptique administré chez la mère et de l'utilisation ou non d'une polythérapie** : les benzodiazépines et le Phénobarbital ont un effet très sédatif sur le nouveau-né et la polythérapie augmente le risque d'effets indésirables chez le nouveau-né.
- **De la durée de l'allaitement** puisqu'elle est corrélée à l'importance de l'exposition du nouveau-né aux antiépileptiques et à l'intensité des effets indésirables.

Cependant les spécialistes ont des points de vue très différents : (53)

- **Représentant les neurologues en faveur de l'allaitement et revendiquant** :
 - L'effet bénéfique de l'allaitement notamment nutritionnel, immunologique, développemental et psychologique ;
 - L'éviction d'un éventuel syndrome de sevrage étant donné que les médicaments passent dans le lait maternel, le nouveau-né recevra encore le médicament. La mère devra diminuer progressivement le nombre de tétées afin de sevrer le nouveau-né en antiépileptique sans entraîner de symptôme ;

- L'absence de toxicité accrue lors du passage dans le lait maternel puisqu'au maximum 50% de la dose administrée par la mère se retrouvera dans son lait.
- **Représentant les gynécologues et les pédiatres en défaveur de l'allaitement et revendiquant :**
 - Les effets indésirables connus de l'accumulation transplacentaire des antiépileptiques chez les nouveau-nés ;
 - Un principe de précaution compte tenu des faibles connaissances sur la toxicité potentielle des antiépileptiques chez le nouveau-né allaité.

Il est très important que la mère soit informée et conseillée concernant l'allaitement de son enfant. Le pharmacien trouve sa place en conseillant à la mère de la possibilité d'allaiter trois mois voire même un mois au lieu des six recommandés par la HAS. Un allaitement mixte peut être aussi envisagé notamment pour les médicaments dont les pourcentages de concentration dans le lait sont les plus élevés ou pour ceux pour lesquels on manque de données parce que trop récents. Le pharmacien peut lui conseiller de donner un biberon en remplacement de la tétée qui suit la prise de médicament.

III. Conseils à l'officine

Le pharmacien étant le professionnel de santé le plus facilement accessible aux patients, il remplit tout à fait son rôle dans le suivi et l'accompagnement du patient épileptique.

L'épilepsie est une maladie reconnue comme affection de longue durée et selon son type, sa sévérité et sa fréquence elle peut conduire le patient au statut d'invalidité ou d'handicap.

Ces conseils s'appliquent aussi bien aux sujets épileptiques qu'aux femmes enceintes sujettes à l'épilepsie.

1. Le quotidien

Lorsque le diagnostic d'épilepsie est posé, le patient doit adapter son quotidien à sa maladie. Représentant un risque variable selon le type et la sévérité, l'épilepsie nécessite la prise en compte de nombreuses activités du quotidien où l'attention à leur réalisation sera d'autant plus importante que la survenue de crise soit imprévisible.

De plus, l'épilepsie renvoie une image négative, la peur de survenue de crise en public, le sentiment de vulnérabilité face à cette pathologie encore mal connue par le grand public, le fait de vivre sa maladie dans le regard des autres... Autant de choses qui font de cette maladie un véritable handicap social.

Le patient épileptique va se voir confronter à de nombreuses situations qui lui seront déconseillées voire interdites, et il faudra qu'il apprenne à gérer et à vivre avec sa maladie.

Toutefois, un suivi psychologique peut s'avérer utile pour expliquer ou dédramatiser certaines situations et permettre ainsi d'harmoniser les relations familiales, professionnelles et sociales. (63)

A. Permis de conduire et conduite automobile

La conduite est un point très délicat puisque la maladie épileptique la contre-indique, car l'épilepsie fait partie d'une liste des affections médicales incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire. Puisque ceci équivaldrait à une conduite sans permis en état de validité. Il est de la responsabilité du conducteur de déclarer son épilepsie. (63)

En effet, si une crise se déclare, un accident peut survenir avec les conséquences que cela peut entraîner. Sa maladie doit être signalée à sa compagnie d'assurance, pour éviter les litiges d'indemnisation en cas d'accident. (64) C'est pour cela, que dès que le diagnostic est posé, le neurologue informe le patient sur ce point.

Si le patient avait pour projet de passer son permis de conduire, il doit signaler sa maladie au moment du passage de l'examen, dans le risque qu'il lui soit refusé.

Si le patient est déjà titulaire du permis de conduire, il doit déposer son permis en préfecture et sa maladie doit être signalée auprès de la Commission Médicale Départementale du Permis de Conduire. A partir de ce point, seulement après étude de l'avis spécialisé d'un épileptologue, qui jugera de la réalité de l'affection, de sa forme clinique, des traitements suivis et des résultats thérapeutiques, la Commission donnera sa décision :

- Soit la préfecture rend le permis de conduire puisque l'épilepsie est stabilisée et sans crises depuis au moins 3 ans ;
- Soit un accord temporaire d'un an et qui réévalué tous les ans par dépôt d'un dossier à la Commission Médicale Départementale du Permis de Conduire ;
- Soit la préfecture conserve le permis de conduire suite aux résultats insatisfaisants des thérapeutiques sur la pathologie.

Cependant, la difficulté à récupérer par la suite le permis de conduire, de nombreux patients responsables s'abstiennent de conduire mais ne déclarent pas leur pathologie.

B. Vie professionnelle

Le patient va se voir confronter à de nombreux interdits en matière de pratiques professionnelles, comme le travail en hauteur, le travail sur machines dangereuses ou la conduite de véhicule (ambulanciers, taxis, chauffeur de transport en commun...), certains travaux à la chaîne... Ces interdits sont liés aux risques de danger pour le patient lui-même et pour les autres. Certains secteurs tels que l'éducation nationale, la SNCF, l'aviation civile, la plongée professionnelle, la police nationale... ont également un accès réglementé.

L'exercice d'une profession n'est cependant pas impossible, il faudra veiller à choisir un métier dont les répercussions sur la fatigue et le stress seront les mieux gérables. (63) De plus, le travail est bénéfique aux personnes épileptiques, car il aide à l'insertion sociale, à coordonner les mouvements, ainsi qu'à augmenter les capacités cognitives (connaissance et conscience de ses propres limites).

Tout va dépendre de l'avis donné par le médecin du travail qui va déclarer apte ou non à l'exercice de la profession. Cependant, seul le salarié peut le mettre au courant de sa maladie, et peut accepter qu'il communique avec son médecin neurologue dans le but de juger au mieux de son aptitude.

Il faut noter que l'absence ou le retrait du permis de conduire en raison de la pathologie porte préjudice au malade dans la recherche de travail et donc dans son insertion socio-professionnelle.

C. Sport

Bien que la pratique d'une activité physique soit un facteur important d'insertion sociale et qu'elle apporte une bonne condition physique et limite la fatigue chronique, il paraît évident que certains sports vont être fortement déconseillés en raison de la présence d'une épilepsie, en revanche la pratique d'un sport collectif est fortement recommandé. Il est aussi nécessaire que le sujet épileptique informe une personne de confiance pratiquant la même activité de sa maladie et des gestes à faire en cas de survenue d'une crise.

