Université de Lille
Année Universitaire 2021/2022

Faculté de Pharmacie de Lille

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le vendredi 17 Décembre 2021
Par Mme DUBREU Joséphine

_____

L'accompagnement de la femme épileptique : de la préconception à l'accouchement

_____

Membres du jury :

Président :
Professeur Hélène LEHMANN
Maître de Conférences Universitaire à l'Université de Lille
Docteur en pharmacie

Directeur, conseiller de thèse :
Professeur Thierry DINE
Professeur de Pharmacie Clinique à l'Université de Lille
Praticien hospitalier au centre hospitalier d'Haubourdin

Assesseur(s) :
Docteur Sophie CATTEAU-JONARD
Professeur de Gynécologie Médicale à l'Université de Lille
Praticien Hospitalier et Universitaire

Docteur Sylvie FERLAT
Docteur en Pharmacie attaché des hôpitaux (EPSM)

Faculté de Pharmacie
de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 🖷 : 03.20.96.43.64
http://pharmacie.univ-lille2.fr

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective :	Régis BORDET
Vice-présidente ressources :	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales : :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations Avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINCON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSE	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie

Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle

Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique

M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Université de Lille

Faculté de Pharmacie 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

Aux membres du jury,

Professeur Dine, merci d'avoir accepté de diriger ma thèse. Merci pour toutes ces années de cours passionnants. Merci de m'avoir donné de l'intérêt pour la santé des femmes notamment les femmes enceintes.

Professeur Lehmann, merci de m'avoir transmis votre passion pour la déontologie pharmaceutique à travers vos cours. Merci d'avoir accepté d'être la présidente de mon jury.

Professeur Catteau-Jonard, merci de m'avoir acceptée au sein de votre service durant mon dernier stage d'externat. Grâce à vous, j'y ai beaucoup appris concernant la prise en charge globale de la femme en gynécologie.

Docteur Sylvie Ferlat, je ne pourrais jamais assez vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi. Vous avez été mon mentor durant tout mon stage à l'EPSM de Tourcoing, vous avez été là pour moi quand j'en avais besoin.
Grâce à vous j'ai pris conscience de l'importance du soutien psychologique de chaque patient par le pharmacien, alors merci infiniment.
C'est un véritable honneur que vous ayez accepté de siéger dans mon jury. J'admire en vous à la fois le pharmacien et la personne. Vous restez un modèle pour mon futur exercice.

REMERCIEMENTS

A ma famille,

Maman, il est impossible de te remercier à la hauteur de la mère parfaite que tu es. Merci d'être toi, merci de m'avoir aidée à grandir et à me construire, je n'aurais jamais pu espérer devenir pharmacien si tu n'avais pas été là. Tu resteras toujours le soleil de ma vie.

Papa, quelle personne énigmatique tu as pu être lorsque j'étais plus jeune. Merci de t'être ouvert petit à petit et d'être devenu le père rassurant et présent que tu es aujourd'hui, merci de m'avoir soutenue durant toutes mes longues années d'études.

Martin, Lou et Rose, mon frère et mes sœurs. Merci d'être aussi merveilleux**,** merci d'être vous, merci de mettre de la bonne humeur dans ma vie parce que vous dédramatisez toujours mon stress.

Fabrice, merci de m'avoir soutenue comme si j'étais ta fille durant mes études, merci d'être mon deuxième père.

Adèle, merci à toi de toujours être là dans les bons comme dans les mauvais moments.

Mamie, merci d'avoir toujours cru en moi et merci de m'avoir poussée à suivre mes rêves et à réussir.

Capucine, Maximilien et Aurore, toujours présents, toujours rassurants, toujours à l'écoute. Merci d'être devenus des sœurs et un frère parfait.

Papou, merci pour tout ce que tu m'as enseignée.

Papi Lion et Mamou, vous n'êtes pas là ce soir mais je vous remercie pour tout ce que vous avez pu m'apporter durant votre existence. C'est pour vous, à cause de vos cancers que j'ai décidé de faire des études médicales. Je ne vous oublie pas.

A mes amis,

Arthur, mon H. Merci de me supporter tous les jours et de calmer mes angoisses et mes peurs (surtout pré et post examens…).

Bastien, de connaissance à ami, d'ami à meilleur ami, de meilleur ami à frère. Merci de toujours être là, de toujours me soutenir et de toujours m'épauler. Mes études de pharmacie n'auraient pas été aussi positives si tu n'avais pas été là.

Mes collègues des 400 maisons, bien plus que des collègues, des mères de substitution, des amies, des sœurs. Merci de m'avoir tout enseignée.

Pauline, mon baby, ma meilleure amie. Les mots ne sont pas assez forts pour te remercier pour tout ce que tu as fait et tout ce que tu fais encore pour moi.

Diane, princesse Didi, mon petit chat. Merci d'être toujours aussi souriante et merci pour ta douceur.

Lou, miss univ, la bombe, mon premier binôme de TP, ma meilleure amie. Merci d'être là depuis le début de cette aventure en pharmacie et merci pour ton immense soutien depuis tout ce temps.

Clara, Pierlot, la moche, ma meilleure amie. Merci pour tout, merci d'être toi, merci de me supporter, merci de répondre toujours présente.

Hortense, merci d'être une ตัวเมีย, mais pas des moindres. Ma ตัวเมีย préférée. (Tu te doutes bien que je ne peux pas mettre le mot en français dans une thèse alors je le mets en thaïlandais… Mais tu sais très bien ce qu'il veut dire).

Morgane, ma mo, ma meilleure amie, mon acolyte. Merci pour ton soutien sans faille depuis toutes ses années. Loin des yeux, près du cœur.

Emma, mama, mamassita. Merci d'être devenue aussi importante à mes yeux et de me pousser à réussir quand je perds en motivation.

Mathilde, Mathildo king, les petits pieds, mon binôme de la coloc. Merci pour tout.

La colocafion, vous je ne dois pas vous remercier, je dois surtout vous féliciter de réussir à me supporter au quotidien. Notamment en période d'examens ou en période d'attentes des résultats d'examens, quand je deviens encore plus insupportable que d'habitude. Vous êtes devenus des frères pour moi alors merci d'être aussi importants dans ma vie.

Table des matières

REMERCIEMENTS **13**

REMERCIEMENTS **14**

LISTE DES FIGURES **21**

LISTE DES TABLEAUX **23**

LISTE DES ANNEXES **23**

LISTE DES ABREVIATIONS **25**

INTRODUCTION **27**

CHAPITRE 1 : L'EPILEPSIE ET SES TRAITEMENTS **29**

I. L'EPILEPSIE : DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE 29
A. Qu'est ce que l'épilepsie ? [1] [2] [3] *29*
B. Quelles sont les causes ? [4] *30*
C. Quelle est l'incidence de l'épilepsie ? [2] *30*
D. Qui sont les personnes touchées ? [8] *30*
E. Quels sont les types de crises ? [1] [2] [7] *31*
1. Les trois origines des crises [1] [2] 32
2. Les crises partielles [1] [2] 33
a) Crises partielles simples 33
b) Crises partielles complexes 33
3. Les crises généralisées 33
a) Absence généralisée [9] 33
b) Crises tonicocloniques [10] 34
c) Crises myocloniques [11] 34
d) Crises atoniques [12] [13] 34
F. Quelles sont les conséquences possibles ? [1] *35*
G. Quelle est son évolution au long terme ? [1] *36*
II. SYMPTOMES ET PERSONNES A RISQUE [8] 36
A. Comment reconnaître la crise d'épilepsie ? *36*
B. Quelles sont les personnes à risque ? *37*
III. DIAGNOSTIC [8] 38
IV. PREVENTION [28] 41
A. Peut on prévenir la crise d'épilepsie ? *41*
B. Y a t'il des mesures pour réduire la fréquence des crises ? *41*
C. Quels sont les déclencheurs les plus fréquents ? *41*
D. Quels conseils pouvons-nous donner pour éviter les crises ? *41*
V. LES TRAITEMENTS DE L'EPILEPSIE 42
A. Traitements médicamenteux [29] [30] [31] *42*
1. Mise en place du traitement 42
2. Efficacité du traitement 42
3. Classification des antiépileptiques 42
4. Mécanismes d'action 43
5. A prendre en compte 44
6. Classification clinique des antiépileptiques 45
7. Effets indésirables non spécifiques fréquents des antiépileptiques 45
8. Suivi du traitement 47
B. Régime cétogène [32] *48*
C. Chirurgie [34] [35] *49*
1. Généralités 49
2. Chirurgie curative 50
a) Résections cérébrales 50
b) Résections simples 51
c) Résections associées à des investigations chirurgicales 51
d) Stéréo-électroencéphalographie 51
e) Implantation d'électrodes intracrâniennes par craniotomie 51
3. Chirurgie palliative 52
a) La callosotomie 52
b) La transsection sous piale 52
D. Stimulation du nerf vague par un implant [37] *52*
E. Prendre soin de soi quotidiennement *54*
F. Chiens guides [39] *55*
G. Recommandations durant la crise [28] *57*

CHAPITRE 2 : PRECONCEPTION ET CONCEPTION 59

I. PRECONCEPTION 59
A. Quels moyens contraceptifs utiliser ? [40] 59
1. La contraception hormonale 59
2. La contraception d'urgence 60
3. Les autres moyens contraceptifs 60
B. Quels sont les traitements contre-indiqués et pourquoi ? [41] [42] [43] [44] [45] [46] [47] [48] 61
1. Risques malformatifs 63
a) Anomalies cardiovasculaires 63
b) Anomalies de fermeture de la colonne vertébrale notamment une spina bifida. 65
c) Anomalies des organes génitaux externes 65
d) Malformations des membres 66
e) Fentes labio-palatines 66
f) Craniosténoses 66
g) Dysmorphies faciales caractéristiques 67
h) Anencéphalie 67
i) Microcéphalie 67
j) Hernie diaphragmatique 68
k) Atrésie de l'œsophage 68
l) Atrésie Ano rectale 69
m) Anomalies rénales 69
n) Laparoschisis 70
o) Omphalocèle 70
p) Pied-bot 71
2. Risques néonataux 71
a) Thrombopénie [88] 71
b) Diminution du fibrinogène [89] 72
c) Hypoglycémie durant la première semaine de vie si la maman a été traitée avec l'acide valproïque tout au long de sa grossesse [90] 72
3. Risques neurodéveloppementaux [46] [47] [48] 72
4. Risques maternels [46] [47] [48] 74
C. Quels sont les traitements déconseillés et pourquoi ? 75
1. Pourquoi déconseiller certains traitements ? 75
2. Ethosuximide (ZARONTIN®) [91] 75
3. Felbamate (TALOXA®) [92] 75
4. Lacosamide (VIMPAT®) [93] 76
5. Phénobarbital (ALESPAL®, GARDENAL®) [94] 76
6. Phénytoïne, Fosphénytoïne (DI-HYDAN®, DILANTIN®, PRODILANTIN®) [95] 76
7. Tiagabine (GABITRIL®) [96] 76
8. Topiramate (EPITOMAX®) [97] 76
9. Vigabatrine (SABRIL®) [98] 77
10. Zonisamide (ZONEGRAN®) [99] 77
11. Comment se comporter avec la patiente si elle est exposée à ces traitements durant sa grossesse ? 77
D. Quels sont les traitements recommandés, dans quel ordre est-il conseillé de les prescrire et pourquoi ? 78
1. Le traitement de première intention [100] 78
a) La grossesse 78
b) L'allaitement 79
2. Les traitements de deuxième intention 79
a) Lévétiracétam (KEPPRA®, LEVIDCEN®) [101] 79
b) Oxcarbazépine (TRILEPTAL®) [102] 79
c) Eslicarbazépine (ZEBINIX®) [103] 80
d) L'allaitement avec les traitements de seconde intention 80
3. Les traitements de troisième intention 80
a) Carbamazépine (TEGRETOL®) [104] 80
b) Gabapentine (NEURONTIN®) [105] 80
c) Prégabaline (LYRICA®) [106] 80
4. Les autres traitements utilisables 81
a) Clobazam (URBANYL®, LIKOZAM®) [107] 81
b) Clonazépam (RIVOTRIL®) [108] 81
c) Signes d'imprégnation 81
d) Syndrome de sevrage néonatal [110] 81
II. CONCEPTION 83
A. Quels conseils donner à une femme épileptique qui commence à concrétiser son envie de devenir mère ? 83
1. Conseils pratiques [115] [118] 83

2. Consultation préconceptionnelle [110] ... 84
a) Interrogatoire ... 84
b) Examen physique ... 84
c) Vaccinations conseillées ... 84
d) Prévention des risques liés à l'environnement ainsi qu'au mode de vie ... 85
B. Comment peut on conseiller une femme venant d'apprendre sa grossesse ? [111] [116] [117] 85
1. Grossesse planifiée [112] [115] ... 85
2. Grossesse accidentelle [117] ... 86
a) Grossesse accidentelle chez une patiente traitée par l'acide valproïque ... 86
b) Grossesse accidentelle chez une patiente traitée par une autre molécule moins tératogène ... 86
c) La place du pharmacien ... 87

CHAPITRE 3 : GROSSESSE, ACCOUCHEMENT ET ENJEUX ... 89

I. LA GROSSESSE ... 89
A. Complications obstétricales, néonatales et leurs risques chez la femme enceinte épileptique [119] ... 89
B. La grossesse chez une femme avec acide valproïque comme seule solution [48] ... 91
C. La grossesse chez une femme avec une autre molécule [123] [128] ... 92
D. La grossesse chez une femme refusant de se soigner ... 93
1. Le risque pour la femme enceinte [121] [122] ... 94
2. Le risque pour le fœtus [123] [124] ... 94
E. Généralités sur la grossesse d'une femme épileptique s'appliquant à toutes les molécules [126] 95
II. L'ACCOUCHEMENT ET L'ALLAITEMENT ... 97
A. Prise en charge d'une patiente épileptique durant l'accouchement ... 97
1. Les risques propres à l'accouchement ... 97
a) Accouchement par voie basse ou par césarienne ? [127] [129] [130] [133] ... 97
b) Quelle est la durée moyenne du travail ? [126] ... 97
c) Péridurale ou sans péridurale ? [126] [133] ... 98
2. Les risques de crises d'épilepsie durant l'accouchement [131] [132] ... 98
B. L'allaitement du nouveau né par une mère épileptique ... 99
III. LES ENJEUX ... 100
A. Quels sont les enjeux des médecins et des pharmaciens lors d'une grossesse chez une femme épileptique ? ... 100
1. Pourquoi les enjeux des professionnels de santé sont-ils si importants ? ... 100
a) Concernant l'enfant à naitre [47] ... 100
b) Concernant la femme ... 101
2. Quels sont les enjeux pour le neurologue ? [138] [139] [140] ... 102
3. Quels sont les enjeux pour les gynécologues ? [141] ... 103
4. Quels sont les enjeux pour le médecin traitant ? [47] ... 103
5. Quels sont les enjeux pour le psychiatre ? [142] ... 104
a) La dépression [143] ... 104
b) Les troubles anxieux [144] ... 104
c) Les crises non-épileptiques psychogènes [145] ... 105
d) La psychose [146] ... 105
6. Quels sont les enjeux pour le généticien ? [147] ... 106
7. Quels sont les enjeux pour le pharmacien ? [47] ... 107
B. Comment améliorer la prise en charge de ces patientes souffrants d'épilepsie et désirant un enfant ? ... 108
1. Amélioration de la prise en charge psychologique et pédagogique ... 108
a) Ce qui existe déjà ... 108
b) Ce qu'il faudrait mettre en place ... 109
2. Amélioration de la prise en charge thérapeutique ... 110
3. Amélioration de la prise en charge en proposant des outils qui existent déjà ... 111
a) L'éducation thérapeutique du patient [47] [160] ... 111
b) Le dossier médical partagé [161] ... 111
4. Amélioration de la prise en charge gynécologique ... 112
5. Amélioration de la prise en charge obstétricale ... 112
6. Amélioration de la prise en charge générale [162] ... 113
7. Amélioration de la prise en charge à l'officine [47] ... 113
8. Sensibilisation de la population à propos de l'épilepsie [163] ... 114

CONCLUSION ... 115

ANNEXES ... 117

BIBLIOGRAPHIE ... 125

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Différence entre les crises généralisées et les crises partielles au niveau du cerveau
Figure 2 : Différenciation des crises
Figure 3 : Schéma récapitulatif des différentes crises d'épilepsie
Figure 4 : EEG d'un patient durant une crise d'épilepsie
Figure 5 : Scanner du cerveau montrant des cysticerques à l'origine de l'épilepsie chez ce patient
Figure 6 : Tomographie rayons X du cerveau d'un patient épileptique
Figure 7 : IRM du cerveau chez un patient épileptique
Figure 8 : TEP du cerveau chez un patient épileptique
Figure 9 : SPECT du cerveau
Figure 10 : Schéma récapitulatif des différents mécanismes d'action des antiépileptiques
Figure 11 : Schéma simplifié du régime cétogène
Figure 12 : IRM du cerveau d'un patient épileptique avant et après l'opération
Figure 13 : Schéma simplifié de la stimulation du nerf vague par un implant
Figure 14 : tétralogie de Fallot
Figure 15 : maladie d'Ebstein
Figure 16 : Spina Bifida
Figure 17 : Anomalies des organes génitaux externes
Figure 18 : Fente labio-palatine
Figure 19 : Les différents types de craniosténose
Figure 20 : Tête caractéristique d'un enfant ayant souffert du syndrome fœtal valproïque
Figure 21 : Anencéphalie
Figure 22 : Microcéphalie
Figure 23 : Hernie diaphragmatique
Figure 24 : Atrésie de l'oesophage
Figure 25 : Atrésie anorectale
Figure 26 : Agénésie rénale bilatérale
Figure 27 : Maladie kystique rénale
Figure 28 : Laparoschisis
Figure 29 : Omphalocèle
Figure 30 : Pied bot

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Valeurs seuils à considérer pour l'imputabilité dans la survenue d'une crise d'épilepsie

Tableau 2 : Classement des antiépileptiques par génération dans l'ordre de leur mise sur le marché

Tableau 3 : Classification des antiépileptiques en fonction de leur action

Tableau 4 : Effets indésirables des médicaments antiépileptiques

Tableau 5 : Risque global des malformations selon la HAS

Tableau 6 : Complications obstétricales et néonatales avec leurs risques

Tableau 7 : Diminution des grossesses sous valproate entre 2007 et 2014

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Mécanismes d'action des différentes molécules

Annexe 2 : Efficacité clinique des antiépileptiques selon le type d'épilepsie

Annexe 3 : Caractéristiques pharmacocinétiques utiles en clinique

Annexe 4 : Formulaire d'accord de soin co-signé par la patiente et le spécialiste, à remettre à la pharmacie à chaque délivrance. Ce formulaire est à refaire 1 fois par an.

Annexe 5 : Brochure d'information pour les patientes traitées à base d'acide valproïque

Annexe 6 : Carte à délivrer aux patientes suivant un traitement à base d'acide valproïque

Annexe 7 : Guide destiné au pharmacien lorsqu'il doit dispenser une spécialité à base d'acide valproïque

Annexe 8 : Brochure avec les étapes de délivrance d'une spécialité à base d'acide valproïque à un patient de sexe féminin

LISTE DES ABREVIATIONS

MSIE : Mort Subite Inattendue et Inexpliquée en Epilepsie

EEG : Électro Encéphalo Gramme

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

TEP : Tomographie par Émission de Positons

SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography

GABA : Acide Gamma Amino Butyrique

QI : Coefficient Intellectuel

IMC : Indice de Masse Corporelle

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

GEU : Grossesse Extra-Utérine

FCS : Fausse Couche Spontanée

APGAR : Apparence, Pouls, Grimace, Activité, Respiration

TDAH : Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

TSA : Trouble du Spectre de l'Autisme

EME : État de Mal Epileptique

EHI : Encéphalopathie Hypoxique-Ischémique

PGF : Placenta Growth Factor

SFLT1 : Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1

HELLP : Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count

EURAP : European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy

EFV : EmbryoFoetopathie au Valproate

ACPA : Analyse Cytogénétique sur puce à ADN

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins sur l'embryofoetopathie

ORL : oto-rhino-laryngologue

ECG : électrocardiogramme

CNEP : crises non épileptiques psychogènes

INTRODUCTION

La France compte plus de 600 000 personnes épileptiques, soit près de 1% de la population. On dénombre plus de 50 syndromes différents, tant les causes d'épilepsie sont nombreuses. Malheureusement pour un tiers des patients, l'épilepsie ne répondra à aucun traitement. [1][2]

Lors de mes études, ainsi que durant ma pratique au comptoir, j'ai pu me rendre compte de la complexité de prise en charge des femmes, notamment lorsqu'elles sont en désir d'enfant ou qu'elles sont enceintes.

En effet, avec le scandale de l'acide valproïque, beaucoup de femmes épileptiques craignent de se soigner, qu'elles soient enceintes ou bien qu'elles aient un désir d'enfant lointain. Le refus ou la non-observance du traitement peut avoir des conséquences graves, à la fois pour la mère et l'enfant.

Il est très facile de trouver des articles scientifiques sur une grossesse sans risque ou avec les risques les plus courants comme l'hypertension gravidique et le diabète gestationnel, alors qu'il y a peu des données dans la littérature sur la grossesse d'une femme épileptique.

Les professionnels de santé sont formés pour détecter ces situations à risque mais ne le sont pas tous concernant l'accompagnement de la femme épileptique, qui est pourtant une pathologie de plus en plus répandue.

Les chiffres clés de l'épilepsie : [2]

- Les personnes de moins de 20 ans représentent 50% des patients atteints d'épilepsie.
- L'épilepsie débutant dans l'enfance pour 50% des cas, l'accès à l'éducation peut être compromis.
- En France, chaque jour il y a 110 personnes qui font leur première crise d'épilepsie.
- 30% des patients épileptiques sont pharmaco-résistants, c'est à dire qu'ils ne répondent à aucun traitement.

- 3 fois plus élevé : c'est le risque de décès prématuré pour les patients épileptiques par rapport à la population non épileptique. Ces décès prématurés sont généralement de causes évitables car ce sont des chutes, des noyades, des brûlures, etc.
- 1 personne épileptique sur 1 000 meurt chaque année de façon soudaine et sans raison apparente. Chez les patients pharmaco-résistants ou qui refusent de se soigner le risque est de 1/150.
- 33% des épileptiques sont sans emploi du fait du handicap lié à leur pathologie.

L'enjeu de l'accompagnement de la femme épileptique de la préconception à l'accouchement est double, car il prend en compte la santé et le bien être de la mère et de l'enfant.

Chapitre 1 : L'épilepsie et ses traitements

I. L'épilepsie : définition et épidémiologie

A. Qu'est ce que l'épilepsie ? [1] [2] [3]

L'épilepsie est une maladie neurologique se traduisant par une activité électrique anormale au niveau du cerveau. Le terme de l'épilepsie vient du grec, cela veut dire « saisir » ou encore « s'attaquer par surprise ». Comme les causes sont diverses et très nombreuses il est plus correct de parler des épilepsies que de l'épilepsie, surtout qu'il existe plusieurs types d'épilepsie.

Elle se caractérise par une augmentation soudaine de l'activité électrique dans le cerveau qui entraine une perturbation de la communication entre les différents neurones. Ces perturbations sont temporaires et de courte durée. Elles peuvent avoir lieu dans une zone précise ou dans la totalité du cerveau.

Ces épilepsies ont mis du temps à être connues, elles étaient considérées de manière péjorative et classées par la population générale comme une maladie psychiatrique. Ou plus anciennement comme le résultat d'une possession démoniaque.

Les crises d'épilepsie ne s'accompagnent pas forcément de mouvements saccadés et de convulsions. Elles peuvent se manifester par des sensations comme des hallucinations olfactives ou auditives. Il peut y avoir une perte ou non de la conscience. Elles peuvent se manifester par un regard dans le vide ou des gestes répétitifs et involontaires.

L'épilepsie est une répétition de crises. Avoir une crise de convulsion ne signifie pas que l'on soit épileptique. Pour que le diagnostic d'épilepsie soit posé, il faut au moins deux crises convulsives. Une crise peut apparaître dans plusieurs circonstances comme un traumatisme crânien, un surdosage médicamenteux, un abus d'alcool, une période de stress aigüe.

B. Quelles sont les causes ? [4]

Il n'est pas toujours possible de déterminer la cause. Nous supposons que 10 à 15% des cas ont une composante héréditaire étant donné que l'épilepsie paraît plus répandue dans certaines familles. Les chercheurs ont mis en évidence un mauvais fonctionnement de plusieurs gènes dans certains types d'épilepsie. Pour la plupart des malades, les gènes ne constituent pas la totalité de la cause de leur épilepsie.

Dans de rares cas, l'épilepsie peut être causée par une tumeur cérébrale, une séquelle d'accident vasculaire cérébral ou un traumatisme au cerveau. Il faut préciser que quelques années peuvent se passer entre l'accident et la survenue des premières crises d'épilepsie.
L'accident vasculaire cérébral est la cause principale d'épilepsie chez les adultes de plus de 35 ans.
Il y a aussi les maladies infectieuses qui peuvent provoquer une épilepsie comme la méningite, le sida et l'encéphalite virale.

L'épilepsie peut aussi être causée par des lésions prénatales. Avant de naître, les bébés sont très sensibles aux lésions cérébrales provoquées par une infection chez la mère, une mauvaise alimentation ou un mauvais apport en oxygène. Ces lésions peuvent entrainer une épilepsie ou une paralysie cérébrale.
Cette pathologie est parfois associée à des troubles du développement comme l'autisme ou la neurofibromatose.

C. Quelle est l'incidence de l'épilepsie ? [2]

L'incidence de l'épilepsie est évaluée à 39/100 000 et augmente notablement avec l'age surtout après 60 ans ;
L'incidence des premières crises non provoquées varie de 42 à 57/100 000 ;
L'incidence des premières crises symptomatiques varie de 20 à 39/100 000 ;
La prévalence de l'épilepsie est évaluée à 5/1 000. Elle augmente avec l'age et les comorbidités (évaluée autour de 10/1 000 après 60 ans).

D. Qui sont les personnes touchées ? [8]

Parmi les maladies neurologiques, l'épilepsie est la plus fréquente derrière la migraine. Jusqu'à 10% de la population mondiale peut avoir une crise unique à un moment

donné de sa vie. Cela ne veut pas dire que ces personnes sont ou seront épileptiques. Rappelons qu'il faut une répétition de crises pour que cela soit qualifié comme de l'épilepsie.

Bien que cette pathologie puisse survenir à tout âge elle se manifeste normalement durant l'enfance ou l'adolescence. Chez les personnes âgées, l'augmentation des cas de troubles cardiaques et d'accidents vasculaires cérébraux accentue le risque, c'est pourquoi elle peut aussi survenir après 65 ans.

E. Quels sont les types de crises ? [1] [2] [7]

Les deux grands types de l'épilepsie

- **Les crises partielles** qui sont limitées à une région précise du cerveau. Le patient peut être conscient pendant la crise (crise partielle simple) ou alors la conscience peut être altérée (crise partielle complexe). Dans cette dernière situation le malade ne se souviendra pas d'avoir eu des convulsions.
- **Les crises généralisées** qui sont étendues à toutes les zones du cerveau. Le patient perd alors sa conscience durant la crise.

Il se peut qu'une crise soit partielle puis qu'elle se diffuse à l'ensemble du cerveau devenant ainsi une crise généralisée.

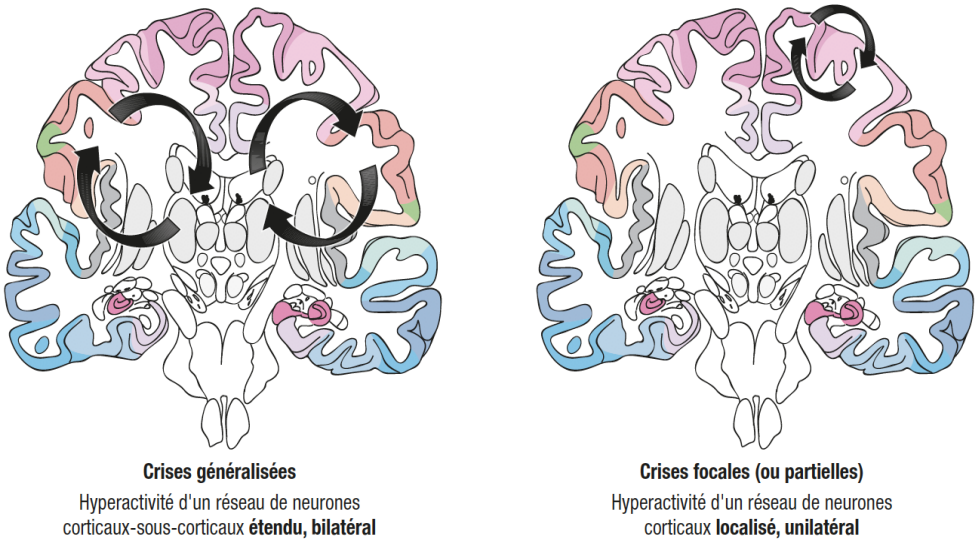


Figure 1 : *Différence entre les crises généralisées et les crises partielles au niveau du cerveau* [5]

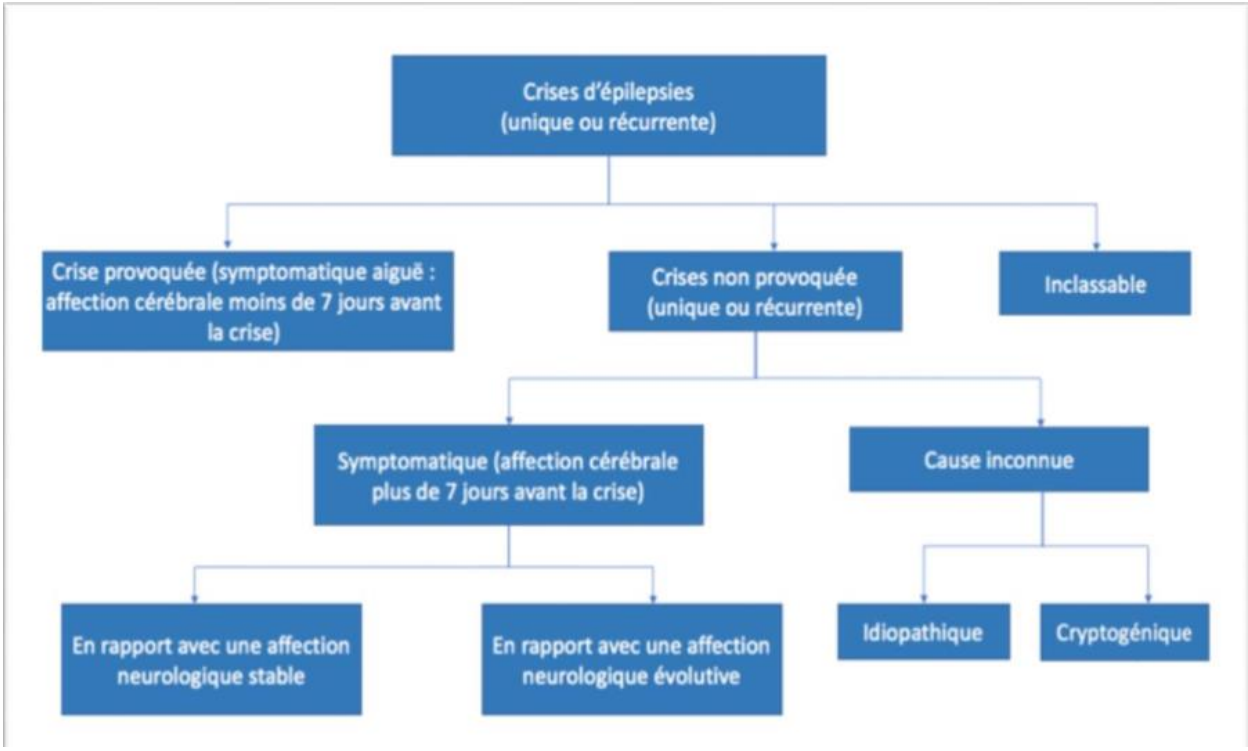


Figure 2 : *Différenciation des crises* [6]

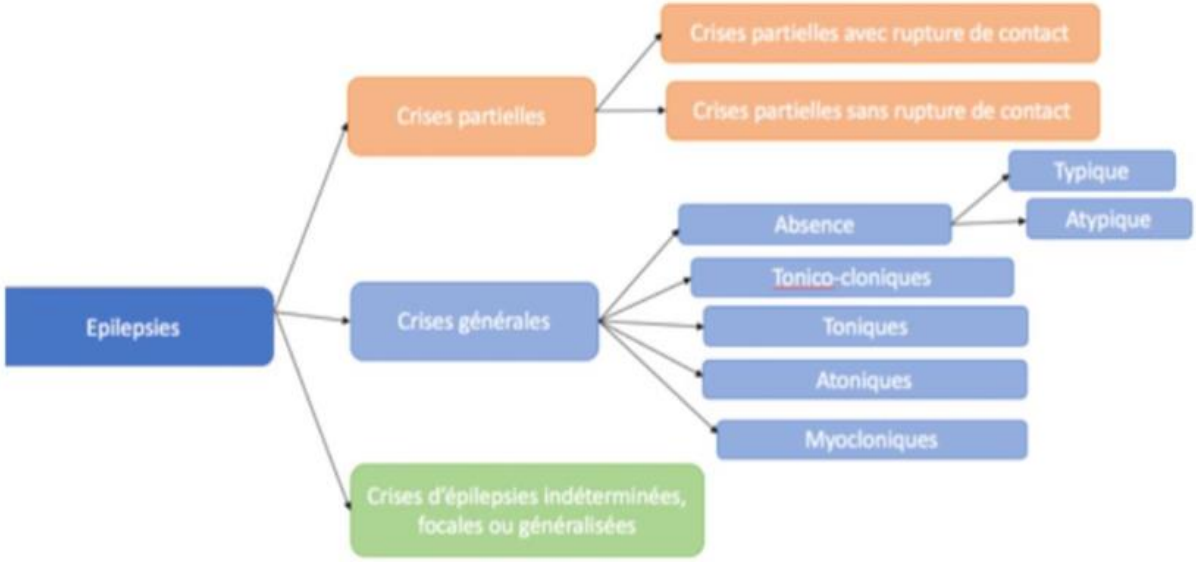


Figure 3 : *Schéma récapitulatif des différentes crises d'épilepsie* [7]

1. *Les trois origines des crises [1] [2]*

- **Idiopathique**, lorsque les crises sont ou ont l'air d'être isolées, il peut y avoir un facteur familial ou génétique et ce n'est pas accompagné de lésions. Cela signifie que les crises n'ont pas de cause définie.
- **Cryptogénique**, on suspecte une cause mais il est impossible de la mettre en évidence. On parle alors de cause cachée.
- **Symptomatique**, ce qui signifie que la cause est définie. On peut soupçonner une cause mais ne pas pouvoir l'identifier.

