



**HAL**  
open science

# Prise en charge thérapeutique de l'épilepsie chez la femme enceinte : le point sur Dépakine®

Coraline Touzet

## ► To cite this version:

Coraline Touzet. Prise en charge thérapeutique de l'épilepsie chez la femme enceinte : le point sur Dépakine®. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02295924

**HAL Id: dumas-02295924**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02295924>**

Submitted on 24 Sep 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2018

N°

**THÈSE D'EXERCICE**  
pour le  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
le 14 Décembre 2018  
par  
**Coraline TOUZET**

**Prise en charge thérapeutique de  
l'épilepsie chez la femme enceinte : le  
point sur Dépakine®**

Directeur de thèse : Mme Valérie SAUTOU

**Jury**

Président : Mme Valérie SAUTOU, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
UFR Pharmacie de CLERMONT-FERRAND

Membres : Mme Catherine COUDERT, Maître de conférences, Praticien attaché  
UFR Pharmacie de CLERMONT-FERRAND

Mme Isabelle GREMEAU, Pharmacien, Praticien Hospitalier  
CHU de CLERMONT-FERRAND

Mme Isabelle CHEVALIER, Docteur en pharmacie à Clermont-Ferrand



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE PHARMACIE

Année : 2018

N°

**THÈSE D'EXERCICE**  
pour le  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
le 14 Décembre 2018  
par  
**Coraline TOUZET**

**Prise en charge thérapeutique de  
l'épilepsie chez la femme enceinte : le  
point sur Dépakine®**

Directeur de thèse : Mme Valérie SAUTOU

**Jury**

Président : Mme Valérie SAUTOU, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier  
UFR Pharmacie de CLERMONT-FERRAND

Membres : Mme Catherine COUDERT, Maître de conférences, Praticien attaché  
UFR Pharmacie de CLERMONT-FERRAND

Mme Isabelle GREMEAU, Pharmacien, Praticien Hospitalier  
CHU de CLERMONT-FERRAND

Mme Isabelle CHEVALIER, Docteur en pharmacie à Clermont-Ferrand

# **REMERCIEMENTS**

*À Madame Valérie SAUTOU,*

*Je vous remercie d'avoir bien voulu me suivre dans la rédaction de ma thèse ainsi que d'en avoir accepté la présidence du jury. Je vous suis aussi reconnaissante de m'avoir apporté de précieux conseils et votre rigueur scientifique tout au long de la correction de mon travail.*

*À Madame Catherine COUDERT,*

*Je vous remercie d'avoir accepté de siéger au sein de mon jury de thèse, ceci est un grand honneur pour moi que vous soyez ici en ce jour. Merci aussi pour la qualité de vos enseignements tout au long de nos études, et votre bienveillance.*

*À Madame Isabelle GREMEAU,*

*Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail et de participer à mon jury de thèse.*

*À Madame Isabelle CHEVALIER,*

*Je vous remercie d'avoir bien voulu participer à mon jury de thèse. Votre présence en ce jour particulier est un honneur pour moi. Elle conclue parfaitement les six mois de stage que j'ai eu la chance d'effectuer dans votre officine, les connaissances que vous m'avez transmises et la confiance que vous avez portée en moi.*

*Je tiens aussi à remercier :*

*Mes parents, sans qui toute cette aventure n'aurait pas été possible. Leur présence et leur soutien dans les moments difficiles m'ont été indispensables tout au long de mes études. Je vous suis extrêmement reconnaissante de tout ce que vous avez fait pour moi.*

*Mes frères, qui m'ont soutenue et poussée au-delà de mes limites durant toutes ces années.*

*Toute ma famille qui m'a soutenue et qui a cru en moi. Et lorsque c'était nécessaire me changeait les idées.*

*Mes amis Victor, Mathias, Laurie, Mélanie, Alexandre, Céline, Julie, Mathilde, Florian, Élodie, Cécile, Imane, Amélie, Alim, Hubert, Bérénice, Océane, Manon et toutes les filles du basket. Merci pour tous les moments partagés qu'ils soient importants ou non.*

# Table des matières

<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>6</b>
<b>LISTE DES ILLUSTRATIONS</b> .....	<b>6</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>8</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>9</b>
<b>PREMIERE PARTIE : L'EPILEPSIE ET SES TRAITEMENTS</b> .....	<b>11</b>
<b>I. QU'EST-CE QUE L'EPILEPSIE ?</b> .....	<b>11</b>
A. Définition - Terminologie (1–5) .....	11
B. Épidémiologie (2,4,6,7) .....	12
C. Physiopathologie (8,9) (8) .....	13
D. Les différents types d'épilepsie (11) .....	16
E. Les différents types de crises (4,9).....	18
a. <i>Les crises partielles</i> .....	18
b. <i>Les crises généralisées</i> .....	22
<b>II. L'EPILEPSIE PENDANT LA GROSSESSE</b> .....	<b>29</b>
A. Influence de la grossesse sur l'épilepsie (7,9,14) .....	29
a. <i>Facteurs hormonaux</i> .....	29
b. <i>Nausées et vomissements</i> .....	29
c. <i>Troubles du sommeil</i> .....	30
d. <i>Mauvaise observance du traitement</i> .....	30
e. <i>Modification de la pharmacocinétique des antiépileptiques (15)</i> .....	30
B. Influence de l'épilepsie sur la grossesse (17–19) .....	35
a. <i>Complications obstétriques et périnatales</i> .....	35
b. <i>Aggravation de l'épilepsie</i> .....	36
<b>III. TRAITEMENTS DE L'EPILEPSIE</b> .....	<b>38</b>
A. Médicaments antiépileptiques .....	38
a. <i>Intervention sur la neurotransmission médiée par le GABA</i> .....	39
b. <i>Intervention sur la neurotransmission excitatrice</i> .....	40
c. <i>Intervention sur les différents canaux ioniques</i> .....	40
B. Choix de l'antiépileptique (4,9,21) .....	42
a. <i>Choix de l'antiépileptique en fonction du type d'épilepsie</i> .....	43
b. <i>Choix de l'antiépileptique en fonction du type de crise</i> .....	44
C. Autres modes de traitement de l'épilepsie (9,24–28) .....	49
a. <i>Chirurgie curative</i> .....	49

b. Chirurgie palliative .....	50
<b>IV. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA FEMME ENCEINTE EPILEPTIQUE .....</b>	<b>52</b>
A. Contraception de la femme épileptique .....	52
B. Planification de la grossesse .....	53
a. Consultation de préconception.....	53
b. Modifications du traitement .....	54
C. Pendant la grossesse.....	61
a. Adaptation du traitement .....	61
b. Supplémentations.....	61
c. Surveillance du bon déroulement de la grossesse (19).....	62
D. Accouchement et allaitement .....	63
a. Accouchement (19) .....	63
b. Allaitement (4) .....	64
<b>SECONDE PARTIE : CAS PARTICULIER DU MEDICAMENT DEPAKINE® .....</b>	<b>65</b>
<b>I. POINT SUR DEPAKINE® .....</b>	<b>65</b>
A. Présentation du médicament (41–43).....	65
a. Indications .....	65
b. Posologies .....	66
c. Mécanismes d'action .....	66
d. Pharmacocinétique.....	67
B. Effets secondaires .....	67
a. Effets indésirables généraux.....	68
b. Affections congénitales, familiales et génétiques (30–32,39,44–47).....	68
C. Histoire de la tératogénicité.....	70
D. Conditions de délivrance (43,59).....	73
E. Alternatives thérapeutiques ? (39,59,62,63) .....	76
a. Traitement par Dépakine® sans désir d'enfant .....	76
b. Désir d'enfant pendant un traitement par Dépakine® .....	76
c. Grossesse non planifiée sous Dépakine® .....	77
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>79</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>82</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>86</b>
<u>ANNEXE 1</u> : FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS.....	<b>86</b>
<u>ANNEXE 2</u> : BROCHURE DESTINEE AUX PATIENTES SOUS VALPROATE .....	<b>87</b>
<u>ANNEXE 3</u> : CARTE DESTINEE AUX PATIENTES SOUS VALPROATE.....	<b>88</b>



# Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : Sémiologie clinique des crises en fonction de leur origine topographique principale (4) .....	20
<b>Tableau II</b> : Modifications pharmacocinétiques en lien avec la grossesse .....	33
<b>Tableau III</b> : Complications obstétriques et néonatales et leurs risques chez la femme enceinte épileptique .....	36
<b>Tableau IV</b> : Pourcentages de malformations congénitales majeures en fonction des monothérapies antiépileptiques (39).....	58

# Liste des illustrations

<b>Figure 1</b> : Physiopathologie de la transmission synaptique (10).....	15
<b>Figure 2</b> : Classification des crises d'épilepsie en fonction de leurs causes (9).....	17
<b>Figure 3</b> : Classification des crises d'épilepsie (12).....	18
<b>Figure 4</b> : EEG au cours d'une crise temporale droite chez un adulte (13).....	22
<b>Figure 5</b> : EEG d'une absence typique (13).....	24
<b>Figure 6</b> : Aspect EEG au cours de la phase tonique d'une crise généralisée tonico-clonique.....	26
<b>Figure 7</b> : Aspect EEG au cours de la phase clonique d'une crise généralisée tonico-clonique.....	27
<b>Figure 8</b> : Aspect EEG au cours de la phase résolutive d'une crise généralisée tonico-clonique.....	27
<b>Figure 9</b> : Les différents modes d'action des antiépileptiques (20).....	41
<b>Figure 10</b> : Recommandations du traitement de l'épilepsie chez l'adulte (22) .....	47
<b>Figure 11</b> : Recommandations du traitement de l'épilepsie chez l'enfant (23).....	48
<b>Figure 12</b> : Représentation de différents effets tératogènes des antiépileptiques et leur sécurité relative (32).....	59
<b>Figure 13</b> : Les cinq critères définissant le score d'Apgar (48) .....	70

<b>Figure 14</b> : Signes dysmorphiques du syndrome foetal valproïque (53).....	72
<b>Figure 15</b> : Depuis mars 2017 nouvel étiquetage sur les boîtes de médicaments à base de valproate (59) .....	74

# Liste des abréviations

- AMPA** : *Acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique*
- ANSM** : *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé*
- AVC** : *Accident Vasculaire Cérébral*
- CRAT** : *Centre de Référence sur les Agents Tératogènes*
- CYP** : *Cytochrome P450*
- DFG** : *Débit de filtration glomérulaire*
- DIU** : *Dispositif Intra-utérin*
- EEG** : *Électroencéphalogramme*
- GABA** : *Acide γ-aminobutyrique*
- Ions Ca<sup>2+</sup>** : *Ions calcium*
- Ions Cl<sup>-</sup>** : *Ions chlorures*
- Ions K<sup>+</sup>** : *Ions potassiques*
- Ions Na<sup>+</sup>** : *Ions sodium*
- IRM** : *Imagerie par Résonance Magnétique*
- LCR** : *Liquide Céphalo-Rachidien*
- MCM** : *Malformations congénitales majeures*
- NEAD** : *Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs*
- NMDA** : *N-méthyl-D-aspartate*
- OMS** : *Organisation Mondiale de la Santé*
- PA** : *Potentiel d'action*
- QI** : *Quotient Intellectuel*
- SA** : *Semaine d'aménorrhée*
- UGT** : *Uridines diphosphates glucuronosyltransférases*

# Introduction

L'épilepsie est une affection neurologique qui se traduit par un dérèglement de la transmission des informations au niveau cérébral. 50 millions de personnes dans le monde vivent avec cette maladie qui peut être handicapante dans la vie de tous les jours. Cette pathologie se décline en différents types selon l'origine du dysfonctionnement et entraîne un nombre tout aussi variable de types de crises. Ceci est peut-être à l'origine de la connaissance limitée que l'on a encore sur sa physiopathologie.

En France, chaque année environ 5000 enfants naissent de mères épileptiques et pour 95% d'entre eux aucune complication n'est décrite. Et ceci même si ces grossesses sont considérées comme étant à risque du fait de la pathologie elle-même, mais surtout du fait de la prise de médicaments antiépileptiques. En effet, l'épilepsie est une des rares maladies ne permettant pas forcément un arrêt des traitements durant la grossesse. Ceux-ci pouvant être responsables de différents effets indésirables pour la mère et le fœtus : effets tératogènes, effets néonataux et sur le développement neuronal. Et cela notamment avec le valproate de sodium (Dépakine®) qui multiplie environ par 5 le risque de malformations congénitales majeures et environ par 2 le risque de retard du développement cognitif et d'autisme par rapport à la population générale. Cependant, cette molécule possède un des champs d'actions les plus larges en ce qui concerne l'épilepsie ainsi qu'une excellente tolérance pour la patiente elle-même. En connaissance de toutes ces données, faut-il contre-indiquer totalement et sans aucune autre considération toute grossesse sous Dépakine ? La balance bénéfice/risque ne doit-elle pas être évaluée au cas par cas puisque chaque patiente a un type d'épilepsie bien particulier ?

Dans une première partie nous définirons l'épilepsie d'un point de vue général, puis son impact chez la femme enceinte et ses différents traitements existant à ce jour. Un

focus sera fait sur les possibilités de traitement durant la grossesse et leurs adaptations.

La seconde partie sera uniquement consacrée au médicament Dépakine® (Valproate de sodium) avec une description complète du médicament et de ses effets indésirables, et plus particulièrement ses effets tératogènes. Ainsi que de la conduite à tenir en cas de souhait de grossesse, ou de grossesse avérée pour une femme prenant ce traitement dans le cadre d'une épilepsie.

# **Première partie : l'épilepsie et ses traitements**

## **I. Qu'est-ce que l'épilepsie ?**

### **A. Définition - Terminologie (1-5)**

L'épilepsie est une maladie neurologique complexe décrite cependant assez simplement comme étant une « affection caractérisée par la répétition chronique de décharges (activations brutales) des cellules nerveuses du cortex cérébral »(1).

Or, selon une définition plus précise de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'épilepsie est « une affection chronique du cerveau qui touche toutes les populations du monde. Elle se caractérise par des crises récurrentes se manifestant par de brefs épisodes de tremblements involontaires touchant une partie du corps (crises partielles) ou l'ensemble du corps (crises généralisées). Elles s'accompagnent parfois d'une perte de conscience, du contrôle de la vessie et/ou de l'évacuation intestinale. Ces crises résultent de décharges électriques excessives dans un groupe de cellules cérébrales. Ces décharges peuvent se produire dans différentes parties du cerveau. Les crises peuvent varier en intensité, allant de brèves pertes d'attention ou de petites secousses musculaires à des convulsions sévères et prolongées »(2). En effet, lors d'une crise d'épilepsie, les neurones ne peuvent réaliser leurs fonctions habituelles car ils libèrent de façon massive leurs potentiels électriques ce qui va entraîner soit une activité exagérée, soit au contraire, une absence d'action. Les crises d'épilepsie sont souvent suivies d'une inhibition postcritique qui peut s'accompagner d'une fatigue, voire d'une confusion de la part du patient.

Depuis 2005, l'épilepsie est définie après la survenue d'au moins deux crises non provoquées espacées de plus de 24 heures ou bien d'une seule crise associée à une « prédisposition anormalement importante aux crises » d'après l'International League Against Epilepsy (3). Cette prédisposition pouvant venir du fait que la crise a une

étiologie structurale connue et qu'elle est liée à un tracé d'électroencéphalogramme (EEG) épileptiforme, ou bien à un abaissement du seuil épileptique ou encore parce qu'elle a lieu dans le mois qui suit un accident vasculaire cérébral (AVC).

L'épilepsie n'est pas une maladie héréditaire, même si dans certains cas une part de prédisposition génétique peut être retrouvée. Ce n'est pas non plus une maladie qui durera forcément toute la vie, certaines épilepsies peuvent apparaître dans l'enfance, puis disparaître lorsque le patient atteint l'âge adulte, ou bien une épilepsie peut démarrer chez une personne âgée, ou suite à une lésion ou un dysfonctionnement cérébral. On considère que dans la majorité des cas, l'épilepsie a une durée moyenne d'activité d'environ 11 à 13 ans (dans les cas où elle n'est pas traitée)(4). Le diagnostic de cette pathologie est basé sur l'interrogatoire du patient et s'il y en a, des témoins de la crise, d'un examen clinique permettant la recherche de signes neurologiques et enfin d'un EEG qui confirme le diagnostic (5).

Dans le langage courant, on utilise encore le terme « épilepsie » d'un point de vue général pour tous les types d'épilepsie alors qu'il n'existe en réalité pas une « épilepsie », mais bien plusieurs. De plus, les différentes formes d'épilepsie peuvent se manifester par des crises du même type alors que l'origine de celles-ci ne sera pas la même. Au cours du temps il a donc pu être défini différents types d'épilepsie : les absences, les épilepsie-absences, les épilepsies temporales, les épilepsies généralisées... comme nous le verrons ultérieurement.

## **B. Épidémiologie (2,4,6,7)**

Actuellement, dans le monde, 50 millions de personnes vivent avec une épilepsie. On estime qu'une maladie épileptique est diagnostiquée chez 2,4 millions de personnes chaque année. A la naissance, la probabilité de faire une crise d'épilepsie à un moment dans sa vie est d'une sur 20. Cependant l'incidence de l'épilepsie varie en fonction de l'âge. En effet, elle est plus élevée chez l'enfant et l'adolescent, avec une apparition majoritaire entre 0 et 1 an et un risque important lié à la maladie jusqu'à 10 ans, puis elle diminue à l'âge adulte (entre 30 et 50 ans) et connaît une nouvelle augmentation

chez les sujets âgés de plus de 65 ans. Cette pathologie serait un peu plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, mais aucun chiffre n'a été défini.

La répartition de cette maladie entre les pays n'est pas équitable, l'incidence et la prévalence de l'épilepsie sont plus élevées dans les pays à revenus faibles et intermédiaires où l'on compte en effet 80% des personnes atteintes d'épilepsie. Vraisemblablement, les variations de l'incidence de l'épilepsie de 0,6 - 0,8% dans les pays développés à 1 - 1,5% dans les pays en voie de développement seraient dues à différentes causes : au risque accru de maladies endémiques telles que le paludisme ou bien la neurocysticercose, à une incidence accrue des blessures liées aux accidents de la route ou des lésions liées aux grossesses, et aux variations des infrastructures médicales, des programmes sanitaires de prévention et de l'accès aux soins. On estime qu'il y a chaque jour dans le monde, à un moment donné entre 4 et 10 personnes pour 1 000 souffrant d'épilepsie nécessitant un traitement ou entraînant encore des crises (2).

En France, chaque année l'incidence de la maladie correspond à la découverte d'environ 30 000 nouveaux cas. L'épilepsie est donc la deuxième pathologie neurologique après la maladie d'Alzheimer, avec 600 000 patients dont la moitié sont des enfants. 70% des patients épileptiques répondent bien au traitement mais 3 000 patients décèdent tout de même chaque année faute d'une prise en charge adaptée.

### **C. Physiopathologie (8,9) (8)**

Une crise d'épilepsie correspond à une perte d'équilibre entre des mécanismes excitateurs qui vont pousser les neurones à avoir une activité électrique exagérée, et une perte ou une carence au niveau des mécanismes inhibiteurs dont le rôle habituel serait d'empêcher une activité de type épileptique. Ces mécanismes sont représentés sur la **figure 1** à l'aide des différents mouvements d'ions impliqués lors de la transmission synaptique, que ce soit pour transmettre un message inhibiteur ou bien excitateur.



Cette perte d'équilibre peut avoir différentes causes et donc différentes conséquences, d'où la notion « d'épilepsies » au pluriel :

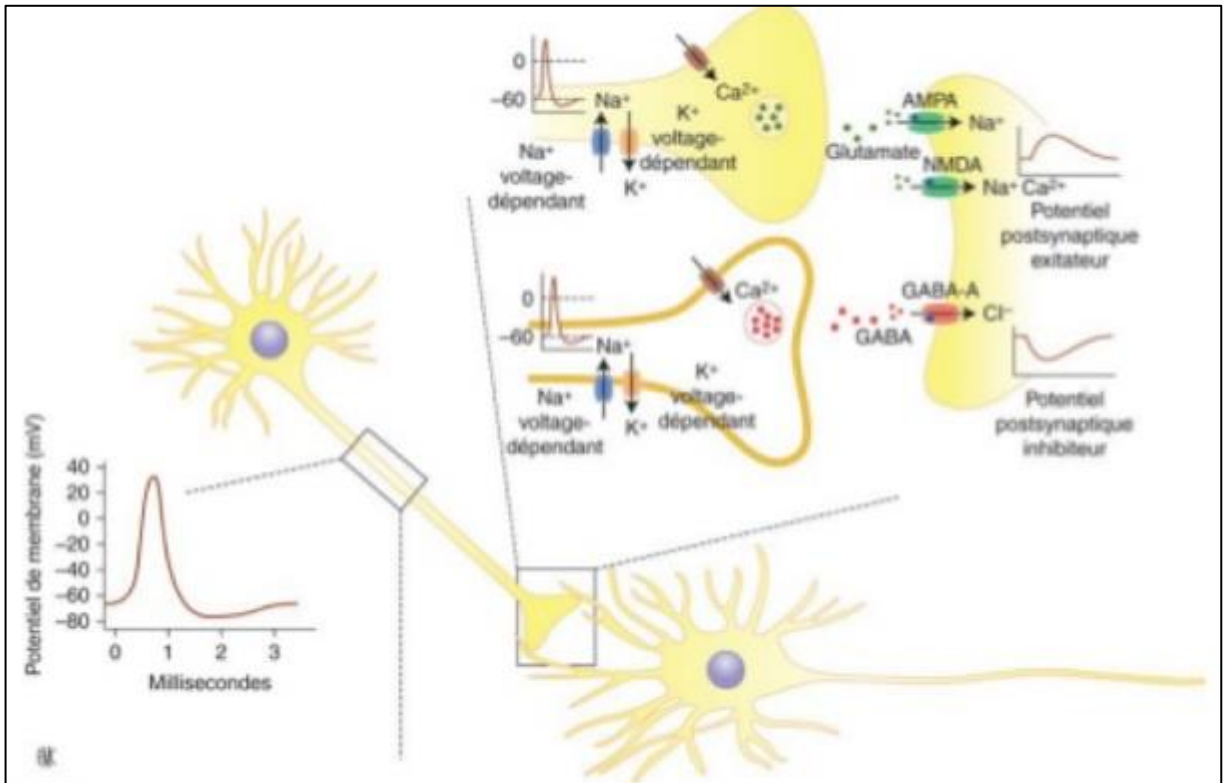
- En cas de lésion cérébrale, une anoxie apparaît entraînant une stimulation des mécanismes excitateurs par exemple.
- Les mécanismes inhibiteurs peuvent devenir défailants entraînant la diminution de l'entrée de chlore dans les neurones qui permet normalement de diminuer l'excitabilité de ce dernier.
- Le blocage des canaux sodiques voltage-dépendant (le plus souvent) entraîne la genèse et la propagation de crises partielles.
- Le blocage des canaux calciques peut entraîner la survenue d'absences thymiques.
- Le blocage des canaux potassiques peut entraîner l'apparition d'épilepsies familiales néonatales.

