



HAL
open science

Prise en charge et optimisation du traitement de l'épilepsie chez la femme enceinte

Marie Bonifay

► **To cite this version:**

Marie Bonifay. Prise en charge et optimisation du traitement de l'épilepsie chez la femme enceinte. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02883471

HAL Id: dumas-02883471

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02883471>

Submitted on 29 Jun 2020

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 6 Mars 2020

PAR

Marie BONIFAY

Née le 15 Mars 1994 à TOULON

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**PRISE EN CHARGE ET OPTIMISATION DU TRAITEMENT
DE L'EPILEPSIE CHEZ LA FEMME ENCEINTE**

JURY :

Président : M. Le Professeur Philippe PICCERELLE, *Pharmacie Galénique*

Membres : Dr Alexandrine BERTAUD, *Biochimie fondamentale, moléculaire et clinique*

Dr Ghislaine ANOUARI épouse RENAUD, *Pharmacien d'officine*

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE - CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
----------------------------------------------	-------------------

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Charles DESMACHELIER Mme Fanny MATHIAS
-------------------------------------------	----------------------------------------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance
Maladie Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

A notre **Président de thèse**,

Monsieur Le Professeur Philippe PICCERELLE,

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider ce jury, soyez-en remercié.

A notre **Jury de thèse**,

Madame Alexandrine BERTAUD

En acceptant de participer à ce jury, vous me touchez et m'honorez sincèrement. Merci de m'avoir accompagnée tout au long de la réalisation de ma thèse, pour vos conseils et votre dévotion.

Madame Ghislaine ANOUARI épouse RENAUD

A ce membre particulier du jury, à l'origine de ce travail et qui est pour moi un modèle pour ma future vie professionnelle, un grand merci d'avoir accepté ma demande si spéciale.

Remerciements

A mes grands-parents,

Qui, je l'espère, sont fiers de leur petite-fille.

A mes parents,

Sans qui, toutes ces années d'études auraient été beaucoup plus difficiles, car leur soutien infini m'a porté jusqu'à ce jour et leur amour et leur foi en moi m'ont guidé.

Maman, tu es à l'origine de ma vocation, tu es celle à qui « je rêve de ressembler lorsque je serais plus grande » et je compte bien suivre tes pas et te rendre fière !

Papa, tu es toujours là pour me rappeler que je suis unique et que rien ne m'est impossible. Alors, si aujourd'hui, nous sommes tous réunis, c'est aussi pour célébrer ta victoire !

A mes sœurs,

Les deux piliers dans ma vie, merci d'avoir toujours cru en moi !

A Rémy, mon futur époux,

Ton soutien, ton amour inconditionnel, ta patience et tes sacrifices sont la raison de ma réussite. Tu es là depuis le tout début, avant même le concours de première année ! Tu m'as permis de traverser les épreuves de la vie avec douceur et confiance. Merci d'avoir supporté le stress, les sautes d'humeur et autres joies de la rédaction d'une thèse. Et très bientôt, je serais ton épouse !

A mes beaux-parents,

Ma famille, un soutien indéfectible tout au long de mes études. J'ai grandi avec vous et grâce à vous.

A ma famille,

Mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, merci pour votre présence et votre soutien.

A Maïté,

Notre amitié a commencé en première année, mais sans toi je n'aurais jamais pu réussir ce concours ! C'est grâce à nos soirées sushis et révisions que j'ai pu survivre et grâce à ton soutien et à tes discours de remotivation que j'ai pu réaliser mon rêve de faire des études en pharmacie !

A Aurélie,

Au début, mon binôme dans le groupe de TP, puis tu es devenue une réelle amie. On a traversé toutes ces années d'études ensemble et même lorsqu'on a pris un chemin différent, on ne s'est pas lâchées ! Tu as toujours été présente pour moi, et pour ça je t'en remercie. Notre amitié est ce que je retiendrai de cette expérience que sont les études !

A Marine et Guillaume,

Pour tout ! Vous, votre amour, votre soutien, tous ces moments passés ensemble, votre bienveillance. Vous m'êtes si précieux.

A Gabriel et Aurélie,

Merci de m'avoir toujours supportée, de m'avoir toujours si bien conseillée, pour votre amitié et toutes ces longues discussions passionnantes assis bien confortablement dans votre canapé !

Aux filles de la pharmacie,

Vous avez su me transmettre votre passion pour ce métier, vous m'avez guidée et formée, vous avez toujours été de bons conseils et j'ai grandi avec votre bienveillance et vos encouragements. Merci.

A Alix,

Ma partenaire à Marseille, ma confidente, mon soutien et ma force pour avancer.

L'université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	17
<u>PREMIERE PARTIE : L'EPILEPSIE</u>	19
A. LA PATHOLOGIE	19
1. Définition	19
2. Epidémiologie	21
3. Physiopathologie	22
4. Les crises d'épilepsie	26
4.1 Les crises partielles (ou focales)	26
a) Les crises partielles simples	27
b) Les crises partielles complexes	29
4.2 Les crises généralisées	30
a) La crise tonico-clonique	31
b) Les absences	32
c) Les crises myocloniques, cloniques, toniques et atoniques	32
4.3 Complications : les conséquences directes ou indirectes des crises	33
5. Les états de mal épileptique	33
B. LE DIAGNOSTIC	35
1. L'examen clinique	35
2. Les techniques d'exploration	36
2.1 L'électroencéphalographie (EEG)	36
2.2 L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)	37
2.3 La tomographie à émission monophotonique (TEMP)	37
3. Autres techniques diagnostiques	38
3.1 Examens biologiques	38
3.2 Diagnostic différentiel	38
4. Classification des crises épileptiques	39

C. LES TRAITEMENTS DE L'ÉPILEPSIE	39
1. Objectifs et mise en route du traitement antiépileptique	40
1.1 Objectifs du traitement antiépileptique	40
1.2 Mise en route du traitement antiépileptique	40
2. Les traitements médicamenteux	41
2.1 Médicaments de 1 ^{ère} intention	45
a) Valproate de sodium	45
b) Lamotrigine	46
c) Carbamazépine	47
d) Oxcarbazépine	48
e) Gabapentine	50
f) Lévétiracétam	50
g) Zonisamide	51
2.2 Médicaments de 2 ^{ème} intention	52
a) Phénytoïne	52
b) Fosphénytoïne sodique	53
c) Tiagabine	54
d) Phénobarbital	55
e) Lacosamide	56
f) Topiramate	57
g) Ethosuximide	58
h) Benzodiazépines : diazépam, clonazépam et clobazam	59
i) Stiripentol	60
j) Felbamate	61
k) Valpromide	62
2.3 Médicament de 3 ^{ème} intention : Vigabatrine	62
2.4 Effets indésirables communs aux médicaments antiépileptiques	63
2.5 Les principales interactions médicamenteuses	63
2.6 Suivi du traitement antiépileptique	64
3. Le traitement chirurgical	67
4. La chirurgie palliative par stimulation du nerf vague	68

DEUXIEME PARTIE : LA GROSSESSE CHEZ LA FEMME EPILEPTIQUE 70

A. PHYSIOLOGIE DE LA GROSSESSE ET SES EFFETS SUR L'ÉPILEPSIE 70

1. Changements hormonaux 70
2. Modifications de la pharmacocinétique des médicaments 71
 - 2.1 En général, pendant la grossesse 72
 - 2.2 En particulier, pour les médicaments antiépileptiques 74
3. Echanges materno-fœtaux : le placenta 74
 - 3.1 Mise en place du placenta et son évolution au cours de la grossesse 74
 - 3.2 Mécanisme des échanges et leur évolution au cours de la grossesse 75

B. EFFETS DE L'ÉPILEPSIE ET DE SON TRAITEMENT SUR LA GROSSESSE ET LE NOUVEAU-NÉ 77

1. Retentissement de l'épilepsie sur le déroulement de la grossesse et le nouveau-né. 77
2. Risques liés aux traitements antiépileptiques 78
 - 2.1 Malformations congénitales et altération du développement neurocomportemental 78
 - 2.2 Syndrome hémorragique du nouveau-né 79
3. Traitements antiépileptiques (autres que le valproate de sodium) 79
 - 3.1 Traitement de première intention : Lamotrigine 79
 - 3.2 Traitements de deuxième intention : Lévétiracétam, Phénytoïne et Oxcarbazépine 80
 - a) Lévétiracétam 80
 - b) Phénytoïne 81
 - c) Oxcarbazépine 82
 - 3.3 Traitements de troisième intention : Gabapentine et Carbamazépine 83
 - a) Gabapentine 83
 - b) Carbamazépine 84
 - 3.4 Autres traitements 85
 - a) Traitements de dernier recours 85
 - b) Le cas des benzodiazépines à visée antiépileptique 87

4. Cas particulier de l'acide valproïque	88
4.1 Etat des connaissances	89
4.2 Différents cas de figure particuliers où l'arrêt n'est pas envisageable	90
4.3 Renforcement des conditions de prescription et de délivrance des médicaments dérivés du Valproate aux femmes en âge de procréer	91
a) Réévaluation du rapport bénéfices/risques par l'EMA	91
b) Conditions de prescription et de délivrance renforcées en France	92
5. Tableau récapitulatif	96
C. FEMMES EPILEPTIQUES EN AGE DE PROCREER	97
1. Epilepsie et contraception	97
1.1 Interactions entre les antiépileptiques et la contraception	97
a) Contraception orale	97
b) Dispositifs intra-utérins	98
c) Contraception d'urgence	98
1.2 Recommandations et conseils d'utilisation	98
2. Désir de conception chez la femme épileptique	99
2.1 Programmation de la grossesse	99
2.2 Surveillance de la grossesse	100
2.3 Accouchement et allaitement	101
a) Accouchement	101
b) Allaitement	101
<u>TROISIEME PARTIE : CONSEILS DU PHARMACIEN D'OFFICINE AU</u>	
<u>COMPTOIR</u>	103
A. CONSEILS GENERAUX CONCERNANT L'EPILEPSIE	103
1. Le quotidien	103
1.1 La conduite automobile	103
1.2 La vie professionnelle	104
1.3 Les activités sportives	105

2. Hygiène de vie	105
2.1 Tabac et alcool	105
2.2 Café et thé	106
2.3 Sommeil	106
2.4 Alimentation	106
2.5 Voyages et modes de transport	107
2.6 Stimulation lumineuse	107
3. Observance et automédication	107
4. Que faire en cas de crise ?	108
B. CONSEILS CONCERNANT LA PATIENTE ENCEINTE ET SOUS TRAITEMENT ANTIÉPILEPTIQUE	109
1. Pendant la grossesse	109
2. Les quelques jours après l'accouchement	109
3. Retour à la maison après l'accouchement	110
CONCLUSION	111
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	112
ANNEXES	120

INTRODUCTION

L'épilepsie est une affection neurologique à l'heure actuelle encore mal connue du grand public bien qu'elle soit l'une des plus fréquentes et qu'elle touche en France plus de 500 000 personnes (1).

On estime aujourd'hui le nombre de femmes épileptiques en âge de procréer à environ 100 000 et chaque année, en France, 5 000 de ces femmes mènent une grossesse.

Ce sont des grossesses dites « à risque » car elles sont associées à un risque de complications (même si 92 à 96% d'entre elles se déroulent sans problème) (2).

De plus, les traitements antiépileptiques sont à l'origine de graves séquelles sur le nouveau-né. Certains d'entre eux sont reconnus « tératogènes », c'est-à-dire susceptibles de provoquer des malformations chez les enfants dont la mère a été traitée pendant la grossesse.

La spécialité la plus tératogène qui soit utilisée est l'acide valproïque. Il a été commercialisé en France en 1967 et c'est un traitement majeur de l'épilepsie. On connaît ses effets tératogènes depuis les années 1980, mais depuis les années 2000, il a aussi été découvert l'augmentation du risque d'un retard du développement et celui d'un trouble du spectre de l'autisme (3).

L'ANSM a restreint en juin 2015, à la suite d'une réévaluation du rapport bénéfice-risque du valproate et de ses dérivés au cours de la grossesse par l'EMA en 2014, les conditions de prescription et de délivrance de ces médicaments en France, pour les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes. Ainsi, ces spécialités ne doivent pas être prescrites chez ces patientes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses existantes (4).

L'épilepsie doit donc être équilibrée et surveillée pendant la grossesse car les crises sont préjudiciables pour la mère et l'enfant, cependant les traitements aussi peuvent être délétères. Il est nécessaire de rechercher et d'obtenir le délicat équilibre entre la prise en charge de l'épilepsie et le contrôle des crises au cours de la grossesse.