2. Les crises partielles [1] [2]

a) Crises partielles simples

Ces crises durent quelques minutes, l'individu reste conscient. Les symptômes dépendent de la zone du cerveau atteinte. Il peut y avoir des fourmillements, des mouvements incontrôlables de crispation d'une partie du corps, des hallucinations olfactives, visuelles ou gustatives ou encore des manifestations émotives inexpliquées. Ces crises peuvent être confondus avec d'autres pathologies neurologiques comme les migraines, la narcolepsie ou une autre maladie mentale. Il faut alors réaliser des tests et un examen approfondi pour la distinguer des autres troubles.

b) Crises partielles complexes

Ces crises commencent dans un endroit spécifique du cerveau puis s'étendent aux autres zones. En fonction de la zone touchée en premier les symptômes ne seront pas les mêmes.

L'individu a sa conscience altérée par conséquent il ne répond pas aux stimulations et a le regard fixe. Il peut faire des gestes répétitifs involontaires. Une fois que la crise est terminée il ne se souvient pas de ce qu'il s'est passé. Il présente une certaine confusion ou une fatigue assez importante.

Ces crises sont donc caractérisées par une perte de conscience mais peuvent aussi provoquer des mouvements saccadés des extrémités, des nausées et des vomissements ainsi qu'une hypersalivation. Ces crises sont très impressionnantes et peuvent provoquer une angoisse et un sentiment de peur.

3. Les crises généralisées

a) Absence généralisée [9]

Ces crises surviennent habituellement pendant l'enfance entre l'âge de 5 et 10 ans. Elles durent plusieurs secondes et peuvent être accompagnées de battements de paupières. Le tonus musculaire reste présent mais la personne n'a plus de contact avec son environnement, elle n'est plus réceptive. 90% des enfants qui présentent ces crises sont en rémission à l'âge de 12 ans. Ces crises peuvent parfois passer inaperçues et être assimilées à un rêve éveillé ou simplement la sensation d'être dans la lune. Elles peuvent survenir plusieurs fois par jour.

b) Crises tonicocloniques [10]

C’est ce type de mal qu’on associe le plus souvent à l’épilepsie à cause de leur aspect spectaculaire. Cette crise dure moins de 2 minutes et présente 2 phases. La phase tonique durant laquelle la personne peut pousser des cris et s’évanouir. Le corps devient raide et la machoire se crispe. Cette phase dure 30 secondes. Puis arrive la phase clonique où la personne présente des convulsions. La respiration qui était bloquée au début de la crise peut devenir irrégulière. Cette phase dure moins d’1 minute. Quand la crise se termine tous les muscles se relâchent, ceux de la vessie et des intestins aussi. Cette crise est très éprouvante, par conséquent, la personne peut ressentir une grande fatigue, elle peut être confuse et désorientée. En fonction de la sévérité de la crise, les effets ressentis peuvent durer entre quelques dizaines de minutes et plusieurs heures.

c) Crises myocloniques [11]

Le terme myoclonique est l’association de deux mots grecs. « Myo » signifie le muscle et « clonique » signifie une contraction brusque. Ces crises résultent d’une décharge anormale d’électricité dans la région de contrôle motrice du cerveau. Elles se manifestent par des secousses musculaires involontaires, soudaines et intenses. Elles touchent les jambes, les bras, le tronc et le cou. Elles durent quelques instants et peuvent entraîner des chutes.

A la fin de cette crise la personne n’est pas confuse. Elles peuvent survenir durant la nuit sous forme de soubresauts.

d) Crises atoniques [12] [13]

On l’appelle aussi crise astatique c’est à dire une chute brusque par dérobement des jambes. Ces crises sont les moins courantes, la personne tombe soudainement à cause d’une perte de tonus musculaire. La personne touchée est incapable de contrôler et d’ordonner ses muscles. Cette forme d’épilepsie touche plus souvent les enfants que les adultes. Quelques secondes plus tard elle reprend connaissance et a récupéré le contrôle de ses muscles. Ces crises provoquant une chute brutale de la personne on peut conseiller de porter des protections notamment un casque pour se protéger si le traitement n’est pas stabilisé et éviter les risques de traumatismes lors de la chute.

F. Quelles sont les conséquences possibles ? [1]

Si la personne perd le contrôle de ses mouvements elle peut se blesser. Il peut aussi y avoir des répercussions psychologiques assez importantes à cause de l'imprévisibilité des crises, des préjugés qu'il y a autour mais aussi à cause des effets indésirables des différents traitements.

Si les crises sont prolongées ou n'aboutissent pas à un retour à l'état normal il faut les traiter en urgence sinon elles peuvent entrainer des séquelles neurologiques importantes. Lors d'une crise prolongée il y a des zones du cerveau qui sont privées d'oxygène. Des dommages peuvent être causées aux neurones à la suite d'une libération de substances et de catécholamines qui sont associées à un stress aigu.

Certaines crises peuvent même amener à la mort. C'est encore un phénomène rare et assez méconnu. On appelle cela « la mort subite inattendue et inexpliquée en épilepsie » (MSIE). On pense que cela est dû au fait que la crise peut altérer le rythme cardiaque ou bloquer la respiration. Ce risque est d'autant plus élevé si les personnes ne sont pas bien traitées, c'est à dire, si elles ne prennent pas de traitement ou si leur état n'est pas stabilisé car le médicament et/ou la dose choisie ne sont pas adaptés à la sévérité de la crise.

Une crise peut survenir à des moments ou endroits qui représentent de gros risque pour la personne. Un épileptique a 15 à 20 fois plus de risque de se noyer dans sa baignoire ou lors d'une baignade par rapport au reste de la population.
Si la personne fait une crise en descendant des escaliers elle peut tomber se casser des os ou avoir un traumatisme crânien.
La personne peut avoir une perte de conscience ou de contrôle lorsqu'elle est au volant de sa voiture. C'est un danger aussi pour les autres personnes présentes sur la route. Par conséquent il y a certains pays qui restreignent les permis de conduire en fonction de la capacité de la personne à contrôler ses convulsions.

Une personne épileptique est plus susceptible de présenter des problèmes d'ordre psychologiques, notamment une dépression ou de l'anxiété. Elle peut aussi présenter des conduites suicidaires. Ces problèmes psychologiques peuvent être la conséquence des difficultés que présente la maladie mais aussi les effets secondaires du traitement mis en place.

Une femme épileptique qui décide de planifier une grossesse doit prendre des précautions. Il faut qu'elle consulte son médecin minimum 3 mois avant la conception pour qu'il fasse plusieurs ajustements de traitement. On ne donne plus de médicaments tératogènes à une femme en âge de procréer, cependant certains médicaments ne possèdent pas la même métabolisation durant la grossesse. Ce changement de métabolisation doit être anticipé en changeant la dose avant que la grossesse ne commence. Une femme atteinte d'épilepsie ne peut pas non plus prendre le risque de ne pas se soigner car une crise d'épilepsie peut mettre le fœtus en danger en le privant d'oxygène.

G. Quelle est son évolution au long terme ? [1]

Certaines personnes qui sont atteintes d'épilepsie finiront par ne plus avoir de crises. 60% des personnes qui ne sont pas traitées n'ont plus aucune convulsion durant les 24 mois qui suivent la première crise.

Les personnes qui ont eu leurs premières crises en étant jeune entre en rémission en grandissant. 70% n'ont plus de convulsion durant 5 ans.

Finalement, 20 à 30% des personnes qui ont des crises convulsives développeront une épilepsie chronique, c'est à dire, une épilepsie à long terme.

70 à 80% des personnes présentant une épilepsie chronique, les médicaments parviennent à éliminer complètement les crises lorsque le traitement est stabilisé.

II. Symptômes et personnes à risque [8]

A. Comment reconnaître la crise d'épilepsie ?

La maladie épileptique est provoquée par une activité électrique anormale au niveau des neurones, les convulsions peuvent affecter toutes les fonctions qui sont coordonnées par le cerveau. Il peut donc y avoir plusieurs signes et plusieurs symptômes :

- Perte de conscience ou conscience altérée. Les yeux peuvent rester ouverts mais la personne ne réagit plus, elle a un regard fixe,
- Chute brutale sans raison apparente,
- Contractions musculaires prolongées et involontaires des bras et des jambes,
- Perceptions transformées (goût, odorat, etc.),

- Respiration bruyante,
- Panique ou colère, la personne peut devenir effrayée sans raison,
- Parfois une aura précède la crise. C'est une sensation qui varie en fonction de la personne. Cela peut être de l'irritabilité ou de l'agitation. L'aura permet à la personne de la prévenir de l'arrivée d'une crise, elle peut alors s'allonger si elle a le temps pour éviter de chuter.

Une crise d'épilepsie peut présenter certains de ces signes mais ne les présente pas forcément tous. Généralement, une personne épileptique a le même type de crise, les symptômes et signes seront plus ou moins similaire d'une crise à une autre.

Pour certaines situations il est nécessaire de faire appel à une assistance médicale :

- Si la convulsion dure plus de cinq minutes,
- Si la respiration ou la conscience ne reviennent pas lorsque la crise se termine,
- Si une deuxième convulsion suit immédiatement,
- Si le patient présente une forte fièvre,
- Si la personne se sent fatiguée et n'arrive pas à récupérer,
- Si c'est une femme enceinte,
- Si c'est quelqu'un de diabétique,
- Si c'est la première crise d'épilepsie,
- Et bien évidemment, si la personne se blesse durant la convulsion.

B. Quelles sont les personnes à risque ?

Il y a plusieurs personnes qui sont à risque de devenir épileptique :

- Les personnes ayant des membres de leur famille qui sont épileptiques. L'hérédité peut jouer un rôle dans plusieurs formes d'épilepsie. Bien que cette pathologie soit rarement héréditaire.
- Les personnes qui ont subi un traumatisme au cerveau à la suite d'un accident vasculaire cérébral, à la suite d'un coup violent au niveau du crâne, etc. Ces personnes sont un peu plus à risque de présenter des crises convulsives.
- L'épilepsie est plus fréquente au cours de la petite enfance (épilepsie juvénile) ou après l'âge de 60 ans (épilepsie sénile).
- Les personnes atteintes de démence ont un risque plus grand de devenir épileptique, notamment les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer.
- Les personnes qui souffrent d'une infection cérébrale comme la méningite qui provoque une inflammation du cerveau et qui peut augmenter le risque d'épilepsie.

III. Diagnostic [8]

Le médecin doit examiner les symptômes mais aussi les antécédents médicaux et familiaux du patient. Il doit effectuer plusieurs tests diagnostics et déterminer la cause des convulsions.

Examen neurologique : le médecin évalue le comportement du patient ainsi que ses fonctions motrices et mentales mais aussi d'autres facteurs qui pourront déterminer le type d'épilepsie.

Analyses sanguines : le médecin peut prélever du sang au patient pour voir s'il y a des signes d'infection, des mutations génétiques ou d'autres soucis qui pourraient provoquer les convulsions.

Paramètres biochimiques	Valeurs seuils
Glycémie	<2,0 mmol/L ou >25mmol/L sans ou avec cétose
Sodium	<115 mmol/L
Calcium	<1,2 mmol/L
Magnésium	<0,3 mmol/L
Urée sanguine	>35,7 mmol/L
Créatininémie	>884 umol/L

Tableau 1 : *valeurs seuils à considérer pour l'imputabilité dans la survenue d'une crise d'épilepsie [14]*

Il peut aussi proposer des tests qui pourront détecter des anomalies cérébrales :

- **L'électroencéphalogramme (EEG)** : test le plus courant utilisé dans le diagnostic de l'épilepsie. Les électrodes permettent d'enregistrer l'activité électrique du cerveau. [15]

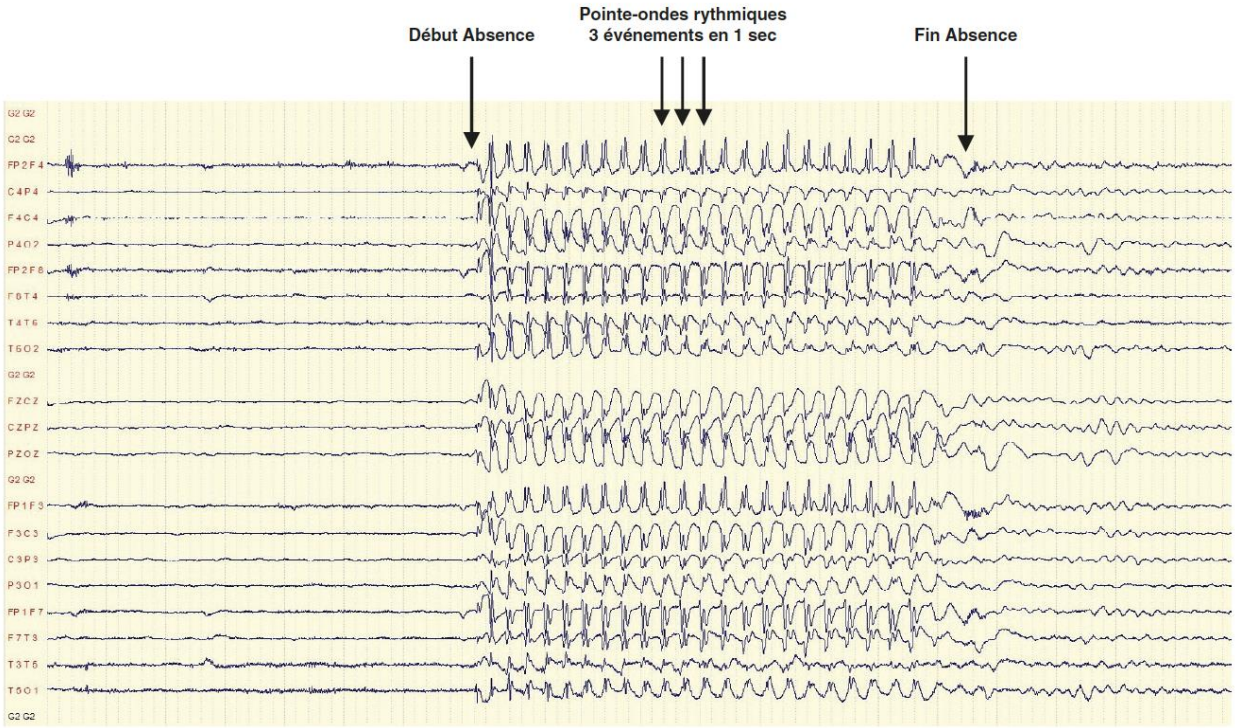


Figure 4 : *EEG d'un patient durant une crise d'épilepsie* [16]

- **Un scanner**, qui est utile uniquement pour mettre en évidence d'autres causes de l'épilepsie. Comme ce n'est pas une imagerie fonctionnelle ce n'est pas un bon outil diagnostic pour l'épilepsie. [17]

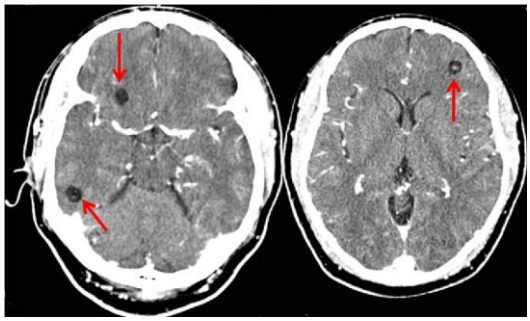


Figure 5 : *Scanner du cerveau montrant des cysticerques à l'origine de l'épilepsie chez ce patient* [18]

- **Une tomographie qui utilise les rayons X** pour avoir des images du cerveau. Elle est utilisée pour mettre en avant des tumeurs, des saignements ou des kystes qui pourraient être à l'origine des convulsions. Elle permet de mettre en évidence les foyers épileptogènes. [19]

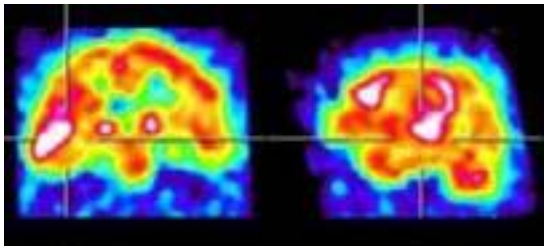


Figure 6 : *Tomographie rayons X du cerveau d'un patient épileptique* [20]

- **Imagerie par résonance magnétique (IRM)** qui peut détecter des lésions ou des anomalies dans le cerveau. [21]

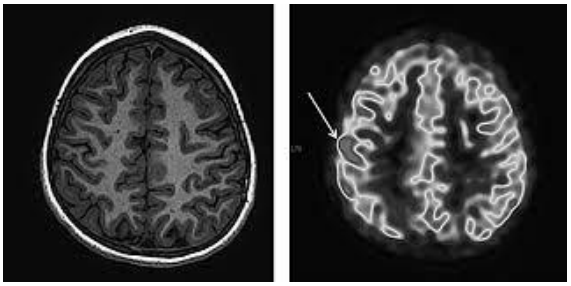


Figure 7 : *IRM du cerveau chez un patient épileptique* [22]

- **Tomographie par émission de positons (TEP)** qui fait appel à des petites quantités de substances radioactives. Elle permet de visualiser les zones actives du cerveau et voir s'il y a des anomalies. [23]

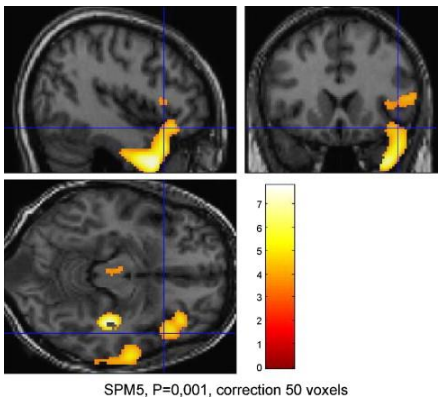


Figure 8 : *TEP du cerveau chez un patient épileptique* [24]

- **Tomographie informatisée par émission de photos simples (SPECT)**. Ce n'est utilisé que si l'IRM et l'EEG n'ont pas identifié la cause des convulsions. [25]

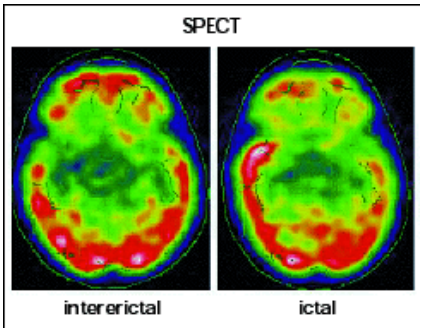


Figure 9 : *SPECT du cerveau lors d'une crise inter-ictale et d'une crise ictale* [26]

- **Tests neuropsychologiques** qui permettent au médecin d'évaluer les performances cognitives comme la mémoire et l'expression verbale pour déterminer les zones du cerveau qui peuvent être affectées. [27]

IV. Prévention [28]

A. Peut on prévenir la crise d'épilepsie ?

Les causes réelles de l'épilepsie demeurent encore aujourd'hui inconnues, il reste difficile de donner des recommandations pour la prévenir.

On peut cependant, éviter les cas où les épilepsies sont causées par un traumatisme crânien notamment en appliquant des précautions au niveau de la sécurité. Comme le port du casque, éviter les activités à risque (boxe), etc.

B. Y a t'il des mesures pour réduire la fréquence des crises ?

Il est impossible de prévenir l'apparition de la maladie épileptique mais il est possible de réduire la fréquence des crises. Au fil de ses crises d'épilepsie le patient peut remarquer des facteurs déclenchants et faire en sorte de les éviter. Malheureusement, la majorité des personnes atteintes n'arrivent pas à relier leurs crises à des événements particuliers.

C. Quels sont les déclencheurs les plus fréquents ?

- Les émotions fortes : un grand stress, une profonde tristesse, une joie intense, etc.
- Un exercice physique trop intense : lors d'un exercice physique important il est possible que le cerveau ne soit plus assez bien oxygéné.
- Une musique forte, des stroboscopes ou un programme télé avec beaucoup de changements de plan en un lapse de temps étroit.
- Une lumière clignotante comme les appels de phares, les jeux vidéo, etc.
- La fièvre,
- La période menstruelle pour les femmes,
- Un manque de sommeil.

D. Quels conseils pouvons-nous donner pour éviter les crises ?

Il faut avoir un mode de vie sain, c'est très important même si des traitements médicaux sont mis en place. Cela permet de mieux contrôler les crises. Voici donc les conseils de base :

- Avoir une alimentation équilibrée et prendre des repas à heures fixes. Eviter une alimentation trop riche en graisse, éviter de sauter des repas, etc.

- Diminuer voire arrêter sa consommation d'alcool. L'alcool interagit avec les médicaments anticonvulsivants et peut réduire leur efficacité. Si la consommation dépasse 1 à 2 verres par jour le risque de crise peut augmenter.
- Eviter tous les stimulants : café, thé, tabac, chocolat, etc.
- Ne pas prendre de drogues quelles soient stimulantes ou « apaisantes ».

V. Les traitements de l'épilepsie

A. Traitements médicamenteux [29] [30] [31]

1. Mise en place du traitement

La mise en place d'un traitement médicamenteux permet d'arrêter complètement les crises pour la majorité des épileptiques. Tout du moins, cela permet de réduire la fréquence des crises ainsi que leur intensité.

Un seul médicament suffit cependant il faut généralement essayer différentes molécules à des dosages différents pour trouver le plus adapté et le mieux toléré.

Pour la mise en place d'un traitement anti épileptique chez une femme il faut se focaliser sur les molécules les moins à risque lors d'une grossesse.

Ces traitements exerçant une influence sur le système nerveux central il faut favoriser la plus petite dose efficace c'est pour cela qu'on teste les molécules séparément avant de se pencher vers une bithérapie. La monothérapie ayant une meilleure observance que la pluri thérapie.

2. Efficacité du traitement

L'efficacité des traitements antiépileptiques est étroitement liée à un respect important de la dose et de la posologie. Il ne faut ni diminuer, ni sauter ou décaler une prise sinon cela augmente les risques de survenue d'une nouvelle crise. Effectivement, pour diminuer la fréquence et l'intensité des crises, le cerveau doit toujours être exposé à une dose minimale du médicament qui permet de bloquer l'hyperactivité électrique. **[voir annexe 1]**

3. Classification des antiépileptiques

Les médicaments antiépileptiques sont classés en première génération et en deuxième génération en fonction de leur date de commercialisation.

Ils ont une action symptomatique dont l'objectif est de réduire l'hyperexcitabilité neuronale. Il y a différentes formes d'épilepsie provoquant ainsi le fait que certains antiépileptiques ne soient pas efficaces sur une telle personne mais le soient sur une autre. Ces médicaments sont efficaces chez 70% des patients traités. **[voir annexe 2]**

Première génération	Deuxième génération
Phénobarbital (*1912*) : Gardénal®, Alespal®, Kaneuron®	**Vigabatrine** (*1990*) : Sabril®
Phénytoïne (*1938*) : Di-hydan®, Dilantin®, Epanutin®	**Felbamate** (*1994*) : Taloxa®
Primidone (*1952*) : Mysoline®	**Gabapentine** (*1995*) : Neurontin®
Ethosuximide (*1960*) : Zarontin®, Petinimid®	**Lamotrigine** (*1996*) : Lamictal®
Carbamazépine (*1964*) : Tégrétol®	**Tiagabine** (*1997*) : Gabitril®
Valproate de sodium (*1967*) : Depakine®	**Topiramate** (*1998*) : Epitomax®
Diazépam (*1986*) : Valium®	**Oxcarbazépine** (*2001*) : Trileptal®
Clobazam (*1987*) : Urbanyl®, Likozam®	**Lévétiracétam** (*2003*) : Keppra®
Clonazépam (*1989*) : Rivotril®	**Prégabaline** (*2004*) : Lyrica®
	Zonisamide (*2005*) : Zonegran®
	Stiripentol (*2007*) : Diacomit®

Tableau 2 : *Classement des antiépileptiques par génération dans l'ordre de leur AMM [31]*

4. Mécanismes d'action

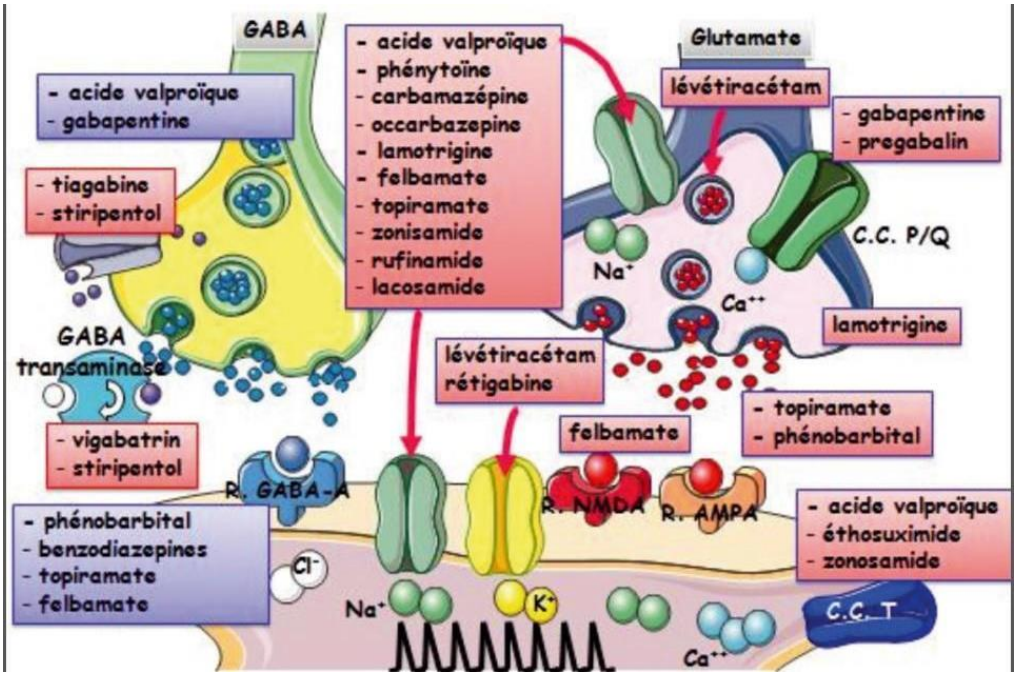


Figure 10 *: schéma récapitulatif des différents mécanismes d'action des antiépileptiques [31]*

Les antiépileptiques de première génération ont une cinétique non linéaire et ils présentent une liaison aux protéines plasmatiques élevées. Ces antiépileptiques de première génération possèdent une marge thérapeutique étroite.
Les antiépileptiques de seconde génération ont une liaison aux protéines plasmatiques qui est faible et possèdent peu d'interactions médicamenteuses. Ils ont une marge thérapeutique plus élevée que celle des premières générations. **[voir annexe 3]**

Les médicaments antiépileptiques de première et de secondes générations agissent selon trois principaux mécanismes d'action :

- Inhibition de la transmission glutamatergique
- Potentialisation de l'action inhibitrice GABAérgique
- Blocage des canaux cationiques (sodiques voltage dépendants ou calciques de type T)

Cependant aucun de leur fonctionnement n'est totalement corrélé à leur action anticonvulsivante.

Les antiépileptiques de première et de secondes générations possédant des modes d'action relativement semblables cela explique que 30% des patients ne ressentent pas de grand changement lorsqu'ils passent d'un antiépileptique de première génération à un antiépileptique de seconde génération. Il faut privilégier les études pour des médicaments qui agissent sur d'autres cibles.

5. A prendre en compte

Il faut prendre en compte leur métabolisation hépatique :

- **Inducteurs enzymatiques** : Phénytoïne, Fosphénytoïne, phénobarbital, Primidone, carbamazépine. Ces médicaments là baissent l'efficacité du médicament associé par augmentation de son métabolisme.
- **Inhibiteurs enzymatiques** : acide valproïque. Augmente l'efficacité mais aussi la toxicité du médicament associé par une diminution de son métabolisme.

Il y a aussi une variabilité interindividuelle qui provoque une résistance au traitement chez 30% des patients traités.

Cette variabilité de réponse au traitement peut être due soit à une pseudo-résistance ou bien à une pharmaco-résistance. Une pharmaco-résistance c'est une épilepsie réfractaire au traitement. Une pseudo-résistance peut être causée par la pathologie

(comme une erreur de diagnostic ou des signes de complexité de ce syndrome épileptique) ou au traitement (non-adéquation entre l'antiépileptique et le type de crises, dosage trop faible, interactions médicamenteuses.)

Si les causes de pseudo-résistance sont exclues on considère que c'est une vraie épilepsie pharmaco-résistante, ce qui est le cas pour 20% des patients.

6. *Classification clinique des antiépileptiques*

Actifs sur toutes les crises	Actifs sur les crises partielles et généralisées	Actifs uniquement sur les absences	Actifs sur les crises partielles	Autres
Acide valproïque	Barbituriques	Ethosuximide	Gabapentine	Stiripentol
Benzodiazépines	Carbamazépine		Vigabatrine	Felbamate
Lamotrigine	Oxcarbazépine		Tiagabine	
Topiramate	Hydantoïnes		Prégabaline	
Lévétiracétam			Zonisamide	

Tableau 3 : *Classification des antiépileptiques en fonction de leur action [31]*

7. *Effets indésirables non spécifiques fréquents des antiépileptiques*

- Troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées,
- Troubles cutanés,
- Troubles visuels,
- Troubles neurologiques : sédation, somnolence, vertiges, confusion
- Troubles hématologiques,
- Toxicité hépatique.