On différencie la physiopathologie des crises partielles, de celle des crises généralisées.

Les crises partielles prennent naissance dans une région délimitée du cerveau que l'on appelle alors foyer épileptique ou « zone épileptogène », le plus souvent cette région correspond au cortex cérébral. Les crises partielles peuvent se propager ce qui entraîne une multitude de signes cliniques possible.

En ce qui concerne les crises généralisées, leur point de départ est plus complexe et différentes théories ont été évoquées, mais elles correspondent toutes à une décharge électrique auto-entretenu sur un grand nombre de cellules du cortex et au niveau des structures plus profondes du cerveau.

D'un point de vue moléculaire, les activités paroxystiques qui peuvent être observées sont dues à des mouvements ioniques transmembranaires à travers des canaux ioniques voltage- ou bien ligand-dépendant.



**Figure 1** : Physiopathologie de la transmission synaptique (10)

Dans l'épilepsie, la génération des décharges électriques est corrélée à l'EEG sur lequel on observe au départ une pointe, celle-ci est causée par la dépolarisation paroxystique due au passage transmembranaire (grâce aux canaux ioniques) des ions Na<sup>+</sup> vers l'intérieur de la cellule neuronale. La dépolarisation est ensuite entretenue par l'entrée d'ions Ca<sup>2+</sup> dans les neurones à travers les récepteurs du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) ou bien à travers des canaux calciques voltage dépendants. Les ondes lentes, quant à elles, sont dues à une hyperpolarisation qui fait suite à la sortie des ions K<sup>+</sup> des neurones par l'intermédiaire de canaux sensibles à la concentration intracellulaire du calcium. Et à l'entrée des ions Cl<sup>-</sup> dans les neurones grâce aux récepteurs de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique a et b (GABAa et GABA<sub>b</sub>).

Dans le cas de la crise d'épilepsie généralisée, l'hyperpolarisation lente observée avant l'apparition de bouffées de potentiel d'action (PA) est due à une activation anarchique des récepteurs métabotropiques GABA<sub>b</sub> propres aux canaux potassiques (d'où la perte de connaissance initiale lors de crises généralisées). À la suite de ceci, des entrées de Ca<sup>2+</sup> à travers des canaux calciques à bas seuil ouverts malgré l'hyperpolarisation vont entraîner ces bouffées de PA. Ceux-ci vont se propager le long

des neurones thalamocorticaux glutamatergiques qui vont provoquer une hyperexcitation corticale en activant les récepteurs NMDA et Kainate.

Cette activité excitatrice des neurones glutamatergiques va ensuite être inhibée (plus ou moins tardivement) par les interneurons GABAergiques issus du noyau réticulaire. Ces interneurons inhibiteurs vont agir sur les cellules cortico-thalamiques par l'intermédiaire des récepteurs GABA<sub>A</sub> qui sont spécifiques aux canaux ioniques Cl<sup>-</sup>. Le délai de latence de leur activité inhibitrice est corrélé à l'interruption rapide de la crise d'épilepsie ou bien au maintien de la phase inter-critique.

## D. Les différents types d'épilepsie (11)

Comme défini précédemment il n'existe pas une seule, mais bien plusieurs épilepsies que l'on va décrire ci-après.

On peut définir plusieurs classes d'épilepsie selon différents critères, en effet il existe des variations entre ces épilepsies en fonction de leur symptomatologie, de l'anomalie qu'elles entraînent, mais également de leur cause.

Ainsi, en fonction de la symptomatologie on parle :

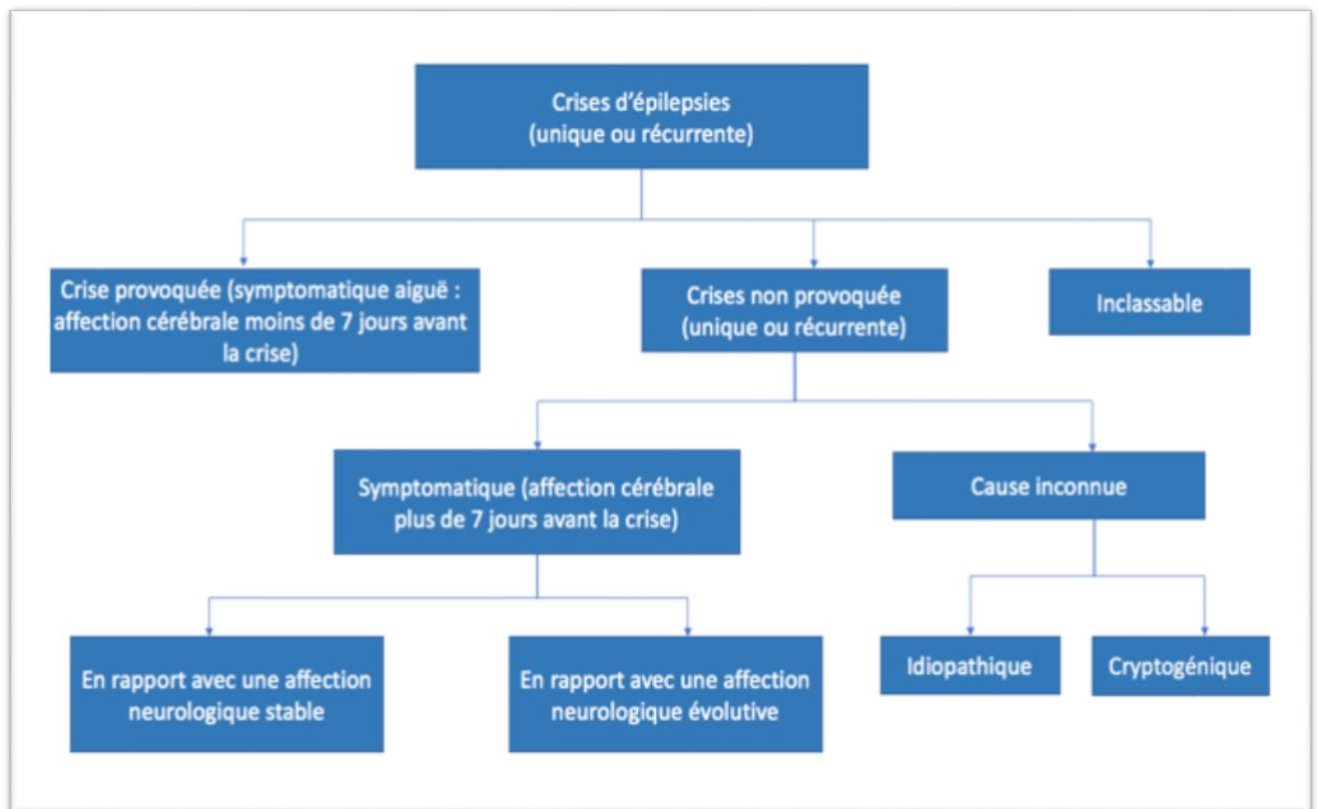
- ➔ D'**épilepsie généralisée** lorsque l'anomalie responsable concerne l'ensemble du cerveau.
- ➔ D'**épilepsie focale ou partielle**, lorsqu'il existe une lésion ou une anomalie localisée.
- ➔ D'**épilepsie indéterminée** lorsqu'il est difficile de choisir du fait de la présence de caractéristiques à la fois d'épilepsie généralisée et d'épilepsie focale.

L'anomalie survenant lors d'une crise d'épilepsie varie en fonction de la zone du cerveau qui va être touchée, il existe autant de symptômes possibles que d'aires cérébrales concernées comme nous allons le décrire ensuite dans les différentes manifestations des crises.

En cas d'envahissement trop rapide ou de larges territoires cérébraux, les décharges vont entraîner une perte de conscience.

Selon la cause de la crise d'épilepsie, on différencie (cf. **figure 2**) :

- Les **épilepsies symptomatiques** caractérisées par la présence d'une lésion cérébrale responsable de l'épilepsie
- Les **épilepsies idiopathiques** ayant souvent un caractère familial ou génétique, mais qui ne présentent pas de quelconque anomalie au niveau cérébral.
- Les **épilepsies cryptogéniques** représentent tous les autres types d'épilepsies ne répondant pas aux critères des épilepsies idiopathiques, sans pour autant que l'on puisse définir une quelconque lésion ou anomalie cérébrale par l'intermédiaire des méthodes d'exploration actuellement disponibles.

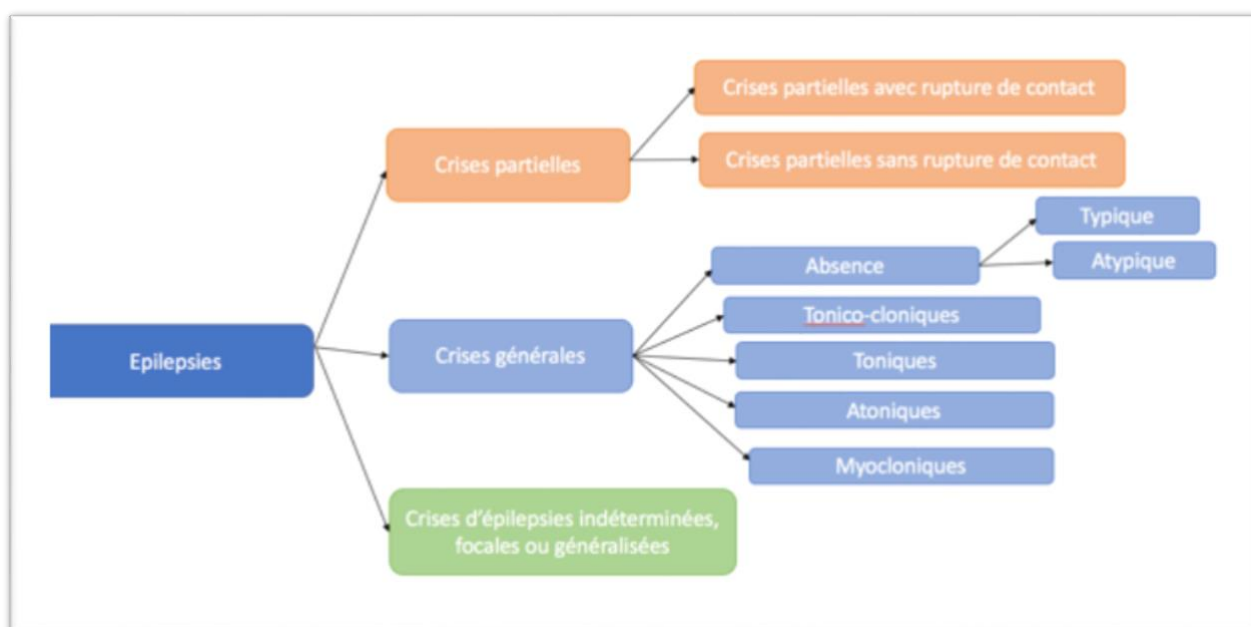


**Figure 2** : Classification des crises d'épilepsie en fonction de leurs causes (9)

## E. Les différents types de crises (4,9)

Comme il est décrit différents types d'épilepsies, on peut également définir différents types de crises épileptiques. Les crises épileptiques sont caractérisées par leurs symptômes cliniques et par leur représentation sur l'EEG. Il faut cependant bien garder à l'esprit qu'une crise épileptique peut se retrouver dans différents types d'épilepsie et inversement qu'une épilepsie peut entraîner divers symptômes donc divers types de crises épileptiques.

Comme le montre la **figure 3**, on distingue 2 types principaux de crises : les **crises généralisées** et les **crises partielles** (focales). Certaines crises ne peuvent parfois pas être classées dans une de ces 2 catégories.



**Figure 3** : Classification des crises d'épilepsie (12)

### a. Les crises partielles

Elles sont en premier lieu définies par la perte ou le maintien de la conscience du patient durant l'épisode épileptique. Ainsi, en cas de conscience normale du sujet durant sa crise, celle-ci sera définie comme étant une crise partielle simple, dans le cas où il y aurait une perte de contact du patient, la crise sera alors caractérisée comme une crise partielle complexe.

**Lors d'une crise partielle simple**, le sujet est capable de décrire ce qu'il ressent. Celles-ci sont caractérisées en général par un foyer épileptique situé au niveau d'un réseau de neurones appartenant à une partie précise d'un hémisphère cérébral. La variabilité de la localisation cérébrale de l'anomalie responsable de ce type de crise entraîne une variabilité au niveau de la symptomatologie observée lors d'une crise partielle. En effet, la décharge neuronale localisée à un endroit précis du cortex va entraîner une inhibition ou bien une excitation de la fonction cérébrale située à cet endroit. Cette spécificité de l'aspect clinique permet en général de bien localiser la zone du cerveau concernée par la crise et ainsi d'agir en conséquence. Chez un patient la localisation de l'anomalie étant précise, ses symptômes seront en général les mêmes d'une crise à l'autre mais ils peuvent varier en intensité.

Comme présenté dans le **tableau I**, la crise partielle simple peut se manifester par (4) :

- Des signes moteurs si la région centrale motrice est touchée, comme par exemple un mouvement soudain, une impatience musculaire, un arrêt de la parole...
- Des signes somatosensoriels ou sensoriels simples lorsque l'atteinte est au niveau de la région centrale sensitive. Exemples : Acouphène, anomalie visuelle, picotements...
- Des signes végétatifs quand le lobe temporal ou ses régions proches sont touchés avec par exemple des sensations épigastriques, forte transpiration, piloérection...
- Des signes psychiques si la région frontale ou temporale interne est touchée. Exemples : Angoisse, sensation de déjà vu, illusions...

<b>Sémiologie clinique</b>	<b>Topographie</b>
Crises motrices	Cortex moteur controlatéral
Crises versives	Variable, souvent cortex frontal ou occipital controlatéral
Arrêt du langage	Frontale, aire motrice supplémentaire (AMS) ou autre
Émission de langage	Frontale (AMS) ou temporale, parfois hémisphère non dominant
Crises sensitives	Pariétale
Crises visuelles	Occipitale ou jonction pariéto-temporo-occipitale
Crises auditives	Temporale (gyrus de Heschl)
Crises olfactives	Temporale (uncus de l'hippocampe) ou frontale
Crises gustatives	Pariétale
Sensations vertigineuses	Pariétale
Symptômes végétatifs	Variable, temporale, frontale ou insulaire
État de rêve Déjà-vu, déjà vécu	Temporale
Pensée forcée	Frontale ou préfrontale
Anxiété, peur	Temporale (amygdale en particulier) ou cingulaire
Crises gélastiques (rire) Crises dacrystiques (pleurs)	Hamartome hypothalamique ++, frontale parfois
Automatismes Manifestations dyspraxiques	Temporale ou frontale
Mâchonnement	Temporale interne

**Tableau I** : Sémiologie clinique des crises en fonction de leur origine topographique principale (4)

**Une crise partielle complexe** peut se déclarer d'emblée, ou bien elle peut être précédée d'une crise partielle simple qui a évolué. Dans ce type de crise, il y a perte de contact du patient qui ne se souviendra pas de la totalité de sa crise. En général, l'origine de ce type de crise concerne une partie relativement étendue du cerveau avec

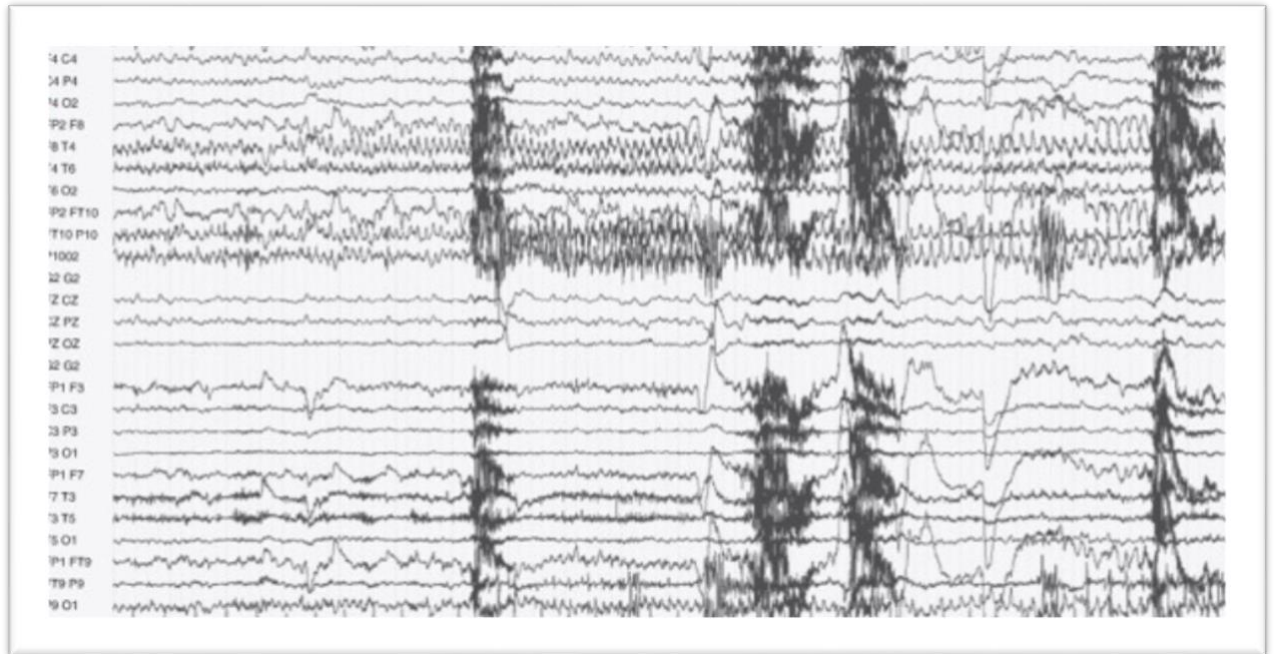
implication de structures profondes. Des automatismes, c'est à dire des comportements involontaires tels qu'un grattement de nez, une déambulation ou encore un déshabillage de la personne peuvent survenir chez les patients ayant une altération de la conscience.

La difficulté de cette classification binomiale vient de la variabilité des crises partielles qui est quasi proportionnelle au nombre de personnes épileptiques. Parfois on ne peut pas déterminer avec précision le degré de perte de conscience du patient et donc si la crise est dite « simple » ou bien « complexe ». On peut également retrouver des caractéristiques de crises généralisées surtout chez les enfants faisant des crises unilatérales avec des mouvements cloniques ou tonico-cloniques, cependant ces crises restent considérées comme étant des crises partielles.

De la même façon, une crise partielle peut très bien évoluer après un certain temps en crise généralisée. On parle alors de crise secondairement généralisée, due à l'extension de la décharge électrique qui au départ était focale, à l'ensemble du cerveau.

L'analyse et à la description de l'EEG du patient permettent, en plus de l'aspect clinique des crises, de les différencier. Sur la **figure 4**, on peut voir l'EEG d'une crise partielle avec une activité rythmique prolongée initialement localisée à quelques électrodes de la région temporale (trait rouge). L'EEG varie en fonction de la cause de l'épilepsie et du siège de la décharge. Ainsi lorsque la décharge électrique est profonde et très localisée, celle-ci peut ne pas apparaître et l'EEG ne sera alors d'aucune utilité.





**Figure 4** : EEG au cours d'une crise temporelle droite chez un adulte (13)

*b. Les crises généralisées*

Lors d'une crise généralisée, peu importe son type, la décharge paroxystique se propage d'emblée à l'ensemble des deux hémisphères. On ne peut donc pas lier les symptômes de la crise avec une anomalie anatomique du cerveau comme pour certaines crises partielles.

Dans la littérature, 7 types de crises généralisées sont décrites, dont certaines peuvent comporter des variations dans leur expression clinique.

- **Les absences**

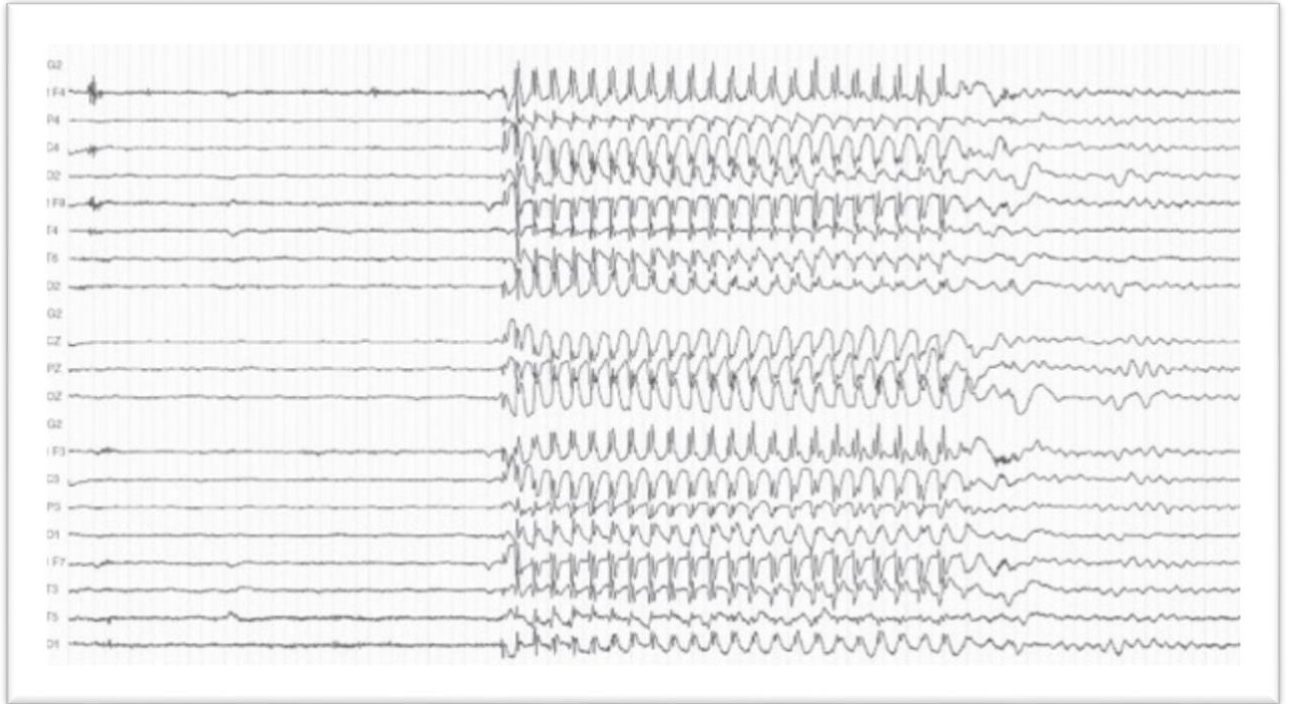
Les absences, anciennement appelées « petit mal », sont des crises généralisées résultant d'un phénomène inhibiteur entraînant une rupture de contact et l'arrêt de l'activité en cours pendant une durée variable de quelques secondes. Elles peuvent être isolées ou bien associées à un ou d'autres types de crises.