Les interdictions font référence aux activités qui pourraient mettre en jeu le pronostic vital en cas de crise: plongée sous-marine, planche à voile, alpinisme, escalade, sports aériens, sports mécaniques. La baignade en eau peu profonde peut être autorisée lorsque les crises sont bien maîtrisées et à la condition que le sujet soit toujours accompagné, et porte un gilet de sauvetage. La noyade reste la principale cause de décès accidentel des épileptiques loin devant les accidents de la circulation ou du travail. (32,37) Pour les sports tels que l'équitation, le cyclisme..., le port d'un casque sera fortement recommandé. (64)

À la demande du patient et en l'absence de contre-indication, un certificat de non contre-indication peut lui être établi et remis en main propre. Le patient peut être adressé chez un médecin du sport pour faire valider son aptitude à certaines activités sportives. (64)

En cas de pratique régulière d'une activité sportive, les recommandations sont les mêmes que pour tout sportif : bien s'hydrater, éviter le plein soleil, se restaurer, savoir écouter son corps pour ne pas épuiser son organisme. (32)

2. Hygiène de vie

A. Tabac

Le tabac est tout aussi délétère chez un sujet sain qu'un sujet épileptique et encore plus chez une femme enceinte. Il est fortement déconseillé de fumer au cours de la grossesse.

L'arrêt du tabac est préconisé avant la grossesse. Si la grossesse a déjà débuté, il est préférable d'essayer d'arrêter sans recourir aux substituts nicotiques et de passer par une psychothérapie comportementale. Si le recourt aux substituts est nécessaires les patchs et autres formes sont possibles. Cependant, l'utilisation des traitements d'aide au sevrage tabagique tels que le Champix® (Varénicline) et le Zyban® (Bupropion) sont contre-indiqués dans le cadre de l'épilepsie. (32) Ils ne doivent pas être utilisés au cours de la grossesse. (58)

B. Alcool

En raison de son effet diminutif sur le seuil épileptogène, l'alcool est souvent déconseillé, voire interdit chez les patients épileptiques. L'alcool peut engendrer par lui-même des crises épileptiques, c'est ce que l'on appelle une épilepsie alcoolique. La consommation occasionnelle d'alcool (moins de 5 équivalents de verres de vin par semaine) peut être tolérée selon la sévérité de l'épilepsie. Mais il faut noter que certains traitements antiépileptiques déconseillent fortement la prise d'alcool, notamment avec les molécules sédatives de type barbituriques ou benzodiazépines. De même, les patients poly médicamenteux sont fortement encouragés à ne pas consommer d'alcool. (32)

Il paraît clairement établi que la consommation d'alcool est proscrite chez la femme enceinte qu'elle soit épileptique ou pas.

C. Café, thé

Le café et le thé sont des excitants du système nerveux central et sont plutôt déconseillés voire proscrit chez le sujet épileptique. Mais la consommation modérée de un à deux cafés ou thés par jour lorsqu'il n'y a pas d'exacerbation de crise n'est pas proscrite. (32)

Leur consommation est à éviter pendant la grossesse du fait de leur effet excitant sur le fœtus.

D. Sommeil

Le sommeil est un point essentiel que le sujet épileptique doit connaître. Une bonne hygiène de sommeil est primordiale étant donné que les crises sont favorisées par une mauvaise qualité ou un manque de sommeil, par diminution du seuil épileptogène. Il faut se coucher et se lever à heures régulières.

Chez la femme enceinte, la fatigue peut être plus importante due aux nausées, à l'adaptation et au travail plus important de l'organisme, aux insomnies... Pour pallier à cette altération du sommeil, la femme enceinte doit faire des siestes dans la journée, se coucher

plus tôt le soir, veiller à son alimentation pour qu'elle soit la plus équilibrée possible, être épaulée par le papa dans les tâches ménagères...

E. Hygiène bucco-dentaire et alimentation

La femme enceinte doit avoir une hygiène bucco-dentaire irréprochable afin d'éviter les désagréments dus à la grossesse (gingivites, gingivorragies, épulis). Pour éviter cela, la patiente est vivement invitée à consulter son dentiste régulièrement afin de contrôler si tout va bien et faire un détartrage si besoin, et en cas de problèmes.

En effet, les changements hormonaux, les vomissements peuvent entraîner ces complications et si elles ne sont pas traitées, les gingivites peuvent conduire à un accouchement prématuré.

Il faut aussi que la future maman comprenne que si sa bouche est en bonne santé, celle de son futur bébé le sera aussi. Il y a donc quelques conseils à suivre pour garder une bouche saine :

- Se brosser soigneusement les dents deux fois par jour avec un dentifrice fluoré.
- Utiliser du fil dentaire pour nettoyer entre les dents tous les jours.
- Avoir une alimentation équilibrée.
- Visitez régulièrement son dentiste pour réaliser un contrôle ainsi qu'un nettoyage professionnel.
- Utiliser un bain de bouche adapté pour mieux contrôler la plaque dentaire.
- En cas de nausées matinales et de vomissements fréquents, se rincer la bouche avec une cuillère à café de bicarbonate de soude mélangé avec de l'eau. Il faut éviter de se brosser les dents immédiatement après les vomissements : en effet l'acide gastrique entrant en contact avec les dents peuvent éventuellement provoquer l'attaque de l'émail et l'usure des dents.

Une bouche en bonne santé passe aussi par une alimentation équilibrée, également pour celle du futur bébé. En effet, les dents d'un bébé commencent à se développer entre les troisième et sixième mois de la grossesse. Une quantité suffisante de nutriments, en particulier de vitamines A, C, et D, de protéines, de calcium et de phosphore sont nécessaires.

Selon le Programme National Nutrition Santé (PNNS), une alimentation équilibrée comprend :

- Les fruits et légumes : au moins 5 par jour.
- Les produits laitiers : 3 par jour.
- Les féculents : à chaque repas et selon l'appétit.
- Viande, poisson, œuf : 1 à 2 fois par jour.
- Matières grasses : à limiter.
- Produits sucrés : à limiter.
- Sel : à limiter.
- Eau : à volonté pendant et entre les repas.

La femme enceinte va être confrontée à des nausées et des vomissements au cours du premier trimestre de grossesse. A ce moment-là, il vaut mieux manger par petites fractions et éviter les aliments qui entraînent le dégoût. De plus, elle peut être sujette à des fringales. Dans ce cas, il vaut mieux fractionner son alimentation, de façon à ne pas augmenter l'apport calorique sur la journée mais à manger plus souvent. Il faut donc faire des repas plus légers, garder son dessert pour le goûter. Les collations doivent être structurées également avec un fruit, un produit céréalier ou un laitage. (65)

F. Voyage et mode de transport

La femme enceinte épileptique n'a pas de contre-indication particulière concernant les voyages, cependant, en cas de décalage horaire ou de longs trajets, il faudra faire

attention à récupérer de la fatigue afin d'éviter la survenue d'une crise. Un avis médical est tout de même conseillé avant de voyager en avion.

G. Stimulation lumineuse : télévision, jeux vidéo...

Le risque de déclencher une crise est plus important chez les sujets photosensibles. Dans ce cas il faut prendre quelques précautions simples comme : éclairer suffisamment la pièce, être à une distance suffisante de l'écran, limiter la durée. Il est en est de même pour les lumières alternées des boîtes de nuits, il vaudra mieux les éviter.

Chez les épileptiques non photosensibles, l'exposition aux écrans d'ordinateur ou de télévision est bien supportée. (37)

3. Observance

L'observance dans l'épilepsie est primordiale et conditionne la stabilité de la maladie. Une mauvaise observance peut se traduire par une augmentation de la fréquence voire de la sévérité des crises. Elle peut être constatée au comptoir par la consultation de l'historique du patient. Si les renouvellements ne sont pas réguliers, le pharmacien peut supposer que le patient ne prend pas son traitement correctement. La présence d'effets indésirables peut aussi être une cause de mauvaise observance. Le pharmacien doit, par le dialogue, les détecter et expliquer au patient qu'ils sont plus ou moins transitoires et qu'une période d'adaptation est souvent nécessaire.

Pour améliorer l'observance, l'utilisation d'un pilulier avec la préparation des doses peut être proposée au patient. C'est aussi un moyen plus discret de prendre son traitement que de sortir ses boîtes complètes surtout lorsque le patient est une personne mangeant régulièrement au restaurant pour repas d'affaires, par exemple.