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

Puis, nous aborderons dans une deuxième partie les changements physiologiques que la grossesse fait survenir, ainsi que les effets de l'épilepsie et de son traitement sur le déroulement de la grossesse et sur le nouveau-né. Nous traiterons le cas particulier de l'acide valproïque plus en détail. Nous parlerons aussi de la contraception et du désir de grossesse chez la femme épileptique en âge de procréer.

Enfin, la dernière partie visera plus particulièrement le rôle du pharmacien d'officine pour la prise en charge des patientes épileptiques et enceintes au comptoir avec la proposition de conseils.

PREMIERE PARTIE : L'ÉPILEPSIE

A. La pathologie

1. Définition

L'épilepsie est une affection neurologique chronique définie par la répétition, en général spontanée, à moyen et long terme (à plus de 24 heures d'intervalle), d'au moins deux crises épileptiques (non provoquées et ne survenant pas dans un contexte particulier déclenchant) et qu'elle qu'en soit l'étiologie. Le pronostic est bon voire excellent (1).

Les crises épileptiques se caractérisent par un phénomène aigu et transitoire correspondant à l'hyperactivité paroxystique d'une population de cellules neuronales du cerveau qui déchargent simultanément. L'influx nerveux ne cesse pas car les neuromédiateurs excitateurs l'emportent sur les neuromédiateurs inhibiteurs et cela se traduit cliniquement par une crise épileptique (5).

Le début et la fin d'une crise épileptique se font toujours de façon brutale. De plus, leur durée est brève (une à deux minutes en moyenne). Ensuite, elle est suivie d'un retour à l'état normal. Cependant, certains patients peuvent ressentir parfois une gêne longtemps après la crise (comme une désorientation, des maux de tête, une fatigue inhabituelle ou des courbatures) (5).

Elles peuvent soit impliquer les deux hémisphères cérébraux soit seulement une zone localisée du cortex cérébral. Il est cependant possible que des décharges localisées dans une région du cerveau précise s'étendent secondairement à d'autres régions cérébrales.

Cela permet de différencier deux types de crises :

- **Les crises généralisées.**
- **Les crises partielles** (ou focales).

Selon la zone et les fonctions touchées par les décharges paroxystiques, les manifestations cliniques de l'épilepsie sont multiples. Elles dépendent de nombreux paramètres et font de cette affection une pathologie unique pour chaque patient. Cependant, faire une crise ne signe pas forcément une maladie épileptique.

La maladie se définit par la survenue d'au moins deux crises spontanées. Le diagnostic de l'épilepsie est du ressort du médecin neurologue et il comporte les éléments suivants :

- **La sémiologie clinique**, soit l'ensemble des symptômes pour définir le type de crise (particulièrement généralisée ou partielle). Le spécialiste s'appuiera notamment sur les témoignages de l'entourage du patient.
- **Les données cliniques** recueillies par l'imagerie médicale, obtenues par électroencéphalographie, imagerie par résonance magnétique (IRM) et tomographie à émission monophotonique (TEMP).
- **Le terrain** : âge, facteurs génétiques, lésions cérébrales...

Les techniques d'exploration citées au-dessus permettent de classer l'épilepsie en trois grandes catégories définissant leur étiologie (5) :

- **Les épilepsies idiopathiques** (*ou primaires ou « génétiques »*) :
Ces épilepsies sont uniquement liées à une prédisposition familiale ou génétique (caractérisée par des mutations sur des canaux ioniques de la membrane neuronale). Elles sont toujours du type « généralisées ». Elles apparaissent plutôt pendant l'enfance et l'adolescence puis ont tendance à disparaître à l'âge adulte. Elles sont indépendantes d'une lésion cérébrale, ce qui laisse penser à une lésion invisible en imagerie cérébrale. Cela ne signe pas pour autant un caractère héréditaire et donc transmissible.
- **Les épilepsies symptomatiques** (*ou secondaires ou « métabolique-structurelles »*) :
Ces épilepsies ont une étiologie identifiée. Elles apparaissent le plus souvent à l'âge adulte et résultent d'une lésion diffuse ou locale, évolutive ou fixée. Elles sont le plus souvent du type « partielles ». Elles sont reconnues par l'imagerie cérébrale. Toutes les lésions cérébrales sont susceptibles d'entraîner des crises épileptiques mais à différents degrés, et elles varient en fonction de l'âge. Ces lésions cérébrales peuvent être d'origine diverse : accident vasculaire cérébral, anévrisme, accidents périnataux, troubles métaboliques et respiratoires, lésions tumorales, vasculaires et dégénératives, alcoolisme chronique, hypoxie, malformation congénitale, encéphalite, traumatisme crânien... Par contre, un traumatisme psychologique ne suffit pas à lui seul à provoquer une épilepsie, mais il peut être un facteur déclenchant.

- **Les épilepsies cryptogéniques** (*ou de cause inconnue*) :

Ce sont des épilepsies dont on ignore tout de la cause. Elles apparaissent à l'âge adulte. L'imagerie cérébrale est normale mais les symptômes cliniques et/ou électriques sont en faveur d'une lésion.

Certains facteurs sont susceptibles de favoriser le déclenchement des crises d'épilepsie en abaissant le seuil épileptogène, tels que : privation de sommeil et manque accumulé de sommeil, fatigue, stress, facteurs lumineux (dans le cas de l'épilepsie photosensible), fièvre, surmenage, émotions, cycles menstruels, alcool... (5)

Ils imposeront aux patients des règles d'hygiène de vie pour équilibrer au mieux leur maladie.

2. Epidémiologie

Selon l'OMS et l'association Epilepsie-France, la maladie épileptique touche 60 millions de personnes dans le monde et près de 600 000 en France. Chaque année, 30 000 nouveaux cas sont diagnostiqués.

En France, la prévalence est de 0,5% (c'est-à-dire 5 personnes pour 1000 habitants).

L'incidence annuelle en France est de 50 à 100 nouveaux cas par an.

Une personne sur 26 développera une épilepsie dans sa vie et 40% des patients qui présentent une crise ne rechuteront pas.

L'épilepsie est une des maladies les plus coûteuses, avec un coût global estimé à 0,2% du PIB des pays industrialisés. Elle est aussi responsable de 33 000 décès par an en Europe, dont 1/3 pourraient être évités par une meilleure organisation des soins.

L'épilepsie survient plus fréquemment dans l'enfance et chez le sujet âgé (le taux de prévalence global est de 5‰ en France avant 60 ans et de 1% après 60 ans) (6).

Cette maladie est indépendante des frontières géographiques, raciales ou sociales et elle affecte des personnes indépendamment de leur sexe ou de leur âge.

C'est après la migraine, l'affection neurologique la plus fréquente. Elle représente la première raison de consultation chez le médecin neurologue (6).

3. Physiopathologie

Le système nerveux central permet le maintien de l'homéostasie, grâce à l'activité de deux systèmes opposés : excitateur et inhibiteur, lui conférant une activité électrophysiologique normale. Ces deux systèmes contrôlent la stabilité des membranes des neurones, la bonne transmission des informations via les synapses et une conductance des ions correcte. L'équilibre entre ces deux systèmes est donc primordial pour le bon fonctionnement de l'encéphale.

Le **neurone** est l'unité fonctionnelle du système nerveux et il est responsable de la genèse et de la propagation des messages nerveux. Cette cellule est excitable car, en fonction des informations qu'elle reçoit, elle transmet des signaux électriques. Cette propriété est due à la présence de protéines spécifiques que l'on appelle canaux ioniques et qui laissent passer certains ions au travers de la membrane plasmique. Le neurone est une cellule sécrétrice : elle libère des neuromédiateurs lors de sa stimulation, ce qui entraîne la transmission de l'influx nerveux. Leur sécrétion se fait au niveau des synapses de façon très focalisée et dirigée uniquement vers les cellules avec lesquelles le neurone est connecté (7).

Dans le neurone, comme dans toute cellule, il existe une inégalité de répartition des ions de part et d'autre de la membrane plasmique. Du côté extracellulaire, les ions sodium Na^+ et les ions chlore Cl^- sont préférentiels, et du côté intracellulaire ce sont les ions potassium K^+ et les protéines et acides aminés (chargés négativement) qui prédominent. La membrane plasmique assure continuellement une régulation stricte du passage de ces ions et des molécules entre ces deux milieux, grâce à ses protéines spécialisées.

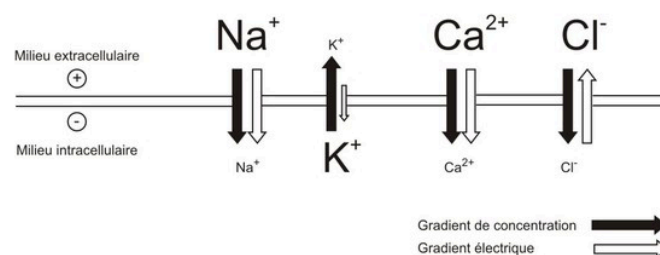


Figure 1 : Répartition des ions de part et d'autre de la membrane neuronale avec la représentation de leur gradient de concentration et gradient chimique (8)

Physiologiquement, la cellule neuronale est soumise en permanence à une **différence de potentiel transmembranaire** due aux différentes concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane : c'est le **potentiel de repos**. L'intérieur de la cellule est négatif par rapport à l'extérieur.

Il va donc naître de ce fait un gradient de charges et un gradient chimique de part et d'autre de la membrane plasmique. Lorsque la cellule est au repos, le potentiel de repos lui confère un équilibre électrochimique. Mais si celui-ci est rompu, le potentiel membranaire va fluctuer (8).

La stimulation d'un élément excitable en un point de la membrane, entraînant une dépolarisation membranaire suffisante (en atteignant la valeur seuil), va provoquer l'apparition d'un **potentiel d'action**. Ce dernier est une inversion brutale et transitoire du potentiel de membrane. Il obéit à la loi du tout ou rien, c'est-à-dire que si le seuil de dépolarisation n'est pas atteint, il n'apparaîtra pas. En revanche, si le seuil est atteint, la réponse sera maximale d'emblée. Le potentiel d'action se propage sans atténuation, de façon autonome et tout le long de la membrane de l'élément excité.

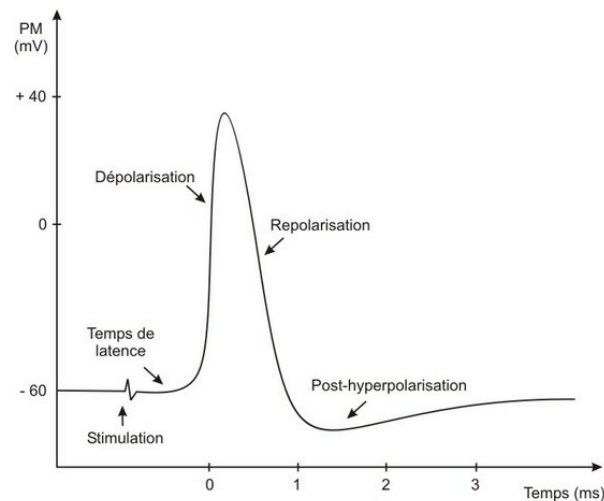


Figure 2 : Potentiel d'action d'une cellule neuronale (8)

Le potentiel d'action d'une cellule neuronale présente trois phases : la dépolarisation, la repolarisation puis l'hyperpolarisation transitoire.

La **dépolarisation** correspond à la phase ascendante du potentiel d'action. Elle est due à l'ouverture rapide des canaux sodiques Na^+ voltage-dépendants lorsque le potentiel de membrane atteint la valeur seuil et cela entraîne une entrée brutale d'ions sodium Na^+ dans la cellule neuronale. Ce courant sodique entrant augmente la dépolarisation membranaire qui elle-même provoque une nouvelle entrée d'ions Na^+ .

Ensuite, deux phénomènes vont induire la **repolarisation** en limitant la durée du potentiel d'action :

- L'inactivation graduelle des canaux sodiques par la dépolarisation, les canaux se referment même si la membrane reste dépolarisée.
- Ce phénomène induit, avec un certain délai, l'ouverture de canaux K^+ voltage-dépendants : les ions potassiques vont quitter la cellule et le milieu intracellulaire va retrouver son électronégativité.

Puis, dans la plupart des cellules nerveuses, le potentiel d'action est suivi d'une légère **hyperpolarisation transitoire** (ou post-hyperpolarisation). Ce phénomène apparaît car les canaux K^+ ne s'inactivent pas immédiatement au moment où la cellule neuronale retrouve son potentiel de repos et les ions potassium continuent de sortir de la cellule le temps que la perméabilité à ces ions retrouve sa valeur de repos.

Le nombre de canaux potassiques ouverts diminue petit à petit et le potentiel membranaire revient à son niveau initial.

Au sein du système nerveux, la **synapse** est l'unité morphologique et fonctionnelle de la transmission de l'information entre deux neurones.