- *Les absences typiques*

Les absences typiques apparaissent généralement chez les enfants entre 4 et 10 ans ayant par ailleurs un développement normal. Elles sont caractérisées par une altération soudaine et transitoire de la conscience avec un début et une fin brusques. Les absences simples sont caractérisées uniquement par la suspension de la conscience durant 5 à 30 secondes (moyenne de 10 secondes). Ce type de crises est facilement reconnaissable sur l'EEG. Il permet de confirmer le diagnostic, puisque ces absences présentent une décharge de pointes-ondes bilatérales et synchrones, à prédominance frontocentrale et à un rythme de 3 cycles/seconde pendant de brèves secondes (cf. **figure 5**).

- *Les absences atypiques*

Les absences atypiques sont généralement de début et de fin plus progressifs, et leur durée est souvent plus longue. Durant ces absences, la conscience n'est pas totalement suspendue, on considère plutôt qu'elle est atténuée. Sur l'EEG, leur traduction aussi n'est pas la même, les décharges de pointes-ondes sont plus lentes, asymétriques et irrégulières. En général, les absences atypiques correspondent à des épilepsies plus sévères et non idiopathiques. Et elles s'accompagnent le plus souvent de crises toniques, atoniques.



**Figure 5** : EEG d'une absence typique (13)

- **Les crises myocloniques**

Les crises myocloniques comme toutes les crises généralisées présentées après, surviennent suite à un phénomène moteur à la différence des absences.

Ces crises se caractérisent par une secousse musculaire brève (myoclonie) due à la contraction simultanée de muscles agonistes et antagonistes, et dont la localisation et l'intensité peuvent varier. Elles peuvent entraîner le lâchage d'un objet ou la chute du patient si celui-ci était préalablement debout. Les myoclonies sont souvent bilatérales, mais elles peuvent aussi avoir une prédominance au niveau du membre en action, et surviennent spontanément ou à la suite de stimulations lumineuses intermittentes par exemple. Leur particularité est le maintien de la conscience du patient pendant ce type de crise.

Sur l'EEG on peut voir des polypointes-ondes caractéristiques, c'est à dire généralisées, bilatérales, symétriques et synchrones.

- **Les crises cloniques**

Elles correspondent à des secousses, des spasmes musculaires bilatéraux, parfois asymétriques, répétés dans le temps au rythme de 2 à 4 par seconde en général. Les mouvements sont plus amples que lors des crises myocloniques. C'est ce rythme qui permet de les différencier. De plus, elles sont associées à une altération de la conscience du sujet, et à une obnubilation post-critique non présente lors de crises myocloniques.

- **Les crises toniques**

Elles se caractérisent par une contraction tonique intense et diffuse de toute la musculature axiale et périphérique. Elles peuvent intéresser toute la musculature ; épargner uniquement les extrémités distales ou être uniquement axiale, c'est à dire que le raidissement se fera préférentiellement au niveau des muscles du cou. Elles durent quelques secondes seulement, passant en premier lieu d'une contraction en flexion à une contraction en extension. La clinique de ce type de crises est extrêmement faible, voire absente, elle se limite souvent à une ouverture des yeux et une élévation tonique du regard.

L'EEG se caractérise par un aplatissement diffus du tracé, une bouffée d'activité rapide ou bien la succession des deux suivis d'une activité post-critique revenant rapidement à la normale.

- **Les crises tonico-cloniques**

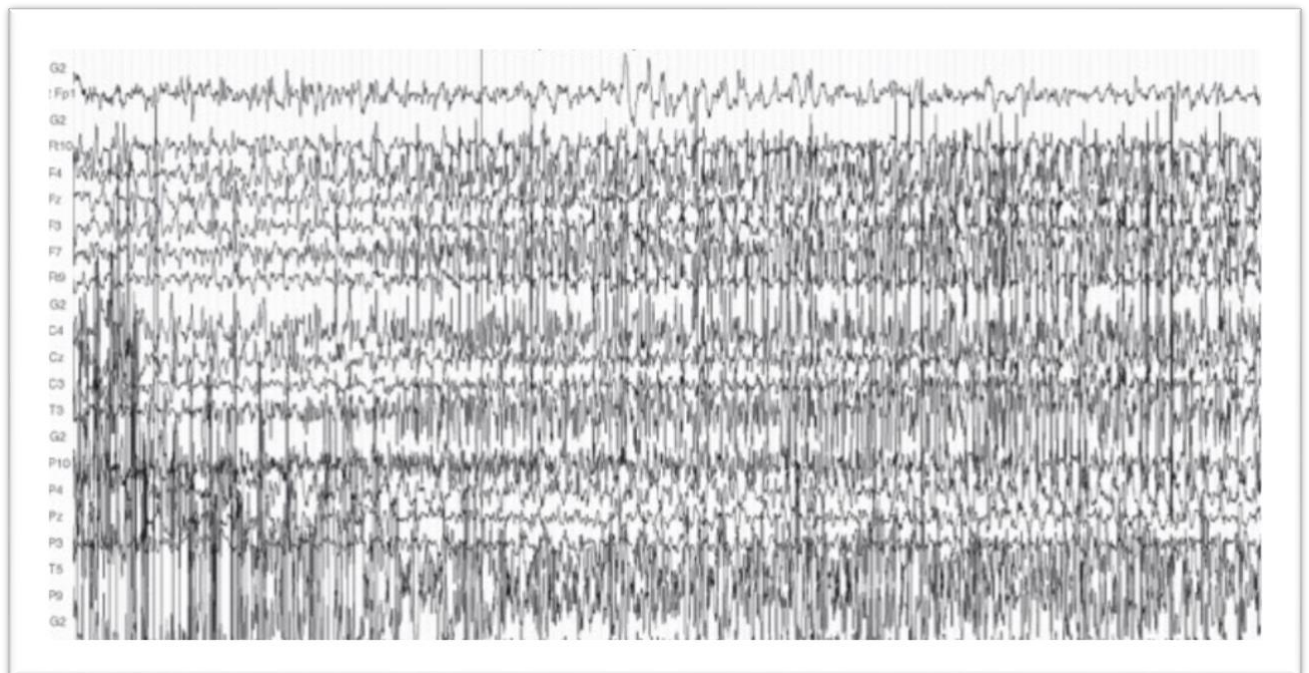
Ce sont les crises d'épilepsies les plus connues, anciennement nommées « Grand Mal ». Elles se composent de trois phases : une phase tonique, une phase clonique puis une phase résolutive. Les deux premières phases sont de courte durée par rapport à la dernière phase qui, elle, peut durer de plusieurs minutes à plus d'une heure. La phase tonique, responsable d'un raidissement brutal et d'une probable chute va durer pendant 10 à 30 secondes. Des troubles végétatifs lui sont associés : tachycardie, hypertension, rubéfaction, mydriase, apnée, hypersécrétion bronchique et salivaire. Elle va être suivie d'une phase clonique provenant de la cessation par à-coups de la contraction tonique et qui va durer 20 à 30 secondes. Cette phase clonique

entraîne des secousses brutales, bilatérales et synchrones qui vont décroître progressivement pour finir par s'interrompre laissant place ensuite à la phase résolutive. Cette dernière phase se caractérise par une hypotonie globale, une obnubilation profonde voire un coma. Lors de la reprise de conscience du patient, celui-ci se plaint généralement de céphalées et de courbatures.

Dans ce type de crise, une morsure de langue peut survenir durant la première phase. Et même si cette dernière n'est pas spécifique, lorsqu'elle est localisée sur la partie latérale de la langue, elle correspond à un élément diagnostique important en faveur d'une crise d'épilepsie.

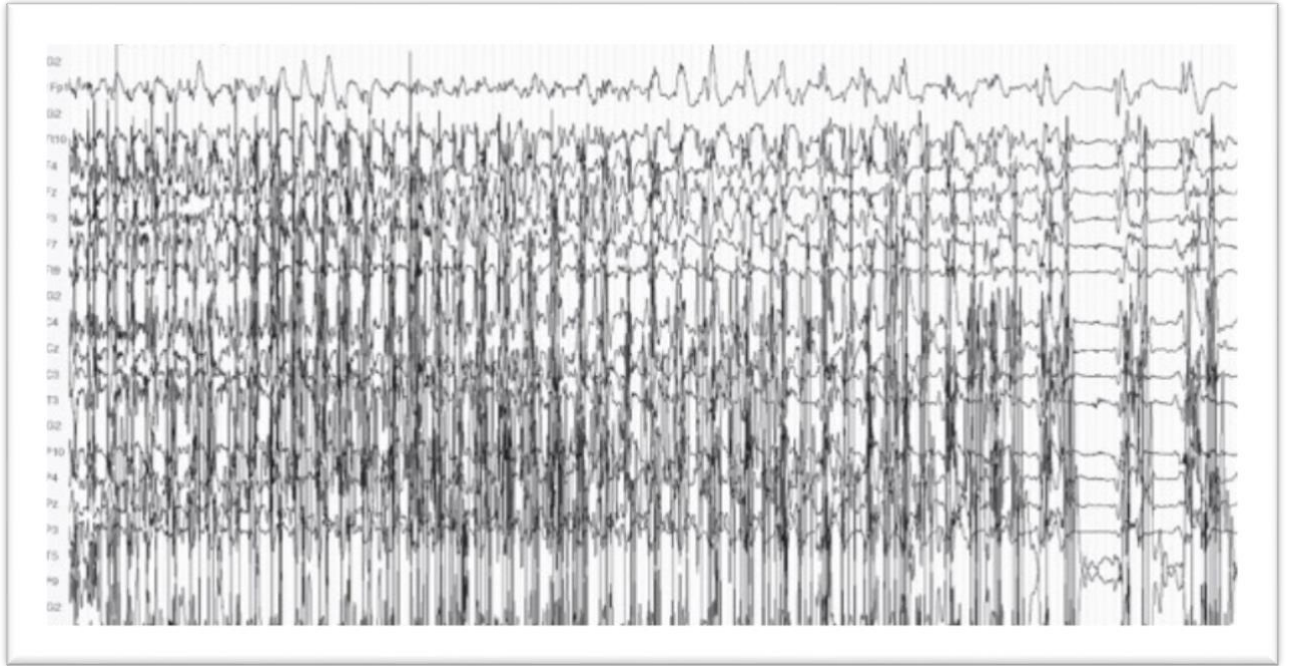
Il peut également y avoir en fin de crise une perte d'urine ou de selles, due à un relâchement des sphincters.

Le tracé de l'EEG, lorsqu'il n'est pas trop dégradé par les artefacts de l'hypertonie musculaire des crises tonico-cloniques, est stéréotypé. En effet on retrouve une activité rapide de bas voltage correspondant à la phase tonique (cf. **figure 6**), suivie d'une décharge de polypointes et de polypointes-ondes diminuant progressivement correspondant à la phase clonique (cf. **figure 7**). Enfin, la phase résolutive se reconnaît par une activité lente de la bande delta (cf. **figure 8**).

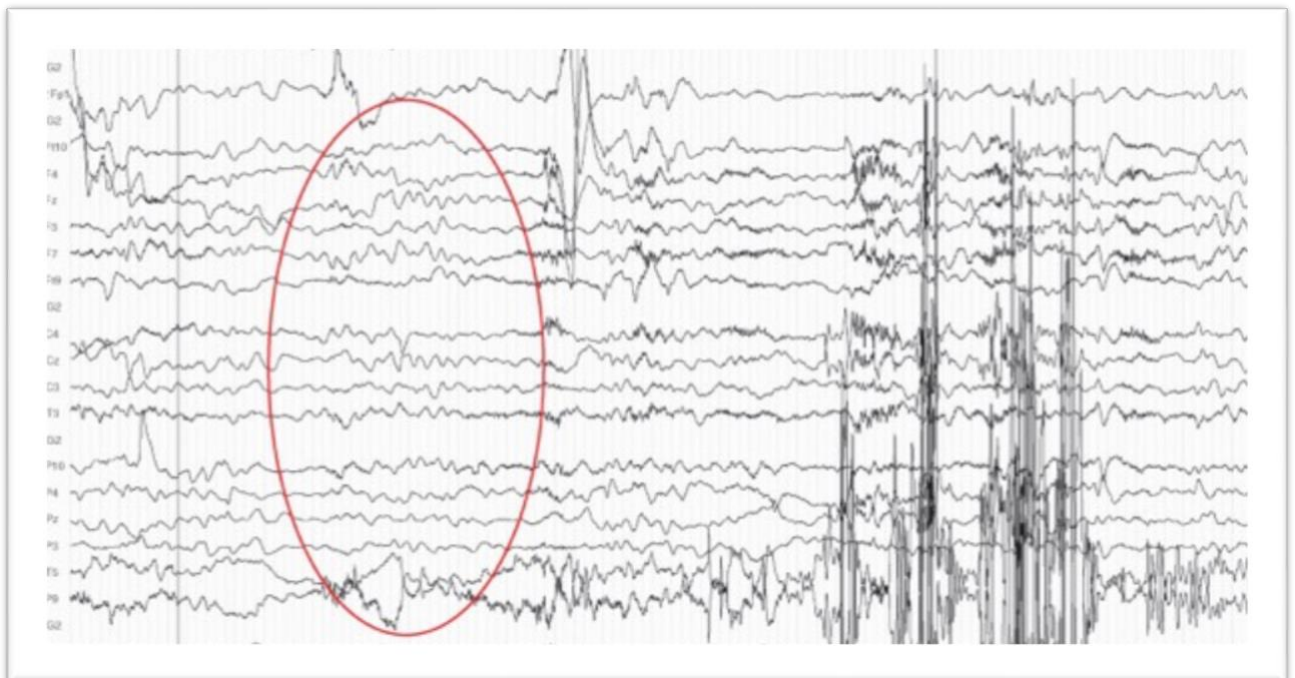


**Figure 6** : Aspect EEG au cours de la phase tonique d'une crise généralisée tonico-clonique





**Figure 7 :** Aspect EEG au cours de la phase clonique d'une crise généralisée tonico-clonique



**Figure 8 :** Aspect EEG au cours de la phase résolutive d'une crise généralisée tonico-clonique

- **Les crises atoniques**

Les crises atoniques sont caractérisées par une brutale mais transitoire perte du tonus de la musculature axiale et de la conscience. Elles peuvent entraîner la chute du patient.

L'EEG est défini par une décharge rapide de bas voltage ou une décharge bilatérale de pointes-ondes lentes et irrégulières.

Cette classification n'est pas exhaustive, il existe en effet des variations à tous ces types de crises. D'autres types de crises généralisées pouvant associer plusieurs composantes peuvent être observées (exemple : des crises myoclonono-atoniques...). Ces variations importantes dans l'expression clinique et le tracé EEG des différentes crises d'épilepsies sont responsables des difficultés à définir l'épilepsie d'une personne.

## II. L'épilepsie pendant la grossesse

### A. Influence de la grossesse sur l'épilepsie (7,9,14)

Lors d'une grossesse, il est difficile de prévoir l'évolution de la fréquence des crises à l'échelle individuelle car aucun facteur prédictif n'a pu être mis en évidence. Cependant d'après différentes études, il est possible d'affirmer que 50 à 83% des femmes épileptiques n'auront aucune modification de la fréquence de leurs crises. Dans les cas où la grossesse entraîne une modification, c'est plus souvent une aggravation de la fréquence qui est observée plutôt qu'une amélioration (9).

Différents facteurs peuvent être à l'origine de l'augmentation de l'apparition des crises durant la grossesse : facteurs hormonaux, nausées et vomissements, troubles du sommeil, mauvaise observance du traitement et modification de la pharmacocinétique des antiépileptiques.

#### a. Facteurs hormonaux

Il a été démontré chez l'Homme un caractère pro-convulsivant des œstrogènes alors que la progestérone a quant à elle un caractère anticonvulsivant. Or, en début de grossesse on remarque une augmentation du rapport entre le taux d'œstrogènes et le taux de progestérone expliquant une possible hausse de la fréquence des crises.

#### b. Nausées et vomissements

Au cours du premier trimestre de la grossesse, les nausées et vomissements sont très fréquents. Ceux-ci peuvent avoir comme effet une diminution de l'absorption des médicaments antiépileptiques et par conséquent de leurs concentrations sanguines.



### *c. Troubles du sommeil*

Chez les patients épileptiques, une certaine hygiène de vie est recommandée afin de limiter la survenue de crises. Un rythme de sommeil régulier est un élément essentiel pour obtenir un bon contrôle de son épilepsie (surtout passé l'âge de l'adolescence). C'est pourquoi lors de la grossesse, les possibles dettes de sommeil que cela engendre peuvent être à l'origine d'une augmentation de la fréquence des crises.

### *d. Mauvaise observance du traitement*

Ce facteur d'aggravation est celui sur lequel il est le plus facile d'agir. En effet une mauvaise observance du traitement présente souvent une cause précise. Dans ce cas, la compliance des jeunes femmes est généralement mise à mal par les craintes qu'elles peuvent avoir vis-à-vis de leurs médicaments antiépileptiques et notamment les risques tératogènes bien connus de ces derniers. Cela entraîne une diminution voire un arrêt complet du traitement de façon volontaire chez un grand nombre de femmes enceintes épileptiques.

### *e. Modification de la pharmacocinétique des antiépileptiques (15)*

Au cours de la grossesse, un certain nombre de modifications physiologiques et biochimiques s'opèrent au niveau de l'organisme de la femme. Ces changements peuvent être à l'origine d'une diminution de l'exposition aux médicaments antiépileptiques.

Dans la majorité des cas, on peut supposer que ces modifications n'auront pas d'impact clinique significatif, néanmoins un suivi thérapeutique plus rapproché que dans la normale peut être nécessaire.

On définit ainsi deux types de modifications : celles qui sont directement liées à la physiologie de la grossesse (cf **tableau II**), et celles engendrées sur la pharmacocinétique des médicaments antiépileptiques eux-mêmes.

- **Modifications physiologiques lors de la grossesse**

- *Absorption*

Avec la grossesse, on observe une réduction de la motilité gastro-intestinale donc une augmentation de la durée du transit entraînant une diminution de la concentration maximale des médicaments par l'intermédiaire d'une vitesse d'absorption plus élevée. De plus, une élévation du pH gastrique est observée car la production des protons est diminuée avec parallèlement une augmentation de la production de mucus. Ceci entraîne une faible biodisponibilité pour les acides faibles.

Cependant d'un point de vue clinique les conséquences de ces modifications restent faibles puisque le traitement antiépileptique est un traitement répété.

- *Distribution*

Le volume plasmatique ainsi que le volume d'eau corporelle totale augmentent progressivement à partir de la 30<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée respectivement de 50% et de 8 litres. On aura alors par dilution une diminution de la concentration plasmatique des médicaments en raison de l'augmentation de leurs volumes de distribution (surtout si ceux-ci sont hydrosolubles avec une faible affinité pour les tissus).

En parallèle, une diminution des concentrations en protéines plasmatiques est mise en évidence pendant la grossesse, et notamment l'albumine (moins 20 à 30% à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre). D'autres voient leurs concentrations augmentées (ex : la thyroglobuline) alors que d'autres encore ne sont pas modifiées (ex : l' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide). En plus de ces variations de concentration, une compétition se met en place entre les médicaments, les hormones stéroïdiennes et placentaires et les acides gras pour la fixation à ces protéines plasmatiques.

Par conséquent la fraction libre active du médicament se retrouve alors en plus grande quantité que dans la normale ce qui peut entraîner une meilleure efficacité voire une toxicité (surtout pour les médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques habituellement, exemples : phénytoïne, phénobarbital, acide valproïque).

L'impact de la modification physiologique du phénomène de distribution est donc plutôt significatif.

- *Métabolisme*

Lors de la grossesse, le métabolisme hépatique des médicaments augmente car le flux sanguin hépatique est lui-même augmenté (jusqu'à 160% au 3<sup>ème</sup> trimestre). Ceci pourrait avoir une incidence sur les médicaments ayant un fort coefficient d'extraction hépatique. Cependant, d'autres mécanismes non connus réguleraient simultanément leur clairance et donc annuleraient potentiellement l'augmentation de leur concentration.

De plus, l'augmentation des taux d'hormones féminines (œstrogènes x 100 et progestérone x 3-5) semble être une des causes principales de la modification de l'activité enzymatique hépatique. En effet, on observe un accroissement considérable de l'expression du cytochrome P450 (CYP) et notamment du CYP3A4 (le plus largement connu pour métaboliser des médicaments), et plus légèrement du CYP2C9, du CYP2A6 et des Uridines diphosphates glucuronosyltransférases (UGT). Les CYP1A2 et CYP2C19 ont quant à eux une activité diminuée. Tout ceci entraîne donc une modification de la clairance de plusieurs médicaments concernés par le métabolisme par l'intermédiaire de ces cytochromes.