Médicament DCI	Effets indésirables aigus idiosyncrasiques	Effets indésirables aigus dose-dépendants	Effets indésirables chroniques
Acide valproïque	Pancréatite aiguë, hépatite cytolytique, thrombopénie, encéphalopathie, leucopénie	Dyspepsie, nausées, vomissements	Tremblement, prise de poids, alopécie, oedèmes périphériques
Carbamazépine	Leucopénie, agranulocytose, Stevens Johnson, rash morbilliforme, atteinte	Somnolence, étourdissement, ataxie, nausées, vomissements, vision trouble, diplopie,	Hyponatrémie

	hépatique cytolytique, anémie aplasique	troubles de la conduction cardiaque	
Eslicarbazépine		Vertiges, somnolence, céphalées, nausées	
Ethosuximide	Rash, Steven Johnson, agranulocytose, anémie aplasique	Anorexie, nausées, vomissements, somnolence, céphalées, étourdissements, troubles de la personnalité	Altération des fonctions cognitives
Felbamate	Anémie aplasique, hépatite cytolytique	Altérations des fonctions cognitives, sensations vertigineuses	Altérations des fonctions cognitives, effet anorexigène avec perte de poids
Gabapentine	Rash, Steven Johnson, troubles du comportement	Somnolence, étourdissements, ataxie, fatigue	
Lamotrigine	Étourdissements, rash, Steven Johnson, atteinte hépatique, atteinte hématologique	Sensations vertigineuses, ataxie, somnolence, céphalées, diplopie, vision trouble, nausées, vomissements	Mouvements anormaux (tics)
Lévétiracétam	Neutropénie, pancytopénie, thrombopénie	Somnolence, faiblesse, étourdissements, anorexie	Troubles du comportement
Oxcarbazépine	Rash	Sensations vertigineuses, diplopie, dyskinésies, ataxie, céphalées	Hyponatrémie
Pérampanel		Vertiges, somnolence	
Phénobarbital	Rash, Steven Johnson, atteinte hépatique, agranulocytose, thrombopénie, lupus induit, rhumatisme	Somnolence	Troubles du comportement, troubles de la cognition
Phénytoïne	Dyscrasie sanguine, lupus induit, rash, Steven Johnson, hépatotoxicité	Ataxie, nystagmus, nausées, vomissements	Acné, hirsutisme, visage épais, hypertrophie gingivale, pression,

			confusion, anémie mégaloblastique
Prégabaline		Étourdissement, somnolence	
Rufinamide		Céphalées, vertiges, fatigue, somnolence, vomissement	
Stiripentol		Anorexie, perte de poids, insomnie, somnolence, ataxie, hypotonie, dystonie	
Tiagabine		Sensations vertigineuses, nervosité, fatigue, confusion, tremblements	
Topiramate	Glaucome secondaire à angle fermé	Somnolence, étourdissement, ataxie, anémie, leucopénie	Alopécie, calculs rénaux, ralentissement psychomoteur, troubles cognitifs
Vigabatrine	Psychose, rash	Sédation, fatigue	Rétrécissements concentriques du champ visuel, prise de poids, dépression
Zonisamide	Éruption cutanée, allergie, troubles hématologiques	Somnolence, vertige, anorexie	

Tableau 4 : *Effets indésirables des médicaments antiépileptiques*

8. Suivi du traitement

Pour juger de l'efficacité du traitement on regarde si les crises disparaissent ou s'il y a une persistance. Pour cela, on doit attendre que la concentration du traitement atteigne son plateau d'équilibre.

On peut réaliser un dosage plasmatique pour déterminer la posologie optimale. Il faut faire un dosage plasmatique pour vérifier de la bonne observance du traitement et ne pas augmenter les doses inutilement si le traitement n'est pas efficace alors qu'il est uniquement lié à une non-observance.

Pour certains médicaments il faut mettre en place une surveillance biologique notamment hépatique, hématologique et ionique. Pour d'autres médicaments il faut réaliser des examens paracliniques.

Pour vérifier l'efficacité du traitement il est recommandé au patient de tenir un carnet de crise. Dans ce carnet il faudra recenser chaque crise dans les moindres détails :

- La date et l'heure de la crise ?
- Le type de crise ?
- A la suite de quelle situation ou quel sentiment est-elle survenue ?
- Combien de temps a t'elle duré ?
- Quel est le sentiment ressenti à la fin de la crise ?
- Au bout de combien de temps le patiente a repris ses esprits ?

Pour la tenue de ce carnet le mieux est d'être accompagné par un proche, surtout si le patient ne se rappelle pas la crise le carnet ne sera pas complet, la présence d'un tiers permettra au patient de détailler au mieux la crise.

Ce carnet pourra être présenté au médecin traitant ou au neurologue, ensuite on pourra adapter le traitement si celui-ci met en avant le fait que l'épilepsie n'est pas contrôlée.

B. Régime cétogène [32]

Dans les années vingt, certains médecins ont remarqué que les enfants qui jeûnaient avaient moins de crises d'épilepsie que les autres enfants. Ils en ont déduit que le nombre de crises d'épilepsie pouvait être réduit par une accumulation de cétones dans l'organisme. Aujourd'hui, pour des raisons encore incomprises, un taux élevé de cétones dans le sang est associé à une réduction des crises.

Le régime cétogène est un régime faible en glucides mais l'apport total en calories est maintenu grâce à l'augmentation de la consommation de gras et de protéines. Cela crée un effet similaire au jeûne, la réduction en glucides augmente la production des cétones.

A cause de sa difficulté d'application mais aussi grâce à l'arrivée sur le marché de médicaments antiépileptiques efficaces, ce régime a été abandonné. On l'utilise pour les enfants chez qui le traitement se révèle inefficace ou ne contrôle pas assez les crises. En 2006 une revue a publié une étude qui met en avant le fait que ce régime cétogène permet de réduire de moitié la fréquence des crises chez un tiers des enfants.

Il reste cependant quelques questions : combien de temps faut-il suivre ce régime pour qu'il soit efficace ? peut il être efficace chez les adultes ?

Malheureusement il est possible que ce régime provoque certains effets indésirables. Il n'engendre pas la prise de poids si les calories sont correctement calculées. Mais il peut provoquer une déshydratation, des troubles gastro-intestinaux, des calculs rénaux, une toxicité hépatique, etc. Il crée aussi des carences c'est pourquoi il est important de supplémenter l'enfant en vitamines et minéraux.

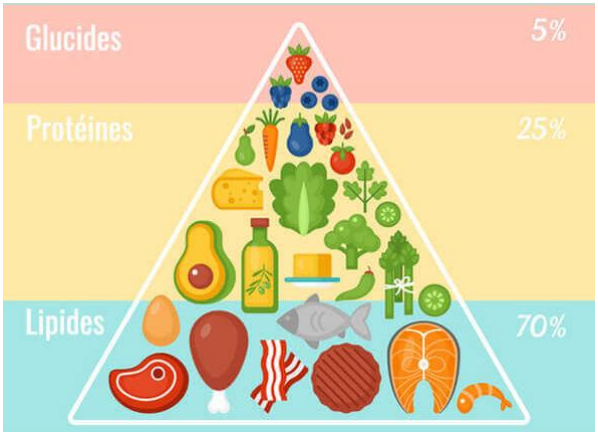


Figure 11 : *Schéma simplifié du régime cétogène* [33]

C. Chirurgie [34] [35]

1. Généralités

Elle peut être utilisée si la personne présente des crises partielles et ne répond pas aux différents traitements. On réalise une incision dans l'aire du cerveau qui est touchée par les crises ou alors on retire complètement cette partie s'il n'y a pas de risque de déficit neurologique à la suite de cette ablation.

Pour confirmer l'hypothèse que la chirurgie serait bénéfique il faut réaliser plusieurs analyses :

- Observer les crises en associant un électroencéphalogramme et un enregistrement vidéo
- Réaliser une imagerie par résonnance magnétique pour observer toute lésion éventuelle
- Examen neuropsychologique complet qui permettra de mettre en évidence un éventuel déficit lié aux crises mais surtout d'éventuels déficits à la suite de la chirurgie.

Il faut trouver le foyer épileptique précis grâce à la mise en place d'électrode pour savoir quelle partie du cerveau retirer.

Cette chirurgie est surtout recommandée pour les épilepsies du lobe temporal où on observe un excellent résultat dans 80 à 90% des cas.

Il existe 3 types de chirurgie :

- **La cortectomie** : résection extrêmement limitée de la zone épileptogène au niveau du lobe frontal ou du lobe temporal.
- **La callosotomie** : qui est une résection complète de la structure cérébrale qui se trouve entre deux hémisphères. Cette dernière est rarement utilisée, on la recommande pour les épilepsies très graves ou très handicapantes.
- **L'hémisphérotomie** : c'est la section fonctionnelle de l'un des deux hémisphères. Utilisée uniquement pour les épilepsies sévères de l'enfance associées à une hémiplégie infantile ou à des lésions anatomiques importantes.

Il existe une autre méthode qui s'appelle « Gamma Knife » qui est une radio chirurgie expérimentale. Elle irradie la zone qui cause l'épilepsie. C'est une technique qui n'est pas invasive et qui détruit uniquement les cellules malades. Cependant, il faut que les lésions soient de petites tailles pour pouvoir utiliser cette technique.

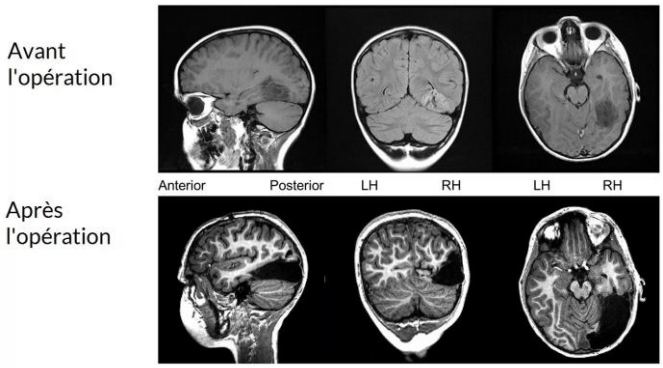


Figure 12 : *IRM du cerveau d'un patient épileptique avant et après l'opération* [36]

2. Chirurgie curative

Cette chirurgie permet de « guérir » du moins d'essayer de guérir le patient et de faire en sorte qu'il n'ait plus jamais de crises d'épilepsie et qu'il n'ait donc plus de traitement à prendre au long court.

Il existe 5 méthodes possibles :

a) Résections cérébrales

Cela consiste en l'exérèse du foyer épileptogène c'est à dire qu'on retire le point de départ des crises.

b) Résections simples

Possible uniquement si le patient présente une concordance anatomique entre la sémiologie de ses crises et les examens d'imagerie, si le foyer se trouve à distance des régions fonctionnelles ou si les lésions anatomiques sont bien délimitées.

c) Résections associées à des investigations chirurgicales

Ces investigations sont obligatoires dès lors qu'il n'y a pas de concordance entre la sémiologie des crises et les examens d'imagerie. Elles sont aussi obligatoires lorsque le foyer épileptogène se trouve à proximité ou dans une des régions fonctionnelles du cerveau.

On enregistre la crise avec des électrodes intracérébrales tout d'abord pour délimiter la tomographie en fonction de la zone épileptogène mais aussi pour réaliser une cartographie fonctionnelle. Cette cartographie fonctionnelle permet la localisation des régions du langage ou sensitivomotrices, régions qu'il faudra éviter durant l'intervention pour que le patient ne présente pas de séquelle et ne soit privé d'aucune de ses fonctions.

d) Stéréo-électroencéphalographie

Cette technique a été développée par Bancaud et Tallairach chez les patients adultes. Les électrodes sont implantées dans le crâne grâce à des trous de trépan. On réalise au préalable la cartographie du cerveau pour éviter de toucher des zones fonctionnelles mais aussi une artériographie pour repérer les trajets vasculaires et ne toucher aucun vaisseau important.

Les électrodes sont laissées au maximum 2 semaines puis on réalise la chirurgie après un intervalle libre de 15 jours minimum.

Cette technique est réalisable uniquement chez l'adulte car l'enfant a une boîte crânienne trop souple pour que celle-ci soit réalisée sans danger.

e) Implantation d'électrodes intracrâniennes par craniotomie

Cette technique là est réalisable pour tous les âges, enfants comme adultes. Les électrodes sous durales vont permettre l'exploration de la surface du cerveau. Les électrodes profondes permettent l'exploration des lésions et des régions mésiales.

On stimule 2 électrodes contiguës par des chocs isolés à une fréquence rapide et à une intensité qu'on augmente progressivement.

Pour ce qui est du langage on utilise des trains de 5 secondes, le patient doit compter à voix haute et ces trains vont provoquer une modification du langage ou son arrêt. On

réalise la même chose pour les zones sensitomotrices. La précision des réponses est permise grâce à la distance entre les électrodes c'est à dire 1 centimètre.
Ces électrodes sont laissées entre 5 et 10 jours mais contrairement à la stéréo-électroencéphalographie l'exérèse de la zone peut être réalisée en même temps que l'ablation des électrodes.

3. Chirurgie palliative

Cette chirurgie ne permet pas de guérir le patient mais de diminuer la fréquence ou l'intensité des crises. Elle a pour but de rendre plus supportable la maladie au patient et que celle-ci devienne moins handicapante au quotidien.

a) La callosotomie

On sectionne une grande partie ou la totalité du corps calleux présent dans le cerveau. Cela interrompra les voies de propagation inter-hémisphériques. Il n'y a pas d'aggravation neuropsychologique ni de trouble du langage si celle-ci est réalisée avant l'âge de 10 ans.

b) La transsection sous piale

On sectionne les fibres courtes cortico-corticales au niveau du cortex qui sont le support de l'épileptogénicité en respectant la vascularisation piale, fibres longues cortico sous corticales. Cette chirurgie préserve les zones motrices et les zones du langage en supprimant le foyer d'épileptogénicité tout en conservant l'intégrité de ces zones. Celle-ci peut être pratiquée avec une exérèse cérébrale.

D. Stimulation du nerf vague par un implant [37]

Le nerf vague permet la transmission d'informations au cerveau. En implantant ce générateur dans la paroi thoracique du malade, le nerf vague sera stimulé et transmettra au cerveau des influx électriques qui seront capables d'ordonner les ondes électriques et donc d'éviter les crises d'épilepsie.

Cette implantation se réalise par chirurgie, le médecin calcule l'intensité et la durée des stimulations qui sont exercées sur le nerf vague. Cet implant fonctionne 24h sur 24 étant donné que les crises peuvent survenir à tout moment. Il peut y avoir plusieurs ajustements du degré des impulsions électriques de l'implant avant qu'il soit efficace.

Le patient peut utiliser des aimants lorsqu'il sent la crise venir pour retarder ou supprimer l'épisode épileptique en augmentant l'impulsion électrique de l'implant.

Pour le moment, on propose cette thérapie en cas d'échec des autres traitements. Celle-ci est recommandée pour les patients de plus de 12 ans souffrant de crises partielles. A l'avenir, cette pratique pourrait être généralisée à tous les autres patients et aux autres crises. Pour cela il faudrait réaliser d'autres études et d'autres essais. Cependant cette pratique ne pourra pas être utilisé pour les patients souffrant d'apnée du sommeil ou les patients souffrant de troubles de la déglutition. Pour ce qui est des patients ayant des pathologies cardiaques et respiratoires il faudra renforcer le suivi médical et rester extrêmement vigilant.

Chez certains patients, les crises disparaissent presque immédiatement, chez d'autres il faut compter quelques semaines pour qu'une amélioration soit visible, le temps de régler l'implant. Les études mettent en avant d'autres effets bénéfiques supplémentaires, les patients ressentent une mémoire plus efficace et plus performante, une stabilisation de l'humeur ainsi qu'une augmentation de la capacité à communiquer. De plus, il n'y a que peu d'effets secondaires et ils sont très bien tolérés par les patients car peu handicapants.

Cet implant est un véritable espoir thérapeutique pour les patients c'est pourquoi d'autres études vont être mises en place pour permettre la généralisation de cette pratique. Il présente moins d'effets secondaires que les traitements médicamenteux et il n'y a pas de soucis d'observance. Le patient ne se rajoute pas de stress à devoir penser à prendre son médicament tous les jours. Il faut quand même vérifier l'état des piles étant donné que l'implant fonctionne grâce à celles-ci. Il faut programmer l'intervention chirurgicale pour le changement de piles.
Cependant, il faudra faire attention aux appareils électromagnétiques car pour les implants utilisés dans les troubles schizophrènes et les troubles bipolaires, les nouveaux téléphones désactivent les implants.

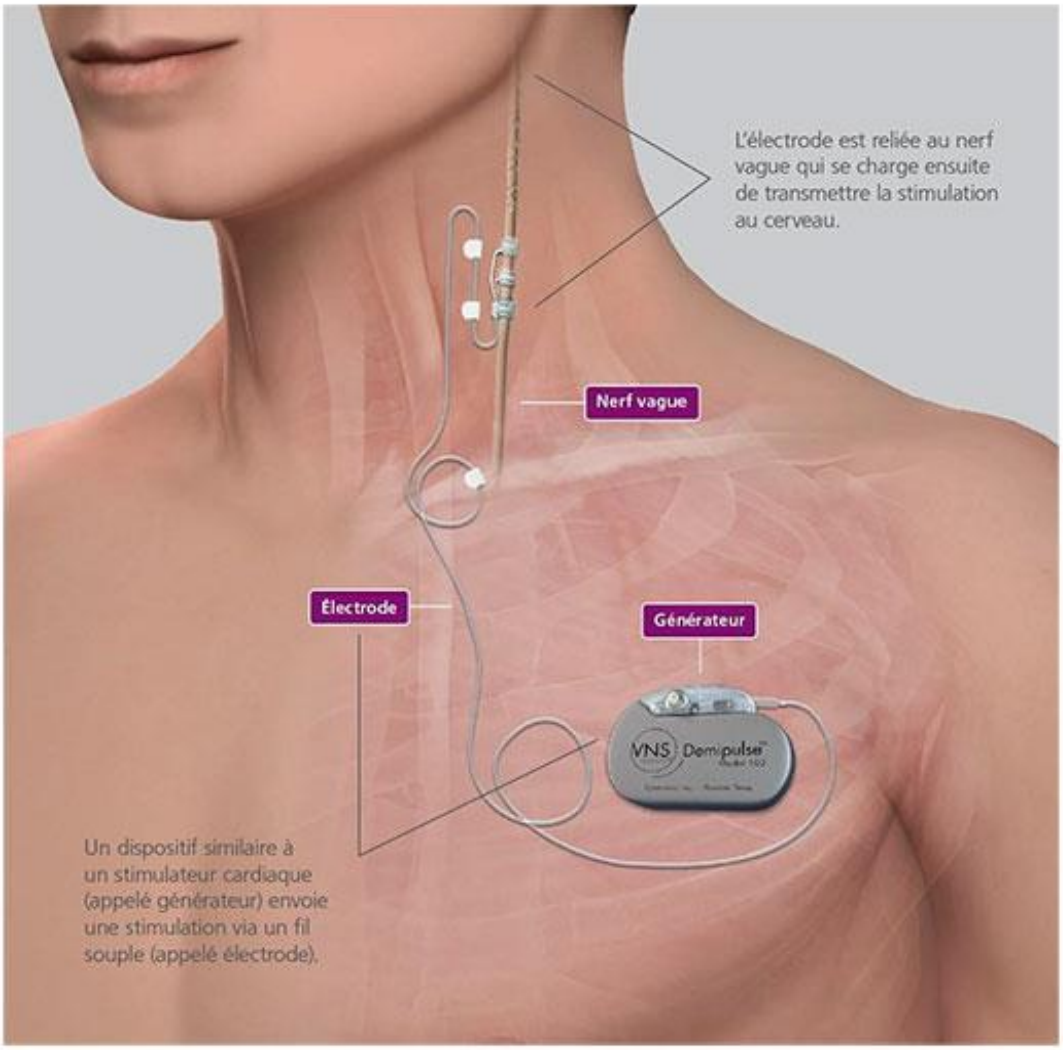


Figure 13 : *Schéma simplifié de la stimulation du nerf vague par un implant* [38]

E. Prendre soin de soi quotidiennement

Il faut prendre ses médicaments correctement : respecter la dose, la posologie, etc. Il faut suivre toutes les indications du médecin et ne rien changer soi même. Il faut éviter le manque de sommeil car il peut déclencher des convulsions chez certaines personnes.

Les patients doivent apprendre à s'écouter et à ne pas dépasser leurs limites. Eviter de se mettre en situation à risque notamment prendre le volant s'ils sont fatigués, boire de l'alcool s'ils ne sont pas en forme.

Il est important de consulter son médecin traitant régulièrement et voir son neurologue au moins 1 fois par an pour refaire le point.
On peut proposer un bracelet d'alerte médicale pour que le personnel soignant soit prévenu dès que le patient fait une crise d'épilepsie.

Cela est parfois difficile de prévenir ses proches de son état de santé car l'épilepsie est encore une maladie très stigmatisée, on l'associe souvent à des troubles psychiatriques. Alors que cette maladie ne touche pas forcément la sphère psychiatrique et psychologique. Cependant on met en évidence qu'un grand nombre de patients possèdent des idées noires, ils sont plus enclins à la dépression. Ce phénomène vient du fait qu'on a mis du temps à mettre un nom sur ces crises, les personnes présentant des crises d'épilepsie étaient considérées comme possédée par le diable. Les mentalités ont mis du temps à changer.

Un accompagnement psychologique est recommandé pour éviter ce genre d'idées noires et pour permettre au patient d'assumer sa maladie. Ce qui est d'autant plus délicat c'est que l'épilepsie est une pathologie visible et remarquable, le patient ne peut pas garder le secret contrairement à une pathologie cardiaque ou une autre pathologie sans symptômes visibles.

F. Chiens guides [39]

Il y a des chiens qui sont entrainés et dressés spécialement pour accompagner les personnes épileptiques. Le chien arrive à sentir quand la crise va survenir et il sait comment réagir lorsque son maitre se met à convulser. Il peut aller chercher de l'aide ou protéger la personne. Malheureusement le coût de l'entrainement est très élevé alors ce n'est pas à la portée de tout le monde.

Bien que l'on puisse dresser son chien pour qu'il reconnaisse les crises et les prévienne, en France la seule possibilité de reconnaître celui-ci comme chien d'assistance est qu'il ait été éduqué et dressé par les centres agréés. Il existe des élevages spécialisés dans les chiens guides ou chiens d'assistance mais ceux-ci n'éduquent que les chiots provenant de leur élevage et non ceux des particuliers. Si le chien n'est pas reconnu comme chien d'assistance ou chien d'alerte il n'est alors pas autorisé de l'emmener dans les endroits interdits aux chiens comme les restaurants, les établissements scolaires, les lieux de travail, etc.

70% des chiens d'assistance sont capables de détecter la crise avant qu'elle ne se produise car la personne épileptique dégage des molécules odorifères. C'est à dire des molécules que le chien peut sentir. A cela s'ajoutent d'autres biais comme l'attachement du chien à son maitre. Le chien aime et connaît son maitre par

conséquent, même si celui-ci ne dégage pas de molécules odorifères, le chien va remarquer un changement chez son maître et l'associer à un signe avant coureur d'une crise. Ces chiens sont classés comme des chiens d'alerte.
100% des chiens d'assistance savent comment réagir et quoi faire durant la crise d'épilepsie. Il aboie pour prévenir du monde, s'allonge sur le torse de son maître pour le contenir et lui apporte des médicaments. Le chien n'obéit pas à un ordre puisque le maître n'est pas en état de le commander, la commande c'est donc la chute ou la convulsion et c'est à ce moment là que le chien sait qu'il doit intervenir.

Ces chiens doivent cependant être avec un maitre qui a au minimum 1 crise par mois sinon ce n'est pas suffisant pour qu'il puisse reconnaître la crise et qu'il sache quand intervenir. C'est un entrainement permanent c'est pourquoi on ne recommande pas de chien d'assistance à quelqu'un qui n'a « que » 3 crises par an par exemple.

Pour que le chien apprenne correctement il n'est attribué qu'à des adolescents ou des adultes. De préférence un maitre qui ne vit pas seul car le chien n'aura pas eu l'occasion de voir de vraies crises d'épilepsie durant sa formation. C'est pourquoi il faut une seconde personne avec le maitre qui puisse faire la médiation avec le chien lorsque le maitre fait une crise d'épilepsie. Cette personne doit rassurer le chien pour éviter qu'il ne panique et lui indiquer que c'est le signal qui doit le faire réagir.

Pour avoir un chien d'assistance il faut contacter l'association en charge de ces chiens. Les patients sont sélectionnés sur dossier et passent en commission d'admission, on ne donne pas un chien d'assistance aussi facilement. Si le dossier est retenu, l'équipe rencontre le patient pour mieux connaître son caractère et voir avec quel chien cela pourrait bien se passer. Ensuite ils étudient l'entente entre le chien et le patient. Ce n'est pas la race du chien qui importe mais bien son caractère. Chaque race peut être considérée comme race d'assistance en fonction du caractère du chien. Pour former au mieux le chien on va demander aux proches du patient de prélever de la sueur lorsque celui-ci fait une crise pour que le chien puisse reconnaître cette odeur. C'est une odeur bien particulière que le patient ne sécrètera que lorsqu'il fait une crise.

Les chiens d'assistance pour l'épilepsie ne sont pas encore bien connus par les patients mais les délais sont déjà longs, il faut compter entre 1 an et demi ou 2 ans entre le dépôt du dossier et la remise du chien.

Posséder un chien d'assistance présente de gros avantages, notamment une diminution du risque et un certain effet anxiolytique, cependant il présente aussi des contraintes et des responsabilités. Le lien entre le chien et le maitre doit être extrêmement fort c'est pourquoi ils doivent être ensemble en permanence 24h/24, c'est à dire au travail ou à l'école, la nuit dans la chambre, en vacances, en week-end, etc.

Les bénéfices prennent tout de même le dessus sur les inconvénients : possibilité de planifier des activités, gain de confiance, moins de peur, diminution ou fin des blessures, fréquence des crises diminuées grâce à la diminution du stress à la suite de la présence du chien.

G. Recommandations durant la crise [28]

Ces recommandations concernent les crises généralisées tonicocloniques. Il faut d'abord savoir qu'il est impossible de stopper une crise qui a déjà commencé. La personne sera tombée avant même que son entourage ait pu intervenir.

- Ne pas l'immobiliser ou essayer de contenir les convulsions,
- Ne pas déplacer le patient sauf s'il se trouve dans une situation dangereuse,
- Éloigner la personne de tout objet qui pourrait la blesser,
- Ne rien mettre dans sa bouche,
- Eviter qu'elle ait des choses trop serrées autour du cou : écharpe, cravate, nœud papillon, foulard, etc.
- Lorsque la crise est terminée il est possible de surélever un peu la tête (quand la personne est allongée) et la tourner sur le côté pour que cela dégage ses voies respiratoires.
- Surtout il faut laisser la personne se reposer correctement après sa crise.

Si le diagnostic n'est pas encore posé car c'est la première crise il faut impérativement se rendre à l'hopital le plus tôt possible pour faire des analyses. En effet, les méthodes d'imagerie seront plus révélatrices juste après une crise. C'est d'ailleurs ce qui complique le diagnostic. Les proches du patient ne pensent pas forcément à le pousser à consulter directement notamment si c'est cela ne s'est produit qu'une seule fois. C'est en partie à cause de ça que le diagnostic est parfois long à poser notamment si les crises ne laissent pas de lésion.

Chapitre 2 : Préconception et conception

I. Préconception

A. Quels moyens contraceptifs utiliser ? [40]

Les recommandations par rapport aux moyens contraceptifs se trouvent sur le site épilepsie France. [40]

Pour choisir quelle contraception utiliser il faut une discussion entre le gynécologue et le neurologue. Du moins, le gynécologue doit être au courant de l'antiépileptique utilisé car il peut interférer avec le mécanisme d'action de la contraception.
La contraception chez une femme épileptique en âge de procréer doit être vivement recommandée car les grossesses doivent être « programmées ».

1. La contraception hormonale

Certains traitements antiépileptiques exercent une influence sur les cytochromes. Les cytochromes permettant le métabolisme des médicaments, s'ils sont inhibés le métabolisme est ralenti et s'ils sont induits le métabolisme est accéléré ce qui fait perdre de l'efficacité aux autres médicaments. Pour palier à ce risque d'induction enzymatique on conseille d'utiliser une pilule dosée à 50 microgrammes d'oestrogènes minimum bien que cela ne soit pas sans risque d'inefficacité.
On compte plusieurs contraceptifs hormonaux : l'implant, le dispositif intra-utérin hormonal, l'anneau vaginal, les patchs et les pilules.

Les antiépileptiques qui réduisent l'efficacité des contraceptifs hormonaux :

- Carbamazépine (Tégrétol®)
- Oxcarbazépine (Trileptal®)
- Topiramate (Topamax®)
- Primidone (Mysoline®)
- Phénytoïne (Dilantin®, Diphantoïne®)
- Phénobarbital (Gardénal®, Alepsal®)

Si une femme possède l'un de ces antiépileptiques elle doit faire encore plus attention à ne jamais oublier une prise si elle prend la pilule.

Les antiépileptiques qui sont susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux :

- Lamotrigine (Lamictal®)

Les antiépileptiques qui n'affectent pas l'efficacité des contraceptifs hormonaux :

- Clobazam (Urbanyl®)
- Clonazépam (Rivotril®)
- Ethosuximide (Zarontin®)
- Gabapentine (Neurontin®)
- Lévétiracétam (Keppra®)
- Prégabaline (Lyrica®)
- Valproate de Sodium (Dépakine®)
- Vigabatrine (Sabril®)

2. La contraception d'urgence

Aussi appelée contraception du lendemain, elle peut être prise dans les 72 heures après un rapport non protégé. L'utilisation de l'usipristal acétate (ELLAONE®) n'est pas recommandée car son efficacité est diminuée de minimum 90% en cas de prise concomitante d'un antiépileptique inducteur enzymatique. Pour ce qui est de l'utilisation du Lévonogestrel (NORLEVO®) avec un inducteur enzymatique, son efficacité est diminuée de 50%. Il est possible de doubler sa dose si la patiente a un antiépileptique inducteur de cytochromes cependant cette méthode n'a pas prouvé son efficacité. C'est pourquoi on préfèrera la pose d'un stérilet en cuivre comme contraception d'urgence dans ce contexte particulier. Celui-ci devra être placé le plus rapidement possible à la suite du rapport.

3. Les autres moyens contraceptifs

Préservatifs masculins, préservatifs féminins, diaphragmes, dispositifs intra-utérins classiques (non hormonaux). Ces traitements contraceptifs sont dits mécaniques par conséquent il n'y a pas d'interaction avec les antiépileptiques.

B. Quels sont les traitements contre-indiqués et pourquoi ? [41] [42] [43] [44] [45] [46] [47] [48]

À la suite du scandale de l'acide valproïque la HAS s'est prononcée et interdit l'utilisation de cette molécule chez une femme en âge de procréer. [166]

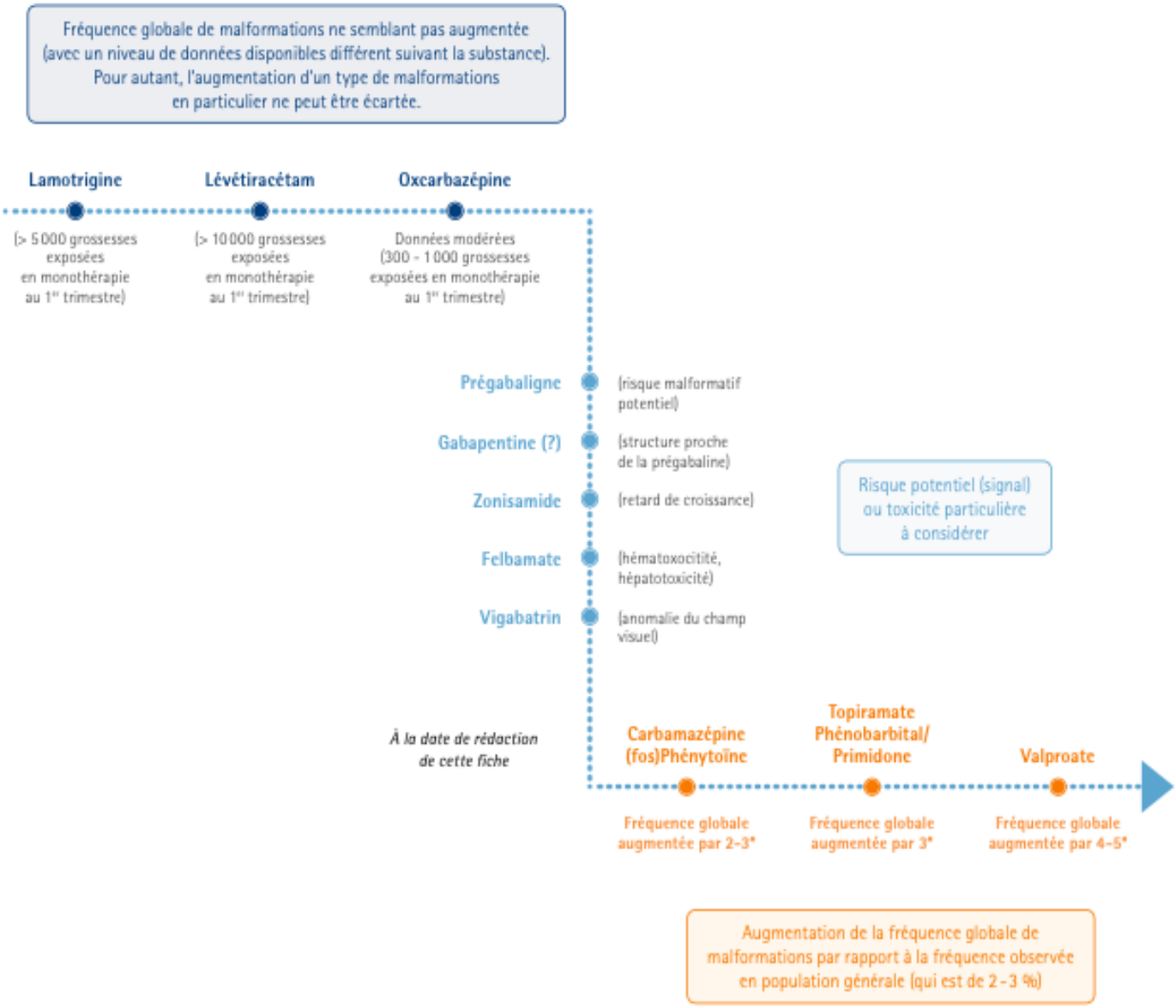


Tableau 5 : *Risque global des malformations selon la HAS* [166]

Toutes les spécialités à base de valproate (acide valproïque) sont contre indiquées durant la grossesse car elles présentent le plus gros risque tératogène.