Le neurotransmetteur, qui est le messager chimique, est stocké dans les vésicules synaptiques du neurone pré-synaptique. Lorsque le potentiel d'action arrive au niveau du neurone pré-synaptique, cela entraîne une entrée de calcium qui déclenche la fusion d'une vésicule synaptique avec la membrane plasmique. Puis, la vésicule libère le neurotransmetteur dans la fente synaptique par exocytose. Celui-ci peut ensuite aller se fixer sur la membrane du neurone post-synaptique au niveau de récepteurs qui lui sont spécifiques, ce qui entraîne un passage d'ions à travers la membrane post-synaptique : c'est la **transmission synaptique** (7).

Il y a alors deux cas de figure, selon la nature du neurotransmetteur (7) :

- Soit **la synapse est excitatrice** et la fixation de ce neurotransmetteur sur les récepteurs post-synaptiques entraîne une augmentation de la perméabilité de la membrane aux ions sodium et potassium, ce qui déclenche une dépolarisation. Lorsque le potentiel de membrane atteint le seuil d'excitabilité neuronale, un potentiel d'action peut être généré.
- Soit **la synapse est inhibitrice** et la fixation de ce neurotransmetteur sur les récepteurs post-synaptiques entraîne une augmentation de la perméabilité de la membrane aux ions potassium (et chlore), ce qui entraîne l'hyperpolarisation de la membrane.

Les neurotransmetteurs principaux de la **voie excitatrice** du système nerveux central sont les suivants :

- **L'acétylcholine et les médiateurs adrénergiques** : ceux-ci ne sont pas spécifiques du système nerveux central.
- **Le glutamate** : il est le neuromédiateur principal de la voie excitatrice du système nerveux central. Lorsqu'il se fixe à son récepteur post-synaptique, il génère des potentiels d'action post-synaptiques excitateurs en ouvrant les canaux sodiques ou calciques et en provoquant l'entrée de cations dans la cellule neuronale. Lorsque ces potentiels d'action ne sont pas contrariés par le système opposé, ils deviennent désordonnés et aboutissent à une hyperexcitabilité neuronale.

Le neurotransmetteur principal de la **voie inhibitrice** du système nerveux central est le GABA (ou acide γ -aminobutyrique). Lorsqu'il se fixe à son récepteur post-synaptique, il ouvre les canaux K^+ ou Cl^- et provoque l'entrée de chlore ou la sortie de potassium dans la cellule neuronale. Il provoque alors une hyperpolarisation de la membrane neuronale grâce à ce potentiel d'action post-synaptique inhibiteur généré, ce qui diminue le potentiel de repos et limite l'excitation neuronale.

Ces deux systèmes sont donc complémentaires et si un **déséquilibre** entre les circuits inhibiteurs et excitateurs apparaît, une crise épileptique est déclenchée. Celle-ci est induite par la stimulation massive, spontanée et synchronisée de populations de neurones importantes.

Le phénomène déclenchant la crise d'épilepsie est une dépolarisation paroxystique d'un neurone isolé provoquée par l'activation des canaux calciques : l'influx d'ions calcium ouvre d'abord des canaux sodiques et provoque ainsi une dépolarisation massive qui est terminée par l'activation de récepteurs GABA. De plus, les ondes d'ions calcium se propagent au-delà des jonctions des cellules et il se produit une crise d'épilepsie lorsqu'un nombre suffisant de neurones est stimulé (9).

4. Les crises d'épilepsie

Une crise épileptique est la manifestation clinique d'une hyperactivité paroxystique hypersynchrone et transitoire d'une population plus ou moins étendue de neurones et de son éventuelle propagation sur le cortex cérébral.

Les crises d'épilepsie ont des symptômes très variables car ceux-ci dépendent de la zone cérébrale qui va décharger excessivement, de sa fonction ainsi que de la propagation de cette hyperactivité à d'autres réseaux neuronaux (10).

La crise épileptique peut se manifester par une modification abrupte de l'état de conscience, par des phénomènes moteurs et/ou sensitifs, sensoriels, psychiques, végétatifs et/ou encore par une altération de la réponse de l'individu à son environnement (1).

Tous ces symptômes seront d'apparition brutale et de durée souvent brève.

Les crises épileptiques se classent en deux types :

- **Les crises partielles ou focales.**
- **Les crises généralisées.**

4.1 Les crises partielles (ou focales)

Les crises partielles ou focales présentent un point de départ de la décharge paroxystique à un secteur cortical limité. Le foyer d'excitation neuronale est localisé à une partie du cerveau (cortex cérébral surtout) et le retentissement n'affectera qu'une partie du corps. Les crises partielles se caractérisent par leur brièveté, la stéréotypie d'une crise à l'autre et leur caractère paroxystique. Avant, pendant ou après la crise, des symptômes focaux sont observables. L'aura épileptique (ou le signal symptôme), de grande valeur localisatrice, renseigne sur la région corticale initialement concernée (1,10).

Avant la crise, certains patients ressentent une sensation qu'on appelle « aura ». C'est un signe annonciateur de la crise d'épilepsie qui peut parfois durer plusieurs minutes. Dans certains cas, la personne peut en reconnaître les sensations typiques et si elle en a le temps, s'allonger ou s'asseoir afin d'éviter une chute et des blessures. L'aura épileptique est une sensation qui varie d'un patient à un autre mais elle reste identique pour un même patient. Elle peut se manifester par une hallucination olfactive, un effet visuel, une sensation de déjà-vu, de l'irritabilité ou de l'agitation, etc. Cependant, toutes les crises ne sont pas précédées par une aura et inversement, une aura n'est pas obligatoirement suivie d'une crise.

Pendant la crise, la mise en jeu d'un réseau neuronal est traduite par l'organisation des symptômes. La symptomatologie est donc très variée d'un patient à un autre mais elle reste dans l'ensemble stéréotypée chez un même patient (10).

Les crises épileptiques focales présentent le risque de pouvoir s'étendre à l'ensemble de l'encéphale : cette propagation est appelée généralisation secondaire de type tonico-clonique (10).

Il existe deux types de crises partielles ou focales :

a) Les crises partielles simples

Au cours des crises partielles simples, **l'état de conscience de la personne n'est pas altéré**. Elle peut décrire la crise depuis le début et jusqu'à la fin. L'aura épileptique fait partie de ce type de crise.

Il existe différents signes cliniques selon le secteur cortical touché, tels que (10) :

- Les signes moteurs :

- **La crise somato-motrice** : ou *crise Jacksonienne*, elle est la forme la plus caractéristique des crises focales accompagnées de signes moteurs. Elle se manifeste par des **convulsions cloniques unilatérales** débutant à l'extrémité d'un membre pour progresser d'un territoire à un autre. Elle reste le plus

souvent localisée même s'il est possible qu'elle s'étende à tout un hémicorps selon la somatotopie. La « marche Jacksonienne » dure quelques dizaines de secondes.

- **La crise motrice** : clonies ou spasmes toniques, sans marche Jacksonienne.
- **La crise versive** : déviation de tout ou partie du corps voire la gyration du corps.
- **La crise phonatoire** : impossibilité de parler, ou vocalisation.

- **Les signes sensitifs ou sensoriels :**

Toutes les crises ont en commun des « hallucinations » (ou perceptions sans objet) et/ou des illusions (ou perceptions déformées avec objet) qui sont reconnues et critiquées par le patient, contrairement aux hallucinations psychiatriques.

- **La crise somato-sensitive** : sa progression est semblable à celle des crises motrices Jacksoniennes avec des paresthésies (sensations de picotements, fourmillements) ou des engourdissements.
- **La crise visuelle** : elle peut se traduire par :
 - Des hallucinations élémentaires « positives » (phosphènes à type de points brillants, étoiles, cercles colorés, parfois rythmiques) ou « négatives » (scotome, hémianopsie, amaurose).
 - Des illusions visuelles et impressions de grossissement (macropsies), diminution de taille (micropsies avec effets zooms), éloignement (téléopsie) ou hallucinations complexes (objet, personnages ou véritables scènes).
 - Des palinopsies (hallucinations d'une perception visuelle antérieure) ou des héautoscopies (le sujet voit tout ou partie de son propre corps en miroir, le plus souvent le visage).
- **La crise auditive** : elle peut se traduire par :
 - Des hallucinations élémentaires et acouphènes (sifflements, bourdonnements, bruits rythmiques).
 - Des illusions (éloignement des sons, déformation des voix).

- Des manifestations plus élaborées (musique, voix).
 - **La crise olfactive** : elle donne au sujet l'impression d'odeur désagréable (cacosmie) souvent indéfinissable.
 - **La crise gustative** : elle donne place à des hallucinations gustatives (goût amer ou acide) et elle est souvent associée à une hypersalivation.
 - **La crise vertigineuse** : le malade a la sensation que son environnement tourne autour de lui-même ou bien le malade a la sensation de tourner sur lui-même, voire une sensation de flotter dans l'air.
- **Les signes végétatifs** :
- **La crise digestive** : elle se traduit par une hypersalivation et une pesanteur épigastrique remontant jusqu'à la gorge.
 - **La crise circulatoire et vasomotrice** : de type troubles du rythme cardiaque et horripilation.
 - **La crise respiratoire** : donnant lieu à une apnée ou une polypnée.
- **Les signes psychiques** :
- **La crise dysphasique** : de type troubles du langage, de son élaboration, sa perception et son expression.
 - **La crise dysmnésique** : le patient ressent une impression mal définissable d'étrangeté, d'irréalité ou de vécu du présent sur un mode onirique (sensation de déjà-vu, de jamais-vu, de déjà-vécu ou de jamais-vécu).
 - **La crise avec symptômes cognitifs** : le patient est en état de rêve éveillé.
 - **La crise affective** : ressenti de peur, de terreur et d'angoisse.

b) Les crises partielles complexes

Les crises épileptiques partielles complexes peuvent débuter de deux façons différentes :

- Un **début de crise partielle simple**, puis il survient une rupture de contact et une amnésie (troubles de la conscience et/ou automatismes).
- Une **rupture de contact et une amnésie immédiate** dès le début de la crise (accompagnée ou non d'automatismes).

Le patient présente ensuite une altération de son comportement au niveau moteur. Il survient souvent une **réaction d'arrêt moteur**, c'est-à-dire que le patient reste immobile, les yeux hagards, indifférents aux sollicitations extérieures. Il peut apparaître aussi des **automatismes** (qui sont des manifestations motrices involontaires), tels que :

- **Oro-alimentaires** : mâchonnement, déglutition, purléchage.
- **Gestuels simples** : grattage, froissement de vêtements.
- **Gestuels complexes** : se frotter les mains, arranger ses vêtements, fouiller le contenu de ses poches, ranger des objets, déboutonner les vêtements.
- **Verbaux** : chantonnements, onomatopées.
- **Ambulatoires** : marcher, sortir sans raison.

Le patient reste confus après une crise épileptique partielle complexe et il ne se souvient pas des signes qui sont apparus que ce soit avant, pendant, ni après la crise.

Il est possible que ces types de crises qui sont déclenchées par des décharges localisées sur le cortex cérébral se généralisent suite à la propagation des anomalies électriques à l'ensemble des hémisphères cérébraux. Ce sont des crises partielles secondairement généralisées.

4.2 Les crises généralisées

Lors des crises épileptiques généralisées, les décharges paroxystiques synchrones sont d'emblée propagées aux deux hémisphères cérébraux, sans origine focale ni signaux d'avertissement. Elles présentent deux manifestations cliniques habituelles, quelles soient associées ou non (1) :

- **Les signes moteurs** : Ils sont d'emblée bilatéraux et symétriques.
- **L'altération de la conscience** : Elle peut être de durée brève (quelques secondes au cours d'une absence) ou plus longue (plusieurs minutes au cours d'une crise généralisée tonico-clonique).

Il existe plusieurs types de crises épileptiques généralisées :

a) La crise tonico-clonique

La crise tonico-clonique est une crise généralisée sans aura, de survenue brutale et très impressionnante. On l'appelle « grand mal » et elle se déroule en trois phases (10) :

- **La phase tonique** : Cette phase est très courte, elle ne dure que 10 à 20 secondes. Elle se manifeste par une perte de conscience brutale débutant (ou non) par un cri profond, avec chute pouvant entraîner un traumatisme (et parfois morsure de la langue). Une contraction généralisée tonique soutenue de l'ensemble de la musculature squelettique du corps apparaît, d'abord en flexion puis en extension. Elle est accompagnée d'une révulsion oculaire, d'un blocage respiratoire (apnée avec cyanose) et de troubles végétatifs importants (tachycardie, augmentation de la tension artérielle, mydriase, rougeur du visage, hypersécrétion bronchique et salivaire). Puis, il y a une fragmentation de la « tétanisation » des muscles conduisant à la phase clonique.
- **La phase clonique** : Elle dure en général une trentaine de secondes. Au cours de cette phase, le patient souffre de violentes secousses rythmiques et bilatérales, synchrones et intenses qui vont s'espacer pour s'interrompre brutalement.
- **La phase résolutive ou post-critique** : Cette phase peut durer de quelques minutes à quelques dizaines de minutes (jusqu'à l'arrivée fréquente des secours à ce stade). Lors de cette phase, le relâchement musculaire est complet et le patient est hypotonique. Une énurésie est possible (et parfois même une perte des selles). La respiration reprend, elle est ample et bruyante, gênée par l'hypersécrétion bronchique et salivaire (il peut apparaître de la bave aux niveau des lèvres). Le retour à la conscience est progressif (plusieurs heures) avec un état de confusion parfois accompagné d'agitation. Le patient n'a pas de souvenir de la crise.