- *Excrétion*

En ce qui concerne l'excrétion rénale, il a été démontré une augmentation du flux sanguin rénal de 40 à 65%, et du débit de filtration glomérulaire (DFG) de 50 à 85% au cours de la grossesse. Cette augmentation du DFG est progressive jusqu'à atteindre un plateau au début du 3<sup>ème</sup> trimestre. La clairance des médicaments excrétés tels quels au niveau des urines va donc être augmentée et leur élimination aussi.

<b>Pharmacocinétique</b>	<b>Modifications chez la femme enceinte</b>	<b>Quels effets cliniques?</b>
<b>Absorption</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation du pH gastrique par diminution de la sécrétion acide</li> <li>• Réduction de la motricité intestinale</li> </ul>	Peu de répercussions cliniques
<b>Distribution</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation du volume de distribution</li> <li>• Diminution de la concentration de l'albumine (70-80% des valeurs normales)</li> </ul>	Augmentation de la fraction libre des médicaments fortement liés à l'albumine
<b>Métabolisme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminution de l'activité des CYP1A2 et 2C19</li> <li>• Augmentation de l'activité des CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4 principalement</li> <li>• Augmentation de l'activité des UGT1A4 et UGT2B7</li> </ul>	Adaptation des doses des médicaments à index thérapeutique étroit
<b>Élimination</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation de la filtration glomérulaire d'environ 50% dès le premier trimestre, puis diminution dans les trois dernières semaines</li> <li>• Probable augmentation de la sécrétion tubulaire aux deuxième et troisième trimestres</li> </ul>	Adaptation des doses des médicaments à index thérapeutique étroit

**Tableau II** : Modifications pharmacocinétiques en lien avec la grossesse

- **Modifications de la pharmacocinétique des antiépileptiques (16)**

Toutes les modifications physiologiques induites par la grossesse ont un impact sur la pharmacocinétique des médicaments, et particulièrement sur les antiépileptiques. Or,

chez une patiente épileptique, la prise d'un traitement régulièrement est un point important pour le maintien d'un bon contrôle de l'épilepsie.

Ainsi, les études ont démontré une modification de la clairance des médicaments pendant la grossesse avec une diminution en général de leur concentration plasmatique totale. Certaines études ont ainsi mis en évidence l'existence d'un ratio permettant de prédire la survenue de crises chez la patiente en fonction de la dose du médicament. En effet, un rapport inférieur à 0,65 entre la concentration mesurée du traitement antiépileptique à un moment de la grossesse et la concentration pré-grossesse serait un facteur prédictif d'un risque augmenté de crises épileptiques.

Pour les antiépileptiques « traditionnels » (de première génération), il a été observé une diminution de ces concentrations d'environ 60% pour la phénytoïne, 50% pour le phénobarbital, 0 à 42% pour la carbamazépine, entre 30 et 40% pour le métabolite actif de l'oxcarbazépine et moins de 40% pour le valproate. Cependant, les valeurs des concentrations libres et donc pharmacologiquement actives de ces molécules ne varient que très peu. En effet, seules la carbamazépine et la phénytoïne ont une diminution de moins de 30% de leurs concentrations libres. Pour le valproate, celle-ci reste souvent inchangée.

Pour les antiépileptiques « récents » (de seconde génération), tous n'ont pas encore été étudiés. Néanmoins, en ce qui concerne la lamotrigine et le lévétiracétam une diminution de leurs concentrations totales a été définie. D'après des cas isolés dans la littérature, le zonisamide et le topiramate auraient eux aussi une diminution de leurs concentrations plasmatiques. Quant à la gabapentine, ses concentrations restent stables au cours de la grossesse.

Les études ont été plus poussées avec la lamotrigine. Une augmentation de la clairance serait à l'origine de la diminution des concentrations totales mais également des concentrations libres actives (surtout au 3<sup>ème</sup> trimestre). Celle-ci aurait pour conséquence des effets cliniques non négligeables, comme par exemple la survenue de crises épileptiques.

## B. Influence de l'épilepsie sur la grossesse (17–19)

L'épilepsie est une des rares maladies nécessitant la prise d'un traitement au long cours et cela même lors d'une grossesse. En effet, il a été démontré dans plusieurs études que le risque de décès maternel est dix fois plus élevé chez les femmes épileptiques que chez les femmes n'ayant pas de pathologies chroniques.

Cependant, le plus souvent ce qui est mis en avant lors d'une grossesse chez une femme épileptique est la capacité de la majorité des traitements à augmenter le risque d'apparition de malformations congénitales et autres effets indésirables néfastes pour le fœtus. Or même si l'augmentation de ce risque est élevée, il ne faut pas oublier lors du choix thérapeutique de mettre en contrebalance à ce dernier les complications obstétriques pouvant être entraînées par une ou des crises d'épilepsie pendant la grossesse.

### a. Complications obstétriques et périnatales

Les différentes complications obstétriques et néonatales mises en avant dans différentes études sont regroupées dans le **tableau III**. Puisque l'étude d'*Allotey et al.* (17) est une compilation de résultats d'un certain nombre d'autres études réalisées entre 1990 et 2016, une évolution des risques a pu être observée. Ainsi, avec le temps a eu lieu une diminution de la mortalité fœtale et périnatale, et parallèlement une augmentation des césariennes et des admissions en service de néonatalogie. Ceci serait dû aux améliorations des connaissances tant dans le domaine des antiépileptiques que dans le domaine médical pur.

Dans certains cas on peut supposer que les césariennes sont réalisées afin de limiter le risque d'apparition de crises chez la patiente durant le travail ou durant l'accouchement alors que les recommandations sont pour une naissance par voie basse.

<b>Complications obstétriques et néonatales</b>	<b>Risque relatif chez la femme enceinte épileptique ou le nouveau-né selon Sootornpun et al. (18)</b>	<b>Taux chez la femme enceinte épileptique selon Allotey et al. (17)</b>
Fausse couche spontanée	Augmenté (r = 6,6)	n = 9,1%
Petite taille par rapport à l'âge gestationnel	Augmenté (r = 1,6)	n = 9,8%
Petit poids de naissance	Augmenté (r = 1,6)	
Naissance prématurée (< 37 semaines)	Augmenté (r = 1,6)	n = 7,6%
Hypertension		n = 6%
Pré éclampsie	Similaire (r = 0,9)	
Diabète gestationnel		n = 4,1%
Déclenchement du travail	Similaire (r = 1,2)	n = 19,9%
Césarienne	Augmenté (r = 1,5)	n = 29,2%
Hémorragie antepartum	Similaire (r = 1,1)	n = 3,8%
Hémorragie postpartum	Similaire (r = 1,3)	n = 4,6%
Admission en service de soins intensifs néo-nataux		n = 12,5%
Faible score d'Apgar	Similaire (r = 0,8)	
Mort fœtale	Similaire (r = 0,4)	n = 0,8%
Mort périnatale		n = 1,3%

**Tableau III** : Complications obstétriques et néonatales et leurs risques chez la femme enceinte épileptique

*b. Aggravation de l'épilepsie*

Comme vu précédemment, la grossesse influe sur les traitements antiépileptiques de la patiente, ce qui peut dans certains cas entraîner une diminution de leur taux sanguin et donc de leur activité.

Si cela arrive, il est possible que l'épilepsie soit alors mal contrôlée entraînant l'apparition de nouvelles crises qui peuvent être néfastes pour la mère et le fœtus,

surtout lorsque ce sont des crises généralisées tonico-cloniques. En effet, celles-ci peuvent entraîner une hypoxie fœtale transitoire à cause d'une diminution du débit sanguin placentaire ainsi qu'une acidose lactique. Une bradycardie du fœtus a également été observée dans les quinze minutes suivant ce type de crise. Cependant, pour les crises partielles, les absences et les myoclonies, il n'a pas été prouvé de risque fœtal.

Le risque lors de l'apparition de crises est également d'ordre traumatique, en effet la patiente peut se blesser en tombant. Ou encore dans de rares cas cela peut entraîner des hémorragies intra-utérines, des hémorragies fœtales intracrâniennes ou des décollements placentaires.

Pour autant, le risque maternel et fœtal est au plus haut en cas d'état de mal épileptique associé à une mortalité élevée. Sur une série de 29 cas rapportés dans une étude, 9 mères et 14 fœtus sont décédés lors d'un état de mal épileptique ou peu après. Toutefois ce « status epilepticus » est une complication rarement observée lors d'une grossesse chez une femme épileptique (entre 0% et 1,8%) (19), et lorsque c'est le cas, une complication obstétricale en est souvent à l'origine, et notamment l'éclampsie.



### III. Traitements de l'épilepsie

#### A. Médicaments antiépileptiques

A l'heure actuelle, les antiépileptiques sont encore très souvent classés en deux groupes :

- **Les antiépileptiques de première génération :**
  - Phénobarbital GARDENAL<sup>®</sup>, ALEPSAL<sup>®</sup>, KANEURON<sup>®</sup>
  - Primidone (prodrogue du Phénobarbital) MYSOLINE<sup>®</sup>
  - Phénytoïne et Fosphénytoïne DIHYDAN\*, DILANTIN<sup>®</sup> et PRODILANTIN<sup>®</sup>
  - Carbamazépine TEGRETOL<sup>®</sup>
  - Valproate de Sodium DEPAKINE<sup>®</sup>, MICROPAKINE<sup>®</sup>
  
- **Les antiépileptiques de deuxième génération :**
  - Les benzodiazépines : Diazépam VALIUM<sup>®</sup>, Clobazam URBANYL<sup>®</sup>, Clonazepam RIVOTRIL<sup>®</sup>, Midazolam BUCCOLAM<sup>®</sup>
  - Vigabatrine SABRIL<sup>®</sup>
  - Gabapentine NEURONTIN<sup>®</sup>
  - Lamotrigine LAMICTAL<sup>®</sup>
  - Tiagabine GABITRIL<sup>®</sup>
  - Oxcarbazépine TRILEPTAL<sup>®</sup>
  - Stiripentol DIACOMIT<sup>®</sup>
  - Lévétiracétam KEPPRA<sup>®</sup>
  - Prégabaline LYRICA<sup>®</sup>
  - Zonisamide ZONEGRAN<sup>®</sup>
  - Rufinamide INOVELON<sup>®</sup>
  - Lacosamide VIMPAT<sup>®</sup>
  - Eslicarbazépine ZEBINIX<sup>®</sup>
  - Retigabine TROBALT<sup>®</sup>

- Ethosuximide ZARONTIN®
- Perampanel FYCOMPA®
- Felbamate TALOXA®
- Topiramate EPITOMAX®

Les médicaments antiépileptiques sont dits anticonvulsivants car ils empêchent la survenue des crises épileptiques mais ils n'agissent pas réellement sur le mécanisme de l'épilepsie qui n'est pas suffisamment connu pour cela.

Ces traitements agissent selon différents mécanismes d'action, dont trois principaux :

- En facilitant l'inhibition neuronale médiée par le GABA
- En inhibant la fonction excitatrice neuronale médiée par le glutamate (et l'aspartate)
- En intervenant sur les canaux sodiques, calciques et potassiques

Un médicament ne possède pas un seul mécanisme d'action comme le montre la **figure 9**, mais il en a un qui domine par rapport aux autres.

#### a. Intervention sur la neurotransmission médiée par le GABA

- Certains médicaments vont faciliter la transmission médiée par le GABA en stimulant la synthèse de ce dernier par l'intermédiaire de l'activation de son enzyme de synthèse (la GABA transaminase) ou en augmentant sa libération. C'est le cas du phénobarbital par exemple, ou encore du valproate de sodium, de la rétigabine, de la gabapentine, du topiramate et du zonisamide.
- D'autres vont agir sur le GABA en inhibant sa recapture au niveau pré-synaptique comme pour le phénobarbital, la tiagabine et le stiripentol.
- Le valproate de sodium va également agir en diminuant la dégradation du GABA au niveau pré-synaptique entraînant ainsi une augmentation de sa concentration dans la fente synaptique. Ce mécanisme d'action est aussi retrouvé chez la vigabatrine et le stiripentol.

- Au niveau post-synaptique, certains médicaments comme les benzodiazépines ou le phénobarbital agissent en se fixant sur les récepteurs du GABA et en les activant grâce à leur conformation particulière.

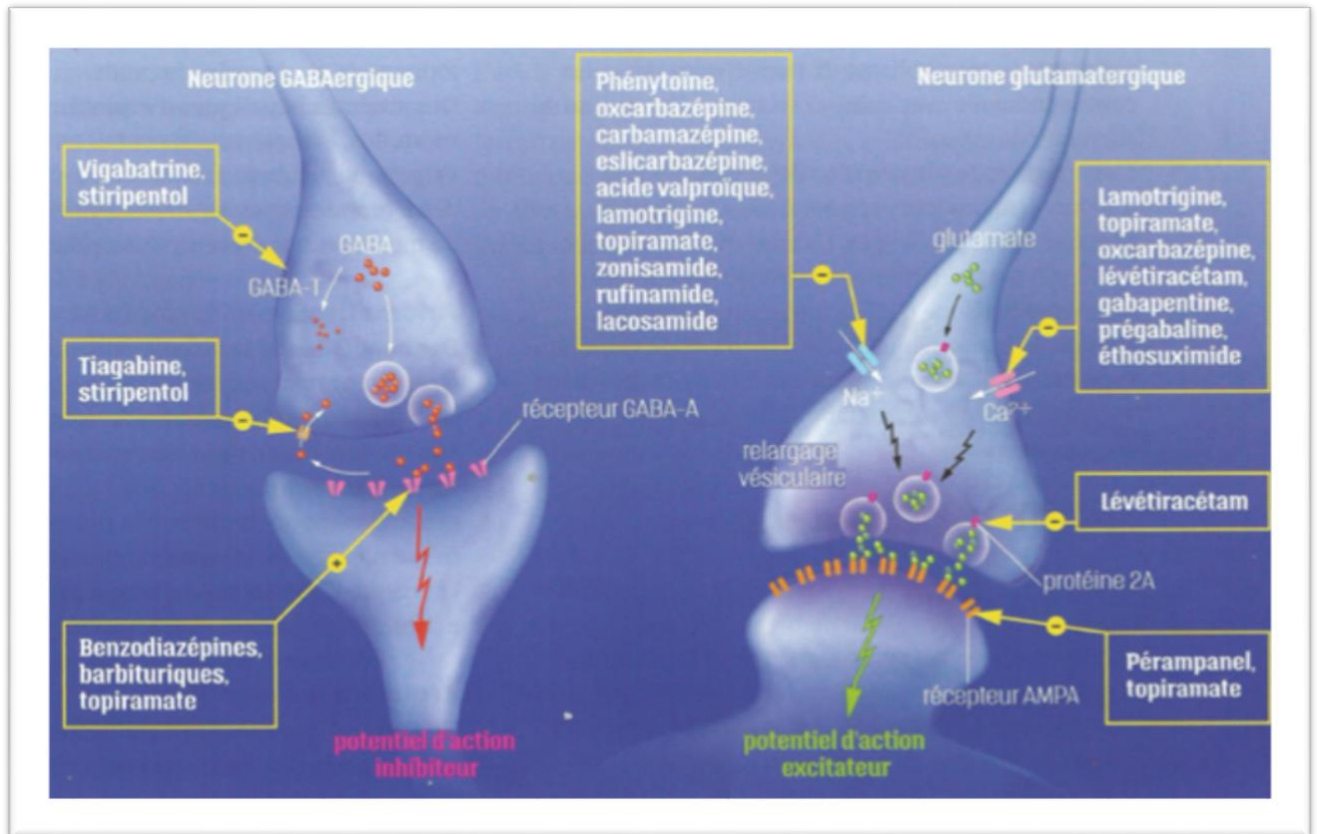
*b. Intervention sur la neurotransmission excitatrice*

- Le topiramate agit par antagonisme du kaïnate à activer les récepteurs kaïnate/AMPA (Acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole-propionique) qui sont des sous-types de récepteurs excitateurs du glutamate.
- La lamotrigine agit en interagissant avec la libération excessive de glutamate.
- Le pérampanel est un antagoniste sélectif non compétitif des récepteurs AMPA au glutamate, présents sur les neurones post-synaptiques et habituellement responsable d'une transmission synaptique excitatrice.

*c. Intervention sur les différents canaux ioniques*

- Le blocage des canaux sodiques en position fermée permet de diminuer les phénomènes de dépolarisation neuronale entraînant une stabilisation de la membrane. De plus, ce blocage permet une diminution de la libération des neuromédiateurs dont le glutamate et donc de diminuer son activité excitatrice. Ce mécanisme d'action concerne de nombreuses molécules : la phénytoïne et la fosphénytoïne, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, l'eslicarbazépine, le valproate de sodium, le phénobarbital, les benzodiazépines, la lamotrigine, le felbamate, le topiramate, la gabapentine, le zonisamide, le rufinamide et le lacosamide.
- Le blocage des canaux calciques par l'ethosuximide, la gabapentine ou la phénytoïne permet d'éviter le phénomène de maintien de la dépolarisation suite à l'entrée d'ions Na<sup>+</sup> dans les neurones, et donc d'éviter la propagation de l'excitation neuronale responsable de l'épilepsie.

- A l'inverse, les canaux potassiques peuvent être activés afin de compenser la sortie des ions  $K^+$  en dehors de la cellule lorsque la concentration calcique intracellulaire devient trop importante. C'est le cas pour la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le topiramate et la rétigabine.



**Figure 9 :** Les différents modes d'action des antiépileptiques (20)

Les médicaments antiépileptiques se différencient donc par leurs mécanismes d'action, mais pas seulement. Ils varient également par leur voie d'administration qui est orale pour la plupart d'entre eux, mais aussi injectable (voire rectale dans certaines situations).

Leurs impacts sur l'organisme varient aussi en fonction de la molécule elle-même et de ses caractéristiques pharmacocinétiques. C'est à dire : la durée de vie dans l'organisme qui va conditionner le nombre de prises par jour du médicament, les méthodes de métabolisation et excrétion, la liaison ou non à des protéines plasmatiques, et la production dans certains cas de métabolismes secondaires (actifs ou responsables d'effets secondaires).

Tout ceci permet, en plus de l'indication définie pour chaque molécule, de choisir celle qui sera le plus adaptée pour un patient donné. En effet, si la pharmacocinétique varie d'une molécule à une autre, celle-ci peut aussi être influencée par des facteurs intrinsèques au patient comme son âge ou ses facteurs génétiques, ou bien des facteurs extrinsèques comme la prise d'autres médicaments ayant une interaction avec l'antiépileptique.

## **B. Choix de l'antiépileptique (4,9,21)**

Lors de la découverte d'une épilepsie et la confirmation du diagnostic, le but est de déterminer quel est le type d'épilepsie et sa cause afin de s'orienter vers la prise en charge la plus adaptée (médicale ou chirurgicale). En effet, selon le type d'épilepsie certains traitements seront plus efficaces, et à l'inverse d'autres seront totalement contre-indiqués car ils peuvent aggraver l'épilepsie.

Dans le cas où la cause de l'épilepsie n'est pas réellement connue, le traitement sera uniquement symptomatique, c'est à dire que l'objectif sera de diminuer voire d'empêcher les crises afin d'offrir au patient une meilleure qualité de vie.

L'instauration d'un traitement médicamenteux doit prendre en considération différents facteurs comme le type d'épilepsie du patient, son sexe, son âge, parfois son poids, ses traitements associés, et surtout le rapport bénéfice/risque qui existe entre l'efficacité du traitement sur les crises du patient et les divers effets indésirables que celui-ci peut entraîner. De préférence, le traitement médical commence par un antiépileptique utilisé en monothérapie et à la dose minimale efficace qui peut ensuite être progressivement augmentée. Cette première monothérapie est suffisamment effective dans 50% des cas, pour les autres il faut soit changer de médicament en monothérapie, soit envisager une polythérapie.

Dans tous les cas, le traitement doit être régulièrement réévalué par le médecin car celui-ci n'est pas censé être donné à vie. En effet, lorsque l'épilepsie est bien contrôlée et qu'il n'y a pas eu de crises depuis environ 2 à 5 ans (soit environ 10 ans après le début de l'épilepsie), une diminution progressive des doses jusqu'à un arrêt total du traitement peut être envisagé. Cette situation concerne environ un tiers des patients épileptiques que l'on pourra considérer comme « soignés », dans un autre tiers des

cas, les patients deviendront « pharmaco-dépendants » c'est à dire qu'ils devront prendre leurs médicaments à vie sans possibilité d'arrêt complet du traitement au risque de voir l'épilepsie réapparaître. Enfin, pour le dernier tiers des patients épileptiques, ceux-ci seront dits « pharmaco-résistants », c'est à dire ne répondant pas bien aux différents traitements disponibles et dont l'épilepsie ne sera donc pas entièrement contrôlée. Ces patients souffrent généralement d'épilepsies symptomatiques, en effet les épilepsies idiopathiques répondent mieux aux traitements.

#### a. Choix de l'antiépileptique en fonction du type d'épilepsie

- **Épilepsie symptomatique**

Dans ce type d'épilepsie, le nombre d'antiépileptiques pouvant être utilisés est important, environ une quinzaine. Le choix est donc fait en fonction de la personne :

- ➔ Pour une personne faisant parti de la population générale, le choix se porte en premier lieu sur la carbamazépine, et en second lieu sur l'acide valproïque, la lamotrigine ou bien l'oxcarbazépine. Le phénobarbital est quant à lui à éviter à cause de ses effets secondaires.
- ➔ Si c'est une femme en âge de procréer, le choix sera quelque peu différent puisque selon le médicament prescrit, celui-ci peut entraîner en cas de grossesse un risque de malformation ou d'autres effets indésirables chez le fœtus. La dose minimale efficace d'antiépileptique ainsi qu'une contraception seront donc recommandés afin de limiter ceci. En pratique, si la grossesse est programmée, les mêmes antiépileptiques que pour la population générale pourront être utilisés. Même s'il faut également prendre en compte que certains médicaments antiépileptiques peuvent diminuer l'efficacité des contraceptions orales.