Le pharmacien doit encourager et veiller à ce que la future mère soit bien observante malgré ses inquiétudes par rapport au risque malformatif.

4. Automédication

L'automédication est à proscrire chez le sujet épileptique et encore plus chez la femme enceinte, en raison des nombreuses interactions avec le traitement antiépileptique et la grossesse. La femme enceinte épileptique devra demander conseil à son pharmacien afin qu'il vérifie s'il existe des interactions et des risques pour le fœtus, notamment, l'utilisation de Millepertuis traditionnellement utilisé dans les états légers de dépression, lors du baby-blues. Cette phytothérapie est inductrice enzymatique et entraîne une diminution des concentrations plasmatiques avec risque d'augmentation des crises.

5. La contraception

La contraception chez la femme épileptique en âge de procréer est très importante au vu des risques tératogènes d'une grossesse sous certains antiépileptiques et non planifiée.

Une contraception efficace est donc nécessaire mais il faudra tenir compte du traitement antiépileptique pris par la patiente. En effet, la Carbamazépine, l'Oxcarbazépine, le Phénobarbital et la Phénytoïne sont des inducteurs enzymatiques entraînant une diminution des concentrations des contraceptifs oestroprogestatifs ou progestatifs purs. Il vaut mieux dans ce cas recourir à un moyen de contraception non hormonale (préservatif, crème spermicide) ou un dispositif intra-utérin. Il faut également être prudent avec le Topiramate qui uniquement en dessous de 200mg/j peut être coadministré à une pilule dosée au moins à 35µg d'éthinylestradiol. Concernant la Lamotrigine et le Felbamate, une pilule dosée composée d'au moins 50 µg d'éthinylestradiol est préconisée.

Cependant, il faudra contrôler les taux plasmatiques en Lamotrigine si elle est associée à une pilule oestroprogestative qui peut diminuer sa concentration de moitié. (32)

6. Agenda de crises

Il est fortement conseillé à la patiente de noter sur un agenda, que lui aura remis son médecin ou le pharmacien, toutes les crises avec notamment la date, le lieu, le moment de la journée, les circonstances, les causes, et ce qu'elle a ressenti.

Cela va permettre au neurologue, lors de la prochaine consultation, de mieux visualiser et connaître le nombre de crises, les facteurs déclencheurs... afin d'adapter au mieux le traitement.

De plus, ce carnet contient une carte « patient épileptique » que le patient met dans son portefeuille afin d'y noter son nom, les noms et les numéros de la personne à contacter et du médecin traitant, ainsi que les conseils en cas de crise. (Annexe 8)

7. Que faire en cas de crise

Le principe général de la conduite à tenir lorsqu'une personne fait une crise est d'éviter qu'elle se blesse ou qu'elle se mette en danger. Le bon sens doit être de rigueur et l'on doit lui proposer de l'aide après la crise (conduire vers un siège, proposer de reconduire à la maison, demander s'il faut appeler quelqu'un, demander s'il faut appeler une ambulance, raconter à la personne le déroulement et la durée de la crise). (4,66)

A. La crise tonico-clonique

Une crise tonico-clonique étant très impressionnante peut entraîner des réactions de panique et donc de mauvais gestes basés sur des *a priori* partant d'une bonne attention.

1) A faire

Voici la conduite à tenir en cas de crises convulsives :

- Si les signes annonciateurs sont connus, aider la personne à s'allonger sur un lit, un canapé ou sur le sol.
- Il faut garder son calme, la crise va s'arrêter. Regarder l'heure pour voir la durée de la crise.
- Il ne faut pas déplacer la personne sauf pour la protéger d'éventuelles blessures.
- Eloigner tout ce qui pourrait blesser la personne (petits meubles, objets coupants, pointus, durs, chauds, couteau, ciseaux), enlever les lunettes si la personne en porte.
- Il faut protéger la tête contre les blessures éventuelles par un coussin ou un vêtement placé sous sa tête.
- Dès que les convulsions sont terminées, la mettre en position latérale de sécurité et desserrer les vêtements pour dégager les voies respiratoires et éviter l'inhalation de salive ou de vomi.
- Il faut s'assurer que la personne respire sans difficulté, particulièrement si son visage pâlit.
- Il faut rester avec la personne jusqu'à ce qu'elle ait récupéré, la réconforter et repérer ses éventuelles blessures.
- Il ne faut ni paniquer ni intervenir inutilement. Il ne faut pas empêcher les mouvements et il ne faut rien mettre dans la bouche.
- Il ne faut pas appeler systématiquement l'ambulance ni demander du secours, sauf si les crises se succèdent ou si la personne a des difficultés respiratoires ou des blessures, et si la crise se passe dans un lieu public sans personne accompagnante.

- Il ne faut pas imaginer que la personne a totalement récupéré sitôt la crise terminée ; certaines personnes restent confuses et désorientées plusieurs minutes après la fin apparente de la crise.

2) A ne pas faire

Certains gestes sont à proscrire :

- Tenir la personne concernée, pendant et après la crise (augmente le risque de blessures).
- Tenter de desserrer les dents ou de mettre des objets entre dans la bouche (risque de casser les dents ou de se blesser les doigts).
- Toujours appeler le médecin et l'ambulance quand on sait qu'une personne souffre d'épilepsie et qu'elle a une crise sans complications.
- Laisser une personne seule pendant une crise.
- Réveiller ou tenter de solliciter la personne concernée durant la phase de sommeil qui suit une crise. Donner à boire à la personne directement après la crise (risque de fausse route).

B. Crise partielle complexe psychomotrice avec désorientation

1) A faire

La personne étant consciente, le risque de blessure par chute est limité mais il faut la protéger d'elle-même et de son environnement :

- Garder le calme (surtout en public et si les autres personnes présentes s'agitent) et regarder l'heure pour voir la durée de la crise.
- Si nécessaire, éloigner la personne concernée d'une zone de danger (route, four...).

- Eloigner les objets dangereux.
- Rester auprès de la personne atteinte jusqu'à ce que la crise soit passée, qu'elle revienne à elle et retrouve tous ses sens.

2) A ne pas faire

- Retenir la personne concernée pendant, et surtout après, une crise.
- Laisser une personne seule pendant une crise.
- Tenter d'influencer le comportement de la personne concernée durant une crise.
- Solliciter rapidement la personne concernée après la crise.

C. Absence

Une absence dure généralement quelques secondes, et le risque de blessures ou de chutes restent très rares. Il faudra cependant expliquer à la personne qu'elle vient de faire une absence puisqu'elle ne s'en souviendra pas toujours.

8. Pré éclampsie

La pré-éclampsie pouvant conduire à des conséquences très graves doit alerter le pharmacien suite aux plaintes d'une femme enceinte d'autant plus si elle est épileptique puisque le risque est plus important : femme enceinte se plaignant d'avoir « gonflée » ou pris beaucoup de poids en quelques jours, de céphalées violentes, de vomissements et de troubles visuels. Le pharmacien peut être amené à contrôler la tension artérielle, si celle-ci est supérieure à 140/90 mmHg, il doit lui dire d'aller en urgence à l'hôpital. (48)

9. Accouchement

De nombreuses femmes craignent la survenue d'une crise au cours de l'accouchement, il faut simplement les rassurer puisque l'immense majorité des femmes ne font pas de crise au moment du travail et même si le cas se présente, leur rappeler que c'est un endroit où le personnel médical est nombreux, y compris des anesthésistes réanimateurs et que, finalement, il ne serait pas très dangereux d'y faire une crise.

10. Retour à la maison

Le retour à la maison est souvent une période d'inquiétude, de stress et de surmenage pour les jeunes parents. Ces situations peuvent diminuer le seuil épiléptogène. La jeune maman épileptique doit prendre conscience que toute crise survenant lorsqu'elle s'occupe de son enfant est un réel risque pour lui. D'autant plus, que suite à l'accouchement, la maladie peut être déstabilisée et une réapparition ou une recrudescence des crises peuvent survenir, jusqu'au rééquilibrage des posologies des médicaments antiépileptiques.