Suite à la reprise d'une conscience claire, le patient se plaint fréquemment de courbatures, de céphalées voire de douleurs liées à un traumatisme causé par la chute initiale.

b) Les absences

Les crises épileptiques généralisées de type « absences » sont définies par une rupture du contact d'une dizaine de secondes, de début et de fin brusques. Elles apparaissent le plus souvent dans l'enfance pour disparaître à l'adolescence.

Les absences sont de deux types différents (10) :

- **Les absences typiques** : Le patient (le plus souvent un enfant) s'immobilise, interrompt l'activité en cours, le regard dans le vide puis il reprend immédiatement ses activités, en ne gardant aucun souvenir de la crise. Le patient est alerte dès l'arrêt de la crise ou bien il peut être confus pendant quelques secondes.
- **Les absences atypiques** : Elles sont de début et de fin plus progressifs, plus longues aussi avec une altération moins marquée de la conscience. Ce type d'absence peut s'accompagner de phénomènes toniques ou cloniques avec ou sans apparition d'automatismes. Le patient peut se trouver dans un état végétatif (énurésie, pas de réponse aux stimulations).

c) Les crises myocloniques, cloniques, toniques et atoniques

Ce sont des crises de durée brève (quelques secondes à quelques minutes) (1).

- **Les crises myocloniques** : Elles se manifestent par des contractions simultanées des muscles agonistes et antagonistes isolément ou en salves. Ce sont des crises massives et bilatérales mais qui ne présentent pas d'altération de la conscience. Elles peuvent toucher les membres supérieurs ou les membres inférieurs, le cou et/ou le tronc. Cependant, toutes contractions myocloniques ne sont pas forcément une crise épileptique.
- **Les crises cloniques** : Elles se traduisent par des secousses musculaires segmentaires répétitives et rythmiques.

- **Les crises toniques** : Elles se caractérisent par des contractions musculaires segmentaires soutenues. Elles sont associées à une perte de conscience.
- **Les crises atoniques** : Elle se manifestent par une interruption brève et soudaine du tonus de tout ou partie du corps.

4.3 Complications : Les conséquences directes ou indirectes des crises

Par rapport à la population générale, les décès chez les patients épileptiques sont 2 à 3 fois plus fréquents. Il est apparu que cette surmortalité était liée aux conséquences des crises, quelles soient (6) :

- Directes : état de mal épileptique, mort subite, destruction des cellules des muscles, séquelles neurologiques, pneumopathie d'inhalation.
- Indirectes : noyades, traumatismes.

Des interactions complexes entre le terrain, le syndrome épileptique et le traitement peuvent être à l'origine de complications cognitives ou comportementales.

5. Les états de mal épileptique

Un état de mal épileptique est défini par la prolongation d'une crise épileptique (d'une durée supérieure à 30 minutes) ou la répétition à très bref délai de crises, avec persistance entre les crises d'un trouble de la conscience et/ou de signes neurologiques focaux. Ce sont des urgences médicales qui nécessitent une prise en charge cardio-respiratoire, une surveillance neurologique et une prise en charge symptomatique la plus précoce possible (1).

Il existe deux types d'état de mal épileptique qui sont les suivants (11) :

- **Etat de mal épileptique convulsivant** : C'est le cas le plus grave, le temps est compté car la répétition des convulsions va induire des troubles d'une gravité croissante, entraînant des séquelles irréversibles. Dans la première phase, dite de « compensation » et qui dure 30 minutes, vont se manifester des troubles neurovégétatifs, une acidose et un œdème cérébral qui vont auto-entretenir et aggraver

la situation clinique. Puis dans l'heure, dans la phase dite de « décompensation », des lésions neuronales (rapidement irréversibles) venant d'une anoxie et d'une ischémie des neurones vont apparaître et seront à l'origine de séquelles neurologiques. L'évolution spontanée de cette situation clinique, en l'absence de soins, est le décès par collapsus cardio-respiratoire dans un contexte de défaillance multi-viscérale. Cependant, la mortalité de l'état de mal épileptique convulsivant même lorsqu'il est traité est de 10 à 20% des cas (11). Le traitement de ce type d'état de mal épileptique est l'injection en intravasculaire d'une benzodiazépine (le diazépam en général) avec la fosphénytoïne, pour arrêter les crises. Si cet état de mal épileptique ne cède pas à cette association, on dit qu'il est « réfractaire » et le patient doit alors être pris en charge en service de réanimation où seront utilisés des agents anesthésiques.

- **Etat de mal épileptique non convulsivant** : Cet état est difficilement détectable car le symptôme principal est une confusion mentale d'intensité variable (du simple ralentissement moteur à la stupeur) qui peut subsister de quelques heures à quelques jours. Un électroencéphalogramme sera alors nécessaire et dévoilera une activité paroxystique continue d'apparence généralisée ou focale. Il s'agit dans 50% des cas d'un état de mal épileptique absences qui est associé à des myoclonies péri-oculaires ou buccales. Pour traiter ce cas, on procède à l'injection intravasculaire d'une benzodiazépine, ayant pour effet de normaliser l'EEG et de faire disparaître dans les secondes suivantes l'état de confusion. Il peut aussi s'agir d'un état de mal épileptique partiel complexe où la confusion mentale est le symptôme isolé.

Il faudra en rechercher la cause, les facteurs favorisants sont les suivants :

- Inobservance thérapeutique.
- Agression cérébrale aiguë directe : qu'elle soit d'origine vasculaire, tumorale, infectieuse ou traumatique.
- Agression cérébrale indirecte : désordres hydro-électrolytiques et causes toxiques (alcool, antidépresseurs tricycliques...).

Cependant, aucune cause n'est retrouvée dans 20% des cas (11).

B. Le diagnostic

Le diagnostic de l'épilepsie doit être confirmé par un médecin neurologue compétent en épileptologie. Il repose sur une démarche clinique rigoureuse incluant la sémiologie clinique, le terrain (c'est-à-dire la capacité de l'organisme à réagir spécifiquement d'une façon différente) mais aussi le contexte de survenue des crises. Et cet examen clinique sera conforté par les données anatomiques et fonctionnelles (recueillies par l'imagerie médicale).

1. L'examen clinique

Le diagnostic des crises épileptiques est avant tout clinique, et il repose quasi exclusivement sur l'interrogatoire du patient et/ou de son entourage (qui est témoin des crises).

Elles sont toujours définies par leur caractère paroxystique, la stéréotypie des crises, une sémiologie clinique et progressive logique ainsi que par leur contexte étiologique (1).

Le patient peut présenter les différents symptômes vus précédemment (hallucinations olfactives et gustatives, déjà-vu, vertiges, picotements, palpitations, nausées...) et il faudra prendre en compte leur contexte de survenue, leur enchainement et leur succession. Il peut aussi présenter des épisodes convulsifs, cependant ces derniers peuvent être un piège diagnostique.

Dans le cas des **crises généralisées tonico-cloniques** (10) :

- En l'absence de témoins : Il faut prendre en compte la durée de la perte de conscience (qui est telle que le patient ne se souvient que de sa présence dans l'ambulance ou aux urgences), la soudaineté du début, la chute qui peut être traumatisante (avec ou sans morsure de la langue) ainsi que la confusion mentale et les courbatures post-critiques.
- En présence de témoins : Ceux-ci peuvent décrire les symptômes tonico-cloniques, la cyanose, la révulsion oculaire et la respiration stertoreuse.

Dans le cas des **crises partielles simples**, le patient peut décrire lui-même ses crises de leur début jusqu'à leur fin.

Enfin, dans le cas des **crises partielles complexes**, un témoin peut décrire l'altération de la conscience du patient ainsi que la présence d'automatismes moteurs.

2. Les techniques d'exploration

Il existe différentes techniques d'exploration qui vont permettre d'aider au diagnostic positif de l'épilepsie, sur le plan anatomique et fonctionnel.

2.1 L'électroencéphalographie (EEG)

L'électroencéphalographie est une technique d'imagerie indispensable, car elle permet de confirmer le diagnostic clinique d'épilepsie. C'est un examen non invasif et indolore qui peut être réalisé pendant ou entre les crises.

Il permet de visualiser les décharges neuronales sous forme de pointes et « pointes-ondes », qui sont le reflet de la symptomatologie.

L'électroencéphalographie est l' « enregistrement de l'activité électrique du cerveau par des électrodes fixées sur le scalp et recueil du signal correspondant à une différence de potentiel entre 2 électrodes amplifiée et filtrée » (12). Un appareil enregistre cette activité provenant de différentes régions du cerveau et la retranscrit sous forme d'un tracé qu'on appelle l'électroencéphalogramme.

Chez le patient épileptique, des activités paroxystiques (« pointes-ondes ») sont observables. On peut enregistrer des anomalies pendant, après et entre les crises. Elles sont focalisées ou diffuses, bilatérales et plus ou moins généralisées. L'examen dure une vingtaine de minutes et se réalise en état de veille calme (assis et les yeux fermés, avec quelques ouvertures rapides) ou bien pendant le sommeil. Il peut aussi être réalisé après privation de sommeil et il peut être prolongé (jusqu'à 24 heures). L'activation des crises peut-être favorisée par différentes méthodes : ouverture/fermeture des yeux, hyperpnées, session de stimulations lumineuses intermittentes. Les anomalies électriques apparaîtront différentes sur l'EEG selon le type de crises (5,12).

Le fait de répéter cet examen fait augmenter le taux de positivité jusqu'à environ 80% - 85% (après 3 EEG), en effet s'il se révèle normal cela n'écarte pas le diagnostic d'épilepsie (5).

2.2 L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

Cette technique d'imagerie médicale, indolore et non invasive, repose sur le principe de la résonance magnétique nucléaire (RMN) qui consiste à faire vibrer les noyaux d'hydrogène qui composent les tissus de l'organisme.

L'IRM fournit des images résultant de l'interaction entre un champ magnétique créé par la machine et les atomes d'hydrogène contenus dans l'organisme du patient. En effet, l'appareil est équipé d'un aimant très puissant et il envoie des ondes qui vont faire vibrer les noyaux d'hydrogène contenus dans les tissus organiques. Leur retour à l'état d'équilibre va engendrer la formation d'un signal dans une antenne réceptrice et ce sont ces modifications qui vont être utilisées pour créer les images (13). Dans le cas d'une IRM cérébrale, on obtiendra les images des circuits fonctionnels neuronaux au sein du cerveau.

Dans le cadre du diagnostic de l'épilepsie, l'IRM est réalisée avec un protocole d'acquisition d'images spécifiques à la recherche d'une étiologie éventuelle. Elle vise à détecter des anomalies cérébrales potentiellement épileptogènes (5) : séquelles de traumatisme crânien ou d'accident vasculaire cérébral, malformations du cortex cérébral ou des vaisseaux, tumeurs cérébrales...

2.3 La tomographie à émission monophotonique (TEMP)

Cette technique d'imagerie fonctionnelle, aussi appelée scintigraphie, repose sur l'injection d'une substance faiblement radioactive, qu'on appelle traceur, par voie intraveineuse. Ce dernier va se fixer de façon spécifique sur l'organe que l'on veut visualiser. Ensuite, une « gamma-caméra » va capter les photons qui sont émis par le traceur et qui traversent le corps du patient. Cette caméra tourne autour du patient et les images qui sont collectées sont analysées et rassemblées pour former une image 3D de l'organe visé (14).

On l'utilise pour suivre l'activité du cerveau car en choisissant un traceur qui se fixe spécifiquement aux neurones en activité, on peut repérer les zones du cerveau impliquées pendant une crise épileptique (14).

On utilise principalement l'IRM et la TEMP dans deux champs d'application : la recherche clinique et l'exploration pré-chirurgicale pour les patients qui présentent une épilepsie pharmacorésistante (visualiser les foyers focaux épileptiques) (15).