→ Si c'est une personne âgée (souvent polymédiquée), ou bien sous traitement particulier (anticoagulants, cytostatiques...), le choix s'oriente plutôt sur la gabapentine, la lamotrigine ou le lévétiracétam, et en second lieu sur l'acide valproïque. Le phénobarbital, la primidone, la phénytoïne et la carbamazépine sont à éviter à cause de leur métabolisme qui entraîne de nombreuses interactions.

- **Épilepsie idiopathique**

Dans ce cas, le choix de médicaments antiépileptiques pouvant être utilisés est moins large. En effet, moins d'une dizaine sont indiqués, et ici aussi le profil du patient rentre en jeu pour définir le plus approprié :

- Pour la population générale et les personnes âgées, le premier choix sera l'acide valproïque ou bien l'ethosuximide, et le deuxième choix se fera entre la lamotrigine, le topiramate, le lévétiracétam ou le zonisamide. En revanche, le phénobarbital, la phénytoïne, la primidone, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la gabapentine, la tiagabine et la prégabaline sont à éviter.
- Pour les femmes en âge de procréer, le choix devra se faire entre la lamotrigine, le topiramate ou le lévétiracétam dans les mêmes conditions que précédemment. On évitera autant que possible le phénobarbital, la primidone et l'acide valproïque à une dose supérieure à 1000mg/jour.

*b. Choix de l'antiépileptique en fonction du type de crise*

- **Les crises d'épilepsies généralisées**

→ Chez un adulte, le traitement consiste en une monothérapie à base de valproate de sodium ou de lamotrigine en première intention (22) (**figure 10**). Si cela n'est pas suffisant malgré une bonne observance du traitement par le patient, il y aura un changement de monothérapie. Si ce n'est pas suffisant pour stopper

les crises d'épilepsies, une bithérapie est alors recommandée. Le lévétiracétam, le topiramate et le zonisamide peuvent eux aussi être retrouvés dans les épilepsies généralisées. En cas d'absence, les recommandations en première intention sont les mêmes avec toutefois une molécule spécifique de ce type de crise disponible si le traitement échoue : il s'agit de l'éthosuximide. Si ce sont des crises myocloniques, la lamotrigine sera à éviter mais on retrouvera en plus des molécules habituelles, le phénobarbital et les benzodiazépines. Cependant ces deux molécules sont à manipuler avec précaution car il a été démontré qu'elles pouvaient dans de rares cas aggraver des absences. Le type d'épilepsie doit donc être bien défini si possible avant d'initier un traitement par phénobarbital ou par benzodiazépine.

→ Chez l'enfant, les absences pourront être traitées en premier lieu par le valproate de sodium, la lamotrigine, l'éthosuximide ou le clobazam (23) (**figure 11**). Le syndrome de Lennox-Gastaut est traité en première intention par l'acide valproïque et/ou la lamotrigine, et en cas de résistance le felbamate, le topiramate ou le rufinamide peuvent être initiés seuls ou en association avec l'un des deux premiers. Pour l'épilepsie myoclonico-astatique, on retrouve toujours un traitement par acide valproïque ou lamotrigine qui peuvent être associés ou remplacés par de l'éthosuximide (en cas de chutes) ou du clobazam.

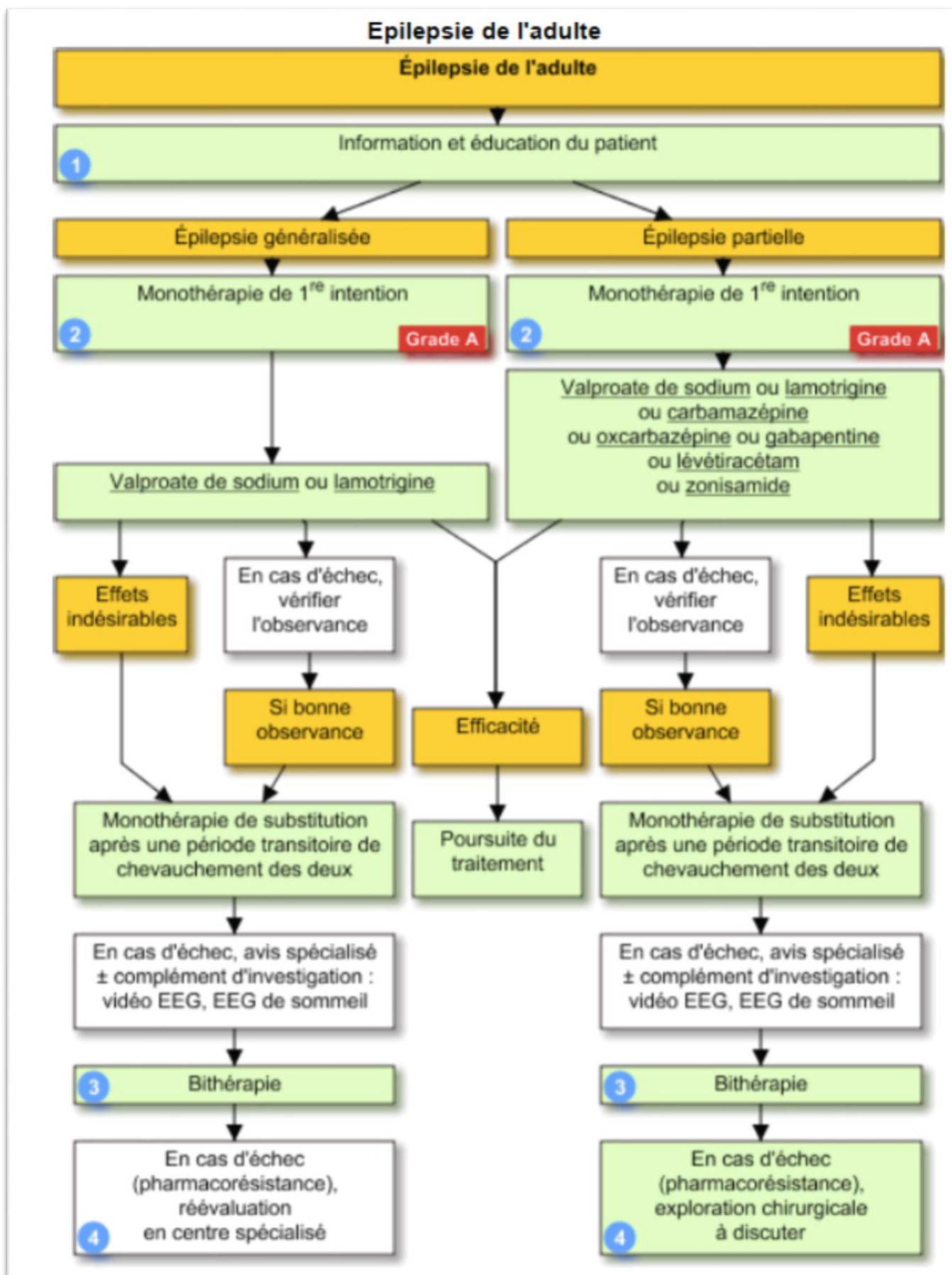
- **Les crises d'épilepsies focales avec ou sans crise secondairement généralisée**

→ On peut retrouver la carbamazépine, l'oxcarbazépine, le valproate de sodium, la lamotrigine, la gabapentine, le lévétiracétam ou le zonisamide chez l'adulte. En cas d'échec de la monothérapie, une autre molécule peut être initiée à la place, et si cela ne suffit toujours pas, alors une bithérapie peut être envisagée. Le topiramate, la tiagabine, la vigabatrine, la lacosamide, et l'eslicarbazépine peuvent être utilisés en association des molécules de première intention. En deuxième intention, le pérampanel peut être utilisé en association en cas d'échec ou d'intolérance des autres associations. Le choix est donc plus large avec ce type d'épilepsies. Même si certains médicaments comme par exemple

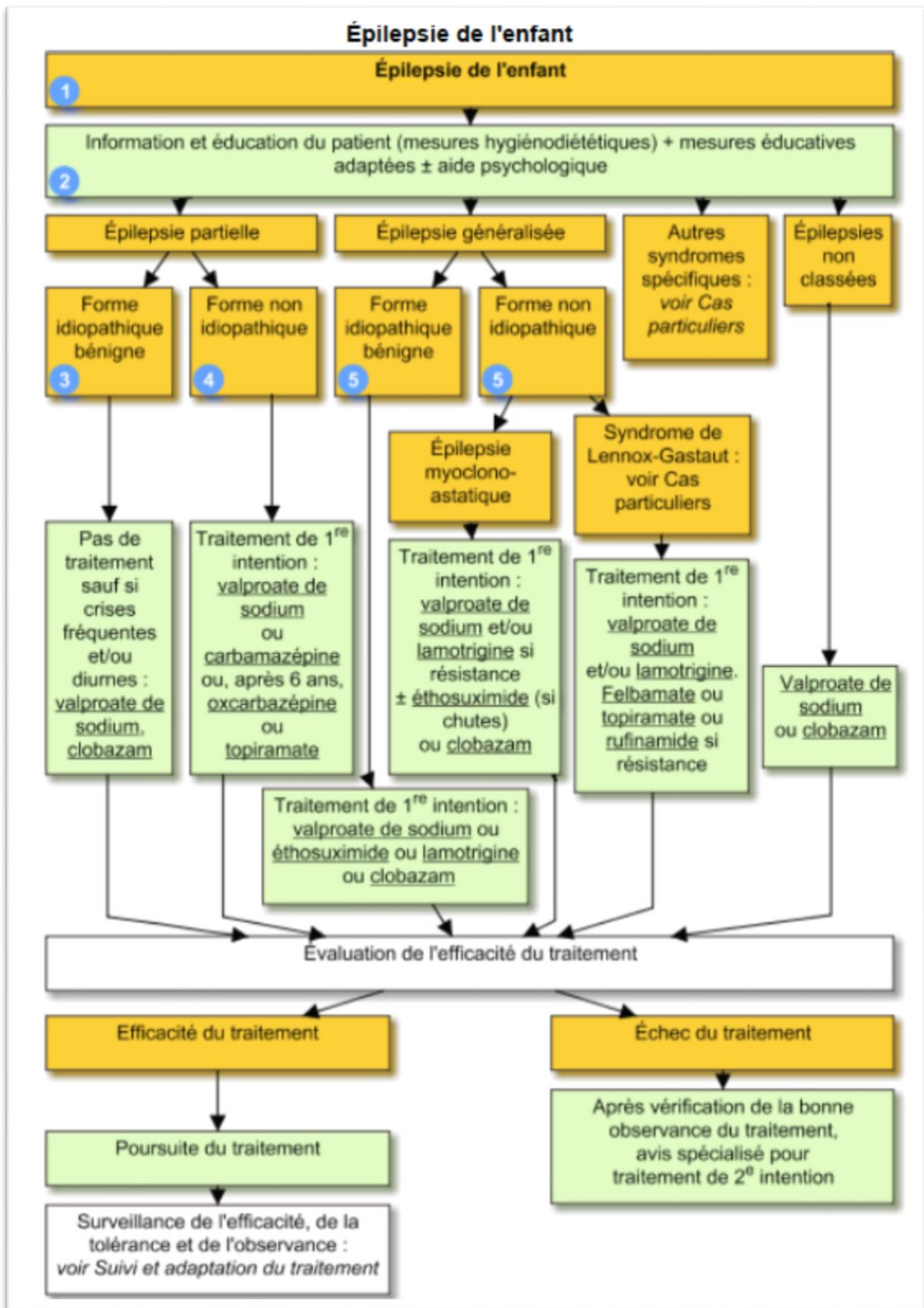


le valproate de sodium sont retrouvés dans presque tous les types de crises et d'épilepsies rencontrées.

- ➔ Chez l'enfant, une épilepsie partielle idiopathique bénigne ne sera pas traitée médicalement sauf en cas de crises fréquentes et/ou diurnes. Là on pourra instaurer un traitement par valproate de sodium ou clobazam. On retrouve également le valproate de sodium ou bien la carbamazépine dans le traitement de l'épilepsie partielle idiopathique de l'enfant en première intention. Après 6 ans les recommandations se portent plutôt sur le topiramate ou l'oxcarbazépine.
- ➔ Chez la personne âgée, souvent polymédiquée, le risque d'interaction avec un autre médicament est plus important. De plus, d'un point de vue pharmacocinétique, les capacités physiologiques (métabolisme ralenti, liaison aux protéines plasmatiques diminuée) de ces patients peuvent perturber l'élimination normale d'un certains nombres d'antiépileptiques et donc entraîner un surdosage involontaire. Chez ces patients, on aura donc tendance à favoriser les nouveaux antiépileptiques n'ayant pas un métabolisme hépatique, c'est à dire la gabapentine, la lamotrigine ou bien le lévétiracétam. La carbamazépine est mal tolérée chez ces patients, car elle entraîne des troubles neurosensoriels, de l'équilibre, en plus de ses nombreuses interactions possibles du fait de son action sur le métabolisme hépatique.



**Figure 10** : Recommandations du traitement de l'épilepsie chez l'adulte (22)



**Figure 11** : Recommandations du traitement de l'épilepsie chez l'enfant (23)

## C. Autres modes de traitement de l'épilepsie (9,24–28)

Lorsque l'épilepsie d'un patient a une cause connue telle qu'une méningite, une tumeur ou une malformation cérébrale curable et que la lésion responsable des crises n'est pas évolutive, alors le traitement ne se fera pas par l'intermédiaire d'antiépileptiques, mais sera un traitement étiologique et non plus symptomatique.

Si l'origine de l'épilepsie est une méningite par exemple, le traitement sera médicamenteux à l'aide d'antibiotique, d'antiviraux, etc, selon l'élément responsable de la méningite.

Si l'origine d'une épilepsie focale est une lésion cérébrale non évolutive, accessible et non située dans une zone du cerveau pouvant entraîner un déficit neurologique important en cas de résection, un traitement chirurgical pourra alors être étudié(24). En France cette pratique est encore peu courante. Pourtant le bénéfice d'une chirurgie précoce chez un patient pharmaco-résistant serait important pour sa qualité de vie et son insertion dans la société.

Il existe deux types de traitements chirurgicaux de l'épilepsie : une chirurgie curative, elle a pour but de supprimer les crises épileptiques et une chirurgie palliative qui ne vise qu'à diminuer la fréquence et la sévérité des crises (25). Pour qu'une intervention puisse être effectuée, l'épilepsie doit évoluer depuis au moins deux ans. Elle doit être pharmaco-résistante. Les crises doivent être analysées à l'aide d'un examen vidéo et d'un EEG. De plus, une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) doit être réalisée et tous les facteurs liés à la qualité de vie et à l'impact psychologique des crises sur le patient doivent être pris en compte, ainsi que le rapport bénéfice/risque de l'intervention (26).

### a. Chirurgie curative

La chirurgie curative ne peut se faire que lorsque l'épilepsie est focale et grave, et que la zone épileptogène est située à distance d'une région du cerveau très fonctionnelle. Elle consiste en l'ablation de cette zone épileptogène (par lésionectomie, lobectomie

ou résection multilobaire). Elle est généralement utilisée en cas de tumeur, de lésion cicatricielle, de dysplasie, de sclérose hippocampique...

- La **lésionectomie** consiste en l'ablation uniquement de la lésion détectée à l'IRM et responsable de l'épilepsie focale.
- La **lobectomie** se réalise généralement lorsque l'épilepsie focale réfractaire prend son origine au niveau du lobe temporal, mais elle peut aussi être réalisée sur le cortex frontal par exemple. Elle consiste en la résection ou la destruction entière ou partielle du tissu cérébral qui compose le lobe.

De plus, malgré l'intervention chirurgicale qui comporte en elle-même des risques, l'épilepsie peut persister malgré tout. Le taux de guérison à la suite d'une chirurgie de ce type est de 80% en cas d'épilepsie temporale, et de 65% en cas d'épilepsie extra-temporale.

La chirurgie peut également être pratiquée par radiation lorsque la zone est de petite taille. Cette technique non invasive est effectuée à l'aide de faisceaux convergents utilisant une puissance de radiation très élevée qui permettent de ne détruire que les cellules défectueuses.

### *b. Chirurgie palliative*

La chirurgie palliative peut correspondre à une section des voies de transmission permettant normalement la propagation des crises dans le cerveau (callosotomie ou transections sous-piales), ou à une neurostimulation du nerf vague. Celle-ci rend possible la suppression de certains symptômes handicapants pour le patient (exemple : chutes, généralisation de l'épilepsie...).

- La **callosotomie** est une intervention entraînant la déconnexion des hémisphères. Elle limite la bilatéralisation des crises.

- Les **transsections sous-piales** sont des incisions parallèles du cortex sur sa hauteur entraînant une déconnexion adjacente et donc une suppression de la synchronisation des neurones responsable de l'épilepsie.
- La **stimulation vagale** n'est indiquée que lorsqu'un autre traitement chirurgical ne peut être effectué ou a échoué. Elle consiste en une stimulation du nerf vague au niveau du cou à l'aide d'un générateur d'impulsions. Il fonctionne comme un « pacemaker » entraînant ainsi une stimulation cérébrale chronique qui permettrait une désynchronisation de l'activité électrique cérébrale responsable de l'épilepsie. Son efficacité est mise en avant chez 50% des patients qui observent une diminution de 40% de la fréquence des crises durant la première année. Ce chiffre a tendance à augmenter lors des années suivantes. Cependant, comme toute mise en place d'un objet externe au corps humain, celle d'un stimulateur comporte des risques de complication (exemple : infection, bris de câble de l'électrode...).

## **IV. Prise en charge thérapeutique de la femme enceinte épileptique**

Comme nous l'avons vu précédemment, la femme épileptique peut désirer un enfant et ceci malgré la prise d'un traitement durant sa grossesse. Une planification de cette grossesse doit donc être mise en place afin que celle-ci se déroule dans les meilleures conditions qui soient. En effet, le risque pour la femme épileptique est décuplé si aucune mesure préventive n'a été prise et si les informations liées à son traitement en cas de grossesse ne lui ont pas été fournies.

### **A. Contraception de la femme épileptique**

Chez la femme épileptique en âge de procréer, il est recommandé d'utiliser non pas une, mais plutôt deux méthodes de contraception (dont une mécanique) afin de limiter la survenue d'une grossesse non planifiée.

Toutefois, il est important de rappeler que certains traitements antiépileptiques peuvent diminuer l'efficacité de la contraception orale en accélérant sa dégradation hépatique.(4) En effet, il faut à tout prix éviter les contraceptifs uniquement à base de progestérone (pilule, implant, injection) chez les femmes prenant un traitement inducteur enzymatique comme par exemple la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital ou encore l'oxcarbazépine et le topiramate dans une moindre mesure. Il est donc indispensable de conseiller, soit un contraceptif combiné avec une dose minimum de 50µg d'œstrogènes associé à un autre moyen de contraception (plutôt une méthode mécanique comme le préservatif), soit la pose d'un dispositif intra-utérin (DIU) qu'il soit au lévonorgestrel ou bien au cuivre (29). Ce qui reste le meilleur moyen de contraception pour ces femmes.

Des médicaments comme le valproate de sodium, la gabapentine, le lévétiracétam, la prégabaline, et d'autres... n'ont pas d'interactions décrites comme ayant un impact sur la contraception. Néanmoins, la pilule oestroprogestative ou progestative seule (quel

que soit son dosage) n'est pas recommandée chez les femmes épileptiques en âge de procréer.

Pour la lamotrigine, il existe une précaution d'emploi lors de sa prise ainsi que celle d'une pilule oestroprogestative. Dans cette configuration, c'est le métabolisme de la lamotrigine qui est accéléré et non celui de la pilule. Ceci entraîne une diminution de son taux plasmatique et par conséquent la nécessité d'augmenter la posologie (20). Ainsi, en cas de désir de grossesse et donc d'arrêt de la pilule, un suivi du taux de la lamotrigine sera nécessaire afin d'éviter un surdosage.

La contraception d'urgence par voie orale peut être utilisée normalement, sauf chez les femmes dont le traitement antiépileptique est inducteur enzymatique. Dans ce cas-là, la méthode d'urgence recommandée en première intention est la pose d'un DIU au cuivre dans les 5 jours suivant le rapport à risque, empêchant ainsi la nidation de l'embryon. Si cette méthode n'est pas possible, alors les recommandations sont pour la délivrance de deux boîtes de lévonorgestrel 1,5mg à prendre en une seule fois (20).

## **B. Planification de la grossesse**

La grossesse chez la femme épileptique doit être si possible programmée pour qu'elle se passe dans les meilleures conditions. De plus la patiente doit informer son neurologue de son désir d'enfanter. Une consultation pluridisciplinaire avec au minimum un neurologue et un gynécologue doit être effectuée.

### *a. Consultation de préconception*

Cette consultation de préconception est nécessaire afin que le neurologue rappelle à la patiente et à son conjoint les risques d'effets indésirables liés à sa pathologie mais également à son (ou ses) médicament(s) antiépileptique(s) et permettre ainsi par un bon suivi, de les diminuer.



En effet, comme vu précédemment, lors de la grossesse, des modifications physiologiques et hormonales vont entraîner des variations de la pharmacocinétique des différents antiépileptiques et donc probablement avec elles une rechute de l'épilepsie. C'est pourquoi, le rendez-vous doit avoir lieu le plus tôt possible (idéalement entre 9 et 12 mois avant la conception), afin que le médecin puisse tenter une diminution progressive du (ou des) traitement(s) de la patiente en amont de sa grossesse, et ce pour limiter la survenue d'effets indésirables chez le fœtus.

Néanmoins, il a été démontré que les patientes n'ayant pas eu de crises depuis au moins 9 mois ont entre 84 et 92% de chances de ne pas en avoir non plus durant leur grossesse (19).

Il est cependant très important de les informer (de nouveau) qu'il ne faut en aucun cas arrêter son traitement de soi-même, même si une grossesse non planifiée est découverte. Cela risquerait d'aggraver la situation épileptique plus que d'améliorer le potentiel bénéfique pour le fœtus.

#### *b. Modifications du traitement*

Lors d'un désir de grossesse, l'objectif thérapeutique ultime est d'arriver à sevrer la femme de son traitement antiépileptique sans qu'il n'y ait de rechute des crises. Toutefois ce but ne pourra être atteint que chez les femmes n'ayant pas eu de crises depuis 2 à 4 ans, soit un faible pourcentage des femmes épileptiques.