On en compte plusieurs : DEPAKINE® (valproate de sodium), DEPAKINE CHRONO® (valproate de sodium), MICROPAKINE® (acide valproïque), DEPAKOTE® (acide valproïque), DEPAMIDE® (valpromide).

Elles ne devront être utilisées que s'il n'y a pas d'alternative thérapeutique lorsque la femme est enceinte.

Pour les jeunes filles, adolescentes et femmes en âge de procréer ces spécialités pourront être prescrites uniquement en cas d'intolérance ou d'inefficacité aux autres traitements. Tout en suivant à la lettre le programme de prévention de la grossesse.

Lorsqu'une femme se voit prescrire une spécialité à base de valproate elle doit être informée des risques auxquels elle s'expose si elle tombe enceinte. Ces spécialités ne sont pas à prescrire en première intention si la patiente est en âge de procréer.
Pour prescrire une spécialité contenant du valproate à une patiente en âge de procréer il faut d'abord avoir testé toutes les autres spécialités n'en contenant pas. C'est un traitement de dernière intention à cause de son haut risque tératogène.

Si une spécialité contenant de l'acide valproïque est prescrite à une jeune fille, une adolescente ou une patiente en âge de procréer il faut respecter le programme de prévention de la grossesse.

- Information de la patiente sur les risques de malformations congénitales et des troubles neuro-développementaux.
- Réalisation d'un test de grossesse pour confirmer l'initiation de traitement mais aussi durant le traitement si le médecin considère cela comme nécessaire. C'est à dire si la patiente a oublié sa contraception ou a eu un rapport non protégé à risque d'engendrer une grossesse.
- Il faut faire signer à la patiente un formulaire d'accord de soins une fois par an. Ce formulaire devra être signé par la patiente ainsi que par le neurologue ou le pédiatre (médecin spécialiste). Pour se voir délivrer son traitement à base d'acide valproïque la patiente devra présenter systématiquement ce formulaire à la pharmacie. Sans quoi, le pharmacien doit refuser la délivrance car le formulaire est la preuve que la patiente est bel et bien au courant des risques et les accepte. **[Voir annexe 4]**
- Le neurologue doit remettre une brochure d'information **[voir annexe 5]** et une carte à la patiente **[voir annexe 6]**
- Il faut réévaluer le rapport bénéfice risque régulièrement, c'est à dire, minimum 1 fois par an. La réévaluation est obligatoire lorsque la jeune fille atteint la puberté, lorsque la femme désire avoir un enfant. Cette réévaluation est à programmer en urgence lors d'une grossesse.
- La réévaluation du risque de grossesse se fait au cas par cas, il faut inclure la patiente dans la discussion pour s'assurer de sa compréhension des risques si elle expose le fœtus à cette molécule.

- C’est pourquoi il faut s’assurer de la bonne compréhension par la patiente. Si elle désire un enfant ou apprend qu’elle est enceinte elle doit revoir le médecin spécialiste le plus rapidement possible.
- Le valproate ne doit en aucun cas être prescrit à une patiente enceinte sauf s’il y a un échec thérapeutique avec les autres molécules.

Du côté du pharmacien, il a à sa disposition un guide sur le site de la HAS **[voir annexe 7]** ainsi qu’une brochure décrivant les étapes à respecter pour la délivrance d’une spécialité à base d’acide valproïque pour une patiente en âge de procréer **[voir annexe 8]**

1. *Risques malformatifs*

a) Anomalies cardiovasculaires

- **Communication inter ventriculaire** : une ou plusieurs ouvertures dans le septum interventriculaire, cela entraîne un shunt entre les 2 ventricules. Ces ouvertures entrainent une dyspnée lors de l'alimentation et un retard de croissance au cours de la petite enfance. Il y a aussi fréquemment un souffle holostysolique fort et râpeux qui est entendu au bord gauche du sternum. Cette malformation est présente chez 11,2‰ des enfants exposés au Valproate contre 2,7‰ des enfants non exposé. [49]

- **Communication inter auriculaire** : c’est une ouverture dans le septum inter auriculaire, c’est la cause d'un shunt de gauche à droite et d'une augmentation du volume de l'oreillette droite et du ventricule droit. Les enfants sont rarement symptomatiques, mais des complications peuvent survenir à partir de l'âge de 20 ans notamment une hypertension artérielle pulmonaire, une insuffisance cardiaque et des troubles du rythme auriculaire. Cette malformation est présente chez 19,1‰ des enfants exposés au Valproate contre 1,9‰ des enfants non exposés. [50]

- **Tétralogie de Fallot** : cette pathologie présente 4 caractéristiques. Une large communication interventriculaire, une obstruction à l'éjection du ventricule droit avec une sténose de la valvule pulmonaire, une hypertrophie ventriculaire droite, une aorte à cheval sur les deux ventricules. Cela engendre une cyanose, une dyspnée lors de la prise alimentaire, un retard de croissance et des malaises anoxiques hyper cyanotiques. Cette malformation est présente chez 2,2‰ des enfants exposés au Valproate contre 0,3‰ des enfants non exposés. [51]

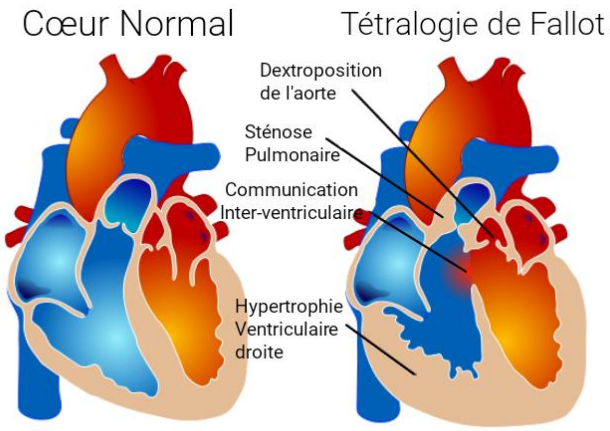


Figure 14 : *tétralogie de Fallot* [52]

- **Atrésie de l'artère pulmonaire** : c'est une croissance insuffisante des tissus de la valve et du tronc de l'artère pulmonaire (hypoplasie) ou bien la fusion partielle ou totale des feuillets pulmonaires de la valve ce qui empêche le passage d'une quantité suffisante de sang. Cette malformation est présente chez 2,2‰ des enfants exposés au Valproate contre 0,1‰ des enfants non exposés.

- **Hypoplasie du ventricule gauche** : c'est une mauvaise formation des valvules aortiques et mitrales (une atrésie aortique est fréquemment présente), une communication inter auriculaire ainsi qu'une persistance du canal artériel. [53]

- **Maladie d'Ebstein** : c'est un déplacement des feuillets septaux et inférieurs de la valve tricuspide. [54]

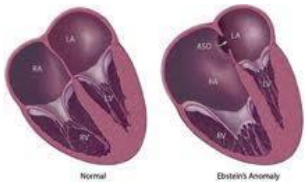


Figure 15 : *maladie d'Ebstein* [55]

- **Transposition et malposition des gros vaisseaux** : ou discordance ventriculo-artérielle, est une malformation du cœur (malformation cardiaque) présente à la naissance (congénitale). Elle est caractérisée par la position inversée (on parle de transposition) des gros vaisseaux (artère pulmonaire et aorte) à leur sortie du cœur. [56]

- **Coarctation de l'aorte** : c'est un rétrécissement localisé de la lumière aortique qui entraîne alors une hypertension artérielle au niveau des membres supérieurs, une hypertrophie du ventricule gauche ainsi qu'une mauvaise vascularisation des organes abdominaux et des membres inférieurs. [57]

b) Anomalies de fermeture de la colonne vertébrale notamment une spina bifida.

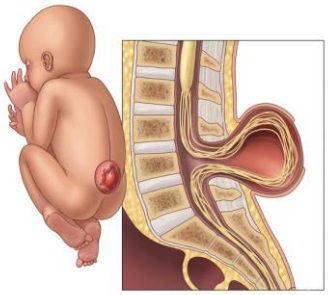


Figure 16 : *Spina Bifida* [59]

C'est l'une des malformations du tube neural les plus sévères bien qu'elle ne compromette pas le pronostic vital de l'enfant. Elle peut être diagnostiquée durant la grossesse ou durant les premiers jours de vie. Cette malformation est présente chez 6,5‰ des enfants exposés au Valproate contre 0,3‰ des enfants non exposés. [58]

c) Anomalies des organes génitaux externes

Hypospadias (l'ouverture de l'urètre se trouve sur le long de la verge et non au bout du pénis), épispadias (clitoris bifide chez la fille et bande mucosale à la place de l'urètre chez le garçon). Ces malformations sont présentes chez 27,2‰ des enfants exposés au Valproate contre 4,8‰ des enfants non exposés. [60] [61]

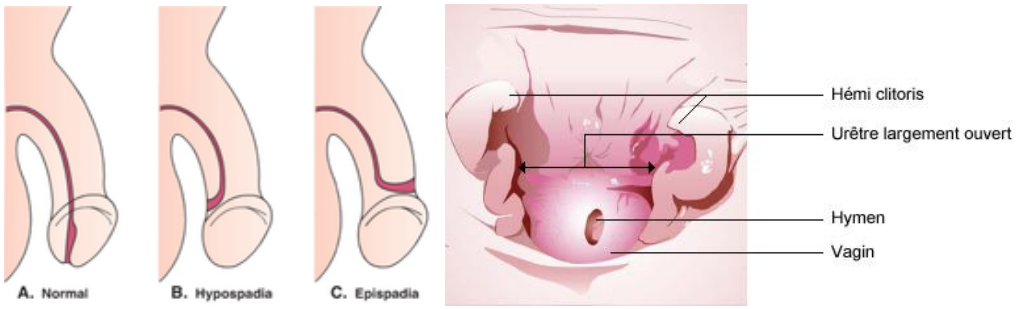


Figure 17 : *Anomalies des organes génitaux externes* [62]

d) Malformations des membres

Ectromélies (absence congénitale partielle ou totale d'un ou plusieurs membres), arachnodactylies (doigts très longs). Cette malformation est présente chez 2,2‰ des enfants exposés au Valproate contre 0,2‰ des enfants non exposés. [63]

e) Fentes labio-palatines

La fente labiale est une absence de fusion du tissu embryonnaire du visage aboutissant à une perte de substance de la lèvre supérieure. La fente palatine est une absence de substance de la voûte buccale aboutissant à une communication entre le nez et la bouche. Cette malformation est présente chez 3,4‰ des enfants exposés au Valproate contre 0,7‰ des enfants non exposés. [64]

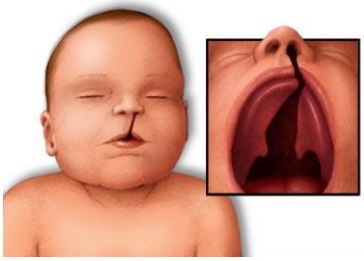


Figure 18 : *Fente labio-palatine* [65]

f) Craniosténoses

Déformation du crâne avec des os beaucoup trop soudés ce qui empêche la croissance du cerveau. Ces malformations sont présentes chez 2,2‰ des enfants exposés au Valproate contre 0,4‰ des enfants non exposés. [66]

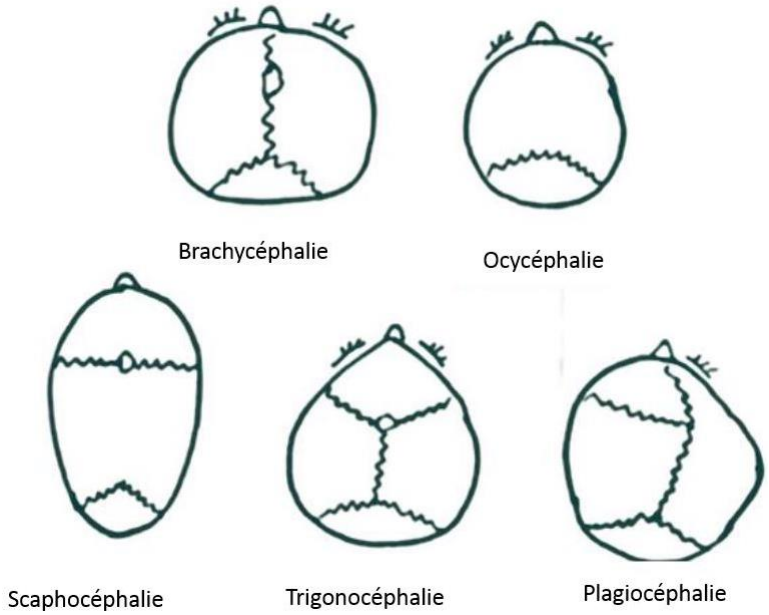


Figure 19 : *Les différents types de craniosténose* [67]

g) Dysmorphies faciales caractéristiques

Philtrum long bombé, oreilles implantées en base du crâne, plis épicanthiques, etc.

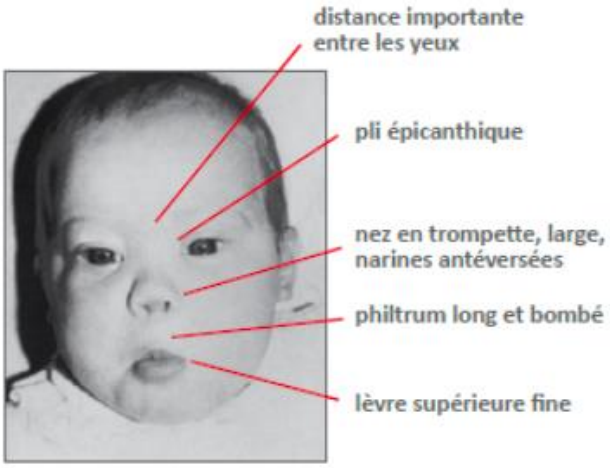


Figure 20 : *Tête caractéristique d'un enfant ayant souffert du syndrome fœtal valproïque* [68]

h) Anencéphalie

Malformation congénitale du système nerveux central qui découle de l'absence de la fermeture normale du tube neural à l'extrémité antérieure. [69]

Figure 21 : *Anencéphalie* [70]

i) Microcéphalie

Se manifeste par des mesures crâniennes : périmètre et diamètre de la tête, inférieurs à la normale. [71]

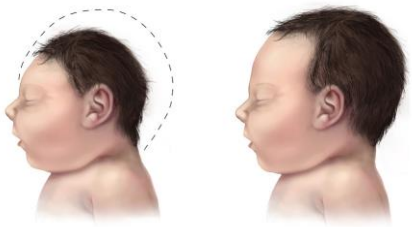


Figure 22 : *Microcéphalie* [72]

j) Hernie diaphragmatique

Résulte de la formation d'une brèche dans le muscle du diaphragme, par laquelle les viscères de la cavité abdominale remontent dans la cavité thoracique et compriment les poumons. [73]

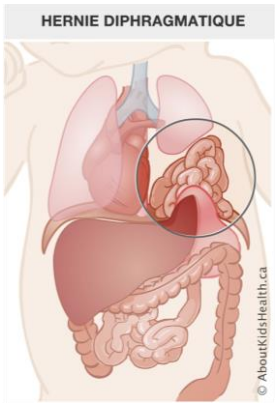


Figure 23 : *Hernie diaphragmatique* [74]

k) Atrésie de l’œsophage

Interruption de la continuité de l'œsophage qui se termine alors en cul-de-sac : les aliments ou la salive ne peuvent donc pas être amenés dans l'estomac. [75]

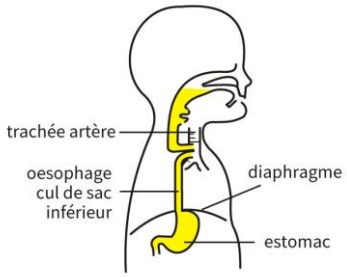


Figure 24 : *Atrésie de l’œsophage* [76]

l) Atrésie Ano rectale

Absence de continuité entre le rectum et l'anus. L'anus est donc fermé et le bébé peut souffrir d'occlusions intestinales. Cette malformation est présente chez 3,4‰ des enfants exposés au Valproate contre 0,3‰ des enfants non exposés. [77]

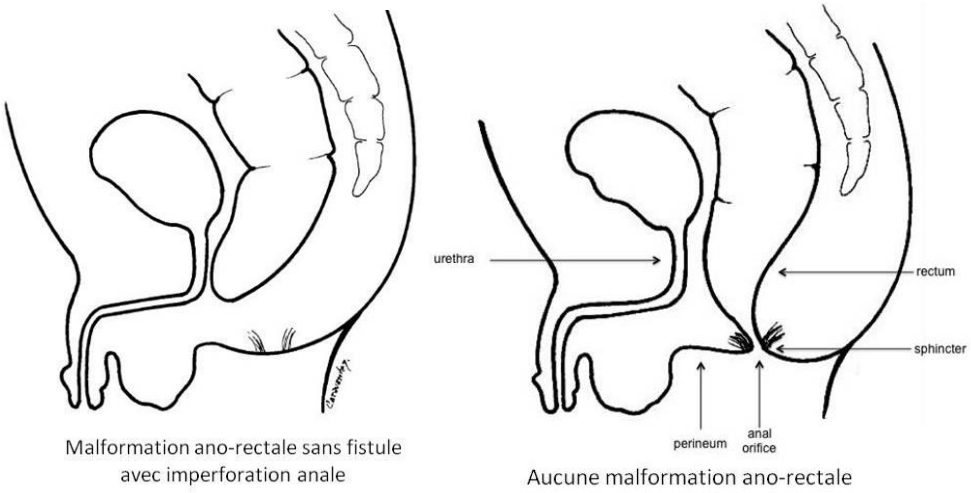


Figure 25 : *Atrésie Ano rectale* [78]

m) Anomalies rénales

- **Agénésie rénale bilatérale** : c'est l'absence totale de développement des reins et des uretères, il n'y a donc pas de fonction rénale fœtale ce qui aboutit à hypoplasie pulmonaire, associée à un oligohydramnios et une issue fatale peu après la naissance. [79]

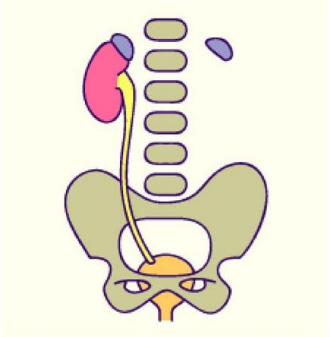


Figure 26 : *Agénésie rénale bilatérale* [80]

- **Maladies kystiques du rein** : c'est la formation de kystes au niveau des reins. Ce qui conduit à une hypertrophie des deux reins et qui peut entraîner une insuffisance rénale. [81]

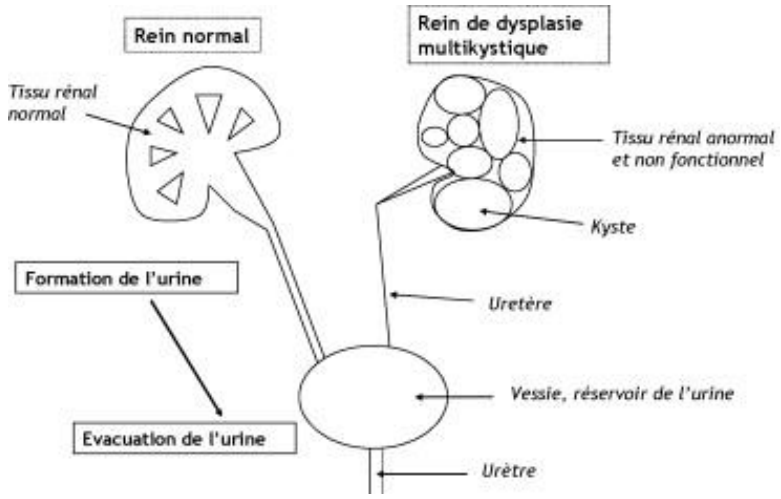


Figure 27 : *Maladie kystique rénale* [82]

n) Laparoschisis

Malformation consistant en une fente de la paroi abdominale. Les intestins passent à travers cette fente. Il n'existe aucune membrane entourant les intestins. [83]

Figure 28 : *Laparoschisis* [84]

o) Omphalocèle

Absence de fermeture de la paroi abdominale antérieure du fœtus. Elle se présente comme une hernie plus ou moins large de la paroi ventrale centrée sur le cordon ombilical, où les viscères extériorisés sont recouverts par la membrane amniotique avasculaire. [85]

Figure 29 : *Omphalocèle* [84]

p) Pied-bot

Le pied bot (varus équin) est caractérisé par un pied tourné vers l'intérieur. Cela peut être uni ou bilatéral. Il y a des malformations osseuses, des mauvaises positions des os les uns par rapport aux autres, une malformation et mauvaise orientation des surfaces articulaires ainsi qu'une raideur articulaire provoquée par le raccourcissement des muscles, des tendons et des ligaments. [86]

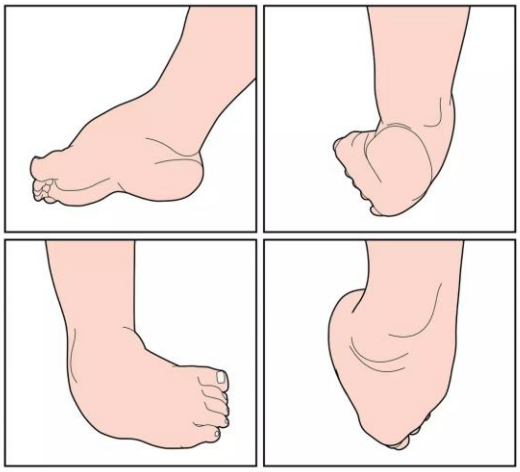


Figure 30 : *Pied bot* [87]

2. Risques néonataux

a) Thrombopénie [88]

Les symptômes de la maladie vont d'une thrombopénie subclinique modérée à une hémorragie potentiellement fatale en période néonatale. Les enfants légèrement affectés peuvent être asymptomatiques. Chez les enfants souffrant d'une thrombopénie sévère, les manifestations les plus fréquentes sont les pétéchies, un purpura ou un hématome céphalique à la naissance, associés à un risque élevé d'hémorragies intracrâniennes (jusqu'à 20% des cas publiés) à l'origine de décès ou séquelles neurologiques graves.

La prise en charge post-natale repose sur la transfusion de plaquettes compatibles, et ne doit pas être retardée par l'attente de confirmation du diagnostic biologique (si le diagnostic est suspecté), surtout en cas de thrombopénie sévère. Un diagnostic et un traitement rapides sont essentiels pour réduire les risques de décès et de séquelles liés à l'hémorragie. Étant donné le risque de récidive et d'aggravation de la thrombopénie lors de grossesses successives avec fœtus incompatible, une thérapie anténatale doit être proposée. Cependant, la prise en charge de ces grossesses à haut risque reste sujette à discussion.

b) Diminution du fibrinogène [89]

Les signes cliniques caractéristiques de l'afibrinogénémie sont les hémorragies au niveau du cordon ombilical, les épistaxis, hémarthroses, hémorragies gastro-intestinales, ménorragies, saignements post-traumatiques et post-chirurgicaux et, plus rarement, hémorragies intracrâniennes. Les sujets hypofibrinogénémiques peuvent parfois présenter des saignements post-traumatiques et post-chirurgicaux. La plupart des patients atteints de dysfibrinogénémie sont asymptomatiques (60%). Les autres peuvent présenter des saignements mais aussi des thromboses.

c) Hypoglycémie durant la première semaine de vie si la maman a été traitée avec l'acide valproïque tout au long de sa grossesse [90]

Un déficit des réserves de glycogène à la naissance est fréquent chez le prématuré de très petit poids de naissance, le nourrisson petit pour l'âge gestationnel du fait d'une insuffisance placentaire ou d'une asphyxie périnatale. Chez ces enfants, la glycolyse anaérobie consomme les réserves en glycogène, l'hypoglycémie peut donc survenir à n'importe quel moment dans les premières heures ou jours, en particulier s'il existe un intervalle de temps prolongé entre les repas ou si la prise alimentaire est peu importante. Un apport soutenu de glucose exogène est de ce fait important pour prévenir l'apparition d'une hypoglycémie.

De nombreux nourrissons restent asymptomatiques. Une hypoglycémie prolongée ou sévère provoque à la fois des symptômes adrénergiques et neuroglycopéniques. Les symptômes adrénergiques comprennent une transpiration, une tachycardie, une asthénie et des tremblements. Les symptômes neuroglycopéniques comprennent des convulsions, un coma, des épisodes de cyanose, une apnée, une bradycardie ou une détresse respiratoire et une hypothermie. On observe parfois une apathie, une prise alimentaire insuffisante, une hypotonie et une tachypnée.

3. Risques neurodéveloppementaux [46] [47] [48]

Parmi ces risques on compte : une baisse du quotient intellectuel (QI), des troubles cognitifs, des troubles autistiques, des troubles de l'attention ainsi que des troubles de l'hyperactivité.

L'un ou plusieurs de ces troubles sont présents chez 6,3% des enfants exposés au Valproate contre 0,4‰ des enfants non exposés.

Le Rapport d'étude « Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 : une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM » a fait un rassemblement de toutes les études sur le sujet.
Ces études ont mis en évidence des retards de développement et des troubles du spectre de l'autisme chez certains enfants exposés in utéro à l'acide valproïque. Le souci de ces risques est que le diagnostic ne peut être réalisé de manière anticipée in utéro ou quelques temps après la naissance. Le diagnostic est généralement posé plusieurs mois voire plusieurs années après la naissance. Il est cependant compliqué d'attribuer ces troubles uniquement à l'acide valproïque, d'autres facteurs rentrant en compte.
Il y a un retard de parole mais aussi des changements de comportement. Les enfants exposés in utéro à l'acide valproïque ont souvent besoin d'accompagnements éducatifs supplémentaires. Le QI verbal est significativement plus faible chez les enfants souffrant du syndrome valproïque que chez les enfants n'y ayant pas été exposés, ils sont plus susceptibles d'avoir un QI inférieur à 69 avec une déficience de la mémoire. Il y a donc une baisse significative du QI moyen, du QI verbal et du QI de performance comparé aux enfants non exposés. En 2011 ce rapport a mis en évidence que 39,6% des enfants exposés in utéro à l'acide valproïque souffraient de ces troubles.
Ces troubles sont généralement diagnostiqués vers l'âge de 3 ans et se confirment au fil des années de vie de l'enfant et de son évolution.

A cela peuvent s'ajouter des troubles du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH). Les enfants valproates n'arrivent pas à prêter une attention aux détails, ils n'arrivent pas à rester concentrés, ils ne savent pas écouter les personnes qui s'adressent à eux du début à la fin, ils se laissent facilement distraire. Pour ce qui est des troubles de l'hyperactivité cela est caractérisé par une impulsivité, c'est une conséquence du déficit en rapport avec les troubles de l'attention.

Au niveau des troubles du spectre de l'autisme (TSA) il existe un grand nombre de formes d'autisme. Ces troubles sont caractérisés par la triade autistique : trouble de la communication (verbale et/ou non verbale), altération des interactions sociales et anomalies comportementales (intérêt et activité au caractère restreint et répétitif).

Ces enfants ont des comportements dits atypiques, ils s'adaptent différemment au quotidien et présentent une immaturité sociale ce qui rend les interactions avec eux et leur adaptation en société plus compliquées.

4. Risques maternels [46] [47] [48]

- Thrombopénie
- Diminution du fibrinogène
- Allongement du temps de saignement

Ces symptomes sont à grand risque hémorragique par conséquent il y a un risque de complications obstétricales. C'est pourquoi, si les prises de sang les mettent en évidence, la femme devra faire l'objet d'une surveillance rapprochée. Certains professionnels de santé, notamment les gynécologues prescrivent de la progestérone pour diminuer les risques de fausses couches surtout si la patiente en a déjà fait.

Ces risques peuvent survenir chez toutes les femmes mais leur prévalence est augmentée chez les femmes traitées par le valproate de sodium. On observe aussi un effet dose dépendant, c'est à dire que leur incidence augmente en fonction de la dose ingérée. C'est pourquoi, s'il n'y a aucune alternative thérapeutique pour une femme enceinte et épileptique, on recommande vivement d'utiliser la dose efficace la plus faible.
Les risques malformatifs pourront être dépistés, pour la plupart, in utéro grâce aux échographies.

Les risques néonataux font partis des risques les « moins » dangereux et sont généralement réversibles lorsque le bébé aura éliminé tout l'acide valproïque présent dans son organisme. On pourra effectuer une surveillance par des prises de sang.

Les risques neurodéveloppementaux sont souvent diagnostiqués au cours de la première année mais peuvent aussi mettre plus de temps à être dépistés. Cependant, tous les professionnels de santé connaissant les risques d'une exposition au valproate de sodium in utéro, la survenue de ces troubles neurodéveloppementaux sont surveillés très régulièrement.

Pour ce qui est des risques maternels, ils sont réversibles lorsque l'organisme ne contient plus le médicament impliqué.

C. Quels sont les traitements déconseillés et pourquoi ?

Toutes les informations en rapport avec les traitements cités ont été recueillies sur le site du CRAT. Qui est le site de référence pour l'utilisation ou non des médicaments durant la grossesse et l'allaitement. Contrairement au Vidal qui est médico-légal, le CRAT est beaucoup plus fiable mais n'est pas opposable.

1. Pourquoi déconseiller certains traitements ?

Dans les traitements contre l'épilepsie il y en a plusieurs qui sont déconseillés. Certains le sont car ils présentent des risques (bien que les risques soient moins graves que pour l'acide valproïque) et d'autres sont considérés comme déconseillés car il n'y a pas assez de données pouvant attester de leur innocuité. Ces derniers sont donc déconseillés pour éviter toute conséquence possible à leur exposition in utéro. On préfèrera prescrire des médicaments qui ont fait leurs preuves depuis des dizaines d'années et qui ne présentent pas de risques trop importants.

2. Ethosuximide (ZARONTIN®) [91]

Très peu de femmes ont été exposées à cette molécule durant leur grossesse, il n'y a pour le moment pas d'élément inquiétant quant au risque de cette exposition mais par précaution il est déconseillé.

De plus, il présente un risque tératogène chez l'animal et les concentrations plasmatiques chez la femme et chez le fœtus sont presque identiques alors le fœtus est autant exposé que sa mère.

Les recommandations sont les mêmes pour une femme désirant allaiter, les données sont peu nombreuses on préfèrera éviter l'allaitement si une patiente possède ce traitement.

3. Felbamate (TALOXA®) [92]

Il n'y a presque aucune femme qui a été exposée à ce médicament durant sa grossesse donc les données sont inexistantes. Bien qu'il ne soit pas tératogène chez l'animal on recommande un autre antiépileptique par précaution.

Il en va de même pour l'allaitement.