3. Autres techniques diagnostiques

3.1 Examens biologiques

Dans le cadre du bilan de recherche étiologique d'une épilepsie et lorsque l'IRM n'est pas contributive, on peut être amené à rechercher d'autres maladies affectant le cerveau qui peuvent être à l'origine des crises épileptiques. Il suffira d'un prélèvement sanguin ou d'un recueil d'urine. Seront alors effectués (5) :

- Un caryotype.
- Un bilan auto-immun.
- Un bilan infectieux.
- Un bilan métabolique.

3.2 Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel est défini par le fait d'écarter la possibilité d'affections présentant des signes communs avec la maladie. Dans le cas de l'épilepsie, on peut le réaliser en décrivant chaque type de crises (1, 10) :

- En cas de **crise partielle simple** : Il faut éliminer le diagnostic d'accident ischémique transitoire (plus long et purement déficitaire), de migraine avec « aura » (qui a un tempo différent) et de crises d'angoisse ou attaques de panique.
- En cas de **crise partielle complexe** : Il faudra éliminer le diagnostic de crises d'agitation, de colère ou crises émotives et les parasomnies.
- En cas de **crise généralisée tonico-clonique** : Il faudra éliminer le diagnostic de syncope (durée beaucoup plus brève) et de crise névropathique (avec opisthotonos théâtral, agitation désordonnée, durée beaucoup plus prolongée).

4. Classification des crises épileptiques

La démarche diagnostique comprend 3 étapes successives (6) :

- Il faut d'abord rattacher le trouble clinique à un **mécanisme épileptique**.
- Il faut ensuite **préciser le caractère partiel ou généralisé** de la crise et le diagnostic syndromique est ainsi établi.
- Et il faut **classer la maladie selon l'étiologie**, quelle soit : génétique, métabolique et/ou toxique, immunologique ou de cause inconnue.

Il faudra ensuite évaluer les **éventuelles comorbidités associées** comme des troubles cognitifs ou psychiatriques.

C. Les traitements de l'épilepsie

L'arsenal thérapeutique des traitements antiépileptiques est conséquent, rendant le choix complexe. Il faudra prendre en compte **le type d'épilepsie et de crises, la balance bénéfices/risques et les critères pharmacocinétiques du médicament, la co-médication et l'automédication, les comorbidités associées ainsi que le désir de conception ou de contraception chez la femme en âge de procréer** (4). Il faut savoir que ces traitements antiépileptiques ne vont pas « guérir » la maladie, ils **vont permettre de prévenir et traiter ses symptômes**.

Cependant, dans le cas d'une épilepsie pharmacorésistante aux traitements antiépileptiques médicamenteux et selon certaines conditions, il est possible d'avoir recours à des mesures non pharmacologiques comme la chirurgie curative et/ou la stimulation du nerf vague.

1. Objectifs et mise en route du traitement antiépileptique

1.1 Objectifs du traitement antiépileptique

Les objectifs du traitement antiépileptique sont les suivants (6) :

- Le **contrôle des crises** (par la réduction de leur fréquence et de leur intensité) avec un **minimum d'effets indésirables** pour obtenir une balance bénéfices/risques favorable : le médicament antiépileptique doit pour cela diminuer l'excitabilité neuronale et stabiliser le potentiel de repos.
- La **prise en charge globale du retentissement des crises** dans la vie personnelle, professionnelle et sociale.

1.2 Mise en route du traitement antiépileptique

La mise en route du traitement antiépileptique peut suivre ce processus (1,5,6) :

- Tout d'abord, il faudra poser le **diagnostic** d'épilepsie avec certitude. Toutes les épilepsies avérées doivent être prises en charge.
- Ensuite, il faudra rechercher d'éventuels **facteurs déclenchants** afin de prendre des mesures visant à les limiter.
- On prendra le temps **d'expliquer au patient la maladie**, son évolution, ses traitements et ses possibilités ultérieures d'arrêt.
- Un **traitement aigu** sera mis en place pour protéger le patient d'une situation à risque de récurrence de crises épileptiques, avec des molécules antiépileptiques d'action très rapide. Et un **traitement de fond chronique** sera préconisé avec la prescription d'un médicament antiépileptique à proprement dit, instauré progressivement.
- Le choix du médicament antiépileptique se fera en fonction du type de crises, du syndrome épileptique et des Autorisations de Mise sur le Marché.
- Le neurologue commencera par une monothérapie (c'est-à-dire la prescription d'un seul médicament antiépileptique), à doses très progressives pour éviter les effets secondaires. Il limitera le nombre de prises à 1 ou 2 fois par jour et choisira des molécules à libération prolongée préférentiellement.

- Ensuite, l'efficacité sera vérifiée ainsi que l'observance qui doit être rigoureuse (recueil de l'accord de soins éclairé du patient). De plus, une abstinence d'alcool et un respect d'une durée de sommeil satisfaisante seront systématiquement préconisés.
- Le traitement antiépileptique sera modifié en cas d'inefficacité, de mauvaise tolérance ou de non adéquation avec le projet de vie du patient (une grossesse par exemple).
- Un arrêt pourra être envisagé de façon progressive et après avis du spécialiste selon plusieurs conditions : Il faut attendre un minimum de deux ans sans crises et cette décision est prise au cas par cas selon le type d'épilepsie, la situation professionnelle et sociale du patient et s'il y a un désir de grossesse. Dans tous les cas, cette décision devra faire l'objet d'une information sur les risques encourus de récurrence.

2. Les traitements médicamenteux

Le choix de la molécule thérapeutique se fera en fonction de :

- La **clinique** (contre-indications et effets indésirables) ;
- La **pharmacocinétique** (durée d'action).
- La **biologie** (nécessité de surveillance hépatique, rénale et hématologique).

L'objectif commun de ces molécules antiépileptiques est de moduler la réponse neuronale en augmentant le seuil d'excitabilité de la cellule neuronale.

Cette modulation peut se faire par différents processus car le mode d'action de ces molécules diffère : il existe 3 mécanismes (5,16) :

- **Interférer avec les canaux ioniques voltage-dépendants**, ce qui permet de stabiliser la membrane :
 - **Action sur les canaux sodiques Na** : Ces molécules modifient la conformation des canaux sodiques en s'y fixant, rendant impossible l'entrée de sodium ce qui entraîne le maintien des canaux sodiques dans un état inactivé (action pré et post-synaptique) et stabilise le potentiel de repos.
 - **Action sur les canaux potassiques K** : Ces molécules permettent une ouverture des canaux potassiques pour faire sortir des charges positives des

neurones et réduire les dépolarisations, ce qui a pour effet de stabiliser le potentiel de repos.

- **Action sur les canaux calciques Ca_T** (post-synaptiques) : Ces molécules vont empêcher l'entrée du calcium en se fixant sur le côté extracellulaire du canal calcique T, ce qui réduit le transfert de l'influx électrique.
- **Réduire la transmission excitatrice basée sur le glutamate**, permettant de réduire l'excitabilité des neurones :
- **Fermeture des canaux calciques Ca_N** (voltage-dépendants) : Ces molécules agissent sur le côté extracellulaire du canal calcique N en pré-synaptique en les fermant (en s'y fixant) et empêchent la dégranulation et la libération du glutamate dans la fente synaptique, ce qui a pour effet la mise au repos en aval du neurone post-synaptique.
 - **Antagonistes des récepteurs ionotropiques du glutamate** : Soit l'antiépileptique prend la place du magnésium pour se fixer sur les récepteurs NDMA qui est un canal ionique perméable au calcium, sodium et potassium. Il va inhiber le canal en empêchant le flux ionique (excellent compétiteur du glutamate). Soit, il agit sur les récepteurs AMPA et donc le glutamate qui a été libéré dans la fente synaptique ne sera pas en mesure d'aller réagir avec ses récepteurs ionotropiques.
- **Renforcer l'action inhibitrice du GABA**, permettant de renforcer ou de restaurer l'inhibition des neurones :
- **Enzymes synapses GABA** : L'antiépileptique inhibe la recapture du GABA en inhibant la GABA-transaminase (qui décarboxyle le glutamate pour en faire du GABA qui normalement doit être stocké dans des vésicules exocytées dans la fente synaptique et recapté par un transporteur $GABA_T$) donc il inhibe la dégradation du GABA. Il favorise aussi l'action de la glutamate décarboxylase.
 - **Action sur le récepteur $GABA_a$ post-synaptique** : Le canal chlore est couplé au récepteur du GABA et lorsque celui-ci s'y fixe : ouverture du canal permettant l'entrée de charges négatives. L'antiépileptique potentialise ce GABA.

Pour que le traitement ait une efficacité maximale avec le moins d'effets indésirables possible, le patient devra suivre quelques **règles d'utilisation** (16) :

- La prise se fait quotidiennement, toujours en fin de repas et à heures régulières.
- Les médicaments antiépileptiques ont une marge thérapeutique étroite, il s'agit donc d'une prescription à risque et une surveillance des effets indésirables et des interactions médicamenteuses sera nécessaire.
- On peut observer des effets secondaires de façon presque systématique en début de traitement, si ceux-ci s'aggravent il faudra le réévaluer et le modifier de façon adéquate.
- Un minimum de deux ans de traitement est requis, c'est un traitement au long cours.
- Il ne faut pas arrêter brutalement son traitement et sans l'avis du spécialiste car il y a un risque de survenue de crises épileptiques par sevrage.
- Dans le cas de la reprise des crises chez un patient qui est stabilisé, il faut penser au passage à un générique ou bien d'un générique à un autre.
- Les dosages plasmatiques doivent se situer dans la fourchette thérapeutique du médicament.
- Un respect des règles hygiéno-diététiques est primordial : abstinence d'alcool (car il diminue le seuil épileptogène et potentialise les effets indésirables), bonne qualité de sommeil, éviction des stimuli lumineux, pas d'automédication (attention au millepertuis !), pratique d'une activité physique adaptée...
- Il faudra prendre en compte les professions à risques et les grossesses.

On peut établir un **arbre décisionnel** pour la mise en place et le suivi du traitement (16) :

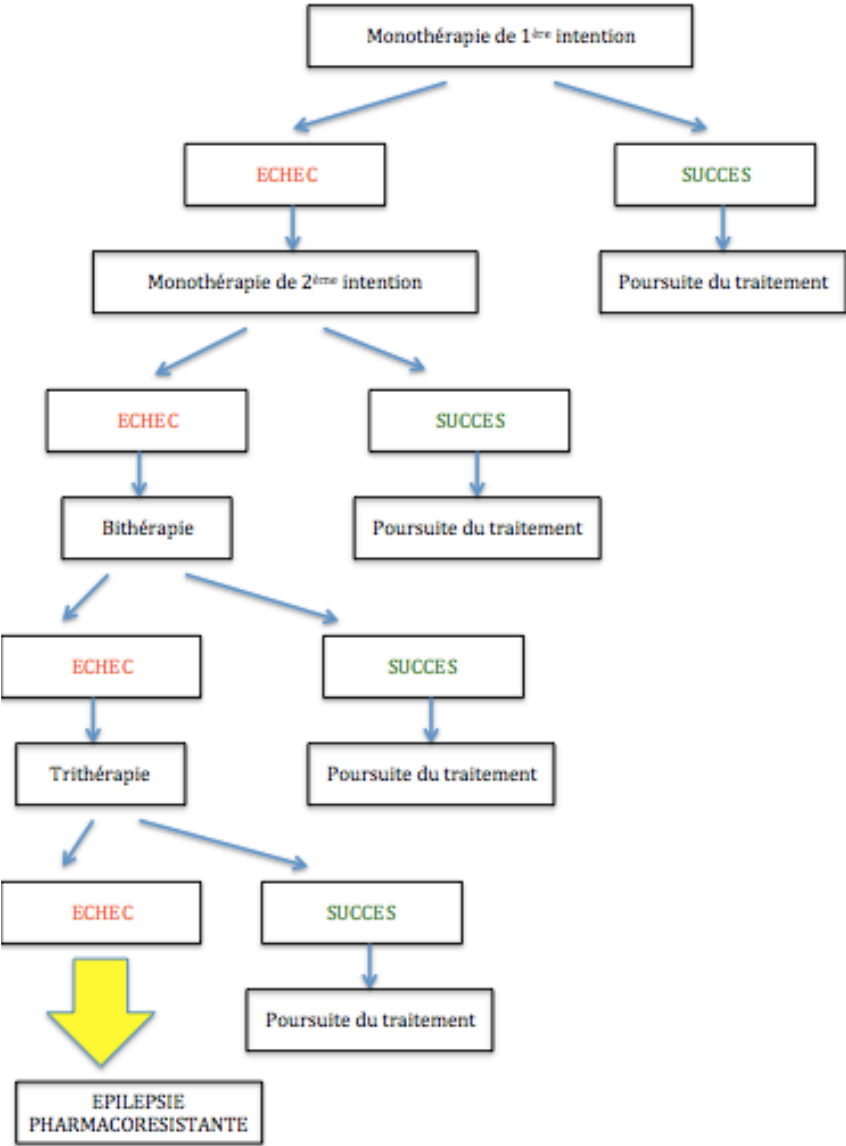
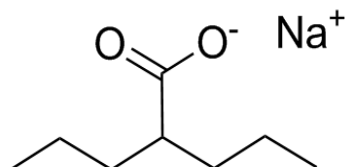


Figure 3 : Arbre décisionnel dans la prise en charge thérapeutique de l'épilepsie

2.1 Médicaments de 1^{ère} intention

Ce sont des médicaments qui pourront être utilisés d'emblée, en monothérapie (17,18).