Il y a donc des mesures de sécurité préventives au cas où la maman déclencherait une crise, telles que :

- Le bain du bébé doit se faire en présence d'une tierce personne, pour prévenir le risque de noyade du nouveau-né ;
- Ne pas s'enfermer dans une pièce telle que la salle de bain et avoir des poignets avec ouverture par l'extérieur pour que quelqu'un puisse intervenir ;
- Installer la table à langer sur le lit ou à même le sol pour éviter toute chute du bébé ;

- Utiliser un fauteuil confortable et permettant un bon maintien de la maman et du bébé pour la tétée ;
- Si la tétée est trop fatigante pour la maman, notamment la nuit, lui proposer l'utilisation d'un tire-lait et de conserver le lait recueilli au réfrigérateur et le papa s'occupera de donner le biberon, afin que la maman puisse avoir un sommeil réparateur ;
- Ne pas conduire et être accompagnée au quotidien si la maladie a été déstabilisée suite à l'accouchement et les modifications physiologiques ;
- Protéger les coins des meubles pour prévenir les blessures en cas de chutes ;
- Connaître les signes annonciateurs, s'il y en a, afin de mettre l'enfant en sécurité avant que la crise ne se déclenche.

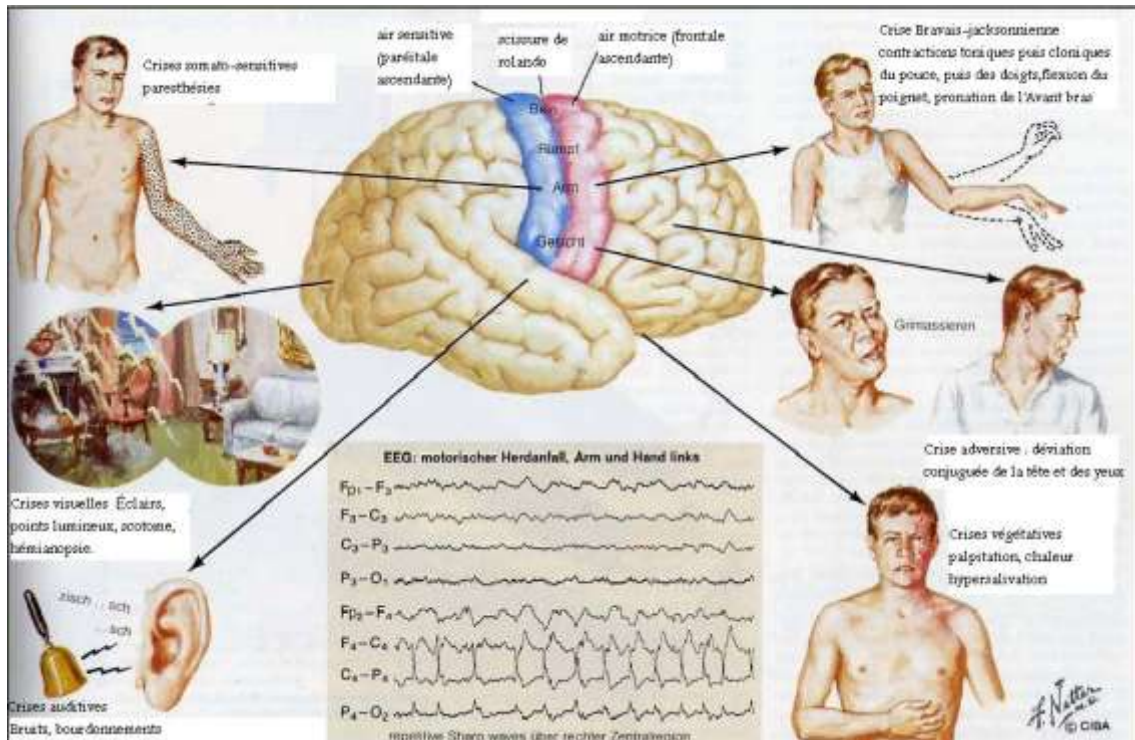
Conclusion

Tout au long de cette thèse, nous avons pu voir que l'épilepsie est une maladie neurologique à multiples facettes et dont sa prise en charge est d'autant plus délicate chez la femme enceinte qui subit de nombreux bouleversements physiologiques.

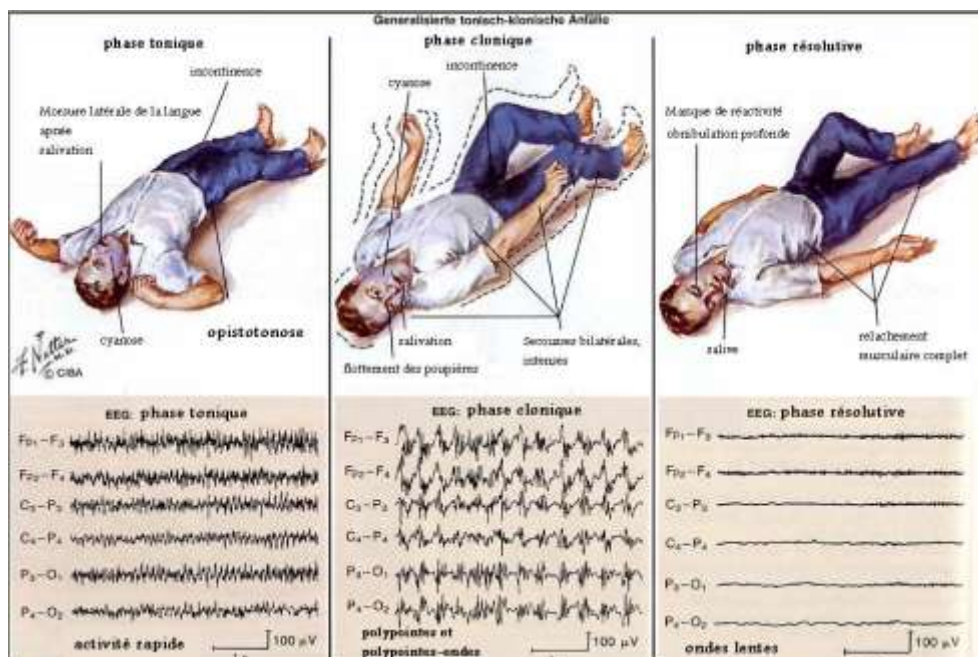
La grossesse chez la femme épileptique est dite à risque, il est donc très important que la future maman dispose d'un suivi particulier et plus strict qu'une femme non épileptique. Pour cela, la collaboration des professionnels de santé est primordiale avant, pendant et après sa grossesse. Ceci afin de dépister et prévenir au maximum les risques et les conséquences pour le futur bébé, bien que certaines séquelles comme les retards neurocomportementaux ne se décèlent que plus tard au cours de l'apprentissage du jeune enfant.

Le pharmacien joue ainsi un rôle important dans cette prise en charge puisqu'il est le professionnel de santé de proximité le plus accessible, de par son oreille attentive il saura rediriger la patiente vers son médecin neurologue en vue d'une éventuelle adaptation de traitement à ce désir naissant. De plus, il répondra à ses inquiétudes et veillera à la bonne observance du traitement qui conditionne la stabilité de l'épilepsie avant pendant et après sa grossesse.