4. *Lacosamide (VIMPAT®) [93]*

Il n'y a pas d'élément inquiétant et il n'est pas tératogène chez l'animal mais comme il y a peu de données il vaut mieux utiliser un autre antiépileptique.
Il n'y a pas de donnée sur le passage dans le lait de cette molécule alors on déconseille l'allaitement.

5. *Phénobarbital (ALESPAL®, GARDENAL®) [94]*

Les données sur cette molécule sont très nombreuses mais mettent en avant une augmentation du risque tératogène fœtal chez les femmes enceintes traitées avec le phénobarbital. C'est pourquoi il est déconseillé.

6. *Phénytoïne, Fosphénytoïne (DI-HYDAN®, DILANTIN®, PRODILANTIN®) [95]*

Pour cette molécule il y a plusieurs discordances entre les études.
Certaines études mettent en évidence une augmentation de la fréquence globale des malformations. Cependant ces études sont anciennes et présentent de nombreux biais. Notamment le fait que la majorité des cas étudiés étaient aussi exposés au phénobarbital, qui lui a réellement prouvé sa tératogénicité.
Plus récemment il y a eu d'autres études, sans biais donc de meilleure qualité. Ces études il n'y aucune preuve de l'augmentation de la fréquence des malformations chez les femmes exposées durant leur grossesse.

7. *Tiagabine (GABITRIL®) [96]*

Pour cette molécule il n'y a pas d'effet tératogène chez l'animal ni d'élément inquiétant mais les données sont quasiment inexistantes. Par conséquent ce médicament est déconseillé pour la grossesse ainsi que pour l'allaitement.

8. *Topiramate (EPITOMAX®) [97]*

Ici, les données sont très nombreuses et montrent un risque de fente labio-palatine beaucoup plus élevé (3 à 5 fois plus élevé que dans les autres grossesses). Il n'y a pas de conséquence particulière sur le développement neurodéveloppemental mais il

est déconseillé à cause de son risque, estimé trop élevé, pour les fentes labio-palatines.

9. Vigabatrine (SABRIL®) [98]

Aucune conséquence malformative n'a été mise en évidence, ni aucun risque fœtal ou néonatal mais comme les données sont peu nombreuses on préfère l'éviter.

10. Zonisamide (ZONEGRAN®) [99]

Il n'y a pas d'élément inquiétant mais ce médicament est tératogène chez l'animal et peu de femmes y ont été exposées durant leur grossesse. On remarque tout de même des plus petits poids à l'âge gestationnel que dans la population générale.

11. Comment se comporter avec la patiente si elle est exposée à ces traitements durant sa grossesse ?

La majorité des risques à la suite d'une exposition à ces molécules présentent une relation dose-effet. Si une patiente y est exposée durant sa grossesse il ne faut pas la paniquer, il faut revoir le neurologue pour utiliser la dose efficace la plus faible.

La poursuite de ces traitements durant la grossesse peut être envisageable si le neurologue estime que la patiente est stabilisée grâce à eux et qu'il est impossible de changer de molécule.

Il faudra réaliser des surveillances fœtales régulières et spécifiques en fonction du type de risque (surveillance du squelette, surveillance des organes, surveillance des membres, surveillance de la face, etc.)

De plus, le personnel qui aura la charge de l'accouchement devra être averti de cette exposition in utéro.

D. Quels sont les traitements recommandés, dans quel ordre est-il conseillé de les prescrire et pourquoi ?

1. Le traitement de première intention [100]

a) La grossesse

La lamotrigine (LAMICTAL®) est la molécule de première intention pour le traitement de l'épilepsie chez la femme enceinte. C'est la molécule pour laquelle nous avons le plus de données, elle n'est tératogène ni chez l'animal ni chez l'homme.

Elle ne présente aucun risque neurodéveloppemental et aucun risque malformatif. Cependant il y a une augmentation de son métabolisme lors de la grossesse qui peut diminuer son efficacité et provoquer une rechute de la maladie. A cause de son risque de réapparition des crises convulsives. Il est important de réadapter ou du moins réétudier son dosage régulièrement tout au long de la grossesse. La lamotriginémie se rétablie très rapidement à la suite de l'accouchement.

C'est pourquoi il faut rétablir le plus tôt possible la posologie pré-accouchement lorsque l'enfant vient de naitre pour éviter un risque de surdosage.
Lorsqu'une patiente traitée par la lamotrigine décide d'avoir un enfant il n'est pas utile d'arrêter le traitement surtout si elle est bien stabilisée. Il n'y a pas de surveillance néonatale systématique étant donné qu'il s'agit d'un traitement considéré à faible risque pour le fœtus. Cependant il faut penser à avertir le personnel médical en charge de l'accouchement que le bébé a été exposé de manière chronique à un traitement médicamenteux.

En post natal il est quand même recommandé de suivre le bébé régulièrement, ce suivi est indiqué des lors qu'un enfant est exposé in utéro à un médicament ayant une action sur le système nerveux.
Bien évidemment il faut avant tout penser à rassurer la maman sur le fait que ce médicament antiépileptique est le moins à risque de tous et qu'elle doit prendre soin de sa santé en se préservant de toute crise convulsive.

b) L’allaitement

Pour ce qui est de l’allaitement les avis sont relativement partagés.
Chez les enfants qui ont été allaités par une mère prenant de la lamotrigine et qui ont été exposés in utéro on observe un QI supérieur par rapport aux enfants qui ont été exposés à la lamotrigine uniquement in utéro et n’ont donc pas été allaités.

Mais il faut prendre en compte le fait que l’enfant allaité reçoit exactement la même dose de lamotrigine que sa maman. Il est donc très exposé et on met en évidence chez certains de ces enfants une augmentation des transaminases.

De plus il ne faut pas oublier que la lamotrigine présente des risques d’hépatotoxicité, de somnolence ainsi qu’une toxicité cutanée.
C’est pourquoi il est préférable de ne pas allaiter son enfant lorsque la maman prend quotidiennement de la lamotrigine. Si la maman désire quand même allaiter son enfant il faut lui conseiller une surveillance de l’enfant notamment s’il est né prématuré car il sera plus fragile.

La posologie de la lamotrigine ayant certainement été augmentée durant la grossesse (pour pallier l’accélération de son métabolisme) il faudra impérativement diminuer les posologies avant de débuter l’allaitement pour éviter au maximum ces effets indésirables chez l’enfant.

2. Les traitements de deuxième intention

a) Lévétiracétam (KEPPRA®, LEVIDCEN®) [101]

Les données concernant ces médicaments sont très rassurantes, tout autant que pour la lamotrigine mais comme elles sont un peu moins nombreuses on préfèrera les prescrire en seconde intention.
Cette molécule n’est tératogène ni pour l’animal ni pour l’homme.

b) Oxcarbazépine (TRILEPTAL®) [102]

Les données sont tout aussi rassurantes que pour la lamotrigine mais légèrement moins nombreuses. Il n’y a pas de mise en évidence d’élément inquiétant.

c) Eslicarbazépine (ZEBINIX®) [103]

Il n'y a pas d'élément inquiétant à propos de l'utilisation de cette molécule durant la grossesse mais il y a vraiment très peu de données. Si l'Eslicarbazépine fait partie des médicaments recommandés c'est parce qu'elle est le métabolite actif de l'Oxcarbazépine (TRILEPTAL) qui fait partie des médicaments de seconde intention car présentant peu de risques.

C'est donc par analogie qu'elle est sur la liste des médicaments de seconde intention.

d) L'allaitement avec les traitements de seconde intention

Comme pour la lamotrigine le bébé est exposé aux mêmes concentrations que sa maman. Il faut prendre en compte les risques de sédation, de somnolence, ralentissement de la prise de poids, hypotonie et vomissements. Il est donc recommandé de ne pas allaiter.

Si la maman désire tout de même allaiter son enfant il faudra une surveillance particulière notamment un examen clinique ainsi qu'un dosage plasmatique pour réadapter le traitement administré à celle-ci.

3. Les traitements de troisième intention

a) Carbamazépine (TEGRETOL®) [104]

La carbamazépine présente la même fréquence de malformations que celle des enfants non exposés ou alors elle est très faiblement augmentée. Il existe une relation dose effet. Il n'y a pas de risque neurodéveloppemental et il y a un grand nombre de données en faveur de son utilisation durant la grossesse.

b) Gabapentine (NEURONTIN®) [105]

Là encore les données sont très nombreuses et rassurantes. De plus la Gabapentine n'est pas tératogène chez l'animal. Les enfants exposés à cette molécule durant la grossesse ne présentent pas de difficultés d'apprentissage ni de retard mental.

c) Prégabaline (LYRICA®) [106]

La Prégabaline n'est pas tératogène chez l'animal, il est dans une grande base de données et ne montre rien d'inquiétant quant à son utilisation lors de la grossesse. Mais il n'y a pas donnée sur le devenir neurodéveloppemental des enfants exposés.

4. Les autres traitements utilisables

Pour les crises d'épilepsie on peut aussi utiliser les benzodiazépines notamment le Clobazam (URBANYL®, LIKOZAM®) et le Clonazépam (RIVOTRIL®).

a) Clobazam (URBANYL®, LIKOZAM®) [107]

Peu de femmes ont été exposées à cette molécule durant leur grossesse mais il y a un recul assez important de plusieurs années. Il n'y a pas d'effet malformatif mis en évidence. Il y a tout même un faible risque de fente labio-palatine.

Ce qui est le plus embêtant avec l'exposition in utéro au Clobazam c'est le risque néonatal. Certains bébés souffrent d'imprégnation à leur naissance qui peut durer pendant 1 à 3 semaines. Il peut aussi y avoir un syndrome sevrage mais cela est moins fréquent que le risque d'imprégnation.

b) Clonazépam (RIVOTRIL®) [108]

Ici les données sont plus nombreuses et plus importantes que pour le Clobazam. Il n'y aucun risque malformatif mais il y a toujours ce risque d'imprégnation ou de syndrome de sevrage.

c) Signes d'imprégnation

- Hypotonie axiale : c'est la diminution de la force de contraction d'un muscle mais aussi une baisse du tonus musculaire. Cette tonicité s'avère alors inférieure à une autre, prise comme référence. [109]
- Troubles de la succion
- Mauvaise prise de poids
- Signes réversibles qui peuvent durer 1 à 3 semaines après l'accouchement

d) Syndrome de sevrage néonatal [110]

Les symptômes du syndrome de sevrage néonatal comprennent des pleurs excessifs, des tremblements, des convulsions et une piètre alimentation. On recommande à toutes les mères qui prennent des médicaments de consulter leurs médecins avant d'allaiter leurs bébés.

Le syndrome de sevrage néonatal est un trouble affectant les bébés nés de mères toxicomanes mais aussi de mères ayant un traitement médicamenteux qui touche le système nerveux central. Le bébé en gestation d'une femme médicamentée peut s'habituer au médicament qu'il reçoit alors qu'il est dans l'utérus. Après sa naissance,

le bébé, devenu dépendant de la drogue à laquelle il n'a plus accès, manifeste des symptômes de sevrage.

De plus en plus de professionnels de santé qualifient le syndrome de sevrage néonatal de syndrome de pharmacodépendance étant donné qu'il ne touche plus uniquement les bébés de mères toxicomanes.

Les bébés atteints du syndrome de sevrage néonatal peuvent sembler tout à fait normaux à la naissance. Normalement, les symptômes du sevrage se manifestent dans les 24 à 48 heures de vie, mais parfois, ils n'apparaissent que dix jours après la naissance en fonction du temps de demi-vie de la substance à laquelle ils ont été exposés. La plupart du temps, les symptômes sont légers et s'estompent au bout d'une semaine, mais il peut arriver qu'ils durent jusqu'à trois semaines.

Les symptômes que le bébé présente qui peuvent faire penser à un syndrome de sevrage :

- Pleurs excessifs et stridents
- Tremblements
- Troubles du sommeil
- Tonicité accentuée
- Convulsions
- Réactions de sursauts fréquentes
- Fièvre
- Transpiration
- Rythme respiratoire plus rapide
- Mauvaise alimentation, allaitement non coordonnée ou excessif
- Vomissements
- Selles molles ou liquides

Pour traiter cette affection, le bébé est communément emmailloté et nourri de petites tétées fréquentes contenant de la préparation pour nourrissons hypercalorique. Parfois, il faut recourir aux médicaments pour traiter les bébés manifestant des symptômes de sevrage sévères. Le médicament antiépileptique phénobarbital favorise la maîtrise des symptômes affectant le système nerveux et réduit l'irritabilité. Cependant, il n'a que peu d'effets sur les symptômes gastro-intestinaux, il empêche le bébé de téter et n'a aucun effet sur les convulsions provoquées par le sevrage. Une

fois que les symptômes du sevrage sont maîtrisés, le médicament est progressivement retiré au bébé.

On recommande à toutes les mères qui prennent des médicaments de consulter leurs médecins avant d'allaiter leurs bébés.

II. Conception

A. Quels conseils donner à une femme épileptique qui commence à concrétiser son envie de devenir mère ?

1. Conseils pratiques [115] [118]

Les conseils doivent s'appliquer à chaque patiente peu importe la molécule qui la soigne de son épilepsie.
Il faut rappeler que les médicaments influent tous sur le système nerveux central donc quoi qu'il arrive l'enfant devra être surveillé à la naissance.

Il faut avant tout déculpabiliser la patiente, elle n'est ni responsable de sa maladie ni responsable de l'exposition de son bébé à son médicament. Il est très important qu'elle continue sérieusement son traitement car il en va de sa santé et de celle de son enfant.

Avant de planifier une grossesse, il est primordial d'être stabilisée avec son traitement, la maladie doit être équilibrée. Le médecin doit réévaluer le rapport bénéfice risque du traitement avant la grossesse. Il ne faut en aucun cas modifier ou arrêter son traitement sans l'avis du spécialiste. Il n'y a que le neurologue qui est capable de savoir s'il faut ou non continuer tel ou tel traitement durant la grossesse.

Si la patiente n'a eu aucune crise durant les dernières années le spécialiste peut prendre la décision d'arrêter le traitement dès 6 mois avant la conception. Si le traitement doit être maintenu il faudra privilégier l'exposition à une seule substance et à la dose la plus faible efficace donc éviter la pluri thérapie ou le traitement à haute dose.

L'apport en acide folique peut débuter 2 mois avant la conception. Cette supplémentation est proposée à chaque femme épileptique en traitement même si

l'acide folique n'a pas réellement fait ses preuves quant à la diminution du risque d'anomalie de la formation de la colonne vertébrale.

On conseille à chaque femme épileptique désirant devenir mère d'avoir une consultation préconceptionnelle pour faire le point sur sa pathologie mais aussi sur son traitement notamment s'il est à risque pour le fœtus.

2. Consultation préconceptionnelle [110]

La consultation préconceptionnelle se déroule en plusieurs étapes :

a) Interrogatoire

- Rechercher les facteurs de risques individuels en plus du fait que la patiente soit épileptique et traitée par un médicament agissant sur le système nerveux central.
- Rassemblement des autres antécédents personnels : médicaux, chirurgicaux, obstétricaux et gynécologiques.
- Étude de la dernière grossesse (si la patiente a déjà eu un enfant) : diabète gestationnel, éclampsie, pré-éclampsie, prématurité, etc.
- Recherche des risques professionnels notamment l'exposition à d'autres toxiques que les médicaments que les patientes ingèrent.
- Rechercher toute situation de précarité : isolement social, lieu de vie, condition de vie, etc. Et bien évidemment il faut essayer de chercher si la patiente n'est pas victime de maltraitance ou de violence domestique.

b) Examen physique

- Poids
- Taille
- Indice de masse corporelle : le mieux ayant d'avoir un IMC inférieur à 30.
- Tension artérielle
- Examen des seins
- Frottis cervical

c) Vaccinations conseillées

- Diphtérie, tétanos, poliomyélite
- Coqueluche
- Rubéole
- Varicelle

d) Prévention des risques liés à l'environnement ainsi qu'au mode de vie

- Alimentation : il faut qu'elle soit équilibrée et variée tout en faisant attention au risque de listériose et de toxoplasmose. Donc éviter les viandes crues, le fromage, etc.
- Activité physique régulière : ne serait-ce que marcher un peu chaque jour c'est suffisant car c'est toujours mieux que la sédentarité. Cependant il faut consulter son médecin pour voir quel sport la patiente peut faire ou ne pas faire pour éviter un risque de décollement du placenta.
- Comme pour chaque personne l'indice de masse corporel idéal va de 18 à 25.
- Penser à une supplémentation en acide folique : s'applique à toutes les grossesses pour essayer de diminuer le risque malformatif et favoriser le bon développement du cerveau. Néanmoins son utilisation avec les anticonvulsivants n'a pas fait ses preuves quant à la diminution du risque de malformations. [113]
- Ne pas avoir recourt à l'automédication
- Eviter la consommation d'alcool et essayer de se sevrer en tabac avant la grossesse. Il faut faire attention au tabagisme passif qui est aussi néfaste que le tabagisme actif.

B. Comment peut on conseiller une femme venant d'apprendre sa grossesse ? [111] [116] [117]

1. Grossesse planifiée [112] [115]

La grossesse planifiée chez une femme épileptique est moins à risque qu'une grossesse accidentelle. En effet, lorsqu'une femme émet son envie de devenir mère on lui conseille de compter un certain délai avant de concrétiser cette envie.
Ce délai permet à la patiente de revoir son neurologue pour faire le point sur son traitement. Si le traitement n'est pas adapté pour une grossesse et qu'il faut le changer il faudra patienter le temps que la patiente soit équilibrée avec son nouveau traitement.

La crise d'épilepsie durant la grossesse pouvant avoir des conséquences sur le fœtus il faut être attentif à la bonne observance du traitement mais aussi à la bonne surveillance du bébé tout au long de la gestation.

2. *Grossesse accidentelle [117]*

Pour ce cas de figure, les conseils dépendent généralement de la molécule que la patiente prend pour traiter son épilepsie.

a) Grossesse accidentelle chez une patiente traitée par l'acide valproïque

Il faut une prise en charge pluridisciplinaire de sa grossesse. Il faut mettre le plus de mesures en œuvre pour essayer d'avoir recours à une autre thérapie moins tératogène.

Si la patiente ne supporte aucun autre traitement il faut maintenir les doses minimales efficaces et privilégier toutes les formes à libération prolongée pour éviter des pics de concentration d'acide valproïque. Il faut aussi privilégier un fractionnement des prises pour étaler la concentration sur toute la journée et ne pas entrainer, là encore, un pic de concentration d'acide valproïque.

La mise en place d'un suivi gynéco-obstétrical est primordiale dès le début de la grossesse c'est à dire le plus tôt possible à la suite de la nouvelle. Ce suivi permettra de dépister le plus précocement possible les malformations fœtales, pour cela les patientes auront plus d'échographies qu'une patiente lambda. Notamment une échographie à la 18ème semaine d'aménorrhée.

Durant le premier trimestre cette surveillance sera tournée vers le tube neural, le cœur, la face, le crâne, les reins, les organes génitaux et le squelette. Pour les autres trimestres la surveillance prénatale sera orientée vers le crâne uniquement.

De plus, la patiente devra prévoir un suivi au long terme de l'enfant après l'accouchement pour tout ce qui concerne l'aspect neurodéveloppemental. En effet, même si certaines de ces pathologies peuvent être diagnostiquées durant la première année de vie, certaines mettent parfois plusieurs années à être dépistées.

b) Grossesse accidentelle chez une patiente traitée par une autre molécule moins tératogène

Si la molécule présente un risque on conseillera à la patiente de voir au plus vite son neurologue pour qu'il recalcule la balance bénéfice risque. Il faut toujours prendre en compte le fait qu'un changement de traitement peut perturber la patiente et déséquilibrer la maladie.

La prise en charge par une sage femme et/ou un gynécologue obstétricien doit être la plus rapide possible. Plus tôt le suivi prénatal sera mis en place plus les risques pourront être minimisés.

Bien que la patiente soit déjà enceinte il est recommandé de réaliser la consultation « préconceptionnelle » pour voir si d'autres risques ne s'ajoutent pas à son épilepsie ou son traitement.
Il faut insister sur le fait que la patiente n'est pas responsable de sa maladie. Ce n'est pas une maladie génétique alors ses enfants auront autant de risques d'être épileptiques que les enfants avec des parents sans aucun antécédent d'épilepsie. Bien que les traitements puissent causer des effets indésirables au bébé, il est primordial que la patiente suive correctement son traitement car une crise d'épilepsie présente de plus gros risques que les effets indésirables des traitements anti épileptiques (autres que l'acide valproïque).

c) La place du pharmacien

Le pharmacien est certainement l'un des professionnels de santé le plus facilement et rapidement accessible pour les patients.
De plus, si on ne prend pas en compte le dossier pharmaceutique ou le dossier médical partagé, c'est le professionnel de santé qui est au courant de tous les traitements que prennent ses patients. C'est lui qui sait quand conseiller à la patiente de voir son médecin généraliste, son gynécologue ou encore son neurologue. Bien évidemment le pharmacien doit prendre conscience de son importance dans le parcours de soin mais il doit aussi savoir rester à sa place.

Le pharmacien peut plus ou moins surveiller l'observance de la patiente en fonction des délivrances. Si la boite comporte 30 comprimés et que la patiente doit prendre un comprimé par jour, en fonction du jour où elle vient pour son renouvellement il peut voir à quand remonte la dernière délivrance. Si la dernière délivrance remonte à plus d'1 mois il peut demander à la patiente si elle s'est procuré son traitement dans une autre pharmacie ou si elle a oublié des prises. En fonction de sa réponse il pourra adapter ses conseils.

Il doit avant tout vérifier la bonne compréhension de la patiente quant à sa pathologie mais aussi à son traitement et aux enjeux de ce dernier. Il pourra aussi s'assurer que la patiente évite l'automédication notamment en utilisant des inhibiteurs ou des

inducteurs de cytochromes. Par exemple, l'utilisation de millepertuis, qui est un inducteur enzymatique, accélèrerait la métabolisation du traitement antiépileptique qui verrai donc son efficacité réduite. La patiente présentera alors des risques de crises convulsives.

Le pharmacien est un des professionnels de santé qui accompagne la patiente tout au long de son désir d'avoir un enfant puis de sa grossesse. Il doit rassurer la patiente, l'accompagner, la conseiller et l'aider. Il peut notamment aider sa patiente en essayant de trouver avec elle les éléments déclencheurs des crises. En effet chaque patient souffrant d'épilepsie est unique. Les causes des crises sont variables avec une sensibilité en fonction des personnes.

Il possède une liste d'infirmières et de sages femmes du quartier qu'il pourra recommander à sa patiente en fonction de ses besoins. La patiente sera alors rassurée de consulter des professionnels que son pharmacien connaît étant donné qu'elle lui fait confiance. Il doit rester à l'écoute de la patiente et de ses besoins.

Chapitre 3 : Grossesse, accouchement et enjeux

I. La grossesse

A. Complications obstétricales, néonatales et leurs risques chez la femme enceinte épileptique [119]

Il y a différentes complications obstétricales et néonatales chez la femme enceinte épileptique. Celles-ci sont mises en avant dans l'étude d'*Allotey et al* [119]. Cette étude est un ensemble de résultats prélevés d'un certain nombre d'autres études réalisées entre 1990 et 2016. Par conséquent une évolution des risques a pu être observée. Grâce à cette compilation, nous pouvons voir qu'avec le temps il y a eu une diminution de la mortalité fœtale et périnatale avec, en parallèle, une augmentation des césariennes. Ceci est certainement dû aux améliorations des connaissances dans le domaine des antiépileptiques mais aussi dans le domaine médical pur.

Bien que les recommandations soient pour une naissance par voie basse. L'on peut supposer que dans certains cas les césariennes ont été réalisées afin de limiter le risque d'apparition de crises chez la patiente durant le travail ou durant l'accouchement.

Pour certaines complications le risque relatif est similaire aux femmes enceintes qui ne sont pas épileptiques tandis que pour d'autres le risque relatif est augmenté. Ce risque ne prend pas en compte le traitement de la femme enceinte, lorsqu'il est augmenté il l'est avec n'importe quelle thérapie. Ces risques sont donc propres à la pathologie et non à la molécule utilisée. La grossesse chez une femme épileptique étant plus risque qu'une autre grossesse notamment si le traitement n'est pas stabilisé. Cependant ce risque peut se voir augmenté si la femme ne suit pas son traitement contre l'épilepsie étant donné qu'une crise d'épilepsie durant la grossesse peut entrainer plusieurs conséquences pouvant provoquer une souffrance fœtale voire une mort fœtale in utero.

Ces risques peuvent être augmentés aussi en fonction de la molécule utilisée notamment avec l'acide valproïque. On voit que les risques augmentés sont surtout en rapport avec la grossesse en elle-même et le fœtus. Le risque d'avoir une

césarienne ou de faire une fausse couche spontanée est plus élevé que la normale. Il en va de même pour la naissance prématurée, un petit poids de naissance même si l'enfant est né à terme ainsi qu'une petite taille par rapport à l'âge gestationnel.

Complications obstétriques et/ou néonatales	Risque relatif chez la femme enceinte épileptique ou le nouveau né	Taux chez la femme enceinte épileptique
Admission en service de soins intensifs néonataux		n = 12,5%
Césarienne	**Augmenté** (r = 1,5)	n = 29,2%
Déclenchement du travail	*Similaire* (r = 1,2)	n = 19,9%
Diabète gestationnel		n = 4,1%
Faible score d'Apgar	*Similaire* (r = 0,8)	
Fausse couche spontanée	**Augmenté** (r = 6,6)	n = 9,1%
Hémorragie antepartum	*Similaire* (r = 1,1)	n = 3,8%
Hémorragie postpartum	*Similaire* (r = 1,3)	n = 4,6%
Hypotension		n = 6%
Mort fœtal	*Similaire* (r = 0,4)	n = 0,8%
Mort périnatale		n = 1,3%
Naissance prématurée (< 37 semaines)	**Augmenté** (r = 1,6)	n = 7,6%
Petit poids de naissance	**Augmenté** (r = 1,6)	
Petite taille par rapport à l'âge gestationnel	**Augmenté** (r = 1,6)	n = 9,8%
Pré éclampsie	*Similaire* (r = 0,9)	

Tableau 6 : *Complications obstétricales et néonatales avec leurs risques [119]*

B. La grossesse chez une femme avec acide valproïque comme seule solution [48]

Bien qu'il soit fortement déconseillé de tomber enceinte sous acide valproïque certaines femmes possèdent un profond désir d'avoir un enfant et ce malgré les risques.
En effet ce qui est compliqué à comprendre avec l'épilepsie chez les jeunes femmes c'est que le fait de ne pas se soigner entraine certains risques et le fait de se soigner avec certaines molécules en entraine d'autres.

C'est une décision certainement très difficile à prendre pour une femme. Cependant, le désir d'avoir un enfant pouvant être plus fort que la peur des risques du traitement, des femmes choisissent d'avoir un enfant.

Les risques d'une grossesse avec de l'acide valproïque étant bien connus, le fœtus sera surveillé de très près tout au long de la gestation.

Après les nombreuses alertes de l'Agence Nationale du Sécurité du Médicament (ANSM) et les nouvelles recommandations de prescription, nous notons tout de même une diminution des grossesses sous valproate entre 2007 et 2014.

	Total 2007-2014	Évolution 2007-2014
Accouchements	8 816	-48,4%
Naissances vivantes	8 701	
Mort-nés	115	
Interruption de grossesse (IVG/IMG)	4 300	-25,9%
Autres (GEU, FCS)	1 206	-53,4%
Total	14 322	-42,4%

Tableau 7 : *Diminution des grossesses sous valproate entre 2007 et 2014* [48]

Le suivi de la grossesse consiste en une prise en charge pluridisciplinaire avec des transmissions régulières entre le neurologue et le centre périnatal. Pour palier au risque d'anomalie de la fermeture du tube neural on utilisera un apport complémentaire en acide folique bien que son efficacité ne soit pas prouvée avec des molécules

tératogènes. Si c'est une grossesse planifiée, cet apport complémentaire commencera au minimum 2 mois avant la conception et sera poursuivi au moins durant le premier mois de la grossesse.
Pour prévenir les risques d'accouchement prématuré la femme enceinte fera l'objet d'une surveillance très rapprochée à partir de la 25ème semaine d'aménorrhée.

Bien que l'acide valproïque ait prouvé à de nombreuses reprises son risque tératogène, il n'y a parfois aucune autre alternative pour la femme enceinte. Si la grossesse est accidentelle il faut prendre en compte le risque de la substitution, changer de traitement 3 à 5 fois au cours des 12 derniers mois multiplie par 6 le risque de mort subite et inexpliquée en épilepsie (MSIE).

C. La grossesse chez une femme avec une autre molécule [123] [128]

Bien que les autres molécules soient moins à risque que l'acide valproïque, les femmes les ayant comme traitements, font quand même l'objet d'une surveillance rapprochée. Certaines possèdent un risque tératogène, même s'il est plus faible que l'acide valproïque, et qu'aucun médicament n'est sans risque pour l'homme. Ce qui est d'autant plus valable pour un fœtus.

De plus, le risque augmenté de pré-éclampsie lors de la grossesse chez une femme épileptique est le même peu importe la molécule utilisée. La pré-éclampsie est une pathologie qui est caractérisée par l'élévation de la pression artérielle. Celle-ci est responsable d'un tiers des naissances de grands prématurés et c'est la cause majeure du retard de croissance intra-utérin. Ce risque n'est pas à prendre à la légère car il est la deuxième cause des décès maternels en France.

Plusieurs facteurs de risques sont à prendre en compte : un antécédent de pré-éclampsie, une grossesse multiple, une nulliparité (première grossesse), une hypertension chronique (d'où l'intérêt de surveiller la tension de la patiente lors de la visite préconceptionnelle), une obésité (c'est pour cela qu'on recommande un IMC inférieur à 30), des antécédents familiaux de pré-éclampsie ainsi qu'un syndrome des ovaires poly kystiques.

Lorsque les premiers symptômes de la pré-éclampsie apparaissent, la pathologie nécessite une prise en charge car elle peut évoluer très rapidement et entrainer des complications graves comme la mort de la mère et de son fœtus.

- L'éclampsie : c'est-à-dire des crises convulsives qui sont provoquées par une hypertension artérielle intracrânienne chez la mère et qui peuvent causer son décès.
- L'hémorragie cérébrale : qui est aussi une cause de décès.

Si le pronostic vital n'est pas engagé et que les risques sont « minimisés », il y a d'autres conséquences possibles :

- L'insuffisance rénale
- Le décollement placentaire nécessitant un accouchement en urgence
- Le syndrome HELLP (Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count) : c'est une augmentation de la destruction des globules rouges du foie (hemolysis) avec une élévation des enzymes hépatiques (elevated liver enzymes), une inflammation du foie ainsi qu'une diminution du nombre de plaquettes sanguines. Ce syndrome est donc à risque hémorragique élevé.

Pour cette pathologie, comme pour l'hypoxémie fœtale, si le pronostic vital est engagé, les médecins peuvent recommander à la patiente de mettre un terme à la grossesse. C'est parfois le seul moyen de sauver la mère.

D. La grossesse chez une femme refusant de se soigner

Généralement, les crises convulsives sont plus nocives pour le fœtus que les traitements anti épileptiques (hors acide valproïque). Les crises d'épilepsie peuvent présenter des risques pour la femme enceinte mais aussi pour le fœtus. Ces risques sont d'autant plus importants si la patiente souffre de crises généralisées tonicocloniques. Les crises réduisent l'apport en oxygène du fœtus, sont à risque de traumatismes surtout si la femme tombe au moment de la crise. Les souffrances fœtales durant les crises peuvent occasionner une mort fœtale in utero et donc une fausse couche tardive.

Pour mieux comprendre ce choix il faut interroger la patiente, quelles sont les raisons pour lesquelles elle ne souhaite pas se soigner. Si c'est par crainte de l'effet néfaste des antiépileptiques sur le fœtus il convient de la rassurer à ce sujet, toutes les molécules ne sont pas tératogènes et la crise convulsive durant la grossesse peut être

tout autant dangereuse. Si c'est pour d'autres raisons, notamment le déni, la patiente ne veut pas reconnaître qu'elle est épileptique à cause des préjugés que certaines personnes peuvent avoir, il faudra essayer de lui faire comprendre que personne n'est là pour la juger.

1. Le risque pour la femme enceinte [121] [122]

Le risque majeur est l'état de mal épileptique (EME) c'est à dire des crises continues ou subintrantes pendant au moins cinq minutes. Ce risque est présent lorsque le patient modifie, arrête son traitement ou ne se soigne pas.