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



C'est un médicament antiépileptique à très large spectre, c'est-à-dire qu'il est actif sur tous les types de crises. Mais ses indications privilégiées sont les épilepsies généralisées idiopathiques.

Mécanisme d'action :

Il agit en interférant avec les canaux sodiques voltage-dépendants de la membrane de la cellule neuronale en s'y fixant, ce qui les inactive et stabilise le potentiel de repos.

Posologie :

La posologie usuelle est de 30 mg/kg/jour chez le nourrisson et l'enfant et de 20 à 30 mg/kg/jour chez l'adolescent et l'adulte. Il est à introduire progressivement avec une posologie initiale de 250 à 500 mg/jour qui sera augmentée de 250 à 500 mg par semaine jusqu'à l'obtention de la dose minimale efficace. La prise se fait en 1 à 3 fois par jour selon la forme galénique, de préférence au cours des repas.

Interactions médicamenteuses :

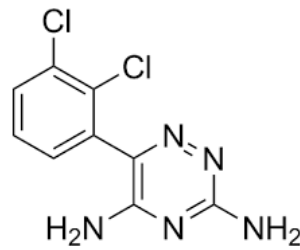
Le valproate de sodium est un inhibiteur enzymatique et il peut augmenter les taux sanguins des molécules suivantes si elles sont administrées conjointement : lamotrigine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, salicylates, phénylbutazone, millepertuis... ces associations sont donc contre-indiquées ou déconseillées.

Les contraceptifs hormonaux contenant des oestrogènes peuvent potentiellement entraîner une diminution de l'efficacité du valproate de sodium.

Surveillance et effets indésirables :

Une surveillance hépatique (risque d'hyperammoniémie modérée) et hématologique (risque d'anémie et de thrombopénie) sera nécessaire. Il est possible qu'il soit aussi observés des nausées, une prise de poids par effet orexigène, des tremblements (dose-dépendants) et une alopécie partielle (inconstante et irréversible).

Le valproate de sodium est une molécule tératogène, il est donc contre-indiqué pendant la grossesse (excepté en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée) et chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies.

b) Lamotrigine (Lamictal®)

La lamotrigine possède un spectre antiépileptique large et traite les crises partielles et les crises généralisées chez les patients de plus de 12 ans.

Mécanisme d'action :

Elle agit en interférant avec les canaux sodiques voltage-dépendants pour stabiliser le potentiel de repos et en réduisant l'excitabilité des neurones par la fermeture des canaux calciques N voltage-dépendants (ce qui empêche la dégranulation et la libération du glutamate dans la fente synaptique) pour mettre au repos le neurone post-synaptique.

Posologie :

Elle s'utilise en monothérapie de première intention ou en association. Les doses seront introduites progressivement jusqu'à une posologie habituelle d'entretien de 100 à 200 mg/jour (réparties en 1 ou 2 prises), par paliers de 50 à 100 mg toutes les 1 à 2 semaines jusqu'à atteindre une réponse optimale.

Interactions médicamenteuses :

Il faudra tenir compte des associations avec la lamotrigine des autres antiépileptiques ou médicaments qui modifient sa pharmacocinétique soit :

- En augmentant sa concentration plasmatique (comme par l'effet inhibiteur enzymatique du valproate de sodium) : il faudra alors diminuer la posologie de la lamotrigine pour limiter les effets indésirables graves qui peuvent apparaître comme des éruptions cutanées (du type Syndrome de Lyell par exemple).
- En accélérant son métabolisme (comme par l'effet inducteur enzymatique de la phénytoïne, carbamazépine, rifampicine...) : il faudra alors augmenter la posologie de la lamotrigine pour obtenir une réponse thérapeutique.

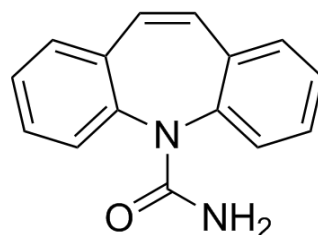
L'association avec les contraceptifs hormonaux contenant de l'éthinylestradiol/lévonorgestrel (30µg/150µg) va multiplier par deux la clairance de la lamotrigine et entraîner une diminution de son taux plasmatique.

Effets indésirables :

Cette molécule antiépileptique peut aussi entraîner des effets indésirables à type de céphalées et elle possède un effet tératogène faible.

L'arrêt brutal de la lamotrigine fait survenir une effet rebond, il faudra alors que le patient consulte son médecin spécialiste pour que la diminution des doses se fasse progressivement jusqu'à l'arrêt total.

c) Carbamazépine (Tégréto[®])



Le spectre antiépileptique de la carbamazépine s'étend des crises partielles aux crises secondairement généralisées. C'est une molécule de choix dans le traitement des épilepsies partielles. Elle est déconseillée dans les épilepsies généralisées idiopathiques car elle est susceptible d'aggraver les absences typiques et les myoclonies.

Mécanisme d'action :

Elle agit en interférant avec les canaux sodiques voltage-dépendants en les maintenant à l'état inactivé pour stabiliser le potentiel de repos.

Posologie :

La posologie sera strictement individuelle selon la réponse clinique et sa mise en place sera très progressive par paliers de 2 à 5 jours. Chez l'adulte, elle est habituellement de 10 à 15 mg/kg/jour et chez l'enfant elle est de 10 à 20 mg/kg/jour. La prise se fera en 2 ou 3 fois par jour, pendant ou après les repas.

Interactions médicamenteuses :

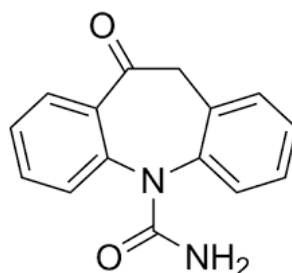
La carbamazépine est un puissant inducteur enzymatique des CYP 1A2 et 3A4, il faut donc veiller à prendre en compte les autres traitements que le patient est susceptible de prendre (par exemple : millepertuis, pamplemousse, contraceptifs hormonaux, simvastatine, anticoagulants oraux d'action directe...) car il existe de très nombreuses interactions médicamenteuses. De plus, les boissons alcoolisées sont à proscrire car la carbamazépine en majore les effets.

Effets indésirables et surveillance :

Les effets indésirables qui sont observés lors d'un traitement par carbamazépine sont des manifestations cutanées allergiques, une altération de la fonction hépatique, une modification franche de l'hémogramme (leucopénie ; attention si une fièvre apparaît chez le patient traité par carbamazépine), sensations vertigineuses, céphalées, ataxie, somnolence, fatigue, diplopie, nausées et vomissements.

La carbamazépine ne doit pas être utilisée chez les femmes en âge de procréer et chez les femmes enceintes, sauf en l'absence d'alternatives thérapeutiques moins tératogènes.

Elle diminue aussi l'efficacité des contraceptifs hormonaux contenant des oestrogènes et/ou de la progestérone.

d) Oxcarbazépine (Trileptal®)

L'oxcarbazépine est un médicament antiépileptique indiqué dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire, en monothérapie ou en association chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans. Elle est contre-indiquée en cas d'épilepsies idiopathiques. C'est un analogue de la carbamazépine ayant un métabolisme différent, ce qui lui confère une efficacité comparable mais avec un meilleur profil de tolérance.

Mécanisme d'action :

Son mode d'action consiste à réduire la transmission excitatrice basée sur le glutamate en se fixant aux canaux calciques N voltage-dépendants pour empêcher la dégranulation et la libération du glutamate dans la fente synaptique et ainsi mettre au repos le neurone post-synaptique.

Posologie :

La prise se fait avec ou sans aliments, 2 fois par jour. Chez l'adulte, la posologie habituelle est de 600 à 2400 mg/jour et chez l'enfant elle est de 30 mg/kg/jour. Elle est obtenue aussi de façon progressive.

Interactions médicamenteuses :

L'oxcarbazépine est un inducteur enzymatique faible des CYP 3A4 et 3A5, elle diminue la concentration plasmatique des médicaments qui sont métabolisés par ces isoenzymes (contraceptifs hormonaux, immunosuppresseurs, autres antiépileptiques...). Elle est aussi inhibiteur enzymatique du CYP 2C19 et augmente la concentration plasmatique des médicaments qui sont métabolisés par ce dernier (phénytoïne).

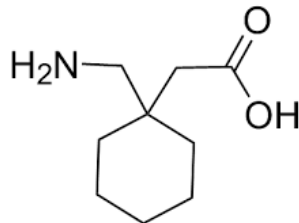
Effets indésirables :

Il peut être observé certains effets indésirables comme une hyponatrémie, une hypothyroïdie, une somnolence, des céphalées, des sensations vertigineuses, une diplopie, des nausées et vomissements et une fatigue.

L'oxcarbazépine potentialise les effets sédatifs de l'alcool et diminue l'efficacité des contraceptifs hormonaux.

Un risque tératogène modéré n'est pas exclu pour l'oxcarbazépine, les données à l'heure actuelle étant limitées.

e) **Gabapentine (Neurontin®)**



La gabapentine est indiquée en monothérapie de première intention dans les épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans. Elle est cependant contre-indiquée dans les épilepsies généralisées idiopathiques car elle est susceptible d'aggraver les absences typiques.

Mécanisme d'action :

Ce médicament agit en augmentant la synthèse du GABA et en diminuant sa recapture.

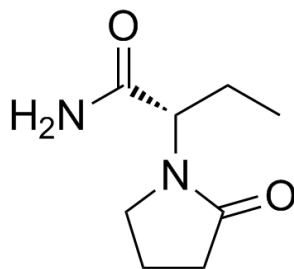
Posologie :

La posologie est augmentée de façon progressive jusqu'à 900 à 3600 mg/jour chez l'adulte et l'adolescent, en 3 prises quotidiennes.

Interactions médicamenteuses :

Elle peut interagir avec les opioïdes causant une dépression respiratoire et/ou une sédation. On peut observer certains effets secondaires à la prise de la gabapentine comme des infections virales, une somnolence, une ataxie, des étourdissements, une fatigue ou de la fièvre mais elle est globalement bien tolérée.

f) **Lévétiracétam (Keppra®)**



Le lévétiracétam est utilisé dans le cas d'épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire, les épilepsies généralisées et les crises myocloniques.

Mécanisme d'action :

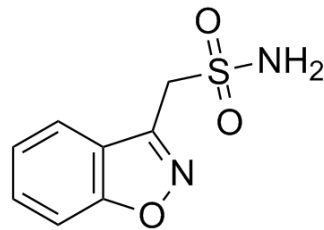
Il interfère avec les canaux potassiques voltage-dépendants en les ouvrant pour faire sortir des charges positives des neurones et réduire la dépolarisation, ce qui a pour effet de stabiliser le potentiel de repos.

Posologie :

Les doses seront introduites progressivement jusqu'à atteindre 1000 à 3000 mg/jour chez l'adulte et l'adolescent, en 2 prises quotidiennes.

Effets indésirables :

Il présente un profil de tolérance particulièrement favorable, et les effets secondaires qui pourraient être observés sont une rhinopharyngite, une somnolence, des céphalées, une fatigue et des sensations vertigineuses.

g) Zonisamide (Zonegran®)

Ce médicament est utilisé en association dans les épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez les patients âgés de 6 ans et plus.

Mécanisme d'action :

Il agit en interférant avec les canaux sodiques et calciques voltage-dépendants pour stabiliser le potentiel de repos.

Posologie :

Le zonisamide est introduit progressivement jusqu'à la dose d'entretien habituelle de 300 mg par jour en une prise chez les adultes et les patients pesant plus de 55 kg et de 6 à 8 mg/kg/jour en une prise chez les patients pesant entre 20 et 55 kg.

Interactions médicamenteuses :

C'est une molécule qui interagit avec les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, les substrats de la P-gp et les autres substrats du CYP3A4 : toute association sera à évaluer. Il ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer qui n'utilise pas de contraception efficace ni en cas de grossesse, à moins d'une nécessité absolue.