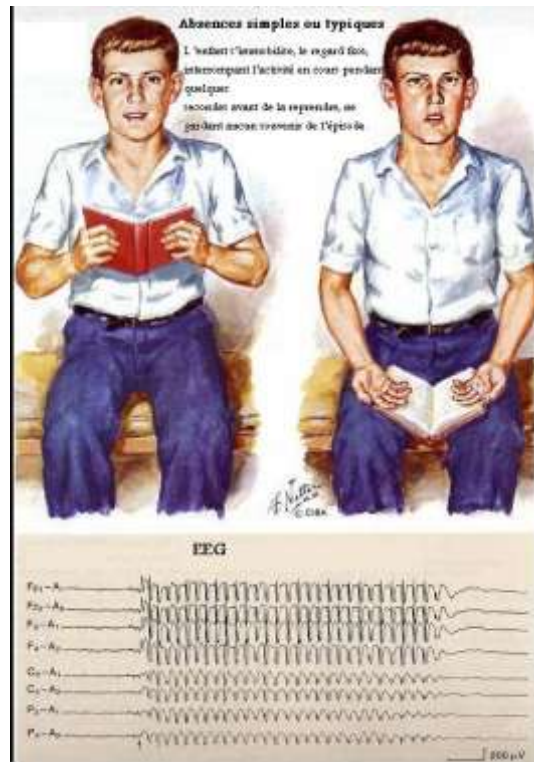
Annexes



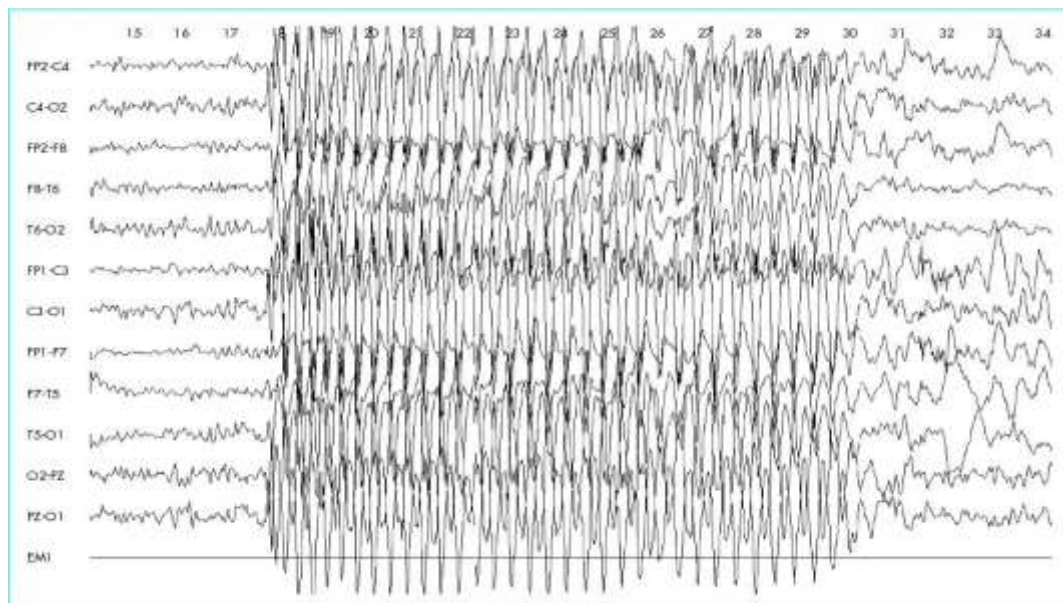
Annexe 1 EEG d'un sujet présentant une crise partielle, et représentation des manifestations cliniques selon la zone corticale touchée (27)



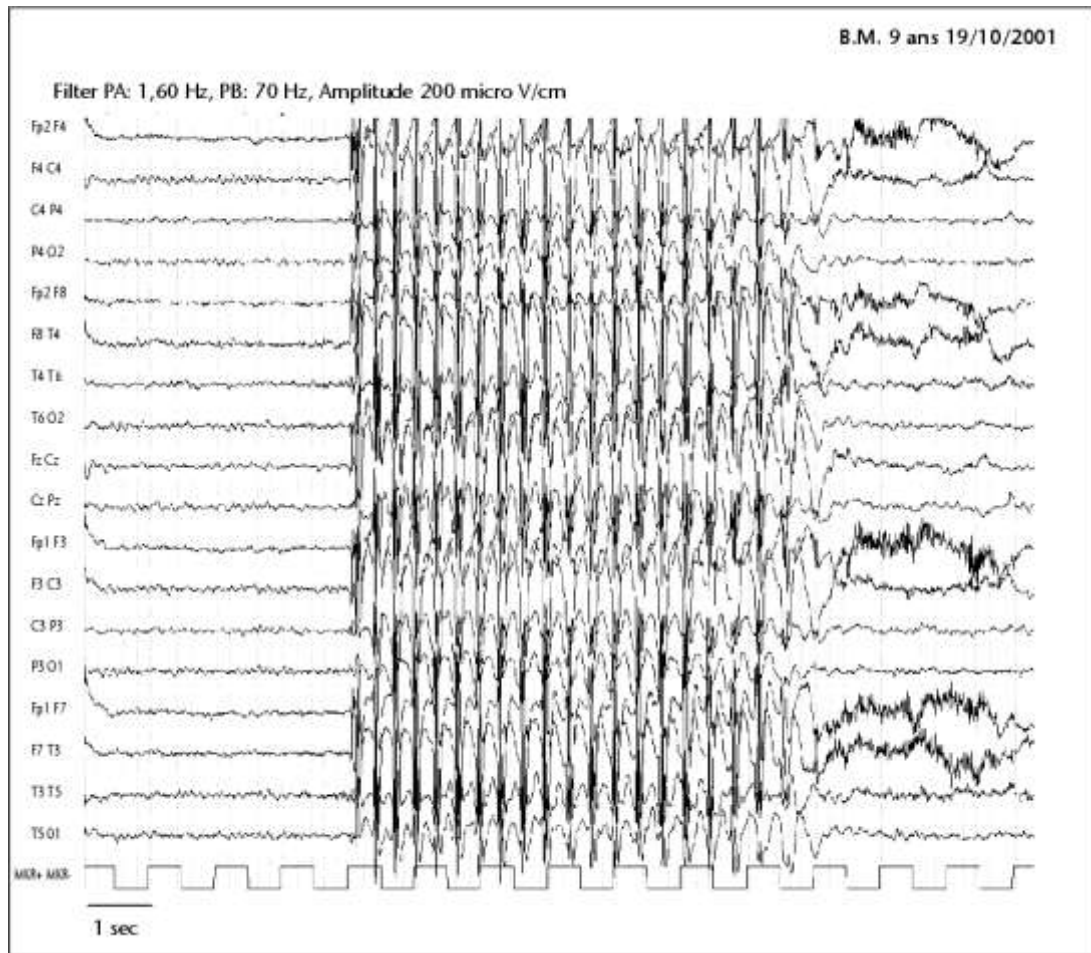
Annexe 2 EEG d'un sujet manifestant une crise tonico clonique phase par phase (27)