Pour que le sevrage se passe dans de bonnes conditions, une diminution progressive du médicament jusqu'à son arrêt doit être effectuée le plus tôt possible. En effet la réduction doit être lente et programmée afin d'habituer progressivement le corps de la patiente et d'éviter la survenue de nouvelles crises. En prévoyant sur le long terme, on empêche en cas de rechute, l'apparition de crises d'épilepsie durant la grossesse avec tous les risques qu'elles impliqueraient alors. Effectivement, lors d'un sevrage si des crises réapparaissent c'est généralement dans les semaines qui suivent. Ceci permet également, en cas de besoin de réadapter le traitement afin de contrôler de nouveau l'épilepsie (19).

Malheureusement, il faut être pragmatique et bien comprendre que la majorité des femmes épileptiques durant leur grossesse ne pourront pas arrêter leur traitement.

Ainsi, lorsque le traitement ne pourra pas être interrompu, certaines règles devront être respectées afin de limiter au maximum les risques de crises pour la mère mais aussi les risques tératogènes pour le fœtus :

- Dans tous les cas une monothérapie sera préférée à une polythérapie.
- Le choix du traitement devra s'orienter si possible sur le médicament antiépileptique le moins tératogène correspondant au type d'épilepsie de la mère.
- Les posologies devront être diminuées au maximum, à l'équilibre entre le risque de malformations fœtales et le risque de rechute de l'épilepsie de la mère.
- Les doses devront être réparties le plus possible dans la journée afin de modérer les pics plasmatiques de concentrations en antiépileptiques.

- **Choix du traitement (30–35)**

Le choix du traitement est l'élément le plus compliqué à réaliser, il va être conditionné par de nombreux facteurs. Chaque patiente, chaque cas est différent. Les premiers facteurs à prendre en compte sont le traitement actuel de la patiente et son type d'épilepsie. Ces deux éléments vont permettre au praticien d'orienter sa décision vers le médicament le plus adapté (qui peut rester celui qu'elle prend au moment de la consultation dans certains cas).

- Selon le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), la lamotrigine est actuellement le médicament le plus sûr d'utilisation durant la grossesse : « données très nombreuses pour l'aspect malformatif, et données rassurantes pour le développement psychomoteur ». Les mêmes conclusions sur sa sûreté sont obtenues dans toutes les études sauf dans une. Elle met en évidence une probable augmentation du risque de malformations congénitales majeures en cas de doses supérieures à 325mg/jour (34). Cependant, même si son utilisation est recommandée en première intention dans les épilepsies partielles ou généralisées, elle ne l'est pas en cas de crises myocloniques et dans les cas d'absences comme vu lors du choix initial du traitement. Elle ne pourra donc pas être utilisée chez tous

les épileptiques. De plus cette molécule possède un effet indésirable très fréquent (c'est à dire plus d'un cas sur 10) nécessitant son arrêt immédiat chez 2% des patients lorsqu'il survient. Il s'agit d'une réaction cutanée maculo-papuleuse apparaissant dans les huit premières semaines de traitement pouvant aller jusqu'à un syndrome de Lyell ou un syndrome de Stevens-Johnson (36).

Les molécules soulevant le moins d'inquiétude sont ensuite le lévétiracétam et l'oxcarbazépine comme le montre d'ailleurs le **tableau IV** en comparant différents antiépileptiques et leur pourcentage de malformations induites.

- Pour le lévétiracétam, les données sont « rassurantes pour les aspects malformatifs et les capacités cognitives ». Mais ce qui est rapporté par le CRAT et par les différentes études c'est que sa mise sur le marché étant plus récente, les données de sécurité sont moins nombreuses que pour la lamotrigine. Cependant son utilisation est plus restreinte puisqu'il est indiqué en monothérapie uniquement dans les crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisations secondaires. Ses autres indications sont en association, or lors d'une grossesse le but est de limiter le nombre de molécules données (37). Son profil de tolérance en fait en plus une molécule intéressante chez une femme désirant une grossesse.
- Pour l'oxcarbazépine, les données sont « nombreuses et rassurantes pour l'aspect malformatif, mais il n'y a pas encore de données sur le développement psychomoteur ». On retrouve les mêmes conclusions dans les différentes études sur les antiépileptiques. Malgré son bon profil de tolérance, cette molécule ne possède qu'une seule indication ce qui limite la possibilité de son utilisation chez la femme enceinte. Ainsi seules les femmes souffrant de crises d'épilepsie partielles avec ou sans généralisations secondaires pourront prétendre à la prise de ce traitement (38).

Ensuite, on remarque une petite différence entre les recommandations du CRAT et les données de différentes études quant à la tératogénicité des antiépileptiques de « première génération » que sont la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne.

- En effet, pour les deux derniers, le CRAT les recommande en seconde intention après ceux vus précédemment. Il n'y a pas de contre-indication à leur utilisation mais seulement une précaution d'emploi, c'est à dire qu'ils doivent être évités si

possible chez la femme en âge de procréer et par conséquent chez la femme enceinte. D'autant plus que leurs indications sont larges puisqu'ils peuvent être utilisés en cas d'épilepsie généralisée ou bien d'épilepsie partielle. Dans plusieurs études, l'augmentation du risque de malformations avec ces traitements est mise en avant. Il a été ainsi décrit une hausse du risque de fente palatine et de malformations congénitales majeures avec le phénobarbital et la phénytoïne (32). C'est pourquoi s'il existe une alternative thérapeutique moins tératogène à ces derniers, le traitement doit être modifié.

- Quant à la carbamazépine, les études montrent des résultats en faveur d'un accroissement du risque de malformations, mais ceux-ci ne sont pas toujours concluants au niveau de la prévalence vis-à-vis de la population contrôle (31). Le CRAT recommande donc l'utilisation de la carbamazépine en seconde intention. Pourtant il existe un léger risque tératogène (spina bifida le plus souvent) car celui-ci est lié à une variabilité individuelle et une exposition dans les deux premiers mois de grossesse. Son indication dans les crises tonico-cloniques des épilepsies généralisées permet de mieux comprendre le rapport bénéfice/risque positif de sa possible utilisation chez la femme enceinte. En effet, le risque lié à une recrudescence des crises dans ce type d'épilepsie est très important.
- En ce qui concerne la gabapentine, les données sont « rassurantes » que ce soit pour l'aspect malformatif ou pour le neurodéveloppement même si elles sont peu nombreuses pour ce dernier. Elle est indiquée dans les épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire. Le risque de malformation avec cette molécule a pour le moment été évalué comme étant le même que celui dans la population des femmes enceintes épileptiques non traitées (35).
- Le dernier médicament ayant une recommandation spécifique du CRAT est la prégabaline qui n'a pas « d'élément retenu pour l'aspect malformatif » et dont les données sur le développement neuronal ne sont pas assez nombreuses pour permettre d'émettre un avis. Ceci s'explique par son utilisation limitée aux crises d'épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire. Le risque de malformation avec cette molécule a pour le moment été évalué comme étant le

même que celui dans la population des femmes enceintes épileptiques non traitées (35).

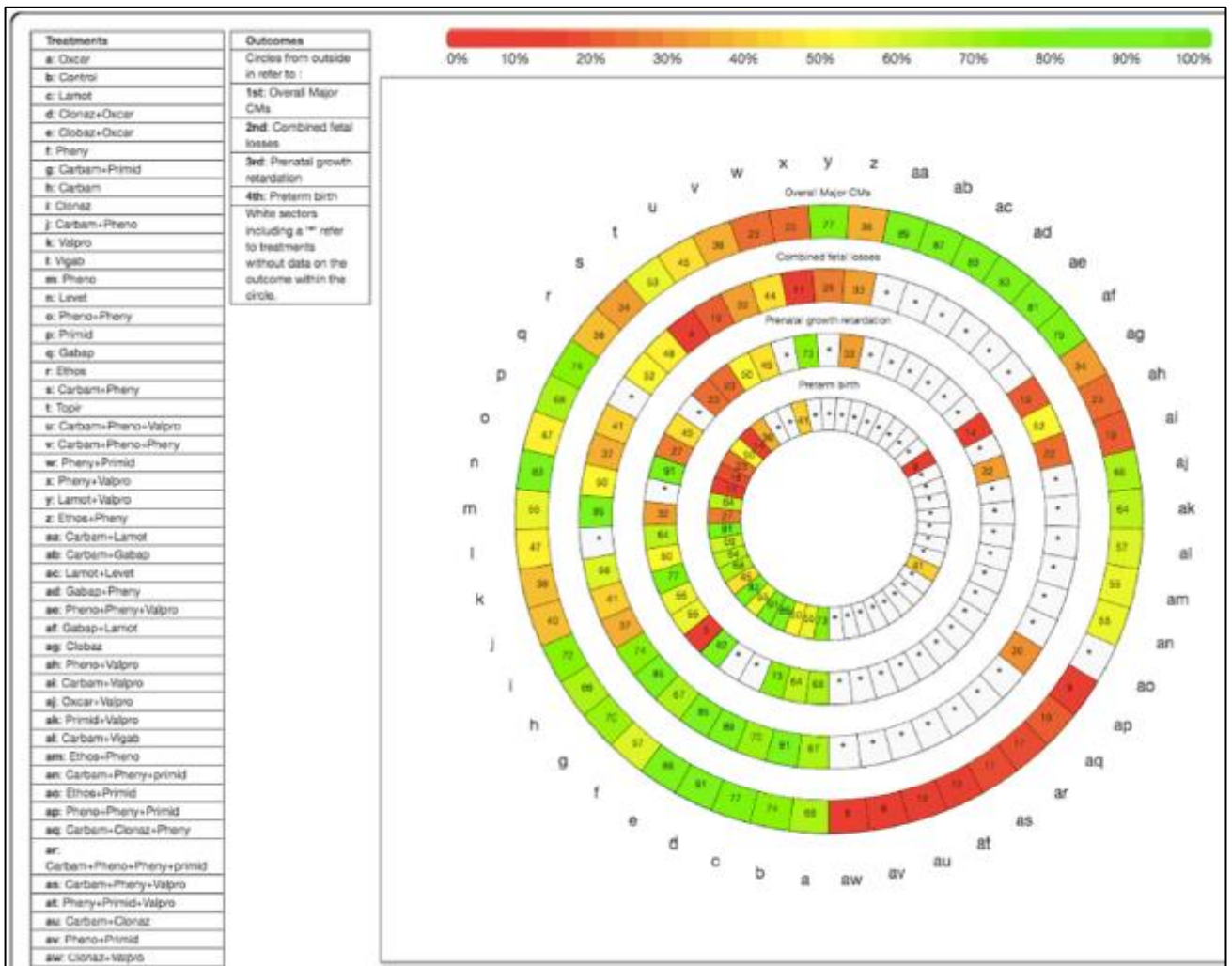
- Il existe également une recommandation favorable à l'emploi de benzodiazépines antiépileptiques comme le clobazam ou le clonazépam durant la grossesse.

Pour tous les autres traitements de « nouvelle génération », la prise du médicament pendant la grossesse doit être évaluée au cas par cas. Sur la **figure 12** on peut ainsi voir un nombre important de médicaments antiépileptiques évalués en monothérapie ou bien en polythérapie, et leur « sécurité d'utilisation » vis-à-vis de différents effets indésirables sur le fœtus lors de leur utilisation chez la femme enceinte épileptique.

Source	Valproate	Carbamazepine	Lamotrigine	Phenobarbital	Phenytoin	Levetiracetam	Oxcarbazepine	Topiramate
EURAP <sup>4</sup>	9.7% (98/1,010)	5.6% (79/1,402)	2.9% (37/1,280)	7.4% (16/217)	5.8% (6/103)	1.6% (2/126)	3.3% (6/184)	6.8% (5/73)
NAAPR <sup>7</sup>	9.3% (30/323)	3.0% (31/1,033)	1.9% (31/1,562)	5.5% (11/199)	2.9% (12/416)	2.4% (11/450)	2.2% (4/182)	4.2% (15/359)
UKIre <sup>8,11,12</sup>	6.7% (82/1,220)	2.6% (43/1,657)	2.3% (49/2,098)		3.7% (3/82)	0.7% (2/304)		4.3% (3/70)
NMBR <sup>9</sup>	6.3% (21/333)	2.9% (20/685)	3.4% (28/833)	7.4% (2/27)		1.7% (2/118)	1.8% (1/57)	4.2% (2/48)
SMBR <sup>a</sup>	4.7% (29/619)	2.7% (38/1,430)	2.9% (32/1,100)		6.7% (8/119)	(0/61)	3.7% (1/27)	7.7% (4/52)

Data from different prospective registers: EURAP, European and International Registry of Antiepileptic Drugs in Pregnancy; NAAPR, North American Antiepileptic Drug and Pregnancy Registry; UKIre, UK and Irish Epilepsy and Pregnancy Registers; Medical Birth Registry of Norway; SMBR, Swedish Medical Birth Register.  
<sup>a</sup>As reported in.<sup>10</sup>

**Tableau IV** : Pourcentages de malformations congénitales majeures recensés dans différents registres en fonction des monothérapies antiépileptiques (39)



**Figure 12 :** Représentation de différents effets tératogènes des antiépileptiques et leur sécurité relative (32)

### En ce qui concerne l'acide valproïque :

Son utilisation pendant la grossesse est totalement **contre-indiquée**, cependant comme pour toutes les autres molécules, la pathologie de la patiente doit être prise en compte et il peut alors arriver qu'un changement ne soit pas possible. Dans ce cas-là, l'information de la patiente sera primordiale. En effet, le valproate de sodium reste un médicament de choix de par son large spectre d'activité et sa tolérance (autre que pendant la grossesse) qui reste malgré tout encore supérieure à celle de la lamotrigine. Le cas particulier de l'utilisation de cette molécule chez la femme enceinte sera développé plus en détail dans la seconde partie.

- **Adaptation du traitement**

Lorsqu'une grossesse est programmée, peu importe le médicament antiépileptique de la patiente, l'objectif sera toujours de diminuer au maximum la posologie. Effectivement, cette diminution sera plus intéressante afin de baisser les risques pour le fœtus puisque la période d'embryogenèse est celle qui est la plus sensible aux traitements. Il a ainsi été définis des molécules dont les malformations induites chez le fœtus sont dose-dépendantes. C'est le cas pour la lamotrigine dont la sécurité d'utilisation est affirmée pour des doses journalières inférieures à 325mg/jour. Même si une posologie au-delà n'aurait toutefois pas les mêmes effets que la prise de valproate par exemple. Les autres molécules concernées sont la carbamazépine et le phénobarbital dont les doses doivent être respectivement en deçà de 700mg/jour et 80mg/jour. Le valproate de sodium fait bien entendu parti de ces médicaments et sa posologie ne doit donc pas dépasser 650mg/jour pour limiter au maximum ses effets indésirables tératogènes (34).

De la même façon, si la patiente est sous polythérapie antiépileptique le but sera de diminuer au maximum le nombre de médicaments pris. Cette réduction ne va pas toujours être possible, l'alternative est alors de baisser la posologie de chacun de ses traitements afin de limiter l'impact de chacun sur le fœtus. Selon la **figure 12**, certaines associations de molécules ont également moins de risques d'entraîner ces effets néfastes sur le fœtus.

Une autre possibilité d'adaptation du traitement vient de l'existence pour certaines molécules de formes à libération prolongée. Ces formes sont intéressantes d'utilisation dans le cas de la femme souhaitant avoir un enfant puisqu'elles permettent de diminuer les pics de concentration plasmatiques de ces molécules et donc leur passage placentaire et les effets négatifs allant avec.

Sinon une répartition de la dose quotidienne en plusieurs prises dans la journée peut aussi être évaluée pour limiter ces pics de concentrations.

Dans tous les cas, l'ajustement posologique d'un traitement antiépileptique doit se faire progressivement et avec l'accord et la compliance de la patiente.

## **C. Pendant la grossesse**

### *a. Adaptation du traitement*

Si une grossesse a été planifiée chez une femme épileptique, les modifications de traitement auront donc normalement été effectuées en amont de cette grossesse. En effet, dès que la période d'embryogenèse a été dépassée, toute adaptation ou changement de traitement pour lutter contre ses effets indésirables tératogènes devient inutile. (7)

Ainsi, il a été démontré qu'en cas de découverte d'une grossesse non planifiée chez une femme sous antiépileptique, la meilleure option est de ne pas changer de médicament, même s'il est connu pour être tératogène. Une modification du traitement expose le fœtus à plus d'effets indésirables (ceux de l'ancien antiépileptique et ceux du nouveau), et la mère à une recrudescence de ses crises d'épilepsie. (19)

Comme vu précédemment, lors de la grossesse apparaissent certaines variations dans la physiologie de la femme enceinte. Ces modifications entraînent alors une possible diminution des taux sanguins de l'antiépileptique chez la patiente, ce qui nécessite alors une surveillance plus étroite de ses dosages. En fonction de ceux-ci une adaptation de la posologie du médicament pourra alors être envisagée par le neurologue.

### *b. Supplémentations*

Pour la population générale, une supplémentation en acide folique est nécessaire lors de la préconception ainsi que pendant la grossesse. Cette supplémentation se fait à un dosage de 0,4mg par jour et permet de diminuer le risque d'anomalie de fermeture du tube neural chez le fœtus. (19)

Lorsque la femme enceinte est épileptique, ce risque est augmenté car il est observé une diminution du taux sanguin d'acide folique durant le premier trimestre de la grossesse. Cette diminution étant en plus accentuée par certains médicaments antiépileptiques. Cependant, il n'a pas été démontré d'efficacité de cette supplémentation en acide folique lorsque l'anomalie de fermeture du tube neural



provient d'un traitement antiépileptique. Les recommandations varient donc entre 0,4mg par jour et 5mg par jour, notamment en fonction d'une hérédité familiale de ce type d'anomalie. (40)

Une supplémentation en vitamine K a également été mise en place après une étude en 1993. Cette étude mettait en avant une augmentation de cette vitamine dans le sang chez les mères supplémentées lors du dernier mois de grossesse, par rapport aux mères non supplémentées. Depuis une autre étude en 2002 cette supplémentation n'a plus de fondement scientifique, et une simple injection d'un milligramme de vitamine K au bébé lors de la naissance apparaît suffisante pour limiter les risques d'hémorragies. (19)

### c. Surveillance du bon déroulement de la grossesse (19)

Comme pour toute grossesse, un suivi obstétrical de la mère est nécessaire, mais dans le cas de la femme épileptique cette surveillance sera accrue.

C'est à dire qu'en plus des échographies « classique » des 12<sup>ème</sup>, 22<sup>ème</sup> et 32<sup>ème</sup> semaines d'aménorrhée (SA), une autre pourra être effectuée vers la 18<sup>ème</sup> SA. Ceci afin de vérifier qu'il n'y ait pas d'anomalies de fermeture du tube neural. Cependant, si l'échographe utilisé lors de la 12<sup>ème</sup> SA est suffisamment performant, une première observation de la fermeture du tube neural peut être faite. L'avantage étant qu'en cas d'anomalie de type anencéphalie par exemple, une interruption médicale de grossesse pourra être proposée à la mère durant le premier trimestre, moment où elle est la plus sûre. Lors de cette échographie, un dépistage d'une éventuelle anomalie chromosomique est également fait.

Lors de l'échographie de la 18<sup>ème</sup> ou de la 22<sup>ème</sup> SA, ce sont d'autres types de malformations qui sont recherchés en plus (fentes labiale ou palatine, anomalie cardiaque...). De plus à cette période de la grossesse, chez les femmes prenant des antiépileptiques, un électrocardiogramme fœtal est recommandé car certains de ces traitements sont connus pour être responsables de malformations cardiaques.

Enfin, l'échographie faite aux alentours de la 32<sup>ème</sup> SA permet de vérifier la morphologie du fœtus et sa bonne croissance ainsi que sa position. Elle permet

également de détecter d'éventuelles malformations tardives au niveau des voies urinaires, des voies digestives, du cœur, et des connections entre chacun.

Une amniocentèse peut être demandée lorsque qu'une anomalie du tube neural par exemple semble avoir été vue à l'échographie, ou bien pour détecter un désordre chromosomique. Elle sert alors à confirmer ou infirmer le diagnostic de spina bifida ou d'autres maladies congénitales. Cet examen n'est pas sans risque donc il n'est fait que rarement et quand il est vraiment nécessaire.

Un dosage de l'alpha-foetoprotéine (qui est une protéine fœtale pouvant passer dans le sang maternel) peut être réalisé entre la 15<sup>ème</sup> et la 22<sup>ème</sup> SA afin de dépister une anomalie de fermeture du tube neural. En effet, son augmentation de concentration dans le sang maternel est signe d'un risque majoré de ce type d'anomalie. Ce dosage de l'alpha-foetoprotéine associé à l'échographie permet de détecter 94 à 100% des malformations du tube neural.

## **D. Accouchement et allaitement**

### *a. Accouchement (19)*

Chez la femme enceinte épileptique, il n'existe pas de recommandations quant à une méthode d'accouchement particulière. En effet, même si les complications obstétricales lors de la délivrance sont légèrement augmentées, il est conseillé que l'accouchement soit par voie basse comme pour la population générale. Cependant, nombre de praticiens préfèrent prévoir une césarienne pour les femmes épileptiques afin de limiter le risque de crises durant l'accouchement.

L'anesthésie locale n'a pas de contre-indication en cas d'épilepsie et permettrait même de diminuer le stress de la mère et par conséquent le risque de faire une crise pendant le travail.

De plus, il a été démontré que la femme épileptique sous traitement doit le continuer durant sa période de travail afin de limiter au maximum le risque de réapparition d'une crise. Ceci notamment car durant cette période la femme va être soumise à un niveau

élevé de stress, de fatigue et d'insomnie si la période de délivrance dure longtemps, autant de facteurs aggravants de l'épilepsie.

*b. Allaitement (4)*

Après l'accouchement, la plupart des experts sont en faveur de l'allaitement même chez la femme prenant des anticonvulsivants. En effet le bénéfice de l'allaitement a été parfaitement démontré d'un point de vue physique, ainsi que ses bienfaits sur la relation mère-enfant au niveau psychologique. C'est pourquoi, malgré le possible passage d'une très faible dose d'antiépileptique dans le lait, l'allaitement chez la femme épileptique n'est pas contre-indiqué. C'est aussi d'une certaine façon, un moyen pour sevrer lentement le bébé des traitements qu'il a pu absorber passivement durant la grossesse.