Ces crises sont souvent partielles mais peuvent évoluer secondairement vers des crises généralisées. Elles peuvent provoquer des lésions cérébrales réversibles ou non. La mortalité est de 8 à 39% en fonction de la sévérité de la crise.

Il y a un retentissement systémique à la suite de l'état de mal épileptique convulsif : hypertension puis hypotension, hyperthermie, hypoxie, hyperglycémie puis hypoglycémie, acidose métabolique. Ces retentissements sont la cause des lésions cérébrales.
L'EME est une urgence vitale, le pronostic pouvant vite devenir défavorable, c'est pourquoi il faut réaliser le plus rapidement possible un EEG pour voir l'étendue de ce mal et savoir comment le traiter.

2. Le risque pour le fœtus [123] [124]

Le risque principal pour le fœtus est l'hypoxie. En effet, si sa mère subit une crise convulsive majeure, cela prive temporairement le fœtus d'oxygène. Cette carence d'apport en oxygène provoque l'asphyxie du cerveau du fœtus. En fonction de la durée de l'asphyxie les effets ne seront pas les mêmes.

Si la crise convulsive est courte le fœtus ne sera pas privé longtemps d'oxygène donc il ne devrait pas y avoir de conséquence. Dès lors que la crise est longue les conséquences seront plus importantes.
Lorsqu'on suspecte une carence de l'apport en oxygène on peut utiliser plusieurs méthodes diagnostiques : une échographie transfontanelle, la TDM et l'IRM. Ces

méthodes permettront de mettre en évidence si des zones du cerveau du fœtus ont été touchées et quelles sont leur étendue.

Le cerveau est capable de supporter des courtes privations d'oxygène cependant plus celles-ci sont répétées plus les lésions cellulaires se développeront. On parle alors d'encéphalopathie hypoxique-ischémique (EHI), ce phénomène sera classé en plusieurs catégories c'est à dire légère, modérée ou grave. Plus l'EHI est grave plus les conséquences sur le fœtus le seront. Les médecins peuvent conseiller la patiente de mettre un terme à la grossesse si les lésions sont trop étendues et qu'il y a un grand risque de handicap mental et/ou moteur à la naissance.

E. Généralités sur la grossesse d'une femme épileptique s'appliquant à toutes les molécules [126]

La grossesse est source de complications pour l'épilepsie, en effet, un tiers des femmes ont une recrudescence des crises durant la gestation. Le profil pharmacocinétique des médicaments est modifié à cause des changements physiologiques survenant durant la grossesse. La complexité est d'équilibrer au mieux l'épilepsie tout en exposant le moins possible le fœtus aux risques éventuels de malformations.

Il y a une modification de l'absorption avec la diminution de la motilité gastro-intestinale, une augmentation de la fonction pulmonaire ainsi qu'une augmentation de la circulation cutanée.

Il y a une modification de la distribution à cause de l'augmentation du volume plasmatique, de l'eau corporelle totale et de la déposition des graisses. Il y a cependant une diminution des protéines plasmatiques.

Il y a une perturbation de la métabolisation par l'inhibition ou l'activation des cytochromes ce qui influence l'activité hépatique.

Enfin, il y a une augmentation de l'excrétion à cause de l'augmentation de la filtration glomérulaire.

Il est donc important de stabiliser la maladie avant d'envisager une grossesse car la perturbation sera moindre et les ajustements de traitements seront ainsi plus simples à réaliser. A noter que l'état de mal épileptique durant la grossesse (entrainant un risque de mort fœtal très élevé) est d'autant plus probable lorsque la patiente a eu une crise l'année qui précède sa grossesse mais aussi s'il y a une poly thérapie.

Certains antiépileptiques entrainent une diminution des facteurs vitamines K-dépendants chez le nouveau-né. Pour pallier le risque hémorragique les femmes enceintes doivent être supplémentées en vitamine K durant les 15 jours qui précèdent la date du terme.

La grossesse se divise en 3 périodes majeures au niveau du développement de l'enfant :

- **Période pré-organogénétique** : celle-ci se déroule pendant les 2 premières semaines après la fécondation. Elle comprend la phase préimplantatoire (J1-J12) durant laquelle l'ovule est fécondé et se segmente puis migre vers la cavité utérine et il y a sa nidation dans l'endomètre. A la fin de ces 2 semaines le disque embryonnaire est constitué. Durant cette période le risque tératogène est faible. Si jamais la molécule arrive à provoquer une mutation il y a une protection naturelle : soit il y a une réparation complète et la grossesse évolue soit les dommages sont trop graves et l'œuf se lyse ce qui entraine un avortement spontané.
- **Période d'embryogénèse** : celle-ci se déroule de la 3ème à la 8ème semaine. Cette période est la plus importante car tous les organes se forment, c'est durant cette période que le risque tératogène est le plus élevé, l'embryon étant très sensible à tous les facteurs endogènes et exogènes.
- **Période fœtale** : elle commence au début de la 9ème semaine et se termine juste avant l'accouchement. C'est durant cette période que le fœtus grandit et que ses organes arrivent à une maturité fonctionnelle et histologique. Durant le premier trimestre il y a encore des risques tératogènes. Pour le deuxième trimestre qui commence à la 14ème semaine la morphogénèse est achevée alors il n'y a plus de risque morphologique. Durant ce deuxième trimestre il peut y avoir des risques d'ischémie, d'atteinte de la croissance fœtale, une anomalie fonctionnelle ou encore une cancérogénèse à distance. Cependant le plus grand risque est pour le cerveau et les organes génitaux qui restent encore très vulnérables aux substances tératogènes. Pour ce qui est du troisième trimestre (à partir de la 27ème semaine) il peut y avoir des complications cardiovasculaires, respiratoires, métaboliques,

rénales, hépatiques et cérébrales. Si le fœtus est exposé à ces substances durant le troisième trimestre il y a un risque de syndrome de sevrage à la naissance.

II. L'accouchement et l'allaitement

A. Prise en charge d'une patiente épileptique durant l'accouchement

1. Les risques propres à l'accouchement

Les femmes épileptiques présentent aussi un risque plus grand d'accoucher prématurément c'est à dire avant la 34ème semaine de gestation (36ème semaine d'aménorrhée). A cela s'ajoute le risque d'avoir un bébé avec un score d'APGAR inférieur à 7. Malgré que la proportion de femmes accouchant après le terme soit plus grande chez les patientes épileptiques que chez les patientes non épileptiques, 22% dans la population épileptique contre 16% dans la population générale. [126] [128] [130]

a) Accouchement par voie basse ou par césarienne ? [127] [129] [130] [133]

On compte 78% d'accouchements par voie basse chez les femmes épileptiques contre 89% chez les femmes non épileptiques. Il y a donc plus d'accouchements par césarienne dans la population épileptique. Les patientes épileptiques ont 2 fois plus de chance d'accoucher par césarienne que les patientes non épileptiques. C'est l'hypoxie chronique fœtale (pouvant être causée par la répétition de crises) qui représente la principale indication de césarienne en urgence et non l'épilepsie en elle-même.

On note aussi une augmentation du nombre de dystocies dynamiques. C'est-à-dire, la difficulté d'accoucher qui peut, ou non, nécessiter l'utilisation du forceps ou de la ventouse. 19% de dystocies chez la population épileptique contre 5% dans la population générale.

b) Quelle est la durée moyenne du travail ? [126]

Les durées moyennes sont relativement similaires cependant plus le travail est long plus l'épuisement est grand alors il y a risque plus élevé de crises.

L'on observe une légère différence entre patiente épileptique et patiente non épileptique que ce soit chez les primipares ou les multipares.

- Primipares : 6,35 heures (+/- 3,52 heures) pour les patientes épileptiques contre 6,07 heures (+/- 2,85 heures) pour les patientes non épileptiques
- Multipares : 4,8 heures (+/- 1,14 heures) pour les patientes épileptiques contre 4,10 heures (+/- 2,20 heures) pour les patientes non épileptiques

Les durées moyennes sont relativement similaires cependant plus le travail est long plus l'épuisement est grand alors il y a risque plus élevé de crises.

c) Péridurale ou sans péridurale ? [126] [133]

Pour ce qui est de l'analgésie péridurale, chez les femmes épileptiques 62% y ont recours contre 72% chez les femmes de la population générale. Ce n'est pas une différence significative et celle-ci n'est pas expliquée bien que la péridurale soit vivement recommandée pour diminuer l'anxiété de la mère et donc la survenue d'une crise. Cependant il se peut que cette différence n'ait rien à voir avec l'épilepsie en elle-même. En effet, la tolérance à la douleur est propre à chaque personne.

2. Les risques de crises d'épilepsie durant l'accouchement [131] [132]

3,5% des femmes épileptiques font une crise pendant l'accouchement selon l'European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy (EURAP). Ce risque est probable en fonction du nombre de crises que la femme aura eu durant sa grossesse.

Il y a aussi un risque accru de survenue d'une crise dans les 24 premières heures du post-partum, celui-ci est engendré par la privation de sommeil ou la potentielle interruption de traitement lors du travail (s'il dure longtemps).

A cause de ce risque, si l'accouchement est réalisé par voie basse, il faut une unité médicale spécialisée qui dispose d'une structure de prise en charge fœtale et maternelle immédiate. Il est fortement recommandé qu'un pédiatre soit présent pour s'occuper immédiatement du bébé à la naissance. Un accouchement par césarienne peut être parfois préférable, cependant si la patiente accepte la péridurale pour l'accouchement par voie basse, cela permettrait de réduire son anxiété donc le risque potentiel de faire une crise.

B. L’allaitement du nouveau né par une mère épileptique

En temps normal l’allaitement maternel est fortement recommandé jusqu’aux 2 ans de l’enfant (selon l’OMS) pour tous les bienfaits, en termes de santé, que celui-ci peut apporter.
Dans le cas de l’épilepsie c’est quelque chose de plus complexe. Si la mère n’est pas traitée il n’y a pas de risque d’exposition pour le bébé, il y a cependant un risque de crise convulsive durant l’allaitement. [134]
Mais si la mère possède un traitement cela continue d’exposer le bébé à la molécule. Il y aura donc été exposé durant 9 mois antepartum mais aussi en post-partum. En effet, les médicaments antiépileptiques se retrouvent dans le lait maternel. Cette exposition peut entrainer une somnolence. [133]

Étant donné que la concentration des médicaments anti épileptiques retrouvée dans le lait est faible il n’y a pas de risque de conséquences graves. Cependant il faut conseiller une surveillance et un suivi du bébé au cas où la somnolence se transformerait en apnée du sommeil. [133] [135]

La patiente, allaitant régulièrement son enfant y compris la nuit, peut être exposée à une privation de sommeil donc à une recrudescence des crises. Pour éviter cette dette de sommeil, qui pourrait entrainer des crises d’épilepsie, il faut inciter la famille de la patiente à lui venir en aide la journée pour qu’elle puisse se reposer lorsque l’enfant ne tête pas. Il est possible de lui conseiller de tirer son lait pour que son conjoint ou un de ses proches puisse la « remplacer » pour certaines tétées, cela permettrait aussi au conjoint de trouver sa place et de créer un lien avec son enfant. L’allaitement pouvant parfois évincer le père ou retarder la solidification du lien avec son enfant. [133] [137]

Si la patiente n’a pas de traitement équilibré, et donc que l’épilepsie n’est pas contrôlée, on peut lui conseiller d’allaiter (de manière naturelle ou artificielle) au niveau du sol en reposant son dos sur un mur ou un support dur et droit. Cela permettrait de diminuer les risques de chute grave si celle-ci convulse durant l’allaitement de l’enfant.

III. Les enjeux

A. Quels sont les enjeux des médecins et des pharmaciens lors d'une grossesse chez une femme épileptique ?

1. *Pourquoi les enjeux des professionnels de santé sont-ils si importants ?*

a) Concernant l'enfant à naitre [47]

Si l'enfant a été exposé in utéro à une substance tératogène (valproate ou autre) il fera l'objet d'une surveillance très rapprochée. Bien que les diagnostics malformatifs aient certainement été posés durant la grossesse grâce aux échographies.

C'est pourquoi l'enfant devra être suivi par plusieurs professionnels de santé en fonction des éventuelles pathologies et malformations qu'il peut présenter :

- Médecin généraliste, surtout pour le suivi et la coordination entre les parents et les spécialistes.
- Neurologue,
- Gynécologue,
- Généticien cliniciens, biologistes moléculaires,
- Chirurgiens spécialistes (neurochirurgien, chirurgien maxillo-facial, chirurgien oto-rhino-laryngologue, chirurgie cardiovasculaire, chirurgien orthopédiste, chirurgien plasticien et chirurgiens pédiatres),
- Rééducateurs fonctionnels,
- Ophtalmologiste,
- ORL,
- Psychiatre et pédopsychiatre,
- Urologue et endocrinologue,
- Neuropsychologue et psychologue

La prise en charge thérapeutique diffère en fonction des pathologies, en effet, comme déjà énoncé, les enfants exposés in utéro à une substance médicamenteuse peuvent présenter de nombreuses pathologies.

A la naissance de l'enfant on réalise un bilan initial, il subira plusieurs examens différents :

- Examens cliniques : examen général, examen de croissance, auscultation cardio-respiratoire, examen génital, examen squelettique et articulaire, examen dysmorphologique, examen de la cavité buccale.

- Avis cardiopédiatrique : ECG, échographique cardiaque
- Examen ORL
- Examen ophtalmologique
- Consultation spécialisée en orthopédie ou rééducation fonctionnelle pédiatrique
- Échographie abdomino rénale
- Consultation avec un dentiste
- Consultation avec un gynécologue à la suite de la puberté
- Bilans psychologiques et orthophonique
- IRM et EEG

A la suite de ce bilan initial on organisera un suivi régulier en fonction de ce que le bilan initial aura mis en évidence :

- Surveillance néonatale spécifique
- Prise en charge et/ou corrections chirurgicales des malformations (si faisable et si nécessaire notamment pour la fente palatine)
- Prise en charge du retard de développement psychomoteur
- Prise en charge des troubles du langage et de la parole
- Prévention et prise en charge des troubles du comportement et des pathologies psychiatriques
- Aides à l'intégration scolaire
- Aides à l'intégration socio-professionnelle à l'âge adulte

Les enfants souffrant du syndrome fœtal au valproate (SFV) sont des enfants qui nécessiteront énormément de soins et d'encadrement, ils n'arriveront pas forcément à être autonomes. La naissance d'un enfant souffrant du SFV c'est de nombreux examens médicaux, monopoliser l'attention des parents mais aussi faire appel à de nombreux professionnels de santé. C'est donc un processus très couteux et qui demandera énormément de temps que ce soit aux parents ou aux professionnels de santé. Certains enfants souffrant du SFV n'arriveront jamais à avoir une vie normale. Par conséquent, il est important de les accompagner au mieux tout au long de leur vie.

b) Concernant la femme

Pour toute femme ou tout parent la découverte d'une anomalie ou de la pathologie entraine beaucoup de culpabilité et de remise en question. La femme épileptique dont l'enfant souffre des conséquences de son traitement aura plus de chance de faire une dépression du post partum. Bien qu'elle soit prévenue des risques qu'elle encourt en

prenant un tel médicament durant la grossesse, elle garde toujours un espoir que son enfant soit en bonne santé.

De plus, certaines malformations peuvent ne pas avoir été dépistées in utéro et provoquer un choc à la découverte de l'enfant lorsque celui-ci vient de naître. C'est une forme de traumatisme pour les parents, c'est pourquoi l'éducation thérapeutique commence dès le diagnostic qu'il soit réalisé in utéro ou en post partum.

2. Quels sont les enjeux pour le neurologue ? [138] [139] [140]

Le neurologue fait partie des professionnels de santé les plus importants lors d'une grossesse chez une patiente épileptique. En effet, c'est à lui de suivre la stabilisation de la maladie par le traitement. Comme le métabolisme des médicaments est accéléré durant la grossesse il doit savoir adapter la posologie de sorte que la patiente ne fasse pas de crise mais aussi que cette augmentation de posologie n'aggrave pas trop l'exposition du fœtus.

C'est à lui d'évaluer la balance bénéfice risque durant toute la grossesse. Il faut préserver la santé de la mère tout en préservant au maximum celle du fœtus. Il doit savoir rassurer la patiente avec toutes les connaissances qu'il possède sur les études des antiépileptiques notamment sur leur utilisation pendant la grossesse.

Il doit avertir les autres professionnels de santé s'il y a une modification du traitement : le gynécologue et le médecin traitant. Le pharmacien sera averti grâce aux ordonnances que la patiente lui remettra pour récupérer son traitement. La prise en charge pouvant évoluer en fonction de la molécule utilisée, de la posologie et du dosage.

A la suite de l'accouchement il devra revoir la patiente pour réadapter le traitement, les doses sont généralement augmentées pendant la grossesse (en fonction de l'antiépileptique utilisé) alors il est important de les diminuer. La diminution permet à la mère de retrouver sa posologie et son dosage habituels donc d'éviter les risques de surdosage. Mais elle permet aussi à la mère d'allaiter plus sereinement si celle-ci désire nourrir son enfant naturellement. Il est donc important de diminuer les doses le plus rapidement possible à la suite de l'accouchement pour que le bébé soit exposé à une dose plus faible que celle à laquelle il a été exposé durant la grossesse.

3. Quels sont les enjeux pour les gynécologues ? [141]

Le gynécologue est certainement l'acteur le plus important lors d'une grossesse chez une femme épileptique. Il doit faire en sorte de réduire les risques d'effets indésirables sur le fœtus. Pour cela il doit prescrire de l'acide folique pour diminuer le risque de mauvaise fermeture du tube neural, de la vitamine K pour éviter les hémorragies à la naissance.

- **Surveillance du bon développement du fœtus** : il doit la mettre en place dès le début de la grossesse. Il pourra diagnostiquer une malformation grâce aux échographies.
- **Annonce du diagnostic à propos du fœtus** : c'est au gynécologue que revient cette lourde tâche. Cette annonce fait l'objet d'une consultation dédiée, on conseille fortement la présence d'un psychiatre ou d'un psychologue qui saura trouver les mots pour apaiser les parents ou les prendre en charge si l'annonce les traumatise.
  L'annonce se fait en plusieurs étapes :
  - Le gynécologue commence par les principales caractéristiques du syndrome.
  - Il énonce les prises en charge possibles ainsi que le suivi à mettre en place.
  - Certaines malformations peuvent amener le gynécologue à aborder l'interruption médicale de grossesse. Cette solution sera présentée plus précisément aux parents lorsqu'ils auront bien compris les malformations et leurs conséquences.
- **Détermination de la contraception** la plus adaptée à la patiente mais aussi à son traitement antiépileptique (étant donné que certains traitements antiépileptiques sont inducteurs de cytochromes l'utilisation d'une contraception hormonale n'est pas recommandée).

4. Quels sont les enjeux pour le médecin traitant ? [47]

Il existe un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) sur l'embryofoetopathie au Valproate. Celui-ci précise le rôle du médecin traitant dans le cadre du risque d'anomalies du développement et de syndromes malformatifs :

- **Il doit assurer l'orientation** pour la confirmation du diagnostic par un centre spécialisé dans les anomalies du développement et les syndromes malformatifs. A la suite de l'accouchement il pourra orienter les parents vers un centre spécialisé dans les troubles du langage et des apprentissages ou encore vers un centre de ressource pour l'autisme.

- **Il doit veiller à ce que le suivi de la patiente épileptique enceinte soit réalisé** par une équipe multidisciplinaire adaptée et spécialisée dans cette prise en charge.
- **Il doit assurer la surveillance des complications** de la maladie avec la coordination du neurologue, du pharmacien et du gynécologue.

Les enjeux sont de la plus haute importance en ce qui concerne la grossesse chez une patiente épileptique alors il faut savoir travailler en interprofessionnalité.

5. Quels sont les enjeux pour le psychiatre ? [142]

a) La dépression [143]

L'épilepsie est une pathologie qui impacte beaucoup la qualité de vie c'est pourquoi il est important de rechercher et de prendre en charge une potentielle dépression. Car il peut y avoir un risque suicidaire. Les signes cliniques doivent être repérés dès l'annonce de la pathologie (dépression déjà présente) puis à chaque consultation ainsi qu'à chaque changement de thérapie.

Le dépistage de la dépression est réalisé par le biais de l'interrogatoire clinique. Si ce dépistage fait suspecter un trouble dépressif caractérisé, il est primordial que la patiente puisse avoir accès à une évaluation psychiatrique et à la prise charge par un professionnel qualifié. Le médecin traitant peut juger de l'importance d'introduire un traitement antidépresseur en attendant l'évaluation clinique de la patiente par un psychiatre.

Les antiépileptiques ne contre-indiquent pas l'utilisation d'un antidépresseur, ils n'aggravent pas l'épilepsie de la patiente. Parfois, malgré l'utilisation d'un antidépresseur des troubles psycho-comportementaux peuvent apparaître ou s'aggraver. Une étiologie liée au traitement antiépileptique doit alors être recherchée. Si cette recherche s'avère concluante, le traitement antiépileptique doit être modifié.

b) Les troubles anxieux [144]

La fréquence et l'intensité des crises altèrent énormément la qualité de vie de la patiente ce qui peut créer des troubles anxieux. Ils sont à rechercher dès la connaissance de l'épilepsie.

Là encore lorsque le diagnostic des troubles anxieux sera confirmé il faudra mettre en place une prise en charge de la patiente par un professionnel qualifié. Si les symptômes s'aggravent malgré un traitement anxiolytique, il est nécessaire de vérifier que l'antiépileptique n'est pas à l'origine de ces troubles anxieux. Le cas échéant, il faudra réévaluer la nécessité d'utiliser le traitement antiépileptique mis en place au départ et proposer une autre molécule.

c) Les crises non-épileptiques psychogènes [145]

Les crises non épileptiques psychogènes (CNEP) sont des manifestations paroxystiques évocatrices des crises d'épilepsie. Si les crises d'épilepsie ne répondent à aucun traitement antiépileptique cette hypothèse doit être soulevée. Le diagnostic nécessite un enregistrement en vidéo-EEG des manifestations du patient.

La prise en charge de ces patientes nécessite une équipe pluridisciplinaire comprenant un neurologue, un psychiatre et un psychologue. Ces professionnels doivent être formés aux troubles somatoformes et aux comorbidités psychiatriques de l'épilepsie. Si le traitement antiépileptique doit être arrêté ou modifié il faut que tous les membres de l'équipe pluridisciplinaire soient du même avis. Dans ce contexte un suivi psychiatrique avec une psychothérapie cognitivo-comportementale semble préconisé.

d) La psychose [146]

Du fait des conséquences médicales, sociales et professionnelles de l'épilepsie il y a souvent l'apparition d'une psychose. Il existe plusieurs types de psychose :

- **Psychose ictale** : elles sont liées à l'existence d'une épilepsie fixe et durable c'est-à-dire à un état de mal épileptique ou un état postcritique prolongé. Elle se manifeste par des hallucinations, une obnubilation fluctuante de l'état de conscience et une absence de reconnaissance morbide ainsi qu'une amnésie postcritique.

- **Psychose inter-ictale** : cette psychose apparaît au minimum 15 ans après le début des crises. Elle associe des crises généralisées tonicocloniques et des absences mal contrôlées par les traitements. Elle se manifeste par des hallucinations auditives et/ou un syndrome délirant (délire de persécution). Cette psychose est généralement brève mais peut parfois se prolonger. Il existe 3 groupes de psychoses inter-ictales : la psychose alternative, la psychose épisodique et la psychose médicamenteuse.

- **Psychose post-ictale** : elle survient plus de 24 heures après la crise et peut parfois survenir 6 jours après. Cette psychose peut durer entre 3 et 14 jours. Elle survient toujours après un état de conscience conservé. Elle se manifeste par un syndrome délirant paranoïde (persécution, grandeur, référence, hypochondriaque, mystique), un syndrome d'automatisme mental, un syndrome hallucinatoire et des troubles de l'humeur.

Il faut savoir différencier les épisodes de psychose ictale, inter-ictale et post-ictale car les traitements et les pronostics sont très différents. Il faut une prise en charge conjointe entre le neurologue et le psychiatre, cette association est indispensable. Ils prendront en compte l'impact potentiel des antiépileptiques sur les manifestations psychotiques.

Les enjeux sont d'autant plus grands que ces psychoses doivent être traitées par des neuroleptiques et ceux-ci risquent d'abaisser le seuil épileptogène. Par conséquent, il faudra réévaluer la posologie du traitement antiépileptique.

6. Quels sont les enjeux pour le généticien ? [147]

La consultation chez le généticien est recommandée lors de la grossesse mais aussi à la suite de l'accouchement. Lors de la grossesse son action permettra de déterminer les anomalies que le fœtus pourrait présenter et qui ne sont pas visibles à l'échographie. Il peut réaliser un caryotype pour mettre en évidence une trisomie ou d'autres anomalies chromosomiques.
Il permettra au gynécologue d'adapter le suivi de la grossesse et de prendre des décisions quant à la prise en charge de celle-ci.

La consultation génétique à la suite de l'accouchement est extrêmement importante et elle a plusieurs objectifs :

- **Le diagnostic et le risque éventuel de récurrence** : si le bébé a des malformations ou des pathologies propres à l'utilisation de l'antiépileptique de la mère, cela permet de déterminer si le risque sera toujours présent lors d'une prochaine grossesse.
- **L'étude de comorbidités** : association de plusieurs maladies psychiques ou physiques. Dans le cas présent, il s'agit de l'épilepsie de la mère additionnée à

l'utilisation d'une molécule potentiellement tératogène. Ces comorbidités sont d'autant plus importantes si le premier enfant a déjà été impacté par ces deux phénomènes.

- **Les risques liés aux épilepsies familiales** et à la potentielle transmission du gène de la maladie au fœtus
- **Les conseils de prévention des récurrences** : par la modification du traitement ou la modification de la posologie.
- **La prescription de tests génétiques** chez l'enfant si cela est nécessaire notamment si celui-ci présente une déficience intellectuelle, une ou plusieurs malformations. Ces tests permettront de mettre en évidence un syndrome associé à l'embryofoetopathie au valproate (EFV) ou à l'origine de ces problèmes. On peut rechercher le syndrome de l'X fragile et une analyse cytogénétique sur puce à ADN (ACPA). Si ces tests mettent en avant des anomalies géniques ou chromosomiques on peut programmer des investigations parentales et familiales pour les informer sur les risques spécifiques.

7. Quels sont les enjeux pour le pharmacien ? [47]

Comme dit précédemment, le pharmacien est un des rares professionnels de santé à pouvoir plus ou moins vérifier la bonne observance du traitement antiépileptique. Cela est possible en regardant à quelle fréquence il délivre l'antiépileptique à la patiente.

Le pharmacien est le garant du bon usage des antiépileptiques. Il peut être un pilier réconfortant pour la femme enceinte :

- **En lui réexpliquant les modalités de prises** si son traitement est modifié pour sa grossesse,
- **En faisant de la prévention sur les effets indésirables** éventuels et la conduite à tenir si ceux-ci surviennent,
- **Il peut l'aider à mieux comprendre ses examens biologiques ou médicaux** (sans pour autant faire de l'exercice illégal de la médecine),
- **Celui-ci devra utiliser sa compétence de pharmacien** (avec sa grande connaissance sur les médicaments) mais aussi sa compétence en matière de communication, cette communication sera la clé de sa bonne relation avec la patiente.

L'officine doit rester une structure ouverte tout en préservant la confidentialité et le respect de la vie privée de la patiente. La patiente ne se confira pas si elle n'est pas mise en confiance. Pour permettre cette confidentialité le pharmacien peut proposer à la patiente d'aller dans l'espace de l'officine qui n'est pas ouvert à tous les patients. On parle alors d'espace de confidentialité, celui-ci est obligatoire depuis l'évolution des missions du pharmacien.

Il peut participer à la mise en place d'un entretien d'éducation thérapeutique pour que la patiente devienne actrice de sa maladie. Cela peut aussi être à lui d'orienter la patiente vers diverses associations pour patients souffrant d'épilepsie. Ces associations permettront à la patiente de se rendre compte qu'elle n'est pas seule à souffrir de ces maux et que d'autres femmes ont réussi à avoir des enfants malgré leur pathologie.

L'éducation thérapeutique se résume en quatre champs d'actions :
- Acquérir des connaissances et des compétences sur sa maladie et le traitement
- Comprendre et s'approprier sa maladie
- Changer de comportements
- Retrouver son autonomie

L'éducation thérapeutique s'inscrit désormais dans le parcours de soins de la patiente et permet une meilleure adhésion au traitement.
Ainsi, le pharmacien occupe une grande place dans la santé et l'accompagnement de la femme épileptique.

B. Comment améliorer la prise en charge de ces patientes souffrants d'épilepsie et désirant un enfant ?

1. Amélioration de la prise en charge psychologique et pédagogique

a) Ce qui existe déjà

Tout d'abord, il est important de connaître toutes les structures et associations qui existent pouvant aider les patientes dans leur épilepsie ou dans l'accompagnement de leur enfant si celui-ci souffre du syndrome valproate :
- **CAMSP** : Centres d'Action Médico-Sociale Précoce. Ces établissements permettent de prendre en charge les enfants souffrant d'un handicap de 0 à 6 ans. [148]

- **SESSAD** : Service d'Éducation Spéciale et de Soins à Domicile. Ces structures permettent de prendre en charge de manière globale les enfants. Ils ont un encadrement médical, psychologique et éducatif. [149]
- **CPEA** : Centres Psychothérapiques pour Enfants et Adolescents. Permettent des actions de prévention, de consultation et de traitement pour les enfants et adolescents de 0 à 18 ans qui présentent des difficultés psychologiques qui perturbent leur vie affective et relationnelle. [150]
- **CMPP** : Centres Médico-Psycho-Pédagogique. Ces centres s'adressent aux enfants et aux adolescents qui éprouvent des difficultés d'apprentissage, des troubles psychomoteurs, du langage ou des troubles du comportement. Ils peuvent agir à l'école ou en famille. [151]
- **APESAC** : Association des Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anticonvulsivant. C'est l'association la mieux placée et la plus qualifiée pour venir en aide à une femme épileptique désirant ou ayant un enfant. [152]
- **UNAPEI** : Union Nationale des Associations de Parents d'Enfants Inadaptés. C'est la première fédération française d'associations de représentation et de défense des intérêts des personnes handicapées mentales et de leurs familles. [153]
- **ADAPEI** : association départementale de parents et d'amis des personnes handicapées mentales (anciennement Association Départementale des Amis et Parents d'Enfants Inadaptés). Cette association se bat pour la reconnaissance des droits des personnes souffrant de handicap mental et de leurs familles, elle permet de favoriser leur intégration sociale. [154]
- **ARIANE-épilepsie** : Agir, Rencontrer, Informer et former, Apporter une Nouvelle image des Épilepsies. [155]
- **EFAPPE** : c'est la fédération des associations de personnes handicapées par des épilepsies sévères. Elle est membre du Comité National pour l'Épilepsie. [156]
- **FFRE** : Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie. [157]
- **LFCE** : Ligue Française Contre l'Épilepsie. C'est une association de professionnels de santé qui consacrent leur savoir au service des patients épileptiques. Ils essayent d'améliorer la qualité de vie des personnes souffrant d'épilepsie. [158]
- **AISPACE** : Agir, Informer, Sensibiliser le Public pour Améliorer la Connaissance des Épilepsies [159]

b) Ce qu'il faudrait mettre en place

Il existe un très grand nombre d'associations et de structures qui permettent d'aider au mieux la femme épileptique que ce soit pour l'acceptation et le suivi de sa maladie

ou pour l'éducation et l'encadrement de son enfant. Il est important que le pharmacien, qui voit régulièrement sa patiente, connaisse ces structures et ces associations pour la mettre en relation avec celles-ci.
Cependant, il n'existe aucune structure ou association spécialisée pour les femmes enceintes épileptiques.

Il faudrait une structure propre à chaque période de la vie d'une femme.

- Une pour accompagner les patientes épileptiques lors de leur puberté et dans leur choix de contraception,
- Une pour accompagner les patientes épileptiques lorsqu'elles émettent leur envie de devenir mère,
- Une pour accompagner les patientes épileptiques enceintes,
- Une pour accompagner les patientes épileptiques lors de la ménopause,
- Mais aussi une pour accompagner les femmes qui ont mis un terme à leur grossesse à cause de la gravité des malformations du fœtus à la suite de son exposition in utéro au Valproate de Sodium ou un autre antiépileptique tératogène.