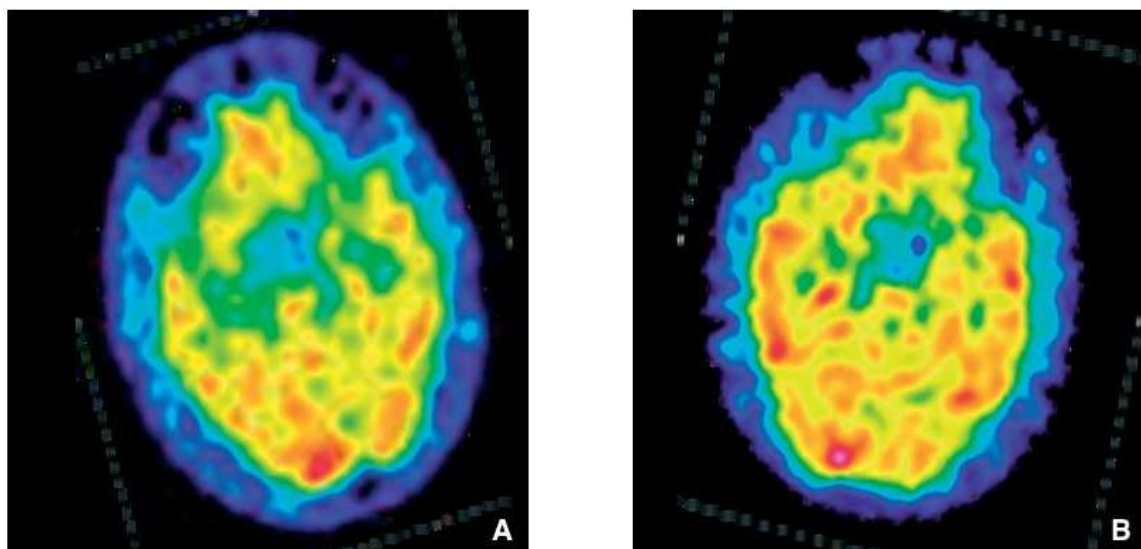
Annexe 3 EEG d'un enfant présentant une absence typique (27)



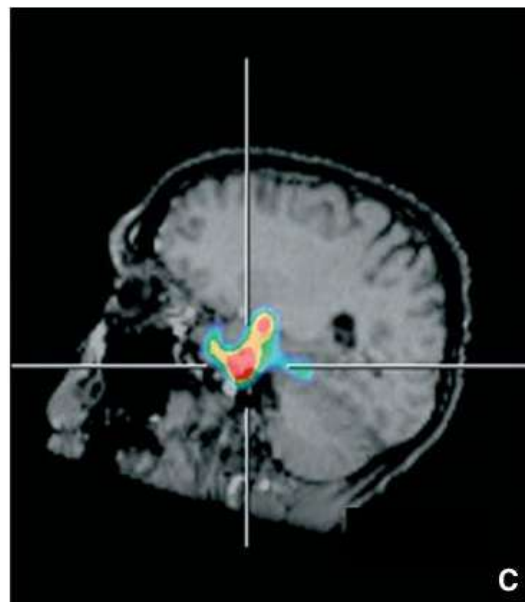
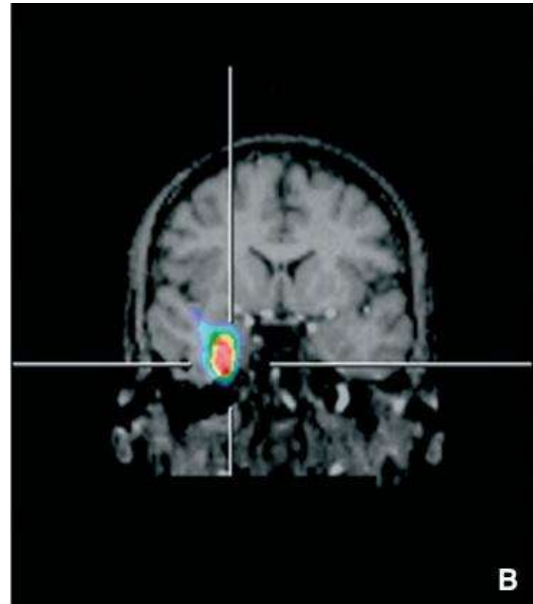
Annexe 4 Absence typique enregistrée chez un enfant de 6 ans. Séquence de pointe-ondes lentes à 3 Hz, généralisées, synchrones, durant 10 secondes à début et fin brusques associée à une suspension de la conscience (26)



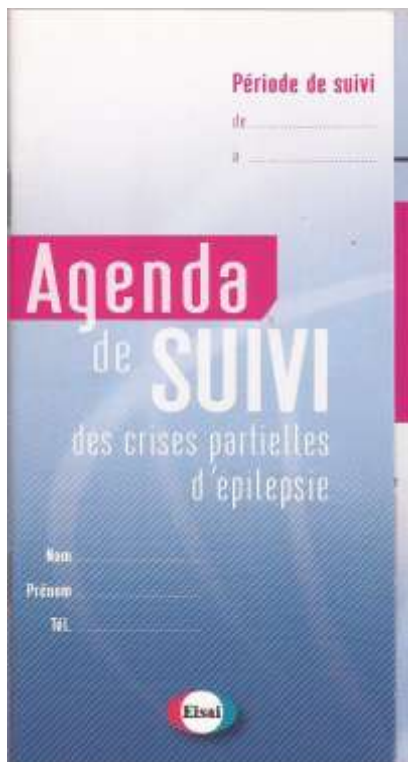
Annexe 5 Absence typique enregistrée pendant l'hyperpnée (26)



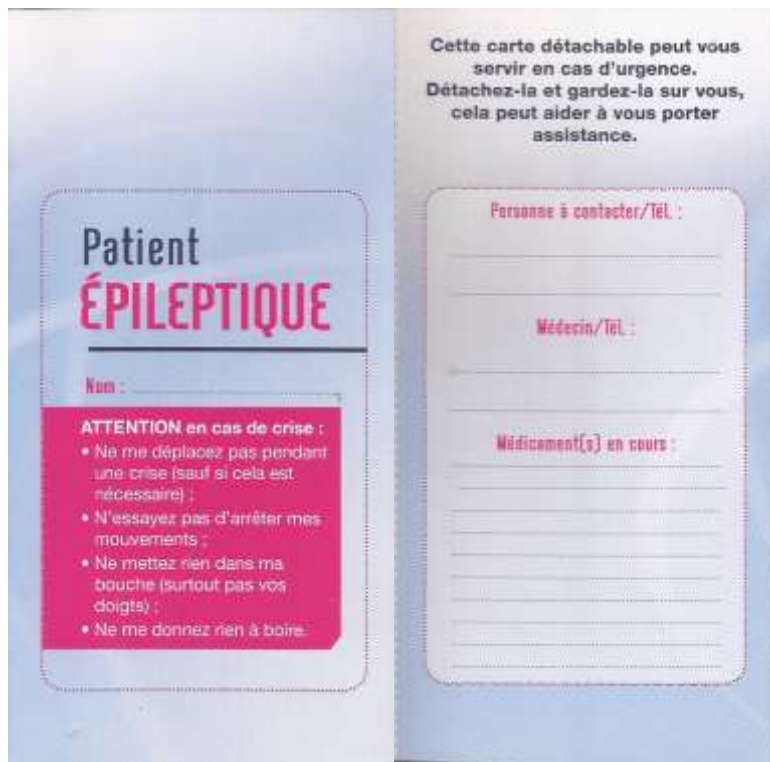
Annexe 6 Tomographies d'émission monophotonique (TEMP) interictale et ictale natives montrant respectivement un hypodébit temporal droit et un hyperdébit temporal droit (A, B) (30)



Annexe 7 Données SISCOM (subtraction interictal from ictal SPECT coregistered to MRI) dans l'exploration d'une épilepsie temporale pharmacorésistante (image de soustraction entre tomographie d'émission monophotonique [TEMP] recalée sur imagerie par résonance magnétique [IRM] reflétant l'hyperdébit sanguin temporal droit en regard du foyer épileptique) (A à C) (30)



(A)



(B)



(C)

COMMENT remplir mon AGENDA ?

2 Moment de survenue des crises/types de crise :

Mettez un rond vide «○» dans la case correspondant au moment de la journée, chaque fois que vous avez une crise complexe qui donne lieu à une rupture de contact souvent décrite par une sensation d'«absence» ou de trou noir.
Lors d'une crise complexe en présence de témoins, vous ne pouvez pas répondre à des questions simples.