# Seconde partie : Cas particulier du médicament Dépakine®

## I. Point sur Dépakine®

### A. Présentation du médicament (41–43)

Le médicament Dépakine® est composé d'**acide valproïque** sous forme de sel de sodium (valproate de sodium) sauf dans le Dépakine chrono® dans lequel on retrouve l'acide valproïque sous cette forme, associé à du valproate de sodium. La plupart des présentations de cette molécule sont à prendre par voie orale (comprimés, comprimés à libération prolongée, sirop, solution buvable) sauf une seule qui s'administre par voie injectable et qui est réservée à une utilisation temporaire lorsque la voie orale n'est pas envisageable.(41)

#### a. Indications

Ce médicament est un antiépileptique agissant sur de nombreux types de crises convulsives et épileptiques chez l'homme et l'animal. Il est indiqué soit en monothérapie, soit en association avec un autre antiépileptique dans le traitement des épilepsies partielles (avec ou sans généralisation secondaire) et dans le traitement des épilepsies généralisées de tous types (crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, myocloniques, atoniques, absences, et syndrome de Lennox-Gastaut). Son champ d'action et d'utilisation est donc très large.

### *b. Posologies*

Par 24 heures, la posologie moyenne en Dépakine® doit être comprise entre 20 et 30mg/kg chez l'adolescent et l'adulte, et 30mg/kg chez le nourrisson et l'enfant (car leur métabolisme hépatique est augmenté). Celle-ci doit donc être adaptée en fonction de l'âge et du poids corporel du patient, en prenant en compte par ailleurs qu'il existe une large sensibilité individuelle vis-à-vis du valproate de sodium. De plus, l'effet thérapeutique n'a pas été réellement corrélé à la dose journalière et aux concentrations sériques de la molécule, ce qui nécessite une adaptation de la posologie en fonction de la réponse clinique essentiellement.

La mesure des taux sériques, dont la fourchette d'efficacité thérapeutique est comprise entre 40 et 100mg/l (300 à 700µmol/l), sert ainsi lorsqu'un contrôle total des crises n'est pas atteint, ou bien pour suivre la prise régulière du traitement, ou encore en cas d'effets indésirables potentiellement liés au médicament.

### *c. Mécanismes d'action*

Son effet s'exerce au niveau du système nerveux central majoritairement par l'intermédiaire de deux types d'actions : l'une liée directement à la concentration de la molécule, et l'autre possiblement liée à des effets indirects de métabolites du valproate sur des neurotransmetteurs et des canaux ioniques impliqués dans les crises d'épilepsies.

Son véritable mécanisme d'action n'est pas encore totalement connu. Pour le moment, a été mis en avant principalement une inhibition des canaux sodiques voltage-dépendant et des canaux calciques de type T permettant une stabilisation de la membrane par la première et une modulation de l'hyperexcitabilité neuronale par la deuxième. Mais l'acide valproïque agit également en renforçant le rôle inhibiteur du GABA au niveau cérébral de deux manières : en augmentant sa concentration par inhibition des enzymes impliquées dans sa dégradation (la GABA-transaminase et la succinyl-hemi-aldéhyde désydrégénase) et en favorisant sa fixation sur les récepteurs GABA-A donc son effet inhibiteur au niveau du système nerveux central.

Le valproate de sodium agit aussi sur le sommeil en augmentant la durée du sommeil lent et en diminuant en parallèle la durée des phases intermédiaires.

#### *d. Pharmacocinétique*

Concernant la pharmacocinétique de l'acide valproïque :

- La biodisponibilité après administration par voie orale est presque de 100%.
- Il diffuse dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et le cerveau. Son volume de distribution se limite au sang et aux liquides extracellulaires d'échange rapide.
- Sa demi-vie est de 15 à 17 heures (et on considère que l'organisme est épuré d'une substance au bout de 5 à 7 demi-vies).
- La concentration minimale efficace est de 40-50mg/l, avec une possible augmentation des taux jusqu'à 100mg/l. Et la concentration d'équilibre est atteinte en 3 à 4 jours. Cependant, si les taux plasmatiques sont stables à une valeur supérieure à 150mg/l, une réduction de posologie sera alors nécessaire.
- L'acide valproïque se fixe aux protéines plasmatiques de façon importante (environ 90%), dose-dépendante et saturable.
- Après métabolisation par glucuroconjugaison et  $\beta$ -oxydation son excrétion est urinaire. Il n'y a pas d'impact au niveau du cytochrome P450 pour cet antiépileptique.

### **B. Effets secondaires**

Comme tous les médicaments, Dépakine® présente de nombreux effets indésirables ayant une fréquence d'apparition plus ou moins importante. Certains peuvent être évités en modifiant la posologie prise par le patient, d'autres disparaissent spontanément après quelques jours de traitement sans nécessité d'une interruption de celui-ci. Et enfin, certains effets indésirables comme les affections congénitales, familiales ou génétiques sont à l'origine d'une mise en garde spéciale lors de la prise du médicament, et de l'instauration de précautions d'emploi.

### a. Effets indésirables généraux

Dans l'ensemble la tolérance de l'acide valproïque est plutôt bonne. Il est rapporté majoritairement des effets indésirables gastro-intestinaux en début de traitement qui disparaissent ensuite spontanément. Les autres effets secondaires d'une fréquence comprise entre 1% et 10% et gênant pour le patient sont : une alopécie partielle réversible, des tremblements d'attitude dose-dépendants et une prise de poids généralement importante.

Il a également été déclarés des affections hématologiques (anémie, thrombopénie), des affections du système nerveux (sédation, troubles de la mémoire, stupeur...), des affections psychiatriques (agressivité, hallucinations...), des affections de l'oreille, des affections de la peau et du tissu sous-cutané (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson... surtout en cas d'association avec la lamotrigine), des affections hépatobiliaires (hépatopathies)...

### b. Affections congénitales, familiales et génétiques (30–32,39,44–47)

L'utilisation du valproate de sodium chez la femme enceinte ou en âge de procréer est contre-indiquée à cause de sa tératogénicité et de ses effets sur le développement neuronal du fœtus. Ceci a été démontré par de nombreuses études ces dernières années notamment dans une méta-analyse de 1996 à 2007 dans laquelle la prévalence des malformations congénitales majeures (MCM) a été évaluée à 10,7% chez les bébés de femmes épileptiques ayant pris du valproate en monothérapie alors qu'elles étaient enceintes. Ceci correspond à des malformations du tube neural, des malformations cardiaques, oro-faciales, carnio-faciales, du squelette, ou des poumons... En comparaison, la prévalence de ces MCM n'était que de 7,1% chez les bébés de femmes épileptiques (traitées avec d'autres antiépileptiques ou non), et de 2,3% chez les femmes non épileptiques. Il en ressort donc que même si le risque de malformations chez le fœtus d'une mère épileptique est plus élevé que dans la population générale, ce risque est multiplié par cinq lorsque la femme est traitée avec

du valproate de sodium durant sa grossesse (surtout lors du premier trimestre). L'ensemble de ces symptômes physiques pouvant apparaître chez le bébé à naître suite à la prise de valproate durant la grossesse de la mère, est ainsi regroupé sous le nom de syndrome fœtal valproïque depuis 1984.










Il a également été rapporté dans l'étude « Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs » (NEAD) des effets sur le développement cognitif et comportemental de l'enfant né d'une grossesse sous Dépakine®. En effet, à 6 ans ces enfants ont généralement un Quotient Intellectuel (QI) plus faible de huit à onze points par rapport à des enfants nés de mères épileptiques traitées avec de la carbamazépine, de la lamotrigine ou de la phénytoïne. Cette diminution du QI est dose dépendante, et selon les études, des doses supérieures à 800mg par jour de valproate peuvent être responsables de difficultés lors de la phase d'apprentissage de ces enfants, entraînant un retard dans l'apprentissage du langage, un retard cognitif et psychomoteur.

De plus, il a été mis en évidence dans différentes études (dont la NEAD), un lien entre une augmentation des risques d'autisme et de troubles autistiques chez l'enfant, et l'exposition in utero du fœtus au valproate de sodium. Ici aussi, les troubles de l'enfant sont liés à la dose prise par la mère lors de sa grossesse, avec une multiplication du risque par 1,7 en ce qui concerne les troubles autistiques, et par 2,9 en ce qui concerne l'autisme lui-même selon les données d'une étude danoise basée sur les registres de la population (48). L'apparition de troubles déficitaires de l'attention et d'hyperactivité n'est quant à elle pas totalement démontrée comme ayant un lien avec la prise d'acide valproïque durant la grossesse de la mère. En effet, les études se contredisent à ce sujet et le recul vis à vis de ces troubles n'est pas encore suffisant.

Enfin, en plus de tous ces effets secondaires relativement connus et responsables de la mise en place de conditions particulières de délivrance, l'exposition fœtale au valproate de sodium entraîne de nombreux troubles gestationnels et néonataux. Ainsi, il a été observé une augmentation du risque absolu de mortalité fœtale, de naissances prématurées (spontanées ou déclenchées), d'une petite taille à la naissance chez les bébés concernés. Mais il a été aussi rapporté lors de la naissance, une augmentation des infections néonatales, des hypoglycémies néonatales, des syndromes de détresse respiratoire et des complications liées à l'asphyxie du bébé, et une diminution du score d'Apgar (entre 0 et 6) correspondant à une vitalité diminuée du nouveau-né par rapport



à la normale définis par différents critères comme l'apparence, la respiration, etc... illustrés sur la **figure 13**.

<b>APGAR</b> Test Scoring			
	Score 0	Score 1	Score 2
<b>A</b> ppearance			
	Blue all over	Blue only at extremities	No blue coloration
<b>P</b> ulse	No pulse	<100 beats/min.	>100 beats/min.
<b>G</b> rimace			
	No response to stimulation	Grimace or feeble cry when stimulated	Sneezing, coughing, or pulling away when stimulated
<b>A</b> ctivity			
	No movement	Some movement	Active movement
<b>R</b> espiration	No breathing	Weak, slow, or irregular breathing	Strong cry

**Figure 13** : Les cinq critères définissant le score d'Apgar (49)

### C. Histoire de la tératogénicité

L'acide valproïque était utilisé au XIXème siècle comme solvant pour tester certaines molécules. Ce n'est que bien plus tard, dans les années 1960 que ses propriétés anti-convulsivantes ont été découvertes et que celui-ci est devenu un médicament à part

entière. Il a été commercialisé en France pour la première fois en 1967 sous le nom Dépakine®. Puis une déclinaison de ses sels sont apparus au fil du temps sur le marché sous d'autres dénominations : Dépamide® (1977), Dépakote® (1985), Dépakine chrono® (1987), Micropakine® (2002) (50).

Durant les premières années de sa commercialisation, son utilisation fut largement déployée car ses effets cliniques étaient très satisfaisants au regard des rapports d'effets indésirables qui étaient quant à eux peu nombreux.

Pourtant, dès 1980 une étude basée sur l'observation de l'acide valproïque met en avant le caractère tératogène de ce dernier sur les lapins, les rats et les souris, avec un indice de tératogénicité relative de 4,07 chez la souris. Cependant à l'époque, ces résultats ne sont pas mis en évidence chez l'Homme, et le recul vis-à-vis de la molécule, qui n'est alors que d'une dizaine d'année, ne permet pas véritablement de transposer ces effets indésirables à la population humaine (51). En 1982, une étude de surveillance des anomalies congénitales effectuée sur trois ans dans la région Rhône-Alpes entraîne l'observation et la mise en évidence d'un lien entre la prise d'acide valproïque durant la grossesse et des anomalies du tube neural (52).

Les études se multiplient alors. En 1984 un « syndrome valproïque fœtal » est défini (53). Il correspond à des malformations congénitales majeures, à un retard du développement et à un phénotype facial caractéristique chez les nouveau-nés de mères ayant été traitées par du valproate de sodium durant leur grossesse. La dysmorphie faciale imagée sur la **figure 14** correspond à « des plis épicanthiques reliés à un pli ou un sillon infra-orbitaire, un pont nasal plat avec un petit nez, une bouche relativement petite avec une mince bordure de vermillon supérieure, une longue lèvre supérieure, un philtrum peu profond (espace entre le nez et les lèvres) et des angles tournés vers le bas ».

## Fetal Valproate Syndrome - Facial Features

- Tall forehead
- Medial eyebrow deficiency
- Flat nasal bridge
- Broad nasal root
- Shallow philtrum
- Long upper lip
- Thin vermilion border



**Figure 14** : Signes dysmorphiques du syndrome foetal valproïque (54)

Parallèlement à toutes ces études indépendantes présentées précédemment, la notice du médicament Dépakine® évolue et passe de « prévenir votre médecin si vous êtes enceinte » en 1986 à « consulter rapidement votre médecin en cas de grossesse ou de désir de grossesse. Votre médecin jugera de l'utilité de poursuivre le traitement » en 1995.(55)

Cependant, en 1996 une étude conclut ses observations sur le valproate de sodium en dénonçant l'insuffisance d'informations des médecins prescripteurs vis-à-vis des risques tératogènes liés au valproate, en abordant le sujet de l'avertissement des patientes quant à ces risques, et de la remise en question du traitement pendant la grossesse (56).

D'autre part, à partir de 1994 des études mettent en avant une connexion entre l'exposition in-utero à l'acide valproïque et un retard particulier dans le développement

mental de l'enfant avec l'augmentation du risque pour le bébé de développer un syndrome du spectre autistique voire un autisme caractérisé (57). Au départ le nombre de cas étant très peu élevé la relation entre les deux est peu mise en avant, ce n'est qu'en multipliant les études de cas que celle-ci devient plus évidente au fur et à mesure des années. Dans les années 2000 l'étude de *Williams et al.* (58) permet d'améliorer les connaissances sur le lien entre la prise d'acide valproïque chez la femme enceinte et l'autisme de leurs enfants. En effet, en connectant différentes études et différents résultats d'autopsies (sur des animaux et sur des humains), cet article relie des lésions cérébrales bien localisées et des altérations géniques observées chez des patients autistes et la prise d'acide valproïque. Ainsi, chez les patients autistes il a été défini des zones cérébrales précises au niveau desquelles une lésion peut être à l'origine de la maladie, en diminuant le nombre de neurones moteurs et secondairement le nombre de cellules de Purkinje. Au niveau moléculaire et génique, il a été observé que l'acide valproïque augmente le taux de rétinol lorsqu'il est utilisé seul et l'augmente lorsqu'il est utilisé en association avec un autre antiépileptique. Or, il a été démontré que le taux de rétinol permet de réguler le gène *Hoxa-1* qui, s'il est altéré peut entraîner des malformations au niveau embryonnaire et donc lors du développement cérébral notamment.

C'est ainsi qu'en 2006 apparaît dans le Vidal, une mise en garde quant au risque d'autisme chez les enfants nés de mère ayant pris du valproate de sodium durant leur grossesse. Celle-ci n'apparaîtra cependant qu'en 2010 dans la notice du médicament.

#### **D. Conditions de délivrance (43,59)**

Depuis mars 2017 figure sur les nouvelles boîtes de médicaments à base de valproate de sodium ou dérivés (ainsi que sur de nombreux autres médicaments), la mise en place d'un nouveau logo de prévention comme présenté sur la **figure 15**.

Celui-ci est considéré comme nécessaire pour permettre un avertissement plus visuel de la contre-indication à la prise de Dépakine® chez la femme enceinte voire chez la femme en âge de procréer et la jeune fille adolescente.



**Figure 15** : Depuis mars 2017 nouvel étiquetage sur les boîtes de médicaments à base de valproate (60)

En effet, à la suite de tous les effets indésirables décrits précédemment et de leurs conséquences les conditions de délivrance de Dépakine® ont été restreintes et celle-ci fait l'objet d'une surveillance particulière de la part de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

Ainsi, la prescription de Dépakine® est « contre-indiquée chez la femme enceinte (sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée), chez les femmes en âge de procréer sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres traitements et si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont respectées (61) ». En pratique, ce ne sont pas seulement les femmes en âge de procréer qui sont concernées, mais également les jeunes filles et adolescentes.

Le programme de prévention de la grossesse correspond à une information complète de la patiente sur les risques liés à la prise de valproate et sur les précautions à prendre afin d'éviter la survenue d'une grossesse non planifiée. Celui-ci passe par une brochure d'information destinée à la patiente (ou à ses représentants) qui lui sera

remise par le médecin ou le pharmacien, la signature d'un formulaire annuel d'accord de soins, et la délivrance d'une carte patiente au format poche (cf **annexes 1,2 et 3**).

Ainsi, lors de l'initiation d'un traitement par Dépakine<sup>®</sup>, le médecin spécialiste doit, en plus des documents à remettre à la patiente :

- S'assurer qu'aucun autre traitement moins à risques chez la femme en âge de procréer n'est possible.
- Faire réaliser un test de grossesse (sanguin) à la patiente afin de s'assurer que cette dernière n'est pas enceinte avant de pouvoir commencer son traitement. Il est également recommandé de conseiller d'autres tests de grossesse durant le traitement même si ceux-ci ne sont pas (encore) obligatoires.
- S'assurer que la patiente utilise au minimum un moyen de contraception efficace, voire deux n'ayant pas le même mode de fonctionnement pendant toute la durée du traitement par Dépakine<sup>®</sup>
- Donner un rendez-vous annuel au minimum à la patiente afin d'observer un suivi de la pathologie de la patiente ainsi que des risques liés au médicament pris par celle-ci.
- S'assurer que tout désir de grossesse de la patiente devra lui être communiqué avant l'arrêt de tout moyen de contraception afin que celui-ci puisse être planifié dans les meilleurs conditions (c'est à dire si possible un arrêt du valproate de sodium, ou un changement pour une autre molécule).
- En cas de grossesse de la patiente, lui indiquer les démarches à entreprendre afin que celle-ci se déroule de la meilleure des façons possibles avec le suivi nécessaire.

Plus concrètement, la prescription d'un médicament à base de valproate doit être initialement effectuée par un médecin spécialiste en neurologie, en pédiatrie (ou en psychiatrie). Cette prescription initiale est annuelle et peut être renouvelée par tout médecin dans cet intervalle de temps.

En ce qui concerne la délivrance, le pharmacien doit vérifier que la patiente a bien reçu les documents d'informations et qu'elle a bien signé le formulaire d'accord de soins avant de lui donner son traitement.

## **E. Alternatives thérapeutiques ? (39,59,62,63)**

### **a. Traitement par Dépakine® sans désir d'enfant**

Les nouvelles recommandations sont la contre-indication du valproate chez les jeunes filles et les femmes en âge de procréer, en plus des femmes enceintes. Si une femme en âge de procréer est actuellement sous Dépakine®, un changement de traitement doit être à évaluer (59), cela même si la patiente n'a pas de désir de grossesse pour le moment.

Le traitement pourra être maintenu uniquement chez les patientes où aucune autre molécule n'est efficace ou bien tolérée, et ceci en maintenant une contraception efficace.

### **b. Désir d'enfant pendant un traitement par Dépakine®**

Dans aucun cas il ne faut arrêter son traitement antiépileptique de soi-même. Le (ou les) moyen(s) de contraception doit(vent) lui (eux) aussi être maintenus tant qu'un rendez-vous avec le médecin spécialiste de l'épilepsie n'aura pas eu lieu. En effet, seul ce dernier sera à même d'évaluer si une alternative thérapeutique est possible pour le type d'épilepsie que présente la patiente, ce qui demande généralement un peu de temps (environ un an).

Le but étant que les risques pour le bébé à naître et pour la patiente soient réduits au maximum. Dans un premier temps, l'objectif principal est d'arriver à stopper complètement le traitement par valproate avant la grossesse de la patiente. Si ce n'est pas possible, il faut essayer de le remplacer par un autre traitement dont les risques pour l'enfant à naître sont moindres (ex : Lamotrigine, Lévétiracétam), tout en conservant dans les deux cas un bon contrôle sur l'épilepsie de la patiente.

Si un changement de traitement semble envisageable, les nouvelles recommandations sont normalement de le faire le plus tôt possible chez la femme en âge de procréer sans attendre un éventuel désir de grossesse.

Malgré cela, si Dépakine® a été donnée en première intention, en fonction du type d'épilepsie de la patiente, un essai peut être fait pour tenter de changer de molécule antiépileptique. Ainsi en cas d'épilepsie focale ou d'épilepsie non définie, de nombreux autres traitements existent avec une efficacité égale voire supérieure à celle de Dépakine®. Les alternatives sont moins nombreuses en cas d'épilepsie idiopathique générale (Lamotrigine, Topiramate). En effet, même si d'autres molécules peuvent être discutées quant à leur utilisation dans telle ou telle épilepsie, il faut également prendre en compte que nombres d'entre elles ont aussi des effets indésirables importants et une certaine tératogénicité bien démontrée. Or, l'objectif est de remplacer le valproate par une autre molécule contrôlant à la fois l'épilepsie et ayant en plus une innocuité relative vis-à-vis du fœtus (39).

Si un changement de traitement n'est pas possible, le médecin doit essayer de diminuer au maximum la posologie du valproate de sodium, et informer la patiente sur les risques tératogènes lors d'une grossesse sous Dépakine®. En plus de cela, une supplémentation en acide folique (comme dans la population générale) reste nécessaire pour limiter l'apparition de malformations congénitales non liées à la pathologie de la femme, ni à son traitement anticonvulsivant.

### c. *Grossesse non planifiée sous Dépakine®*

En cas de découverte d'une grossesse non planifiée lors d'un traitement par Dépakine®, un rendez-vous avec le spécialiste doit être pris en urgence afin de déterminer la marche à suivre. Celle-ci est relativement similaire à celle de la grossesse planifiée mis à part que le délai est plus court et donc certaines options ne seront pas envisageables.

Ainsi, l'arrêt du valproate doit bien entendu être immédiatement proposé en cas de découverte d'une grossesse. Cependant, l'arrêt d'un médicament antiépileptique quel qu'il soit nécessite un bon contrôle des crises épileptiques de la patiente sinon il existe un risque de réapparition des crises qui peuvent aussi être néfastes pour le fœtus. Ce sera donc possible uniquement chez des patientes n'ayant pas eu de crises depuis un temps jugé suffisant par le spécialiste en épilepsie.