Effets indésirables :

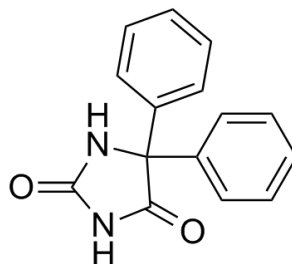
Il est responsable de nombreux effets indésirables, tels que des éruptions cutanées, des réactions allergiques, des troubles hématologiques graves (anémies aplasiques), une somnolence, des vertiges, une anorexie, une perte de poids, une diminution des bicarbonates et des lithiases rénales.

2.2 Médicaments de 2^{ème} intention

Ce sont des médicaments qui présentent plus d'effets secondaires et qui sont donc moins bien tolérés. Ils seront utilisés en cas d'échec ou d'intolérance au traitement de première intention.

Ils seront généralement associés au médicament initialement prescrit en monothérapie, on parle alors de bithérapie (17,18).

a) Phénytoïne (Di-Hydan®)



La phénytoïne possède une action antiépileptique sur les crises généralisées tonico-cloniques ainsi que sur les crises partielles et crises secondairement généralisées. Elle est cependant inefficace sur les absences typiques et les myoclonies, qu'elle semble même aggraver.

Mécanisme d'action :

Son action se porte sur les canaux sodiques voltage-dépendants en s'y fixant pour les maintenir dans un état inactivé, ce qui a pour conséquence de stabiliser le potentiel de repos.

Posologie :

La dose totale journalière sera instaurée d'emblée, en une ou deux prises. Chez l'adulte, la posologie habituelle est de 2 à 6 mg/kg/jour et chez l'enfant elle est de 3 à 8 mg/kg/jour.

Surveillance et effets indésirables :

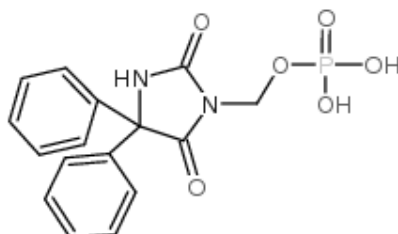
Des dosages plasmatiques réguliers de la phénytoïne sont nécessaires les trois premiers mois de traitement pour dépister un surdosage précoce (les signes étant un état confusionnel, un nystagmus ou des perturbations irréversibles de la fonction cérébelleuse), en effet c'est une molécule à marge thérapeutique étroite. Elle n'est donc pas conseillée en première intention, aussi du fait de ses nombreux effets indésirables qui sont une hypertrophie gingivale, un rash cutané, des nausées, une ataxie, une anémie, etc.

Interactions médicamenteuses :

Elle est contre-indiquée dans le cas d'une allergie au blé mais aussi en cas d'hypersensibilité à la phénytoïne. De plus, c'est un puissant inducteur enzymatique et elle est donc contre-indiquée dans de nombreuses associations avec d'autres médicaments (cobicistat, dasabuvir, antibiotiques, contraceptifs hormonaux, millepertuis...).

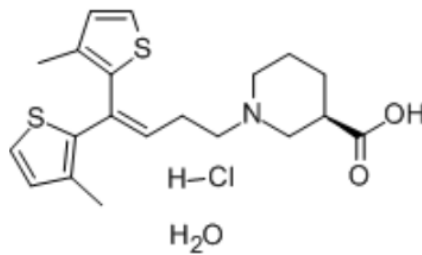
Il n'est pas conseillé de l'utiliser chez la femme en âge de procréer et chez la femme enceinte, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène.

b) Fosphénytoïne sodique (Prodilantin®)



La fosphénytoïne sodique est une prodrogue injectable (par voie parentérale, à court terme) de la phénytoïne. Son utilisation est **réservée à l'usage hospitalier** dans le cadre du contrôle de l'état de mal épileptique de type tonico-clonique chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans.

c) Tiagabine (Gabitril®)



La Tiagabine est indiquée en association avec d'autres médicaments antiépileptiques lorsque ceux-ci s'avèrent insuffisamment efficaces (après échec d'une ou deux monothérapies) dans les épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte et l'adolescent de plus de 12 ans.

Mécanisme d'action :

Elle agit en inhibant la recapture du GABA (en inhibant la GABA-transaminase), ce qui a pour effet de renforcer l'action inhibitrice du GABA.

Posologie :

Son introduction se fait progressivement par paliers jusqu'à obtenir la dose minimale efficace qui est de 30 à 70 mg/jour en 2 ou 3 prises quotidiennes au cours des repas.

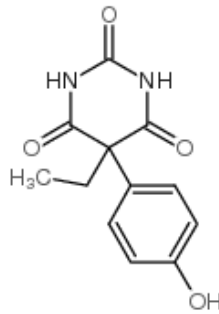
Interactions médicamenteuses :

Elle est contre-indiquée dans les insuffisances hépatiques sévères et en association avec le millepertuis. Elle interagit avec de nombreux médicaments inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques (phénytoïne, carbamazépine, rifampicine...) et il faudra alors adapter sa posologie. La Tiagabine ne possédant pas d'effet inducteur enzymatique, la contraception hormonale orale sera possible.

Effets indésirables :

Ces effets indésirables majeurs sont un risque suicidaire accru, des ecchymoses spontanées, des signes neurologiques (vertiges, somnolence, tremblements, nervosité) ainsi que des nausées et une fatigue.

d) Phénobarbital (Gardéнал®)



Ce médicament est utilisé en monothérapie ou en association à d'autres médicaments antiépileptiques dans les épilepsies généralisées de type toniques, cloniques et tonicocloniques ou partielles avec ou sans généralisation secondaire. Il est cependant inefficace sur les absences et les myoclonies, qu'il semble même aggraver.

Mécanisme d'action :

C'est un agoniste direct des récepteurs GABA_a post-synaptiques. Il agit en prolongeant et en potentialisant l'action du GABA endogène.

Posologie :

Son efficacité ne peut être évaluée qu'après 15 jours de traitement à la dose journalière de 2 à 3 mg/kg/jour chez l'adulte (en une seule prise au coucher) ou de 2 à 5 mg/kg/jour selon le poids chez l'enfant (en une ou deux prises, mélangé à l'alimentation). Il est apparu qu'une prise prolongée de ce médicament pouvait faire survenir un syndrome de dépendance.

Contre-indications :

C'est un médicament qui est contre-indiqué en cas de porphyries (car il est lui-même porphyrigène), d'insuffisance respiratoire sévère, d'allergie au blé et en association avec le millepertuis. La prise de boissons alcoolisées est fortement déconseillée pendant le traitement par phénobarbital car il existe un phénomène de potentialisation réciproque.

Interactions médicamenteuses :

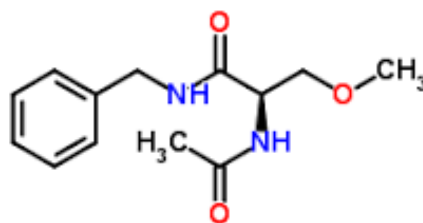
Le phénobarbital est un puissant inducteur enzymatique et il interagit, en modifiant leur concentration plasmatique, avec de nombreux médicaments comme certains antiépileptiques, certains antituberculeux et antirétroviraux, immunosuppresseurs, oestroprogestatifs et progestatifs, anticoagulants oraux...

De plus, il ne doit pas être utilisé chez la femme en âge de procréer et la femme enceinte, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique moins tératogène.

Effets indésirables :

Il existe aussi de nombreux effets indésirables : hypersensibilité, atteinte cutanée ou hépatique, somnolence, agitation, nausées et vomissements mais aussi des effets indésirables rhumatismaux.

e) Lacosamide (Vimpat®)



Le lacosamide est indiqué dans les crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire, en monothérapie ou en association chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 4 ans.

Mécanisme d'action :

Il favorise de manière sélective l'inactivation des canaux sodiques voltage-dépendants, entraînant une stabilisation des membranes neuronales hyperexcitables.

Posologie :

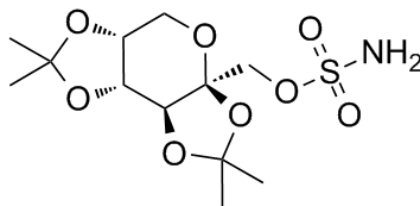
Il est recommandé de le prendre en deux prises quotidiennes, et la posologie sera déterminée par le poids du patient :

- Pour un adulte, un adolescent ou un enfant de plus de 50 kg, elle sera de 200 mg par jour ; ce dosage sera obtenu de façon progressive.
- Pour un adolescent ou un enfant de moins de 50 kg, elle sera de 4 mg/kg/jour ; obtenu progressivement.

Contre-indications et effets indésirables :

La principale contre-indication à ce médicament est un bloc auriculo-ventriculaire connu du 2^{ème} ou 3^{ème} degré. Au cours des études cliniques, il a été démontré que le lacosamide allongeait l'espace PR de façon dose-dépendante. Il ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, sauf en cas de nécessité manifeste. Les principaux effets indésirables reconnus sont d'ordre neurologique avec des sensations vertigineuses, des céphalées, une diplopie et des nausées.

f) Topiramate (Epitomax®)



Le topiramate est indiqué chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation et dans les crises tonico-cloniques généralisées.

Mécanismes d'action :

Ses mécanismes d'action sont multiples : il met au repos le neurone post-synaptique en empêchant la dégranulation et la libération du glutamate dans la fente synaptique en se fixant sur les canaux calciques voltage-dépendants ; il est un antagoniste des récepteurs ionotropiques AMPA du glutamate ; il potentialise l'action du GABA en se fixant sur ses récepteurs post-synaptiques (ce qui a pour effet d'ouvrir le canal chlore qui est couplé à ces récepteurs, ce qui va permettre l'entrée des charges négatives).

Posologie :

Le traitement par topiramate est à débiter à faible dose puis elle sera augmentée progressivement jusqu'à la posologie efficace qui est de 100 à 200 mg par jour en deux prises chez l'adulte et 100 mg par jour en deux prises chez l'enfant de plus de 6 ans.

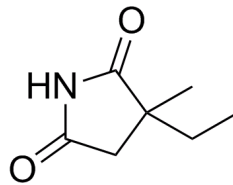
Interactions médicamenteuses :

Le topiramate est une molécule qui présente de nombreuses interactions médicamenteuses, notamment avec les médicaments suivants : phénytoïne, carbamazépine, substrats du CYP2C19 (diazépam, oméprazole, imipramine...), digoxine, millepertuis, contraceptifs contenant des oestrogènes, lithium, rispéridone, hydrochlorothiazide, metformine, etc. Il est contre-indiqué en cas de grossesse.

Effets indésirables :

Les effets indésirables propres à ce médicament sont une oligohydrose, des troubles de l'humeur et dépression, suicide et idées suicidaires, troubles cognitifs, néphrolithiase, myopie aiguë et glaucome secondaire par fermeture de l'angle, altération du champ visuel, diminution des bicarbonates, perte de poids, hyperammoniémie.

g) Ethosuximide (Zarontin®)



L'éthosuximide est utilisé dans les épilepsies généralisées de type absences, crises myocloniques et atoniques.

Mécanisme d'action :

Il interagit avec les canaux calciques N en pré-synaptique du côté extracellulaire en s'y fixant, ce qui provoque leur fermeture. Ce phénomène empêche la dégranulation et la libération du glutamate dans la fente synaptique, ce qui a pour effet de mettre le neurone post-synaptique au repos.

Posologie :

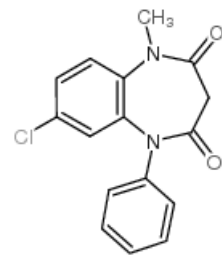
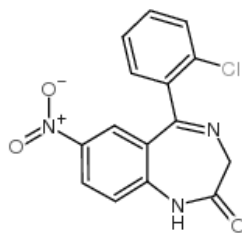
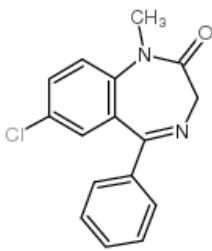
Il est introduit progressivement jusqu'à atteindre la posologie efficace de 20 mg/kg/jour chez l'adulte et 20 à 30 mg/kg/jour chez l'enfant, en deux prises pendant les repas.

Contre-indications et effets indésirables :

Il est contre-indiqué en association avec le millepertuis et déconseillé en association avec la carbamazépine, mais aussi en cas de grossesse et d'allaitement.

Ses principaux effets indésirables sont une diminution d'appétit, des céphalées, des vertiges, des nausées et une urticaire.

h) Benzodiazépines : Diazépam (Valium®), Clonazépam (Rivotril®) et Clobazam (Urbanyl®)



Le diazépam et le clonazépam sont utilisés par voie injectable dans le traitement d'urgence des états de mal épileptiques chez l'adulte et l'enfant.