2. Amélioration de la prise en charge thérapeutique

Les scientifiques sont en recherche permanente de nouvelles thérapies pour l'épilepsie. L'objectif est de trouver la molécule la plus efficace sur l'épilepsie et la moins néfaste pour le fœtus. Cela permettrait aux femmes de vivre leur grossesse plus sereinement.

Pour ce qui est des autres thérapies, notamment l'implant comme développé plus haut, il peut être un véritable espoir thérapeutique. Pour l'instant il n'est envisageable que pour certaines épilepsies mais si son utilisation est étendue à toutes les autres formes d'épilepsie il pourrait être utilisé chez l'ensemble des femmes qui ne présentent aucune contre-indication.
Cependant il faudrait avant tout vérifier son innocuité sur le fœtus. Si celui-ci est aussi néfaste que le valproate durant la grossesse alors il ne pourra pas être envisagé.

3. *Amélioration de la prise en charge en proposant des outils qui existent déjà*

a) L'éducation thérapeutique du patient [47] [160]

Cette éducation thérapeutique est complètement différente de l'entretien pharmaceutique. Le but principal est de mieux connaître la patiente en répondant à ces questions :

- **Qui est-elle ?** cette question permet de cerner la dimension psychoaffective de la patiente.
- **Qu'a-t-elle ?** c'est la dimension bioclinique, elle permet de connaître l'histoire de la pathologie.
- **Que sait-elle ?** c'est la dimension cognitive et pédagogique, c'est certainement la dimension la plus importante.
- **Que fait-elle ?** permet de connaître la dimension socioprofessionnelle de la patiente.
- **Quel est son projet ? Qu'est-ce qui la motive** ? ces questions permettront de trouver des leviers qui pourront aider la patiente.

Chaque patiente apprenant son épilepsie devrait être informée de la possibilité d'avoir accès à un programme d'éducation thérapeutique spécifique. Celui-ci doit être réalisé par des personnes formées, dans l'idéal, confrontées régulièrement à l'épilepsie.

Le professionnel doit jouer un rôle d'écoute sur les questionnements, les craintes et les angoisses de la patiente. C'est en association avec la patiente qu'il va réussir à mettre en place le programme d'éducation thérapeutique. Ce programme doit prendre en compte les connaissances de la patiente, ses compétences et son adaptation.

En effet, l'éducation thérapeutique n'est pas un protocole déterminé, il doit être développé avec l'aide de la patiente. Il est propre à la singularité de chacune, c'est ce qui en rend plus authentique et plus objective sa démarche. Il permet ainsi de correspondre à chaque patiente.

b) Le dossier médical partagé [161]

A défaut d'une bonne communication entre les différents professionnels de santé en charge de la patiente, cet outil permet d'avoir accès aux résultats des analyses médicales, aux prescriptions, aux allergies, etc.

La patiente peut elle-même créer son dossier médical partagé et peut choisir les informations présentes dedans. Il est strictement confidentiel, seuls les professionnels de santé concernés et la patiente peuvent le consulter.

4. Amélioration de la prise en charge gynécologique

Du fait de ma situation d'étudiante en pharmacie je ne peux pas juger de l'enseignement que les étudiants en médecine reçoivent concernant les différents moyens de contraception qui s'offrent aux patientes épileptiques.

Cependant, pour ce qui est des études de pharmacie, je pense qu'il faudrait approfondir les généralités avec des mises en situation. Cela s'applique notamment à la contraception d'urgence. On nous apprend quelles questions poser : à quand remonte le dernier rapport ? dans quelle partie de votre cycle êtes-vous ? quel moyen de contraception utilisez-vous ? On nous apprend aussi que les inducteurs enzymatiques accélèrent le métabolisme des médicaments et diminuent ainsi leur efficacité.

Le pharmacien est souvent en première ligne pour la contraception d'urgence, il ne doit pas s'attarder uniquement sur le rapport sexuel mais il doit aussi interroger sur les traitements de la patiente et ses comorbidités.

Il est important de former les pharmaciens à la dispensation de contraception d'urgence de manière plus approfondie. Cela permettra d'améliorer l'efficacité de la pilule du lendemain et donc d'éviter une grossesse accidentelle.

5. Amélioration de la prise en charge obstétricale

Dans la littérature il est très compliqué de trouver des informations sur la prise en charge des patientes épileptiques durant l'accouchement. On trouve de nombreux articles dans les revues d'obstétriques sur les pathologies associées à la grossesse comme le diabète gestationnel ou l'hypertension gravidique.
Cela s'explique certainement par le fait que ces pathologies soient plus fréquentes que l'épilepsie mais la prise en charge ne peut pas être optimale s'il n'y a pas de protocole défini.

6. *Amélioration de la prise en charge générale [162]*

L'on parle de la prise en charge générale pour qualifier celle du médecin généraliste. Le médecin généraliste est le médecin le plus proche de la patiente, c'est certainement lui qui l'a orientée vers son neurologue pour le diagnostic de sa pathologie. De plus, celui-ci suivra certainement ses enfants pour prendre le relais du pédiatre. La patiente consultera son médecin généraliste pour chaque problème de santé qu'il concerne, ou non, son épilepsie.

Comme le médecin généraliste est celui qui connaît le mieux la patiente, il est le mieux placé pour se rendre compte des changements d'humeur ou des changements d'état de celle-ci.

Pour ce qui est de l'épilepsie, ils ne seront pas confrontés régulièrement à ce type de patients. Par conséquent, il est important de les former de manière plus approfondie pour qu'ils aient la capacité de suivre et d'encadrer les patients comme il se doit.

7. *Amélioration de la prise en charge à l'officine [47]*

Le pharmacien d'officine tient le rôle de décideur. Il peut accepter ou refuser une délivrance s'il juge que celle-ci peut mettre en danger la vie de la patiente. Il influence la prise du traitement par la patiente mais surtout sa bonne observance. A sa délivrance il doit ajouter des conseils c'est ce que l'on appelle la dispensation.

Il doit être formé pour identifier les femmes à risque de grossesse et les femmes à risque de troubles psychologiques. Il peut aussi identifier l'apparition d'effets secondaires au traitement. Le pharmacien voyant régulièrement sa patiente développe avec elle des relations. Il doit toujours se rendre disponible pour l'écouter et la rassurer.

Le Code de la Santé Publique autorise les pharmaciens à réaliser des entretiens pharmaceutiques. Malheureusement, ceux-ci sont, pour le moment, réservés aux patients sous traitement chronique par anticoagulants oraux, aux patients asthmatiques sous prescription de corticoïde inhalé ou les patients polymédiqués de plus de 65 ans en ALD et de plus de 75 ans hors ALD.

La prise en charge de la patiente épileptique serait de meilleure qualité si le pharmacien d'officine pouvait réaliser avec elle des entretiens pharmaceutiques. Ces entretiens sont complémentaires aux rendez-vous médicaux, ce n'est donc pas un exercice illégal de la médecine ou une concurrence déloyale aux médecins. Ils

permettent de compléter la prise en charge et d'assurer un meilleur accompagnement des patientes.

Les entretiens pharmaceutiques sont une prévention de la maladie par l'éducation du patient. Ceux-ci pourraient être réalisés pour les patientes majeures et seraient destinés aux patientes, à propos de l'épilepsie et de la grossesse.

Cela permettrait à la patiente de mieux comprendre les risques et de prendre le temps de les accepter. Elle serait aidée par le pharmacien dans la planification de sa grossesse. Ils se dérouleraient dans une zone de confidentialité pour qu'elle puisse parler de ses doutes et de ses peurs à propos d'un projet de grossesse en parallèle de son épilepsie.

8. Sensibilisation de la population à propos de l'épilepsie [163]

L'épilepsie est une maladie pour laquelle il existe de nombreux préjugés selon un sondage réalisé par Odoxa pour la Fondation Française :

- L'épilepsie une maladie mentale : 90% des personnes interrogées sous estiment le nombre de patients qui souffrent de ces maux. 2% de la population pense que l'épilepsie est une maladie mentale et 25% estiment que l'épilepsie se rapproche de la folie. De plus, une partie de la population pense que c'est une maladie à part qui ne peut pas être traitée par les médicaments et qu'elle doit être traitée par des médecines parallèles.
- L'ostracisme à propos de l'épilepsie : cette pathologie étant considérée comme de la folie, une extériorisation du diable, 11% des sujets interrogés déclarent qu'ils seraient extrêmement gênés qu'un de leur proche soit épileptique.

Ces préjugés font qu'il est d'autant plus difficile pour une patiente qui apprend qu'elle est épileptique d'assumer son état de santé et d'en parler à ses proches. Il faut informer les populations, avec des mots simples, sur ce qu'est réellement l'épilepsie, qui elle touche, combien de personnes elle touche mais surtout leur faire prendre conscience que ce n'est pas une maladie associée à la « folie ».

CONCLUSION

Au cours de sa vie, une personne sur vingt a fait ou fera une crise d'épilepsie isolée. Cette fréquence est non négligeable.

La femme est un patient complexe, il faut prendre en compte de nombreuses étapes de vie : l'enfance, la puberté avec l'introduction (ou non) d'une contraception, la préconception, la conception, la grossesse, le post-partum et la ménopause.

Durant la puberté, le corps change, une femme a le droit de disposer de celui-ci en prenant une contraception. Le pharmacien joue un rôle clé dans la délivrance des contraceptions d'urgence. Le gynécologue a aussi une place importante dans le choix de la contraception et le pharmacien une place importante dans le suivi et les conseils en rapport avec cette contraception.

Durant la préconception et la conception, le pharmacien est encore en première ligne pour orienter la patiente vers les professionnels de santé spécialisés dans la prise en charge des grossesses et de la planification de celles-ci.

Durant la grossesse, la femme est fragilisée. Son statut et son corps changent, elle appréhende plus ou moins l'accouchement ainsi que l'arrivée de son enfant.

Durant le post-partum, le pharmacien a toujours un rôle important, il va aider la patiente à utiliser son tire lait si elle l'allaite « naturellement » ou à choisir le lait le plus adapté à son enfant si elle l'allaite « artificiellement ».

Durant la ménopause, aux premiers symptômes la femme va aller voir son pharmacien pour le questionner et obtenir des conseils.

Le pharmacien a une place clé dans l'accompagnement de la femme épileptique car il peut faire l'intermédiaire entre la patiente et les autres professionnels de santé. C'est le professionnel de santé le plus facilement et le plus rapidement accessible. Son rôle de conseil est primordial dans cette situation.

Le pharmacien est l’interlocuteur le mieux placé pour repérer les problèmes d’observance mais aussi d’interactions médicamenteuses.

Il ne faut pas oublier le rôle de santé publique du pharmacien, cela passe par la sensibilisation de la population, de sa patientèle. Il doit aider ses patientes et patients épileptiques à ne plus être stigmatisés et à vivre au mieux leur pathologie.

C’est avec des pathologies chroniques comme l’épilepsie que notre rôle de soignant prend tout son sens.

ANNEXES

Annexe 1 : Efficacité clinique des médicaments antiépileptiques selon le type d'épilepsie [166]

Molécule	Crise partielle	Crise généralisée		
	Avec ou sans généralisation secondaire	Tonico-clonique	Absence	Myoclonie
Acide valproïque	**+**	**+**	**+**	**+**
Carbamazépine	**+**	**+**	**-**	**-**
Ethosuximide	**+**	**+**	**+**	**?**
Felbamate	**+**	**+**	**+**	**?**
Gabapentine	**+**	**+ (?)**	**-**	**-**
Lamotrigine	**+**	**+**	**+**	**+**
Lévétiracétam	**+**	**+ (?)**	**?**	**?**
Oxcarbazépine	**+**	**+**	**-**	**-**
Phénobarbital	**+**	**+**	**0**	**0**
Phénytoïne	**+**	**+**	**-**	**-**
Tiagabine	**+**	**?**	**-**	**?**
Topiramate	**+**	**+**	**?**	**+**
Vigabatrine	**+**	**+**	**-**	**-**
+ efficacité prouvée ; +(?) efficacité probable ; -aggravation des crises ; ? effet inconnu ; 0 pas d'effet				

Annexe 2 : Caractéristiques pharmacocinétiques utiles en clinique [166]

Paramètres pharmacocinétiques							
DCI	*Biodisponibilité orale*	*Tmax (h)*	*Fixation protéique (%)*	*Métabolisme*	*Élimination*	*T1/2 (h)*	*Délai pour le plateau d'équilibre (j)*
Acide valproïque	+++	4	90 (saturable)	Hépatique	Rénale	5-20	2-4
Carbamazépine	++	2	75	Hépatique (actif)	Rénale +/- biliaire	8-24	3-8
Eslicarbazépine	++	2-3	<40	Hépatique	Rénale	20-24	4-5
Ethosuximide	+++	3-7	0	Hépatique	Rénale	20-60	7
Felbamate	+++	1-4	25	Hépatique	Rénale et hépatique	15-24	4
Gabapentine	++	2-3	-	-	Rénale	5-7	1-2
Lamotrigine	+++	1-4	25	Hépatique	Rénale	25	3-15
Lévétiracétam	+++	1-3	<10	Hépatique	Rénale	7-11	2
Oxcarbazépine	++	-	40	Hépatique (actif)	Rénale	8-14	3
Pérampanel	++	-	95	Hépatique	1/3 rénale 2/3 hépatique	105	22
Phénobarbital	++	2-8	50	Hépatique	Rénale	40-140	10-30
Phénytoïne	+ à ++	-	90	Hépatique (saturable)	Rénale +/- biliaire	10-24 (→ 48)	3-12 (→ 12)
Prégabaline	+++	-	-	-	Rénale	6	1-2
Primidone	++	4	-	Hépatique	Rénale	4-10	2
Rufinamide	++	6	34	Hépatique	Rénale	6-10	2

Stiripentol	++	1,5	99	-	Rénale	4,5-13	3
Tiagabine	+++	2	96	Hépatique	Hépatique	7-9	2
Topiramate	+++	3-4	15	Hépatique	Rénale et hépatique	1-2	4-8
Vigabatrine	++	1-2	-	-	Rénale	5-8	2
Zonisamide	+++	2-5	40-50	Hépatique	Rénale	60	13

Annexe 3 : Mécanismes d'action des différentes molécules [166]

	Blocage des canaux Na+ voltage dépendants	Blocage de l'excitation induite par le glutamate	Augmentation de la concentration cérébrale ou synaptique de GABA	Potentialisation sélective des réponses induites par le GABA-A	Blocage des canaux Ca2+	Autres mécanismes d'action
Brivaracétam	+	-	-	-	-	++
Carbamazépine	++	-	?	-	+ (type L)	+
Clobazam	-	-	-	++	-	-
Clonazépam	-	-	-	++	-	-
Eslicarbazépine	++	-	-	-	-	-
Ethosuximide	-	-	-	-	++ (type T)	?
Felbamate	++	++	+	+	+ (type L)	+
Gabapentine	?	-	+	-	++ (type N, P/Q)	+
Lacosamide	++	-	-	-	-	-
Lamotrigine	++	-	+	-	++	+
Lévétiracétam	-	-	?	+	+ (type N)	++
Oxcarbazépine	++	-	?	-	+ (type N, P)	+
Pérampanel	-	++	-	-	-	-
Phénobarbital	++	-	?	-	?	+
Prégabaline	-	-	?	-	++	?
Rufinamide	++	-	-	-	-	-
Stiripentol	-	-	++	-	-	-
Tiagabine	-	-	++	-	-	+
Topiramate	++	++	+	+	+ (type L)	+
Valproate	?	-	+	?	+ (type T)	++
Vigabatrine	-	-	++	-	-	+
Zonisamide	++	-	?	-	++	+

++ : effet principal, + : effets secondaires, - : pas d'effet connu, ? : controversé

Annexe 4 : Formulaire d'accord de soins co-signé par la patiente et le spécialiste, à remettre à la pharmacie à chaque délivrance. Ce formulaire est à refaire 1 fois par an. [167]

FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS

Version 2 – juillet 2017

TRAITEMENT DES PATIENTES EPILEPTIQUES PAR LES SPECIALITES DEPAKINE, DEPAKINE CHRONO, MICROPAKINE ET GENERIQUES A BASE DE VALPROATE DE SODIUM

Document à remplir et à signer

L'objectif de l'accord de soins est de garantir que les patientes qui sont en âge ou qui vont être en âge d'être enceintes (en âge de procréer) sont pleinement informées et comprennent **les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants nés de femmes ayant pris un médicament à base de valproate pendant la grossesse.**

Cet accord de soins doit être complété par le médecin spécialiste (neurologue ou pédiatre expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie) et par la patiente (ou son représentant légal*), avant d'instaurer un traitement par valproate et à chaque réévaluation de celui-ci (au minimum lors de chaque prescription annuelle).

Il doit impérativement être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament.

Informations sur la patiente

Nom : _____ Prénom : _____

Si patiente mineure et/ou protégée par la loi, nom de son représentant légal * :

A CONFIRMATION PAR LE MEDECIN SPECIALISTE PRESCRIPTEUR

- ☐ Je confirme que la patiente susnommée présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique.

Tout spécialiste :
J'ai discuté des points suivants avec la patiente susnommée/son représentant légal* :

- ☐ Les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse, présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10.7 %) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 à 40%) susceptibles d'entraîner des troubles importants de l'apprentissage.
- ☐ La nécessité d'utiliser la dose minimale efficace.
- ☐ La nécessité d'utiliser une contraception efficace (si la patiente est en âge de procréer).
- ☐ La nécessité de réévaluer régulièrement le traitement (au moins une fois par an), et impérativement si la patiente envisage une grossesse.
- ☐ La nécessité de consulter en urgence si la patiente est enceinte ou pense l'être pendant le traitement.
- ☐ J'ai remis un exemplaire de la brochure d'information et de la carte patiente à la patiente elle-même/son représentant légal*.

Nom du prescripteur : _____ Date : _____

Signature et tampon : _____

B POUR LA PATIENTE/SON REPRÉSENTANT LEGAL :

Veuillez lire attentivement ce qui suit et cocher la case correspondante pour confirmer votre accord.

Je soussigné(e) _____ comprends :

- ☐ Que le traitement par valproate m'est prescrit car je présente une réponse insuffisante ou une intolérance aux autres traitements et que le valproate est la seule option thérapeutique.
- ☐ Que les enfants nés de mères exposées au valproate pendant la grossesse présentent un risque élevé de malformations congénitales (environ 10,7 %) et de nombreux types de troubles neurodéveloppementaux (jusqu'à 30 % à 40 %).
- ☐ Que si je suis en âge de procréer je dois utiliser une **contraception efficace**.
- ☐ Que **je n'envisage pas de grossesse**.
- ☐ Que mon traitement sera réévalué régulièrement et au moins une fois par an par le médecin spécialiste.
- ☐ Que je dois demander une consultation AVANT d'envisager une grossesse.
- ☐ Qu'en cas de grossesse ou si je pense être enceinte pendant le traitement par valproate, je dois consulter **en urgence** mon médecin.
- ☐ Que je NE DOIS PAS ARRETER de prendre mon traitement de l'épilepsie sans que mon médecin ne me l'ait demandé
- ☐ Que je ne DOIS PAS ARRETER de prendre ma contraception sans en avoir parlé au préalable à mon médecin
- ☐ Que j'ai bien reçu la brochure d'information et la carte patiente.

Nom de la patiente/représentant légal* : _____ Date : _____

Signature : _____

Ce document doit être conservé avec le dossier médical. Une copie doit être remise à la patiente ou à son représentant légal. Une copie doit être transmise au médecin traitant.

*Pour les patientes mineures, le/les titulaire(s) de l'autorité parentale, pour les patientes majeures, protégées par la loi, le représentant légal.

▼*Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité*

Les documents d'informations (Résumé des Caractéristiques du Produit et notice) peuvent être consultés sur la base de données publique des médicaments http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

Annexe 5 : Brochure d'informations pour les patientes traitées par des spécialités à base d'acide valproïque [167]

Brochure d'information destinée aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants traitées par les spécialités à base de valproate (ou à leur représentant**) : Dépakine®, Dépakine Chrono®, Micropakine®, Dépakote® ou Dépamide® et génériques à base de valproate de sodium*

Valproate

Contraception et grossesse : ce que vous devez savoir

Cette brochure vous concerne si vous êtes une fille ou une femme en âge d'avoir des enfants et que vous prenez un médicament à base de valproate*: Dépakine®, Dépakine Chrono®, Micropakine®, Dépakote® ou Dépamide® et génériques à base de valproate de sodium*.

Il s'agit d'une mesure de réduction des risques faisant partie du programme de prévention des grossesses visant à réduire le risque d'exposer une femme enceinte au valproate*.

Des informations complémentaires sont disponibles sur le site de l'ANSM : http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/(offset)/1

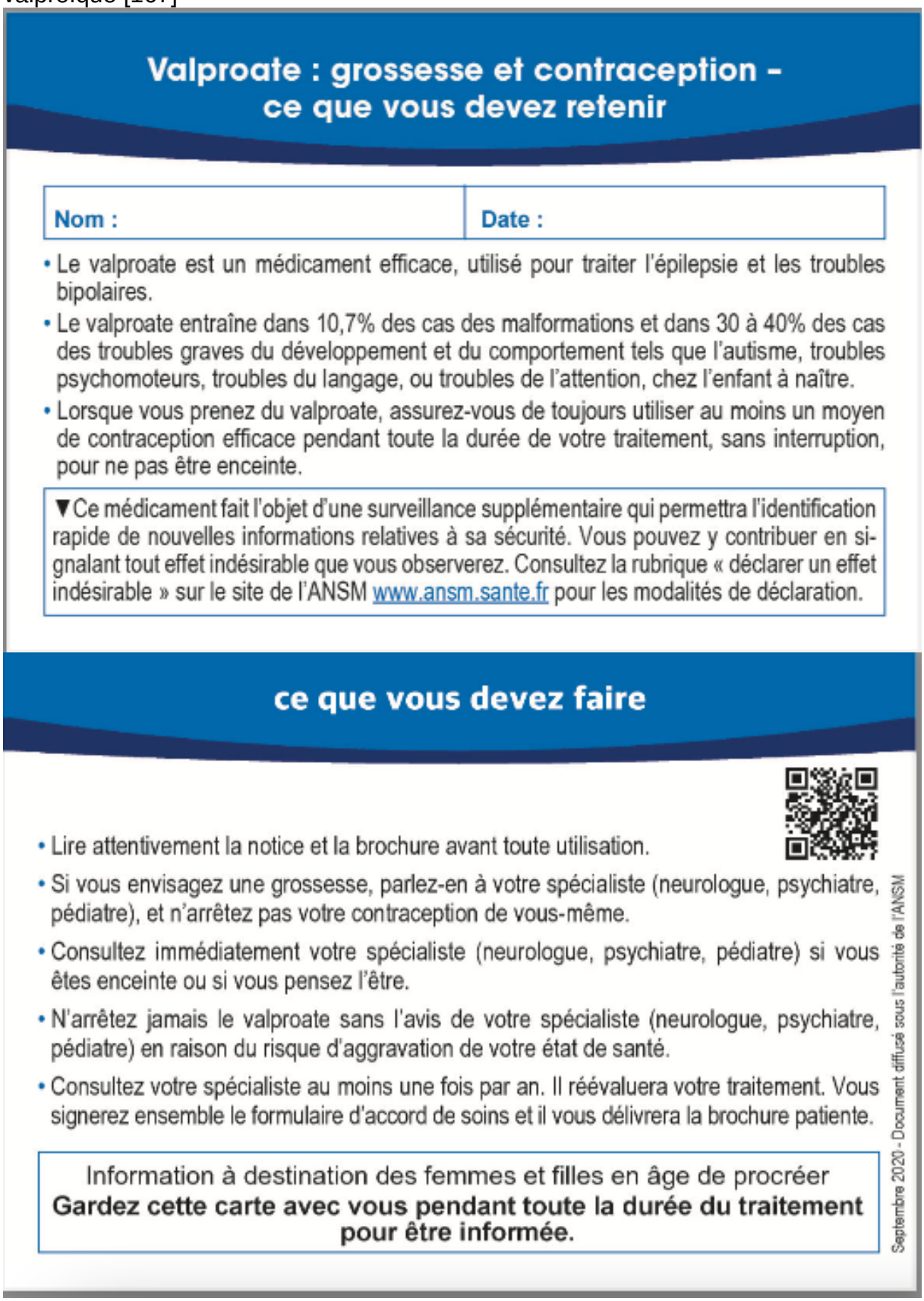
La notice contenue dans la boite de votre médicament est également consultable sur la base de données publique des médicaments http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr

*Le valproate est également appelé Dépakine®, Depakine Chrono®, Micropakine®, Depakote® ou Depamide® et génériques à base de valproate de sodium

**Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale, pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal

Version 3 - Septembre 2018 - Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM

Annexe 6 : Carte à délivrer aux patientes suivant un traitement à base d'acide valproïque [167]



Valproate : grossesse et contraception – ce que vous devez retenir

Nom :	Date :

- Le valproate est un médicament efficace, utilisé pour traiter l'épilepsie et les troubles bipolaires.
- Le valproate entraîne dans 10,7% des cas des malformations et dans 30 à 40% des cas des troubles graves du développement et du comportement tels que l'autisme, troubles psychomoteurs, troubles du langage, ou troubles de l'attention, chez l'enfant à naître.
- Lorsque vous prenez du valproate, assurez-vous de toujours utiliser au moins un moyen de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement, sans interruption, pour ne pas être enceinte.

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à sa sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observerez. Consultez la rubrique « déclarer un effet indésirable » sur le site de l'ANSM www.ansm.sante.fr pour les modalités de déclaration.

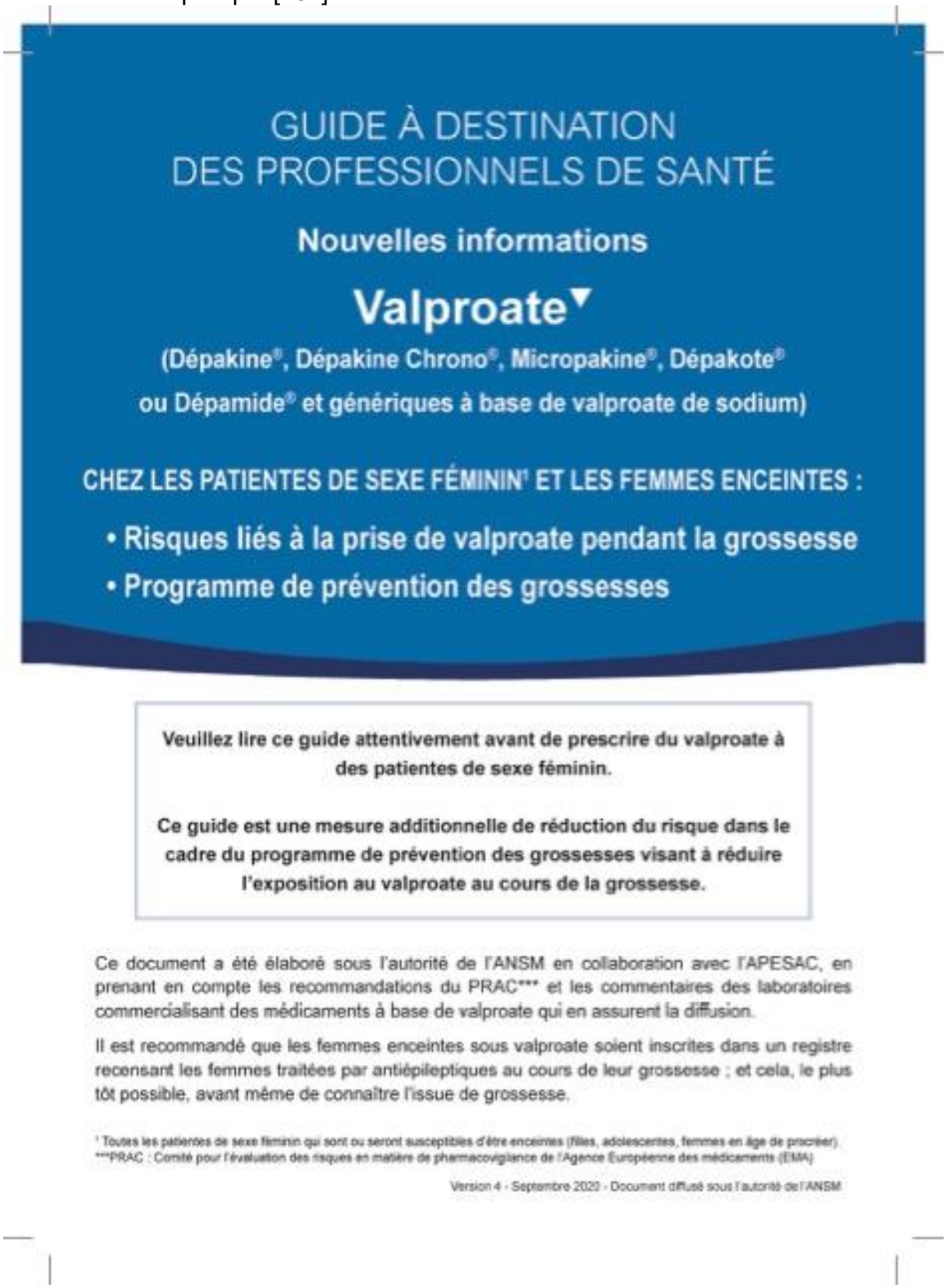
ce que vous devez faire

- Lire attentivement la notice et la brochure avant toute utilisation.
- Si vous envisagez une grossesse, parlez-en à votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre), et n'arrêtez pas votre contraception de vous-même.
- Consultez immédiatement votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre) si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être.
- N'arrêtez jamais le valproate sans l'avis de votre spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre) en raison du risque d'aggravation de votre état de santé.
- Consultez votre spécialiste au moins une fois par an. Il réévaluera votre traitement. Vous signerez ensemble le formulaire d'accord de soins et il vous délivrera la brochure patiente.

Information à destination des femmes et filles en âge de procréer
Gardez cette carte avec vous pendant toute la durée du traitement pour être informée.

Septembre 2020 - Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM

Annexe 7 : Guide destiné au pharmacien lorsqu'il doit dispenser une spécialité à base d'acide valproïque [167]



GUIDE À DESTINATION
DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Nouvelles informations

Valproate▼

(Dépakine®, Dépakine Chrono®, Micropakine®, Dépakote®
ou Dépamide® et génériques à base de valproate de sodium)

CHEZ LES PATIENTES DE SEXE FÉMININ[1] ET LES FEMMES ENCEINTES :

- **Risques liés à la prise de valproate pendant la grossesse**
- **Programme de prévention des grossesses**

Veuillez lire ce guide attentivement avant de prescrire du valproate à des patientes de sexe féminin.

Ce guide est une mesure additionnelle de réduction du risque dans le cadre du programme de prévention des grossesses visant à réduire l'exposition au valproate au cours de la grossesse.

Ce document a été élaboré sous l'autorité de l'ANSM en collaboration avec l'APESAC, en prenant en compte les recommandations du PRAC*** et les commentaires des laboratoires commercialisant des médicaments à base de valproate qui en assurent la diffusion.

Il est recommandé que les femmes enceintes sous valproate soient inscrites dans un registre recensant les femmes traitées par antiépileptiques au cours de leur grossesse ; et cela, le plus tôt possible, avant même de connaître l'issue de grossesse.

[1] Toutes les patientes de sexe féminin qui sont ou seront susceptibles d'être enceintes (filles, adolescentes, femmes en âge de procréer).
***PRAC : Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence Européenne des médicaments (EMA)

Version 4 - Septembre 2020 - Document diffusé sous l'autorité de l'ANSM

Annexe 8 : Brochure avec les étapes de délivrance d'une spécialité à base de valproate à un patient de sexe féminin [167]

VALPROATE ET DÉRIVÉS : dispensation chez les filles et les femmes en âge de procréer et/ou leur représentant*

Les étapes clés

1 Documents obligatoires devant être présentés par la patiente

Ordonnance du spécialiste datant de moins d'un an +

Formulaire annuel d'accord de soins dûment complété et signé +

Le cas échéant : ordonnance de renouvellement

2 Documents à remettre à la patiente lors de la dispensation

Remettre la carte patiente

- A détacher ou à récupérer à l'intérieur de la boîte.
- Mentionner le nom de la patiente ainsi que la date de dispensation du médicament.
- S'assurer que le contenu est compris par la patiente et/ou son représentant*.
- Demander à la patiente de conserver cette carte.