En effet, selon le groupe d'étude EURAP un arrêt du traitement par valproate entraîne une augmentation du taux de crises d'épilepsie généralisée tonico-clonique (33%) par rapport à une continuation du traitement (16%). (62)

Des recommandations différentes apparaissent entre l'article de *Tomson et al.*(39), et la notice du médicament lorsqu'il s'agit de maintenir un antiépileptique. En effet, selon les recommandations de l'ANSM, le médecin spécialiste doit chercher par tous les moyens une alternative à la prise de Dépakine®. Or selon *Tomson et al.*, si l'on ne peut pas arrêter le traitement alors le changer n'est pas recommandé. Ce qui est corroboré par le groupe d'étude EURAP qui montre un taux de crises d'épilepsie qui est aussi élevé que lors de l'arrêt du traitement (29%). Dans ce cas, des adaptations doivent tout de même être réalisées, c'est à dire : diminuer les doses jusqu'à la posologie minimum permettant un bon contrôle de l'épilepsie ; favoriser les formes à libération prolongée pour limiter le pic plasmatique de valproate ; renforcer l'observance du traitement en diminuant la fréquence des prises...

Donc, les alternatives thérapeutiques restent limitées dans ce dernier cas, puisque l'épilepsie n'est pas une maladie anodine et qu'un mauvais contrôle des crises dû à un arrêt du traitement peut être aussi risqué que de continuer ce même traitement. Ainsi, entre 1999 et 2004, 20% des femmes enceintes épileptiques étaient traitées avec du valproate de sodium en connaissant les risques que cela représente. (63)

# Conclusion

L'épilepsie est une maladie complexe pouvant se manifester de façon très variée. Cette variation entraîne la difficulté du choix du traitement. Toutefois l'arsenal thérapeutique des neurologues pour y faire face est très large et dépend de nombreux facteurs liés ou non au patient. En revanche, lorsqu'il s'agit de la femme enceinte, ce panel de médicaments se restreint énormément et le choix du praticien se complique.

En effet, même si l'objectif de toute grossesse chez une femme épileptique est de supprimer totalement son traitement, cela ne sera possible que dans un très faible nombre de cas. Le potentiel tératogène de chaque médicament antiépileptique est alors à prendre en compte en plus des spécificités de l'épilepsie de chaque patiente ne permettant pas la mise en place d'une recommandation unique. Les antiépileptiques de « première génération » sont maintenant bien connus tout comme leurs effets indésirables, et le recul permet de ne pas les conseiller en première intention. Les molécules de « deuxième génération » ont quant à elles moins de données recueillies pour le moment mais pour certaines cela n'empêche pas leur recommandation chez la femme enceinte dans la limite de leurs indications. C'est le cas de la lamotrigine, du lévétiracétam et de la gabapentine par exemple qui n'ont jusqu'alors pas démontré une augmentation du risque d'effets tératogènes lorsqu'ils sont utilisés pendant la grossesse.

Toutefois, lorsqu'une grossesse est planifiée, le praticien aura pour objectif au-delà de l'arrêt total rarement possible, d'adapter le traitement de la patiente. C'est à dire de le diminuer autant que possible afin d'obtenir une balance entre le risque de rechute des crises et le risque pour le fœtus, et de favoriser les formes à libération prolongée ou d'augmenter le nombre de prises dans la journée afin de limiter au maximum les taux plasmatiques des antiépileptiques.

En ce qui concerne le valproate de sodium (Dépakine®), il a été démontré que cet anticonvulsivant est le plus tératogène qui existe avec une multiplication par 5 environ du risque de malformations congénitales majeures, et par 2 du risque de retard du

développement cognitif. C'est pourquoi il a été contre-indiqué non seulement chez les femmes enceintes, mais également chez toutes les femmes en âge de procréer et même chez les jeunes filles. Cependant, malgré tous ces effets néfastes sur le fœtus, Dépakine® reste l'un des médicaments ayant le champ d'action le plus large en ce qui concerne l'épilepsie, et certaines personnes ne pourront donc pas s'en passer puisqu'aucun autre traitement mis à part celui-ci est susceptible de leur convenir.

Dans ces cas-là, une adaptation du traitement sera tout de même nécessaire afin de limiter au maximum l'impact de la molécule sur le fœtus, et une surveillance accrue des possibles malformations devra être effectuée durant la grossesse. Il en sera de même chez les femmes prenant ce médicament et dont la grossesse n'a pas été planifiée malgré toutes les informations données par les professionnels et la mise en place d'une contraception obligatoire normalement.

Ainsi, pour toutes ces femmes sous Dépakine® qui désirent porter un enfant, il est important de mettre en balance le risque de changer de traitement vers une molécule qui ne leur convient pas entraînant une rechute de leurs crises, et le risque tératogène en prenant la molécule qui est certes augmenté mais qui reste faible d'un point de vue purement numérique. En effet, nous avons expliqué précédemment l'effet que peut avoir un mauvais contrôle de l'épilepsie chez une femme enceinte avec notamment des risques de chutes, d'hypoxie fœtale et autres... Ces risques sont donc tout aussi problématique pour la patiente et son bébé que peut l'être la prise d'un médicament tel que Dépakine® pendant la grossesse.

Pour conclure, la prise en charge thérapeutique de la femme enceinte épileptique ne se limite pas à la période de la grossesse. Elle englobe la période de préconception qui est très importante d'un point de vue purement médicamenteux. La période de la grossesse elle-même avec les possibles variations de concentrations suite aux modifications physiologiques de la femme induite par la grossesse, et la surveillance accrue du fœtus. L'accouchement qui ne nécessite pas de prise en charge particulière normalement, juste un bon contrôle de l'épilepsie et une bonne observance du traitement durant les heures de travail. Et enfin, l'allaitement qui est tout à fait possible pour ces femmes épileptiques.

En cas de prise de Dépakine, les mêmes conseils seront donnés, les mêmes règles seront à respecter tout en sachant que le risque tératogène est majoré, mais qu'une grossesse reste malgré tout possible lorsque la patiente n'a malheureusement pas d'autre choix et qu'elle souhaite avoir un enfant.

Le Doyen de l'UFR de Pharmacie,  
Brigitte VENNAT

Le Président du Jury,  
Valérie SAUTOU

# **Bibliographie**

1. Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne - épilepsie [Internet]. [cité 30 mai 2017]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/epilepsie/12864>
2. OMS | Épilepsie [Internet]. WHO. [cité 12 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/fr/>
3. Fisher RS, Acevedo C. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. avr 2014;55(4):475-82.
4. Pierre Genton, Claude Remy. *Vivre et comprendre : L'épilepsie*. 2003.
5. Faure E., Meille AJ. Les épilepsies [Internet]. Caducée.net. [cité 16 août 2018]. Disponible sur: <https://www.caducee.net/DossierSpecialises/neurologie/epilepsie.asp>
6. Dr H. RUBINSTEIN. Chiffres clés et prévalence de l'épilepsie - Carenity [Internet]. Carenity. [cité 16 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.carenity.com/infos-maladie/epilepsie/chiffres-cles-et-prevalence-381>
7. Vidal C. *Prise en charge de l'épilepsie pendant la grossesse* [Thèse d'exercice]. [Clermont-Ferrand, France]: Université de Clermont I; 2011.
8. Mohamed El Hassimi Cissé. *Mécanismes Neurobiologiques de l'Epilepsie* [Internet]. Scribd. [cité 26 juill 2017]. Disponible sur: <https://fr.scribd.com/document/117537319/Mecanismes-Neurobiologiques-de-l-Epilepsie>
9. Pierre Jallon. *Epilepsies*. 2007. (Traité de Neurologie).
10. traitement-des-epilepsies [Internet]. [cité 23 sept 2017]. Disponible sur: <https://image.slidesharecdn.com/traitementdespilepsies-150410142017-conversion-gate01/95/traitement-des-epilepsies-13-638.jpg?cb=1428675640>
11. Inserm Epilepsie [Internet]. [cité 16 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/epilepsie>
12. Dr Swaroop HS. *Pharmacotherapy of epilepsy* [Internet]. Health & Medicine présenté à; [cité 23 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.slideshare.net/swaroophassan/pharmacotherapy-of-epilepsy>
13. *Épilepsies de l'enfant et de l'adulte* [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 18 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/epilepsies-lenfant-ladulte>
14. Semah PF. *Interactions entre épilepsie et grossesse une mise au point*. 2010;12.
15. Panchaud A, Weisskopf E, Winterfeld U, Baud D, Guidi M, Eap CB, et al. *Médicaments et grossesse : modifications pharmacocinétiques et place du suivi thérapeutique pharmacologique*. *Thérapie*. 1 mai 2014;69(3):223-34.
16. Voinescu PE, Park S, Chen LQ, Stowe ZN, Newport DJ, Ritchie JC, et al. *Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy*. *Neurology*. 5 sept 2018;
17. 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.
18. Soontornpun A, Choovanichvong T, Tongsong T. *Pregnancy outcomes among women with epilepsy: A retrospective cohort study*. *Epilepsy Behav*. 1 mai 2018;82:52-6.
19. Bollig KJ, Jackson DL. *Seizures in Pregnancy*. *Obstet Gynecol Clin North Am*. juin 2018;45(2):349-67.
20. Piussan F. *Les antiépileptiques - Stratégie thérapeutique*. 16 déc 2017;3204(2).
21. Dr Tugendhaft. *MediPedia - Epilepsie - Antiepileptiques* [Internet]. Medipedia. 2018 [cité 23 mars 2018]. Disponible sur: <https://fr.medipedia.be/epilepsie/traitement/antiepileptiques>
22. *Épilepsie de l'adulte - Prise en charge - VIDAL eVIDAL* [Internet]. [cité 14 juin 2018]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.sicd.clermont-universite.fr/recos/details/1679/epilepsie\\_de\\_l\\_adulte/prise\\_en\\_charge](https://evidal-vidal-fr.sicd.clermont-universite.fr/recos/details/1679/epilepsie_de_l_adulte/prise_en_charge)

23. Épilepsie de l'enfant - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 21 juin 2018]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.sicd.clermont-universite.fr/recos/details/1838/epilepsie\\_de\\_l\\_enfant/prise\\_en\\_charge](https://evidal-vidal-fr.sicd.clermont-universite.fr/recos/details/1838/epilepsie_de_l_enfant/prise_en_charge)
24. A.Rougier. Chirurgie de l'épilepsie - Campus de Neurochirurgie [Internet]. [cité 23 mars 2018]. Disponible sur: <http://campus.neurochirurgie.fr/spip.php?article414>
25. Bertrand Deveaux, Francine Chassoux, Baris Tural et al. Techniques chirurgicales actuelles. oct 2011;14(141):444-9.
26. FFRE | La chirurgie contre l'épilepsie [Internet]. FFRE. [cité 2 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.fondation-epilepsie.fr/comprendre-epilepsie/traitements/chirurgie/>
27. Le Figaro Santé. Épilepsie : la chirurgie très efficace mais peu pratiquée [Internet]. 2008 [cité 23 mars 2018]. Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2008/12/08/9350-epilepsie-chirurgie-tres-efficace-mais-peu-pratiquée>
28. Qu'est-ce que la chirurgie de l'épilepsie? [Internet]. [cité 2 avr 2018]. Disponible sur: <http://www.ucl.ac.uk/french/quest-ce-que-la-chirurgie-de-l-epilepsie>
29. Epilepsie et contraception - Epilepsie France [Internet]. [cité 26 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.epilepsie-france.com/lepilepsie/au-quotidien/epilepsie-et-grossesse/epilepsie-et-contraception.html>
30. Güveli BT, Rosti RÖ, Güzeltaş A, Tuna EB, Ataklı D, Sencer S, et al. Teratogenicity of Antiepileptic Drugs. Clin Psychopharmacol Neurosci. févr 2017;15(1):19-27.
31. Petersen I, Collings S-L, McCrea RL, Nazareth I, Osborn DP, Cowen PJ, et al. Antiepileptic drugs prescribed in pregnancy and prevalence of major congenital malformations: comparative prevalence studies. Clin Epidemiol. 16 févr 2017;9:95-103.
32. Veroniki AA, Cogo E, Rios P, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. BMC Med [Internet]. 5 mai 2017 [cité 16 août 2018];15. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5418725/>
33. Antiépileptique et grossesse [Internet]. CRAT. 2018 [cité 1 nov 2018]. Disponible sur: [https://lecrat.fr/articleSearch.php?id\\_groupe=16](https://lecrat.fr/articleSearch.php?id_groupe=16)
34. Andrade C. Major Congenital Malformations Associated With Exposure to Antiepileptic Drugs During Pregnancy. J Clin Psychiatry. 17 juill 2018;79(4).
35. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016 [cité 31 oct 2018];(11). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010224.pub2/abstract>
36. LAMICTAL 100 mg cp à croquer/dispers - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 1 nov 2018]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.sicd.clermont-universite.fr/medicament/lamictal\\_100\\_mg\\_cp\\_a\\_croquer\\_dispers-9863-effets\\_indesirables.html](https://evidal-vidal-fr.sicd.clermont-universite.fr/medicament/lamictal_100_mg_cp_a_croquer_dispers-9863-effets_indesirables.html)
37. KEPPRA 1000 mg cp pellic - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 1 nov 2018]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.sicd.clermont-universite.fr/medicament/keppra\\_1000\\_mg\\_cp\\_pellic-18342-indications.html](https://evidal-vidal-fr.sicd.clermont-universite.fr/medicament/keppra_1000_mg_cp_pellic-18342-indications.html)
38. TRILEPTAL 600 mg cp pellic - indications - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 1 nov 2018]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.sicd.clermont-universite.fr/medicament/trileptal\\_600\\_mg\\_cp\\_pellic-16779-indications.html](https://evidal-vidal-fr.sicd.clermont-universite.fr/medicament/trileptal_600_mg_cp_pellic-16779-indications.html)
39. Tomson T, Marson A, Boon P. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. Epilepsia. 1 juill 2015;56(7):1006-19.
40. Pas d'intérêt de l'acide folique chez les femmes enceintes traitées par anticonvulsivants (épileptiques ou non) [Internet]. [cité 17 nov 2018]. Disponible sur: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=884](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=884)
41. DEPAKINE 200 mg cp gastrosésis - VIDAL eVIDAL [Internet]. 2018 [cité 2 août 2018]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.sicd.clermont-universite.fr/medicament/depakine\\_200\\_mg\\_cp\\_gastrosexis-4882-pharmacodynamie.html](https://evidal-vidal-fr.sicd.clermont-universite.fr/medicament/depakine_200_mg_cp_gastrosexis-4882-pharmacodynamie.html)
42. Collège Nationale de Pharmacologie Médicale. Valproate de sodium (sauf comme régulateur de l'humeur) [Internet]. 2017 [cité 2 août 2018]. Disponible sur:

<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/valproate-de-sodium-sauf-comme-regulateur-de-l-humeur>

43. Résumé des caractéristiques du produit - DEPAKINE 200 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. 2018 [cité 6 août 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67623734&typedoc=R>
44. Andrade C. Valproate in Pregnancy: Recent Research and Regulatory Responses. *J Clin Psychiatry*. 29 mai 2018;79(3):0-0.
45. Mawhinney E, Campbell J, Craig J, Russell A, Smithson W, Parsons L, et al. Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important? *Seizure - Eur J Epilepsy*. 1 avr 2012;21(3):215-8.
46. Stadelmaier R, Nasri H, Deutsch CK, Bauman M, Hunt A, Stodgell C, et al. Exposure to sodium valproate during pregnancy: Facial features and signs of autism. *Birth Defects Res*. 15 août 2017;109(14):1134-43.
47. Morris J.K., Garne E., Loane M. et al. Prevalence of valproate syndrome in Europe from 2005 to 2014: A registry based multi-centre study - ScienceDirect [Internet]. [cité 7 août 2018]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect-com.sicd.clermont-universite.fr/science/article/pii/S1769721218301708>
48. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA*. 24 avr 2013;309(16):1696-703.
49. Apgar scoring - table, mnemonic ~ Medicine Hack [Internet]. [cité 17 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.medicinehack.com/2010/05/apgar-scoring.html>
50. Bouchaya C, Bauduffe V... Affaire Dépakine. :24.
51. Brown NA, Kao J, Fabro S. Teratogenic potential of valproic acid. *Lancet Lond Engl*. 22 mars 1980;1(8169):660-1.
52. Robert E, Guibaud P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet Lond Engl*. 23 oct 1982;2(8304):937.
53. DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJR. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet*. 1 nov 1984;19(3):473-81.
54. Morrow, J. Epilepsy Treatment: Getting It Right the First Time for Women of Child Bearing Potential [Internet]. Medscape. [cité 23 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.medscape.org/viewarticle/484513>
55. La Dépakine, probablement le plus dangereux pendant la grossesse - Association d'Aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant [Internet]. [cité 19 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.apesac.org/10-comprendre>
56. Espinasse M, Manouvrier S, Boute O, Farriaux J. Embryofœtopathie au valproate : une pathologie encore trop mal connue. À propos de quatre observations. *Arch Pédiatrie*. 1 sept 1996;3(9):896-9.
57. Williams PG, Hersh JH. A male with fetal valproate syndrome and autism. *Dev Med Child Neurol*. 1 sept 1997;39(9):632-4.
58. Williams G, King J, Cunningham M, Stephan M, Kerr B, Hersh JH. Fetal valproate syndrome and autism: additional evidence of an association. *Dev Med Child Neurol*. 1 mars 2001;43(3):202-6.
59. Notice patient - DEPAKINE 200 mg, comprimé gastro-résistant - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 17 sept 2018]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67623734&typedoc=N>
60. Dépakine® et grossesse : un pictogramme pour prévenir [Internet]. *ladepeche.fr*. [cité 18 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.ladepeche.fr/article/2017/03/06/2530251-depakine-et-grossesse-un-pictogramme-pour-prevenir.html>
61. Valproate et dérivés : contre-indication pendant la grossesse (sauf situations exceptionnelles) et programme de prévention des grossesses - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 sept 2018]. Disponible sur: <https://www.anism.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

62. Tomson, Battino, Bonizzoni. Withdrawal of valproic acid treatment during pregnancy and seizure outcome: Observations from EURAP. *Epilepsia*. 1 août 2016;57(8):e173-7.
63. Macfarlane A, Greenhalgh T. Sodium valproate in pregnancy: what are the risks and should we use a shared decision-making approach? *BMC Pregnancy Childbirth*. 1 juin 2018;18(1):200.



# Annexes

## Annexe 1 : Formulaire d'accord de soins

Version 2 – juillet 2017

### FORMULAIRE D'ACCORD DE SOINS

### 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/SOIN REPRESENTANT LEGAL :

*Veillez 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 ARRÊTER de prendre mon traitement de l'épilepsie sans que mon médecin ne me l'ait demandé.
- Que je ne DOIS PAS ARRÊTER 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, les(telle(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'information (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 2 : Brochure destinée aux patientes sous Valproate

**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<sup>®</sup>, Dépakine Chrono<sup>®</sup>, Micropakine<sup>®</sup>,  
Dépakote<sup>®</sup> ou Dépamide<sup>®</sup> et génériques  
à base de valproate de sodium\***



# Valproate<sup>▼</sup>

**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<sup>®</sup>, Dépakine Chrono<sup>®</sup>, Micropakine<sup>®</sup>, Dépakote<sup>®</sup> ou Dépamide<sup>®</sup> 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](http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/(offset)/1)

La notice contenue dans la boîte 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<sup>®</sup>, Depakine Chrono<sup>®</sup>, Micropakine<sup>®</sup>, Depakote<sup>®</sup> ou Depamide<sup>®</sup> 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

## Annexe 3 : Carte destinée aux patientes sous valproate

### Valproate et grossesse - Eléments essentiels à 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 neuro comportementaux tels que l'autisme, troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention, chez l'enfant à naître.
- Lorsque vous prenez du valproate, assurez-vous toujours d'avoir un moyen de contraception efficace 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](http://www.ansm.sante.fr) pour les modalités de déclaration.

### Ce que vous devez faire

- 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.

Gardez cette carte avec vous pendant toute la durée du traitement pour toujours savoir quoi faire



# SERMENT DE GALIEN



- J**e jure, en présence des maîtres de La faculté et de mes condisciples :
- D**'hONORER ceux qui m'ONT instruit dans Les préceptes de mon art et de Leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à Leur enseignement.
- D**'EXERCER, dans L'intérêt de La santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement La Législation en vigueur, mais aussi Les règles de L'honneur, de La probité et du désintéressement.
- D**e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers Le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre Les mœurs et favoriser des actes criminels.
- Q**ue Les hommes m'accordent Leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
- Q**ue je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

### **Résumé :**

L'épilepsie est une maladie complexe qui existe sous différentes formes et qui nécessite un traitement pendant plusieurs années, voire à vie. Lorsqu'une femme épileptique souhaite avoir un enfant, l'enjeu thérapeutique est d'alléger au maximum le traitement de la patiente. Pour certaines patientes ce sera un arrêt complet, mais pour la majorité d'entre elles ce sera un changement de médicament ou bien une diminution des doses. Cependant, un bon contrôle de la maladie reste primordial afin de limiter en plus du risque tératogène des antiépileptiques, le risque de récurrences des crises d'épilepsie pouvant être aussi néfastes l'un que l'autre pour le fœtus. Le Valproate de Sodium (Dépakine®) de par sa très forte tératogénicité est totalement contre-indiqué depuis peu chez la femme en âge de procréer, chez la jeune fille et bien sûr chez la femme enceinte. Cependant, l'efficacité et le nombre important d'indications de ce traitement ne permet pas son arrêt chez 100% des patientes. C'est pourquoi en cas d'une grossesse sous Dépakine®, les informations sur les risques encourus par le fœtus et la patiente devront être données à la patiente et une surveillance accrue de cette dernière devra être mise en place si elle souhaite mener malgré tout sa grossesse à son terme.

Une poursuite du traitement est donc à contrebalancer avec les risques de rechute de l'épilepsie lors d'une grossesse chez une femme sous antiépileptique.

### **Mots-clés :**

- |                     |                    |
|---------------------|--------------------|
| - épilepsie         | - tératogénicité   |
| - grossesse         | - acide valproïque |
| - anticonvulsivants | - contraception    |