1 crise complexe = ○
2 crises complexes = ○○

Exemple

Le 3 du mois, vous avez fait 2 crises :

- Une crise simple l'après midi,
 - Une crise complexe le soir.
- Votre entourage vous a expliqué que pendant la crise vous ne répondez plus aux questions.

AGENDA mensuel des CRISES

Se reporter au mode d'emploi sur le robot pour vous aider à remplir

Moment de survenue des crises					Facteurs déclencheurs
Date	Matin	Après-midi	Soir	Nuit	
1					
2					
3			○		
4					
5					
6					
7					

(C)

COMMENT remplir mon AGENDA ?

3 Moment de survenue des crises/types de crise :

Mettez un rond plein «●» dans la case correspondant au moment de la journée, chaque fois que votre crise est accompagnée de convulsions ou de chute (crise «avec généralisation»).

1 crise «avec généralisation» = ●
2 crises «avec généralisation» = ●●

Exemple

Le 5 du mois, vous avez fait 3 crises :

- Une simple le matin,
- Deux crises «avec généralisation» le soir au cours desquelles vous êtes tombé au sol avec des mouvements convulsifs.

AGENDA mensuel des CRISES

Se reporter au mode d'emploi sur le robot pour vous aider à remplir

Moment de survenue des crises					Facteurs déclencheurs
Date	Matin	Après-midi	Soir	Nuit	
1					
2					
3			○		
4					
5			●●		
6					
7					

(C)

COMMENT remplir mon AGENDA ?

4 Facteurs favorisants

Certains facteurs peuvent favoriser la survenue de vos crises d'épilepsie : leur identification peut permettre de mieux gérer votre maladie.

On trouve des facteurs tels que :

- stress, privation de sommeil,
- règles, fièvre,
- café, drogues, médicaments, alcool,
- oubli de traitement.

Essayez si possible d'identifier ces facteurs pour chaque crise et mentionnez-les :

- soit en reportant dans le tableau la lettre correspondante (cf. rabat),
- soit en remplissant la case « facteurs favorisants » de façon libre.

Exemples

Le 1^{er} du mois, vos crises sont survenues dans un contexte de stress au travail, ce même contexte expliquant aussi des troubles du sommeil.

Le 3 du mois, vous n'avez pas identifié de facteurs pouvant être à l'origine de vos crises.

Le 5 du mois, vos crises sont survenues suite à un manque de sommeil et une soirée alcoolisée.

AGENDA mensuel des CRISES

Se reporter au mode d'emploi sur le rabat pour vous aider à remplir

Moment de survenue des crises					Facteurs favorisants
Date	Matin	Après-midi	Soir	Nuit	
1					A, B
2					
3		○			
4					
5			●●		A, F
6					

(C)

AGENDA mensuel des CRISES

Se reporter au mode d'emploi sur le rabat pour vous aider à remplir les cases ci-dessous.

Moment de survenue des crises					Facteurs favorisants
Date	Matin	Après-midi	Soir	Nuit	
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					

Nombre de crises du 1^{er} au 15 :

Mois : _____ Année : _____

Moment de survenue des crises					Facteurs favorisants
Date	Matin	Après-midi	Soir	Nuit	
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					
29					
30					
31					

Nombre de crises du 15 au 31 : _____
Total mensuel : _____

(C)

Annexe 8 Agenda de suivi des crises : (A) carnet ; (B) carte de patient épileptique recto et verso ; (C) méthode pour remplir le carnet

Bibliographie

1. Université de Rouen. Epilepsies de l'enfant et de l'adulte. [Internet]. [cité 21 nov 2014]. Disponible sur: <http://www.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.utils.LectureFichierJoint?CODE=138&LANGUE=0>
2. Inserm. Dossier d'information Epilepsie [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/epilepsie>
3. Hôpital Henri Gastaut. L'épilepsie - Définitions [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.hopital-gastaut.com/definitions.htm>
4. FFRE - Qu'est-ce que l'épilepsie? [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: http://www.fondationepilepsie.fr/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=41&Itemid=63
5. L'épilepsie de l'enfant. Moniteur des pharmacies. 21 mai 2005;(2583).
6. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau. L'Épilepsie [Internet]. [cité 20 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.frc.asso.fr/Le-cerveau-et-la-recherche/Les-maladies-neurologiques/l-epilepsie>
7. Epilepsie France [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.epilepsie-france.fr/>
8. OMS | Épilepsie [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/fr/>
9. Université Lille1. PHYSIOLOGIE DU NEURONE - Propriétés électriques du neurone [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: <http://passeport.univ-lille1.fr/site/biologie/Neurone/Neurone.pdf>
10. Auvin S. Antiépileptiques. Elsevier Masson. 2013.

11. Le Reste PJ, Biraben A. Etiologies des épilepsies. Elsevier Masson. 2011.
12. Home of the Canadian Epilepsy Alliance. Types de crises [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.epilepsymatters.com/french/faqtypes.html>
13. Collège des enseignants en Neurologie. Sémiologie des crises épileptiques [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.cen-neurologie.fr/1er-cycle/propedeutique/analytique/epileptiques/index.phtml>
14. Collège des enseignants en Neurologie. Epilepsies de l'enfant et de l'adulte [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.cen-neurologie.fr/2emecycle/Maladies%20et%20grands%20syndromes/Epilepsie%20de%20l%27enfant%20et%20de%20l%27adulte/index.phtml>
15. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Sémiologie : neurologie - Niveau PCEM2 [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/neuro/semioneuro/POLY.Chp.5.7.html>
16. Les facultés médicales. Les crises épileptiques. [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: http://www.medespace.fr/Facultes_Medicales_Virtuelles/les-crisis-epileptiques/
17. U.F.R Sciences de la Vie et de l'Environnement, Master Biologie-Gestion. Lancelot C. Bases neurophysiologiques des épilepsies absences. 2011. [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: https://etudes.univ-rennes1.fr/digitalAssets/38/38429_Lancelot_epilepsies_absence.pdf
18. AboutKidsHealth. Absences épileptiques [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.aboutkidshealth.ca/Fr/ResourceCentres/Epilepsy/UnderstandingEpilepsyDiagnosis/TypesofSeizures/Pages/Absence-Seizures.aspx>
19. Weiergräber M., Stephani U., Köhling R., Voltage-gated calcium channels in the etiopathogenesis and treatment of absence epilepsy Brain research, 2010, 62:245-2711.
20. Wikipédia. Épilepsie. [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%89pilepsie&oldid=98878426>

21. Epilepsy Canada. Syndromes épileptiques - Types de crises [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: http://www.epilepsy.ca/fr-CA/Faits/Types-de-crisis_/30126/Syndromes-epileptiques.html
22. Thomas P. Etats de mal épileptiques: diagnostic et traitement. Editions Scientifiques et Médicales Elsevier. 2002.
23. Dupont S, Crespel A. Etats de mal épileptiques: épidémiologie, définitions et classifications. Réanimation. Janv 2009;18(1):13-20.
24. HAS. Conférence de consensus. Prise en charge des épilepsies partielles pharmacorésistantes. [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Epilepsies_long.pdf
25. Wikipédia. Électro-encéphalographie [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: <http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%C3%89lectro-enc%C3%A9phalographie&oldid=98390671>
26. John Libbey Eurotext: Éditions médicales et scientifiques France: revues, médicales, scientifiques, médecine, santé, livres - Texte intégral de l'article [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.jle.com/e-docs/00/04/29/64/article.phtml>
27. Forum Algérien de Médecine. Epilepsie [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: <http://forumed.sante-dz.org/showthread.php?t=2215>
28. Wikipédia. Imagerie par résonance magnétique [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Imagerie_par_r%C3%A9sonance_magn%C3%A9tique&oldid=98687834
29. Wikipédia. Tomographie d'émission monophotonique [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Tomographie_d%27%C3%A9mission_monophotonique&oldid=96114811
30. Dupont S. Imagerie fonctionnelle dans l'épilepsie. Elsevier Masson. 2012