Remettre la brochure d'information patiente

- S'assurer que la patiente et/ou son représentant* a reçu la brochure d'information également disponible sur le site : https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Valproate-et-derives

3 Informations/conseils à rappeler

Rappeler la nécessité d'avoir une méthode de contraception efficace

- Rappeler la prise sans interruption pendant toute la durée du traitement et jusqu'à un mois après l'arrêt.
- Rappeler qu'il est recommandé de réaliser un test de grossesse à intervalles réguliers pendant le traitement (un test de grossesse est recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL)).

En cas de suspicion ou désir de grossesse

- Conseiller à la patiente et/ou à son représentant* de **ne pas arrêter le traitement** par valproate et de contacter :
  - **Si suspicion d'une grossesse** : en urgence son médecin spécialiste.
  - **Si désir de grossesse** : immédiatement son médecin spécialiste

Rappeler la nécessité du RDV annuel avec le spécialiste

*Pour les patientes mineures, les parents ou la/les personnes titulaires de l'autorité parentale ; pour les patientes majeures protégées par la loi, le représentant légal.

BIBLIOGRAPHIE

1. La crise d'épilepsie. Ph. D. Stéphane Bastianetto. Mis à jour en juillet 2017 [internet] Disponible sur : https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=epilepsie_pm
2. INSERM. L'épilepsie. Mis à jour le 1er Mars 2018. Disponible sur : https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epilepsie
3. Fédération Française de Neurologie. Qu'est ce que l'épilepsie ? Mis à jour en 2016. Disponible sur : https://www.ffn-neurologie.fr/grand-public/maladies/qu'est-ce-que-l'épilepsie
4. Epilepsie France. Les causes. Disponible sur : http://www.epilepsie-france.com/lepilepsie/maladie/definition-des-crises/les-causes.html
5. CEN 2019, illustration de Carole Fumat. Disponible sur : https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/epilepsies-lenfant-ladulte
6. Pierre Jallon. Epilepsies. 2007. (Traité de Neurologie)
7. Dr Swaroop HS. Pharmacotherapy of epilepsy. Health & Medicine. Mis à jour en septembre 2017. Disponible sur : https://www.slideshare.net/swaroophassan/pharmacotherapy-of-epilepsy
8. Les symptomes et les personnes à risque. Ph. D. Stéphane Bastianetto. Mis à jour en juillet 2017. Disponible sur : https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=epilepsie-pm-symptomes-de-l-epilepsie
9. CHU Sainte Justine. Absence généralisée. Mis à jour le 16 mars 2017. Disponible sur : https://www.chusj.org/fr/soins-services/E/Epilepsie/Parlons-d-epilepsie/Types-de-crises/Crises-generalisees/Abscences
10. CONCILIO. Les crises tonico-cloniques. Dr F. Reinaud. Mis à jour en juillet 2019. Disponible sur : https://www.concilio.com/neurologie-epilepsie-crises-tonico-cloniques
11. CHU Sainte Justine. Les crises myocloniques. Mis à jour le 16 mars 2017. Disponible sur : https://www.chusj.org/fr/soins-services/E/Epilepsie/Parlons-d-epilepsie/Types-de-crises/Crises-generalisees/myocloniques
12. CHU Sainte Justine. Les crises atoniques. Mis à jour le 16 mars 2017. Disponible sur : https://www.chusj.org/fr/soins-services/E/Epilepsie/Parlons-d-epilepsie/Types-de-crises/Crises-generalisees/atoniques
13. Concilio. Dr F. Reinaud. Mis à jour le 9 juillet 2019 par le Dr A. Morjane. Disponible sur : https://www.concilio.com/neurologie-epilepsie-crises-atoniques
14. Société Française de Neurologie. Mis à jour le 26 novembre 2014. Disponible sur : https://www.sf-neuro.org/sfn/prise-en-charge-d-une-premi-re-crise-d-pilepsie-de-l-adulte
15. Fédération Française de Neurologie. Electro-encéphalogramme. Disponible sur : https://www.ffn-neurologie.fr/grand-public/explorations-neurologiques/electro-encephalogramme
16. CEN 2019, image d'un EEG

17. Passeport Santé. Qu'est ce qu'un scanner ? Mis à jour en Aout 2015. Disponible sur : https://www.passeportsante.net/fr/Maux/examens-medicaux-operations/Fiche.aspx?doc=examen-scanner
18. Olivier Mukuku, photo d'un scanner du cerveau. Mis à jour février 2015. Disponible sur : https://www.researchgate.net/figure/scanner-cerebral-montrant-multiples-cysticerques-viables-et-sans-oedeme-coupe-axiale_fig3_275340554
19. Centre Européen de Recherche et d'Enseignement des Géosciences. Principe de la tomographie RX. Disponible sur : https://www.cerege.fr/fr/nos-equipements/principe-de-la-tomographie-rx
20. Image d'une tomographie RX du cerveau sur une personne souffrant d'épilepsie. Disponible sur : http://www.chups.jussieu.fr/ext/epilepsie/chir4.htm
21. Passeport Santé. Définition de l'IRM cérébrale. Mis à jour en Aout 2015. Disponible sur : https://www.passeportsante.net/fr/Maux/examens-medicaux-operations/Fiche.aspx?doc=examen-IRM-cerebrale
22. Image d'IRM. Imagerie de l'épilepsie. Nathalie Boddaert, Francis Brunelle. Mis à jour en décembre 2016. Disponible sur : https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2018/01/P.1641-1646.pdf
23. Passeport Santé. Qu'est ce qu'un TEP scan. Mis à jour en Aout 2015. Disponible sur : https://www.passeportsante.net/fr/Maux/examens-medicaux-operations/Fiche.aspx?doc=pet-scan
24. Utilité du TEP dans l'épilepsie. F. Chassoux. Mis à jour en mai 2009. Disponible sur : https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928125809000643
25. Dr Florence Pâques. SPECT CT. Mis à jour le 9 avril 2018. Disponible sur : https://citadoc.chrcitadelle.be/Citadoc/Publications/Articles-medicaux/SPECT-CT-Medecine-nucleaire.aspx
26. Association Quebecoise des Neuropsychologues. Mis à jour en 2021. Disponible sur : https://aqnp.ca/documentation/neurologique/lepilepsie/
27. SPECT epilepsy. Volume 3, special issue 3, numéro spécial 2. Mis à jour en décembre 2001. Disponible sur : https://www.jle.com/en/revues/epd/e-docs/cerebral_imaging_in_childhood_epilepsy_what_s_new__110129/article.phtml?tab=images
28. Prévention de la crise d'épilepsie. Ph. D. Stéphane Bastianetto. Mis à jour en juillet 2017. Disponible sur : https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=epilepsie-pm-prevention-de-l-epilepsie
29. Les traitements médicaux de la crise d'épilepsie. Ph. D. Stéphane Bastianetto. Mis à jour en juillet 2017. Disponible sur : https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=epilepsie-pm-traitements-medicaux-de-l-epilepsie
30. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. Anti-épileptiques : les points essentiels. Mis à jour le 27 novembre 2020. Disponible sur : https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-epileptiques-les-points-essentiels
31. MediPedia. Antiépileptiques : objectifs du traitement. Dr Tugendhaft. https://fr.medipedia.be/epilepsie/traitement/antiepileptiques-objectifs-du-traitement

32. Régime cétogène. Léa Zubiria diététicienne-nutritionniste. Mis à jour en juin 2018. Disponible sur : https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/Regimes/Fiche.aspx?doc=regime-cetogene
33. Schéma récapitulatif du régime cétogène. Mis à jour en janvier 2019. Disponible sur : https://reflexe-coaching.com/regime-cetogene/
34. Chirurgie de l'épilepsie. A. Rougier – 1992. Disponible sur : http://campus.neurochirurgie.fr/spip.php?article414
35. Fondation Française pour la Recherche sur l'Epilepsie. La chirurgie. Mis à jour en 2019. Disponible sur : https://www.fondation-epilepsie.fr/comprendre-epilepsie/traitements/chirurgie/
36. Epilepsie : un enfant guérit après l'ablation d'une partie de son cerveau. Mis à jour en Aout 2018. Disponible sur : https://sante.lefigaro.fr/article/apres-l-ablation-d-une-partie-de-son-cerveau-un-enfant-reprend-une-vie-normale/
37. Medtronic. L'implantation d'un neurostimulateur pour le traitement de l'épilepsie par stimulation cérébrale profonde. Mis à jour en 2020. Disponible sur : https://www.medtronic.com/be-fr/patients/traitements-therapies/epilepsie/obtenir-therapie-de-scp.html
38. Schéma simplifiée d'un implant stimulateur du nerf vague. Dominique Salomon. Mis à jour en septembre 2017. Disponible sur : https://destinationsante.com/etat-vegetatif-stimulation-nerf-vague-redonne-de-lespoir.html
39. Les chiens d'assistance pour personnes épileptiques. Ulrick Deniau, éducateur canin. Mis à jour le 27 septembre 2018. Disponible sur : https://associationparatonnerre.org/vivre-le-fires/une-maladie-au-long-cours/les-outils-de-compensation-du-handicap/les-chiens-dalerte/
40. Epilepsie France. Epilepsie et contraception. Disponible sur : http://www.epilepsie-france.com/lepilepsie/au-quotidien/epilepsie-et-grossesse/epilepsie-et-contraception.html
41. CRAT – antiépileptiques et grossesse. Mis à jour en avril 2020. Disponible sur : https://www.lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=16
42. ANSM – renforcement des conditions de prescription et de délivrance des spécialités à base d'acide valproïque et dérivés du fait des risques liés à leur utilisation durant la grossesse. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/(offset)/0
43. ANSM - Valproate et dérivés : contre-indication pendant la grossesse (sauf situations exceptionnelles) et programme de prévention des grossesses - Lettre aux professionnels de santé. 19 juillet 2018. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Valproate-et-derives-contre-indication-pendant-la-grossesse-sauf-situations-exceptionnelles-et-programme-de-prevention-des-grossesses-Lettre-aux-professionnels-de-sante
44. Le valproate est interdit pendant la grossesse et ne doit plus être prescrit aux filles, adolescentes et femmes en âge de procréer (sauf circonstances exceptionnelles) – Communiqué. 12 juin 2018. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Communiques-Communiques-Points-presse/Le-valproate-est-interdit-

pendant-la-grossesse-et-ne-doit-plus-etre-prescrit-aux-filles-adolescentes-et-femmes-en-age-de-procreer-sauf-circonstances-exceptionnelles-Communique
45. Thèse – Valproate et grossesse : connaissances et pratiques à l'officine. Marina Barone. 2017. Disponible sur : https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01610367/document
46. Embryofoetopathie au valproate. Pr Asher Ornoy. Mis à jour en novembre 2015. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=1906&lng=FR
47. Embryo-foetopathie au valproate. Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Ouest. Pr Sylvie Odent. Mai 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-03/dir1/pnds_-_embryo-foetopathie_au_valproate.pdf
48. ANSM - Exposition in utéro à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et risque de malformations congénitales majeures en France. Juillet 2017. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fb3faa8c4a5c5c5dedfc1423213c219d.pdf
49. Communication interventriculaire. Jeanne Marie Baffa. Mis à jour en novembre 2018. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pédiatrie/anomalies-cardiovasculaires-congénitales/communication-interventriculaire
50. Communication interauriculaire. Jeanne Marie Baffa. Mis à jour en novembre 2018. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pédiatrie/anomalies-cardiovasculaires-congénitales/communication-interauriculaire
51. Tétralogie de Fallot. Jeanne Marie Baffa. Mis à jour en novembre 2018. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pédiatrie/anomalies-cardiovasculaires-congénitales/tétralogie-de-fallot
52. Image tétralogie de Fallot. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Tétralogie_de_Fallot
53. Syndrome d'hypoplasie du cœur gauche. Jeanne Marie Baffa. Mis à jour en novembre 2018. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pédiatrie/anomalies-cardiovasculaires-congénitales/syndrome-hypoplasie-du-cœur-gauche
54. Malformation d'Ebstein. Pr Robert Anderson. Mis à jour en mars 2010. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=1880
55. Maladie d'Ebstein. Pierre-Emmanuel Séguéla. Mis à jour en mars 2016. Disponible sur : http://www.arcothova.com/wp-content/uploads/2016/02/ANOMALIE-D'EBSTEIN-cardio.pdf
56. Transposition des gros vaisseaux. Professeur Damien Bonnet. Mis à jour en décembre 2010. Disponible sur : https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/TranspositionGrosVaisseaux-FRfrPub3463v01.pdf
57. Coarctation de l'aorte. Jeanne Marie Baffa. Mis à jour en novembre 2018. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pédiatrie/anomalies-cardiovasculaires-congénitales/coarctation-de-aorte

58. Spina bifida. Stephen J. Falchek. Mis à jour en décembre 2018. Disponible sur : https://www.merckmanuals.com/professional/pediatrics/congenital-neurologic-anomalies/spina-bifida?qt=spina%20bifida&alt=sh
59. Illustration spina bifida. Disponible sur : https://www.spina-bifida.org/myelomeningocele/
60. Hypospadias. Dr F. Reinaud. Mis à jour le 19 avril 2018. Disponible sur : https://www.concilio.com/chirurgie-plastique-generale-enfant-hypospadias
61. Epispadias. Pr Anne-Karoline Ebert - Dr Michaël Ludwig - Pr Heiko Reutter - Pr Wolfgang Rosch**.** Mis à jour en février 2010. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=93928
62. Anomalies des organes génitaux. Disponible sur : http://www.exstrophie-apex.fr/exstrophie-vesicale.html
63. Enquête relative aux spécialités pharmaceutiques contenant du valproate de sodium. Publiée par l'Inspection Générale des Affaires Sociales en février 2016. Disponible sur : https://igas.gouv.fr/IMG/pdf/2015-094R.pdf
64. Fente labio-palatine. Dr Eva Galliani - Pr Marie-Paule Vazquez**.** Mis à jour en décembre 2011. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=199306
65. Illustration fente labio-palatine. Dr Ohana Chpindel. Mis à jour en octobre 2015. Disponible sur : https://dr-ohana-chpindel-florence.chirurgiens-dentistes.fr/la-fente-labio-palatine/
66. Les craniosténoses. Dr Christian Herlin. Mis à jour le 2 juillet 2013. Disponible sur : https://www.em-consulte.com/article/818618/les-craniostenoses
67. Illustration des différentes craniosténoses. Hospices civils de Lyon. Disponible sur : https://dr-ohana-chpindel-florence.chirurgiens-dentistes.fr/la-fente-labio-palatine/
68. Illustration tête syndrome fœtal au valproate. Mis à jour en février 2017. Disponible sur : https://www.apesac.org/documentation/symptomes.html
69. Anencéphalie. Mis à jour en mars 2006. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=1048
70. Anencéphalie. Cashmere Lashkari. Mis à jour en février 2019. Disponible sur : https://www.news-medical.net/health/Anencephaly-Abnormal-Development-of-Brain-and-Skull-(French).aspx
71. Microcéphalie. Stephen J. Falchek. Mis à jour en avril 2019. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/problèmes-de-santé-infantiles/malformations-congénitales-du-cerveau-et-de-la-moelle-épinière/microcéphalie
72. Illustration microcéphalie. Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Microcéphalie
73. Hernie de la coupole diaphragmatique. Pr Richard Keijzer. Mis à jour en Aout 2020. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=2140
74. SickKids. Illustration hernie diaphragmatique. Disponible sur : https://www.aboutkidshealth.ca/fr/article?contentid=1766&language=french
75. L'atrésie de l'œsophage. Pr Frédéric Gottrand. Mis à jour en juin 2008. Disponible sur : https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/AtresieOesophage-FRfrPub724.pdf

76. Illustration atrésie de l'œsophage. Disponible sur : https://aqao.org/fr/latresie-de-loesophage/
77. Atrésie anorectale. William J. Cochran. Mis à jour en Aout 2019. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pédiatrie/malformations-digestives/atrésie-anale
78. Illustration anorectale. Disponible sur : http://www.vacterl-au-quotidien.com/malformation-ano-rectale-imperforation-anale/
79. Agénésie rénale bilatérale. Dr Michiel Schreuder. Mis à jour en juillet 2014. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=1848
80. Illustration agénésie rénale bilatérale. Disponible sur : http://www.embryology.ch/francais/turinary/patholurinary02.html
81. Polykystose rénale. Quentin Nicard. Mis à jour en janvier 2019. Disponible sur : https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=polykystose-renale
82. Maladie kystique rénale. J. Bacchetta. Mis à jour en mai 2008. Disponible sur : http://www.despedara.org/cours_des/20090619_inc_dysplasie_renale_multikystique_dc_antenatal.pdf
83. Laparoschisis. Dr Sylvie Beaudouin. Mis à jour en mars 2020. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=2368
84. Illustration laparoschisis et omphalocèle. Disponible sur : https://www.chrcitadelle.be/CitadelleWebsite/media/Services/Chirurgie%20générale/Laparoschisis-Omphalocele.pdf
85. Omphalocèle. Dr Sylvie Beaudouin. Mis à jour en mars 2020. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=660
86. Pied bot. Quentin Nicard. Mis à jour en janvier 2019. Disponible sur : https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=pied-bot
87. Illustration Pied bot. Peter Lam. Mis à jour en novembre 2019. Disponible sur : https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2584717-pied-bot-varus-equin-valgus-traitements-operation/
88. Thrombopénie néonatale. Dr Cécile Kaplan-Gouet. Mis à jour en octobre 2006. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=853
89. Déficit congénital en fibrinogène. Pr Jenny Goudemand. Mis à jour en octobre 2009. Disponible sur : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=335
90. Hypoglycémie néonatale. Kevin C. Dysart. Mis à jour en décembre 2018. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pédiatrie/troubles-métaboliques-électrolytiques-et-toxiques-chez-le-nouveau-né/hypoglycémie-néonatale
91. CRAT - Ethosuximide et grossesse. Mis à jour en avril 2020. Disponible sur : https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=éthosuximide
92. CRAT – Felbamate et grossesse. Mis à jour en mars 2020. Disponible sur : https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=felbamate
93. CRAT – Lacosamide et grossesse. Mis à jour en mai 2019. Disponible sur : https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=lacosamide

94. CRAT – Phénobarbital et grossesse. Mis à jour en avril 2020. Disponible sur : https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=phénobarbital
95. CRAT – Phénytoïne et grossesse. Mis à jour en septembre 2018. Disponible sur : https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=phénytoïne
96. CRAT – Tiagabine et grossesse. Mis à jour en mars 2020. Disponible sur : https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=tiagabine
97. CRAT – Topiramate et grossesse. Mis à jour en avril 2019. Disponible sur : https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=topiramate
98. CRAT – Vigabatrine et grossesse. Mis à jour en mars 2020. Disponible sur : https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=vigabatrine
99. CRAT – Zonisamide et grossesse. Mis à jour en mars 2020. Disponible sur : https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=zonisamide
100. CRAT – Lamictal et grossesse. Mis à jour en novembre 2019. Disponible sur : https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=lamictal
101. CRAT – Lévétiracétam et grossesse. Mis à jour en juillet 2018. Disponible sur : https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=lévétiracétam
102. CRAT – Oxcarbazépine et grossesse. Mis à jour en février 2020. Disponible sur : https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=oxcarba
103. CRAT – Eslicarbazépine et grossesse. Mis à jour en octobre 2018. Disponible sur : https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=eslicarba
104. CRAT – Carbamazépine et grossesse. Mis à jour en février 2020. Disponible sur : https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=carbamaz
105. CRAT – Gabapentine et grossesse. Mis à jour en novembre 2018. Disponible sur : https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=gabapentine
106. CRAT – Prégabaline et grossesse. Mis à jour en janvier 2020. Disponible sur : https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=prégabaline
107. CRAT – Clobazam et grossesse. Mis à jour en octobre 2020. Disponible sur : https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=clobazam
108. CRAT – Clonazépam et grossesse. Mis à jour en octobre 2020. Disponible sur : https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=clonazepam
109. Passeport Santé – Hypotonie. Agnès Bourahla. Mis à jour en février 2019. Disponible sur : https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=hypotonie
110. SickKids - Syndrome de sevrage néonatal. Mis à jour en septembre 2009. Disponible sur : https://www.aboutkidshealth.ca/FR/Article?contentid=382&language=French
111. Celtipharm - Epilepsie et grossesse. http://www.celtipharm.com/Pages/Conseil-comptoir/2018/02/EPILEPSIE-GROSSESSE.aspx
112. HAS – Projet de grossesse. Mis à jour en septembre 2009. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-01/projet_de_grossesse_informations_messages_de_prevention_examens_a_proposer_-_argumentaire.pdf
113. CRAT – acide folique et anticonvulsivants. Mis à jour en janvier 2019. Disponible sur : https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=884

114. La consultation préconceptionnelle. Dr Corry Payet. Disponible sur : https://www.repere.re/fileadmin/user_upload/Consultation_preconceptionnelle___specificites_reunionnaises.pdf
115. Epilepsie France - Préparation de la grossesse. Disponible sur : http://www.epilepsie-france.com/lepilepsie/au-quotidien/epilepsie-et-grossesse/preparation-de-la-grossesse.html
116. Ligue Suisse contre l'Epilepsie – maternité et épilepsie. Mis à jour en février 2019. Disponible sur : https://assets.ctfassets.net/fclxf7o732gj/3xQA5oSUww3uNkyteZSA51/7977f99b8347ace745aba947670c2c79/Flyer_Kinderwunsch-2019-F-web.pdf
117. SickKids – Epilepsie et grossesse. Mis à jour en septembre 2009. Disponible sur : https://www.aboutkidshealth.ca/fr/Article?contentid=363&language=French
118. VIDAL – l'épilepsie chez la femme en âge de procréer. Mis à jour en février 2021. Disponible sur : https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/epilepsie/grossesse.html
119. Allotey J, Aroyo-Manzano D, Lopez P, Viale L, Zamora J, Thangaratinam S. Global variation in pregnancy complications in women with epilepsy: A meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1 août 2017 ;215:12-9.
120. INSERM. Pré-éclampsie. Mis à jour en novembre 2018. Disponible sur : https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/pre-eclampsie
121. Troubles convulsifs pendant la grossesse. Lara A. Friel. Mis à jour en avril 2020. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/problèmes-de-santé-de-la-femme/grossesse-compliquée-par-la-maladie/troubles-convulsifs-pendant-la-grossesse
122. Troubles convulsifs au cours de la grossesse. Lara A. Friel. Mis à jour en Avril 2020. Disponible sur : https://www.msdmanuals.com/fr/professional/gynécologie-et-obstétrique/grossesse-compliquée-par-une-maladie/troubles-convulsifs-au-cours-de-la-grossesse
123. About Kids Health. Asphyxie chez les bébés. Mis à jour en octobre 2009. Disponible sur : https://www.aboutkidshealth.ca/Article?contentid=1808&language=French
124. Les mouvements du nouveau né. Dr Evelyne Heylen. Disponible sur : https://www.cspo.be/sites/default/files/DDI/Documents/06_Les%20mouvements%20du%20nouveau-né%20Heylen%20140210.pdf
125. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Antiépileptiques et grossesse. Mis à jour en 2007. Disponible sur : http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2007_GO_073_elefant.pdf
126. Thèse. La patiente épileptique et traitée pour son épilepsie en salle de naissance. Nelly Moro. Mis à jour en janvier 2013. Disponible sur : https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00770837/document
127. Borthen I, Eide M, Daltveit A, Gilhus N. Obstetric outcome in women with epilepsy: a hospital-based, retrospective study. [on line] 2011; 118(8) : 956-65 [cited 2011-08-20].
128. Borthen I, Eide M, Daltveit A, Gilhus N. Delivery outcome of women with epilepsy: a population-based study. [online] 2010 Nov; 117(12):1537-43 [cited 2011- 09-01].

129. Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. Special report: Management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency. Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. Epilepsia. 2009 ; 50 : 1229–1236.
130. Thomas P, Arzimanoglou A. Epilepsies. 3ème édition. Paris : Masson ; 2003. p. 65- 85, p. 151-197.
131. Borthen I, Eide M, Veibe G, Daltveit A, Gilhus N. Complications during pregnancy in women with epilepsy: population-based cohort study [on line] 2009 ; 116(13) : 1736-42 [cited 2011-09-10].
132. Tomson T, Battino D. Antiepileptic treatment in pregnant woman: morphological and behaviour effects. Handbook of experimental pharmacology [on line] 2011; (205) : 295-315 [cited 2011-09-01].
133. Alarcon G, Nashef L, Cross H, Nightingale J, Richardson S. Epilepsy. Women's issues. Epilepsy, contraception, and pregnancy. Oxford: Oxford University Press ; 2009. p. 448-456.
134. Genton P, Rémy C. Vivre et comprendre l'épilepsie. Paris : Ellipses Marketing ; 2003. p. 2-220.
135. Mapar. Traitement antiépileptique. Protocoles d'anesthésie-réanimation. Paris : Mapar ; 2007. p. 143.
136. Perkin D. Neurologie Manuel et Atlas. 1ère édition. Bruxelles : De Boeck ; 2002. p. 47-56.
137. Sabers A, Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. [on line] 2009 April; 22(2) : 157-61 [cited 2011-08-20].
138. Glorien Jemissair Lemahafaka, Sonia Maminirina Fenomanana, Alain Djacoba Tehindrazanarivelo. Epilepsie et santé de la reproduction : les enjeux et les perspectives. Publié le 11 octobre 2019. Disponible sur : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6945668/
139. Rechers et Perspectives n°2. Epilepsie et grossesse. Publié en mai 2010. Disponible sur : https://www.fondation-epilepsie.fr/wp-content/uploads/2013/12/recherches-et-perspectives-mai-2010.pdf
140. HAS : épilepsie, prise en charge des enfants et des adultes. Mis à jour le 8 octobre 2020. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/reco308_recommandations_epilepsies_preparation_mel.pdf
141. Fondation Française de la Recherche pour l'Epilepsie. Comprendre l'épilepsie. Disponible sur : https://www.fondation-epilepsie.fr/femmes-lepilepsie-cycles-contraception-grossesse/
142. Etat de mal épileptique. Dr Julien Nadal, Pr Yann-Erick Claessens. Mis à jour en février 2013. Disponible sur : https://urgences-serveur.fr/etat-de-mal-epileptique-eme-de-l,1996.html
143. BC Epilepsy Society. L'épilepsie et la dépression. Mis à jour en janvier 2009. Disponible sur : http://bcepilepsy.com/files/information-sheets/French/French-Depression_and_Epilepsy.pdf

144. Epilepsie et anxiété. I. Kotwas, J.A. Micoulaud-Franchi. Mis à jour en 2016. Disponible sur : https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/24636.pdf
145. Crise non épileptique psychogène. Jérome Aupry, Coraline Hingray. Mis à jour en février 2019. Disponible sur : https://www.larevuedupraticien.fr/article/crise-non-epileptique-psychogene-le-renouveau-de-labord-des-troubles-de-conversion
146. Aspects cliniques des psychoses de l'épilepsie. Othman Amami, Jihène Aloulou, Inès Maalej. Mis à jour en novembre 2012. Disponible sur : https://psychaanalyse.com/pdf/ASPECTS%20CLINIQUES%20DES%20PSYCHOSES%20DE%20L%20EPILEPSIE%20(7%20pages%20-%2094%20ko).pdf
147. La génétique médicale : Les étapes du parcours de soin en génétique. Mis à jour en 2021. Disponible sur : https://www.genetique-medicale.fr/la-genetique-medicale-et-vous/le-parcours-de-soin-en-genetique/article/les-etapes-du-parcours-de-soin-en-genetique
148. CAMPS https://anecamsp.org/vous-aider-les-camsp/
149. CESSA https://ecole-et-handicap.fr/laccompagnement-des-eleves-en-situation-de-handicap-2-dispositifs-daccompagnement/les-sessad-services-deducation-speciale-et-de-soins-a-domicile/
150. CPEA https://www.epsm-morbihan.fr/cpea-vannes
151. CMPP https://www.onisep.fr/Formation-et-handicap/Mieux-vivre-sa-scolarite/Accompagnement-de-la-scolarite/Le-CMPP-centre-medico-psycho-pedagogique
152. APESAC https://www.apesac.org
153. UNAPEI https://www.unapei.org
154. ADAPEI https://fr.wikipedia.org/wiki/Adapei
155. ARIANE-épilepsie https://ariane-epilepsie.fr
156. EFAPPE http://efappe.epilepsies.fr
157. FFRE https://www.fondation-epilepsie.fr
158. LFCE https://www.epilepsie-info.fr
159. AISPACE http://www.tousalecole.fr/content/agir-informer-sensibiliser-le-public-pour-améliorer-la-connaissance-des-epilepsies-aispace
160. HAS : Education thérapeutique du patient. Mis à jour le 19 juin 2014. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1241714/fr/education-therapeutique-du-patient-etp
161. L'assurance maladie : le dossier médical partagé. Mis à jour le 1er juillet 2021. Disponible sur : https://www.dmp.fr
162. Société de Neurologie. Prise en charge de la première crise d'épilepsie. Disponible sur : https://www.sfmu.org/upload/consensus/rbp_epilepsie_premiere_crise_adulte.pdf
163. Epilepsie : les idées reçues chez les Français. Julie Levallois. Disponible sur : https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/17863-Epilepsie-les-idees-recues-perdurent-chez-les-Francais
164. Rapport d'étude « Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014 : une étude observationnelle sur les données du SNIIRAM » publié le 24/08/2016 https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/documentation-et-publications-

officielles/rapports/sante/article/rapport-d-etude-exposition-a-l-acide-valproique-et-ses-derives-au-cours-de-la
165. Filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant une épilepsie : spécialités à base de valproate et alternatives médicamenteuses. RECOMMANDATION DE BONNE PRATIQUE - Mis en ligne le 20 déc. 2018 https://www.has-sante.fr/jcms/c_2882733/fr/filles-adolescentes-femmes-en-age-de-procreer-et-femmes-enceintes-ayant-une-epilepsie-specialites-a-base-de-valproate-et-alternatives-medicamenteuses
166. Médicaments – Prépa pharma 2ème édition de Vincent Bianchi et Sarra EL Anbassi publié en mars 2018
167. ANSM : Valproate et dérivés, documents importants. Mis à jour le 21 juillet 2021 https://ansm.sante.fr/tableau-marr/valproate-et-derives

Université de Lille

Faculté de Pharmacie de Lille

3 rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03 20 96 40 40
http://pharmacie.univ-lille.fr/

REÇU le 16 NOV. 2021

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : DUBREU Joséphine INE : 200603068L

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 18 (jour) 11 (mois) 2021 (année) à 18 h. 15 Amphithéâtre ou ~~salle~~ : Curie

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :

Avis du directeur de thèse

Nom : DINE Prénom : Thierry

☒ Favorable
☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 26/10/21
Signature:

Avis du président du jury

Nom : LEHMANN Prénom : Hélène

☒ Favorable
☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable : /

Date : 26/10/2021
Signature: H Lehmann

Décision du Doyen

☒ Favorable
☐ Défavorable

Le 02/12/2021
Le Doyen
D. ALLORGE

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

NA/ 2020

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : DUBREU
Prénom : Joséphine
Titre de la thèse : L'accompagnement de la femme épileptique de la préconception à l'accouchement
Mots-clés : Epilepsie, tératogénicité, valproate de sodium, contraception, conception, grossesse, accouchement, allaitement.

Résumé :
La France compte plus de 600 000 personnes épileptiques, soit près de 1% de la population.
La femme est une patiente complexe du fait des différentes étapes physiologiques par lesquelles elle passe au cours de sa vie : la puberté, la préconception, la conception, la grossesse, l'allaitement et la ménopause.
Une femme enceinte représente un véritable enjeu de santé publique. Tous les médicaments auxquels elle sera exposée durant sa grossesse influenceront le développement du fœtus.
Comment traiter ces femmes épileptiques qui désirent devenir mère ? Comment le pharmacien peut-il les prendre en charge ? Et comment améliorer leur prise en charge ?

Membres du jury :

Président :
Professeur Hélène LEHMANN
Maître de Conférence Universitaire à l'Université de Lille
Docteur en pharmacie

Directeur, conseiller de thèse :
Professeur Thierry DINE
Professeur de Pharmacie Clinique à l'Université de Lille
Praticien hospitalier au centre hospitalier d'Haubourdin

Assesseur(s) :
Docteur Sophie CATTEAU-JONARD
Professeur de Gynécologie Médicale à l'Université de Lille
Praticien Hospitalier et Universitaire

Docteur Sylvie FERLAT
Docteur en Pharmacie attaché des hôpitaux (Etablissements Publiques de Santé Mentale)