31. Sanofi - Glossaire – Lettre A [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.sanofi.com/glossaire/glossaire.aspx?letter=A>
32. Dupont S. Traitement de l'épilepsie de l'adulte. Elsevier Masson. 2010
33. AboutKidsHealth. Traitement de l'Épilepsie - Informations pour Traiter l'Épilepsie [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.aboutkidshealth.ca/Fr/ResourceCentres/Epilepsy/TreatmentofEpilepsy/Pages/default.aspx>
34. FFRE. Les traitements [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: http://www.fondation-epilepsie.fr/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=43&Itemid=65
35. Home of the Canadian Epilepsy Alliance. Traitements [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.epilepsymatters.com/french/treatments.html>
36. D. Vital Durand, C. Le Jeune. Guide pratique des médicaments Dorosz. 32ème éd. Maloine. 2013; pages 1097-1139.
37. Dr Bénédicte CADOU-FEUILLOLEY Neurologue. Dr Frédéric Rouquier. L'épilepsie conduite pratique d'un traitement antiépileptique [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.esculape.com/fmc2/epilepsie.html>
38. L'épilepsie de l'adulte. Moniteur des pharmacies. 1 Mars 2014; (3021)
39. Thomas P. Traitement médical des épilepsies. Elsevier. 2004.
40. Ligue Française contre l'Épilepsie. Quelle surveillance pour le traitement antiépileptique? [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: http://www.lfce.fr/faq/Quelle-surveillance-pour-le-traitement-antiepileptique_fq7102.html
41. Kahane P, Bartolomei F. Traitement neurochirurgical de l'épilepsie. Elsevier Masson. 2011.

42. Haute Autorité de Santé. Stimulation du nerf vague dans l'épilepsie [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1498602/fr/stimulation-du-nerf-vague-dans-lepilepsie
43. Ligue Suisse contre l'épilepsie. La stimulation du nerf vague. [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: http://www.epi.ch/_files/Info_Epilepsie/Vagusnervstimulation_F_Internet.pdf
44. Dupont S. Grossesse chez la femme épileptique. Elsevier Masson. 2012.
45. Fondation Epilepsie. Recherche et perspectives - Epilepsie et grossesse [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: http://www.fondation-epilepsie.fr/pdf/recherches_et_perspectives/R_P-mai2009.pdf
46. Heritier Barras AC. Femmes, hormones et épilepsie. *Epileptologie*. 2011;(28):51-58.
47. Cottin J, Gouraud A. Vigitox Fiche technique. 2011 Dec; (47).
48. Manijeh Kamyar, MD and Michael Varner, MD. Epilepsy in pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2013;56(2):330-341.
49. Jacqz-Aigrain E. Transfert placentaire des médicaments et risques fœtaux. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie*. 25 sept 1998;1(4):372-7.
50. Faculté de Médecine de Strasbourg, C. Loichot et M. Grima .Module de Pharmacologie Générale DCEM1 2005/2006 « Médicaments et grossesse ». [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_11_Medicaments_et_grossesse_septembre_2005.pdf
51. Masnou P, Jami-Ceccomori P. Grossesse et épilepsie. *Rev Neurol (Paris)* 2001;157:2, 153-161.
52. Chabrol B, Milh M. Grossesse et épilepsie: effets neurodéveloppementaux des antiépileptiques.
53. Dupont S. Particularité de la prise en charge de la femme épileptique (contraception grossesse). *Presse Med*. 2011; 40: 279-286.

54. Inserm. La pré-éclampsie [Internet]. [cité 9 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/biologie-cellulaire-developpement-et-evolution/dossiers-d-information/la-pre-eclampsie>
55. Eurap International [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.eurapinternational.org/>
56. Tomson T, Battino D. The management of epilepsy in pregnancy. In: Shorvon S, Pedley TA, eds. Blue Books of Neurology Series: The Epilepsies 3. Vol 33. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2008.
57. Lévy-Chavagnet D. Grossesse et épilepsie. Vocation Sage-femme. 2010 Mars; 80: 32-34.
58. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.lecrat.org/sommaireFR.php3>
59. e-Vidal. 2014.
60. Cottin J, Gouraud A. Antiépileptiques de nouvelle génération au cours de la grossesse ou de l'allaitement. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2012; 25: 24-26.
61. Nguyen F. Epilepsie et grossesse, de la consultation préconceptionnelle à la naissance. Soins. 2007 Nov; 720: 41-44.
62. OMS | Supplémentation en vitamine D pendant la grossesse pour la prévention et le traitement de la pré-éclampsie et de l'éclampsie [Internet]. [cité 31 janv 2014]. Disponible sur: http://www.who.int/elena/titles/vitamind_pregnancy/fr/index.html
63. FFRE - Vivre avec son épilepsie [Internet]. [cité 16 févr 2014]. Disponible sur: http://www.fondation-epilepsie.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=50&Itemid=57
64. Lemesle-Martin M, Smolik HJ, François-Purcell I. Aspects médico-légaux et médicosociaux de l'épilepsie. Elsevier Masson. 2013.
65. UFSBD. Femmes enceintes [Internet]. [cité 16 févr 2014]. Disponible sur: <http://www.ufsbd.fr/espace-grand-public/votre-sante-bucco-dentaire/femmes-enceintes/>

66. Ligue Suisse contre l'épilepsie. Mesures de premiers secours en cas de crises épileptiques [Internet]. [cité 19 févr 2014]. Disponible sur: http://www.epi.ch/_files/Info_Epilepsie/Erste_Hilfe_F_Web.pdf



DECISION D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : LEJAY Marine

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 10/11/14 12/11/14 à 18.h.15 Amphithéâtre on-salle : Curie
jour mois année

Avis du conseiller de thèse:

Nom : DINE


Prénom : Thierry

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 28/2/14

Signature: 

Avis du Président de Jury

Nom : CRESSIER

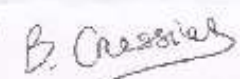
Prénom : Bernard

favorable

défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 28/2/14

Signature: 

Décision de Monsieur le Doyen:

favorable

défavorable

Le Doyen

L. DUBREUIL



NR : La faculté n'a ni donné aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2013/2014

Nom : LEJAY
Prénom : MARINE

Titre de la thèse : La prise en charge de l'épilepsie chez la femme enceinte.

Mots-clés : Epilepsie, grossesse, antiépileptiques, malformations, suivi, conseils

Résumé :

L'épilepsie est une maladie à l'heure actuelle encore mal connue du grand public bien qu'elle touche 500 000 personnes en France dont 1/5 sont des femmes en âge de procréer, représentant 0,5% des grossesses chaque année.

Après son diagnostic, cette maladie à multiples facettes est traitée afin de prévenir et améliorer les crises. Cependant, les traitements ne sont pas sans effets indésirables et sont pour la plupart tératogènes.

La femme enceinte est sujette à de nombreuses modifications de son métabolisme entraînant des conséquences notamment lorsque celle-ci se voit administrer des antiépileptiques. Il faudra donc être vigilant par un suivi régulier et rigoureux tout au long de la grossesse afin de prévenir et dépister au mieux les malformations, les troubles du développement neurocomportemental et le syndrome hémorragique du nouveau-né.

Le pharmacien d'officine sera sollicité par la femme enceinte pour répondre à ses inquiétudes et veillera à la bonne observance du traitement par sa patiente.

Membres du jury :

Président : Mr GRESSIER Bernard, Professeur des Universités et Praticiens hospitalier en pharmacologie, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Assesseeur(s) : Mr DINE Thierry, Professeur des Universités et Praticiens hospitalier en pharmacie clinique, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mr THOMAS Thierry, Docteur en Pharmacie Titulaire, Pharmacie du Dronckaert, Roncq