Le clonazépam est utilisé aussi par voie orale dans le traitement des épilepsies généralisées.

Le clobazam est indiqué en association avec un autre traitement antiépileptique chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans dans les épilepsies généralisées et les épilepsies partielles (avec ou sans généralisation secondaire).

Mécanisme d'action :

Les benzodiazépines agissent sur le récepteur GABA_a post-synaptique en s'y fixant : elles activent le canal chlore (couplé à ce récepteur) et en augmentent sa durée d'ouverture, permettant l'entrée de charges négatives ce qui a pour effet de potentialiser le GABA.

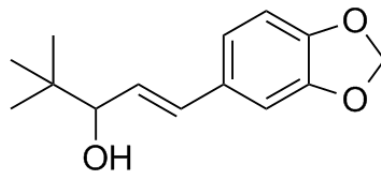
Interactions médicamenteuses :

Elles interagissent en association avec les médicaments sédatifs, l'alcool, la carbamazépine et le stiripentol. Elles sont contre-indiquées lors d'insuffisance respiratoire sévère, d'un syndrome d'apnée du sommeil, d'insuffisance hépatique et de myasthénie ; de plus, elles sont déconseillées pendant la grossesse et l'allaitement.

Effets indésirables :

Les principaux effets indésirables survenant lors d'un traitement par benzodiazépines sont une diminution de l'appétit, une irritabilité et une agitation, une somnolence, des nausées et une asthénie.

Il peut apparaître fréquemment des phénomènes de tolérance et de dépendance avec la prise de benzodiazépines, leur emploi reste donc ponctuel.

i) Stiripentol (Diacomit®)

Le stiripentol est indiqué uniquement en association avec le valproate de sodium et le clobazam dans le traitement des convulsions tonico-cloniques généralisées chez les enfants atteints du Syndrome de Dravet (ou épilepsie myoclonique sévère du nourrisson) et insuffisamment contrôlées par l'association clobazam et valproate de sodium.

C'est un médicament qui est uniquement administré sous la supervision d'un pédiatre ou d'un neuropédiatre expérimenté.

Posologie :

La posologie habituelle, qui doit être augmentée progressivement, est de 50 mg/kg/jour en 2 ou 3 prises avec des aliments (sauf les produits laitiers, les boissons gazeuses, les jus de fruits et les aliments et boissons contenant de la caféine ou de la théophylline).

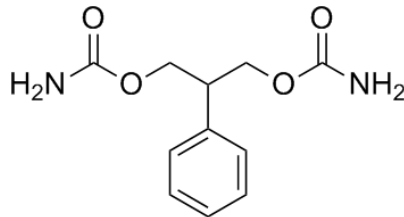
Contre-indications et interactions médicamenteuses :

Il est contre-indiqué en cas d'antécédents de psychose sous forme d'épisodes délirants, d'altération de la fonction rénale et/ou hépatique et aussi en association avec la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital. De plus, le stiripentol est un inhibiteur des cytochromes P450 (2C19, 3A4 et 2D6) et il peut donc fortement augmenter les concentrations des substances métabolisées par celui-ci et augmenter le risque d'effets indésirables.

Effets indésirables et surveillance :

Du fait de ses effets indésirables qui sont d'ordre neurologique (insomnie, hypotonie, ataxie), digestif (anorexie, diminution de l'appétit, nausées et vomissements) et hématologique (neutropénie), une surveillance de la fonction hépatique et de l'hémogramme tous les 6 mois sera nécessaire.

j) Felbamate (Taloxa®)

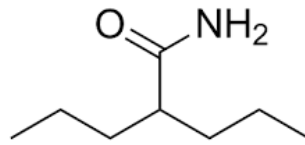


Le felbamate est un médicament réservé à l'usage hospitalier. Il est prescrit et utilisé uniquement sous la surveillance d'un neurologue ou d'un pédiatre expérimenté, après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque qui va prendre en compte le risque de toxicité hématologique (aplasie médullaire notamment) et d'hépatotoxicité sévère. En effet, il présente des effets indésirables graves pouvant être mortels (aplasie médullaire et insuffisance hépatique aiguë sévère) qui nécessitent une surveillance particulière de la NFS, des plaquettes et du bilan hépatique toutes les deux semaines.

Il est indiqué uniquement dans le Syndrome de Lennox-Gastaut réfractaire (à partir de 4 ans), lorsqu'il n'est pas contrôlé par les autres médicaments antiépileptiques appropriés disponibles. Les principales contre-indications au felbamate sont des antécédents de troubles hématologiques ou hépatiques et la grossesse. Une réévaluation de son efficacité après deux ou trois mois de traitement est nécessaire pour déterminer s'il doit être poursuivi ou bien arrêté.

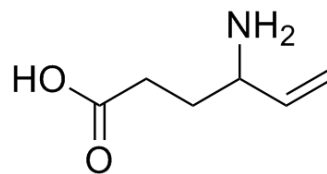
Le felbamate interagit avec la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et l'acide valproïque et leurs posologies seront à adapter en association avec le felbamate (en les diminuant) pour en réduire les effets indésirables.

k) Valpromide (Dépamide®)



Le valpromide est un traitement adjuvant des épilepsies chez les patients présentant une atteinte psychiatrique (avec agitation et agressivité). C'est un thymorégulateur.

2.3 Médicament de 3^{ème} intention : Vigabatrine (Sabril®)



La toxicité de ce médicament est forte, c'est pourquoi il sera utilisé en dernière intention (17,18).

La vigabatrine est indiquée en association avec un autre traitement antiépileptique dans les épilepsies partielles résistantes avec ou sans généralisation secondaire, lorsque toutes les autres associations médicamenteuses appropriées se sont révélées mal tolérées et/ou insuffisantes.

Mécanisme d'action :

Elle est un inhibiteur de la GABA-transaminase, et inhibe donc la dégradation du GABA ce qui renforce son action inhibitrice sur le neurone.

Posologie :

C'est un médicament qui est instauré et suivi uniquement par un spécialiste en épileptologie, en neurologie ou en neurologie pédiatrique. La posologie, instaurée de façon progressive, est chez l'adulte de 2 à 3 g par jour et chez l'enfant de 40 mg/kg/jour en une ou deux prises avant ou après les repas.

Interactions médicamenteuses :

Elle interagit avec la phénytoïne en diminuant progressivement ses concentrations plasmatiques, et avec le clobazam elle majore ses effets sédatifs.

Effets indésirables :

Le principal effet indésirable de la vigabatrine, qui lui confère la place de dernière intention thérapeutique, est l'altération du champ visuel chez 1 patient sur 3 de façon irréversible et se dévoilant après plusieurs mois ou années de traitement. Elle sera donc à utiliser uniquement après évaluation rigoureuse de son rapport bénéfices/risques et lorsqu'elle est mise en place, un examen du champ visuel sera nécessaire tous les 6 mois.

Elle est déconseillée chez la femme enceinte.

2.4 Effets indésirables communs aux médicaments antiépileptiques

Les principaux effets indésirables qui apparaissent lors d'un traitement par médicament antiépileptique sont d'ordre (5,16) :

- **Neurologiques** : céphalées, sédation, somnolence, asthénie, confusion, idées et comportements suicidaires, diplopie, ataxie, sensations vertigineuses.
- **Digestifs** : nausées et vomissements, orexie, anorexie.
- **Cutanés** : rash cutané, hypersensibilité.
- **Atteinte hépatique et hématologique.**

2.5 Les principales interactions médicamenteuses

Certains médicaments antiépileptiques présentent un caractère inducteur et/ou inhibiteur enzymatique (parfois puissant). Il faudra donc veiller à prendre en compte tous les autres traitements du patient déjà mis en place avant de prescrire un médicament antiépileptique, que ce soit une association entre deux médicaments antiépileptiques ou bien avec une autre famille de médicaments (et il ne faut pas oublier l'automédication).

Les médicaments antiépileptiques qui sont des **inducteurs enzymatiques** sont la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et le topiramate. Ce sont des traitements qui vont diminuer les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont métabolisés dans le foie par les isoenzymes concernées.

Il est donc déconseillé de les associer avec les médicaments anticoagulants anti-vitamine K, les anticoagulants oraux d'action directe, les contraceptifs hormonaux oestroprogestatifs, les macrolides, les inhibiteurs calciques, les immunosuppresseurs, la lamotrigine, le valproate de sodium, la phénytoïne, la carbamazépine mais aussi le millepertuis et le pamplemousse.

D'autres médicaments antiépileptiques sont des **inhibiteurs enzymatiques** comme le valproate de sodium. Ils vont augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments qui sont métabolisés dans le foie par les isoenzymes concernées. Il faut éviter de les associer avec la lamotrigine, l'aspirine et les anticoagulants anti-vitamine K.

2.6 Suivi du traitement antiépileptique

Après avoir détaillé les nombreux effets indésirables et les risques d'interactions médicamenteuses possibles, il semble nécessaire de mettre en place une surveillance et un suivi du traitement antiépileptique.

Quelques semaines après la mise en route du traitement, il est convenu d'effectuer un **dosage plasmatique des antiépileptiques** pour évaluer le taux plasmatique initial. Ensuite, il sera réalisé une à deux fois par an pour vérifier la bonne observance, sauf si les crises sont suffisamment contrôlées. Sinon, il sera justifié lors de situations telles que (17) :

- Un doute sur l'observance.
- Un risque d'interaction médicamenteuse.
- Un signe de surdosage.
- Un traitement par phénytoïne (car c'est un médicament à marge thérapeutique étroite et donc qui possède une cinétique non linéaire qui rend l'augmentation du taux plasmatique de médicament non proportionnelle à l'augmentation de posologie).
- Une grossesse (en effet, la fin de la grossesse entraîne une accélération de l'élimination urinaire des médicaments antiépileptiques, les rendant moins efficaces), une insuffisance hépatique ou rénale.

Un bilan biologique sera aussi réalisé, il est composé d'un bilan hépatique et d'un hémogramme.

Les contre-indications et les précautions d'emploi du médicament antiépileptique seront à prendre en compte avant son instauration, en vue d'obtenir le meilleur rapport bénéfices/risques possible.

Le neurologue qui suit le patient changera régulièrement de molécules et d'association pour obtenir la meilleure prise en charge et le meilleur contrôle des crises épileptiques possible.

Il existe trois types d'épilepsie, considérant la réponse au traitement (1,5) :

- **Epilepsie pharmacosensible** : Cela concerne 50% des cas, les crises disparaissent et le traitement est bien supporté. Il est alors maintenu. Il ne sera pas nécessaire de réaliser de dosages sanguins des médicaments, seulement un contrôle annuel de l'électroencéphalogramme.
- **Epilepsie pharmacodépendante** : Le traitement est bien toléré mais les crises persistent dans des situations particulières (oubli du traitement, manque de sommeil, stress, prise d'alcool...) ou alors reviennent lors d'un essai d'arrêt du traitement. On réalisera des dosages sanguins et on augmentera progressivement la posologie en fonction des résultats et de la tolérance. En cas d'échec, on substituera deux ou trois fois avant de passer à une bithérapie. Si le traitement est mal toléré, il faudra l'arrêter et vérifier les taux sanguins pour s'assurer qu'il n'y a pas de surdosage puis choisir un autre médicament antiépileptique avec la prescription temporaire d'une benzodiazépine en attendant que les taux sanguins soient actifs.
- **Epilepsie pharmacorésistante** : C'est la résistance à un traitement médical bien conduit dans les deux premières années. Il faudra envisager d'autres mesures comme la chirurgie.
 - Lorsque les causes potentielles d'inefficacité du traitement antiépileptique sont écartées (choix inapproprié du médicament antiépileptique, mauvaise observance thérapeutique, interactions médicamenteuses, existence de crises psychogènes, facteurs surajoutés de déclenchement des crises comme le stress, la fatigue,

l'alcool ou une mauvaise hygiène de vie), l'échec d'un puis deux traitements antiépileptiques bien conduits nous mènera à la conclusion d'une épilepsie pharmacorésistante (5).

- La Ligue Internationale contre l'Epilepsie définit, depuis 2009, la pharmacorésistance comme l' « absence complète de contrôle des crises dans le cadre d'un syndrome épileptique bien défini, sur une période d'au moins 12 mois, avec utilisation adéquate et bien tolérée d'au moins deux molécules antiépileptiques appropriées ». La Haute Autorité de Santé précise « de ne retenir le diagnostic d'épilepsie pharmacorésistante qu'après l'utilisation préalable en monothérapie séquentielle d'au moins deux médicaments antiépileptiques majeurs de profil pharmacologique différent, et d'au moins une association de deux médicaments antiépileptiques pendant une durée suffisante pour permettre d'en apprécier l'efficacité ».
- Il est estimé à l'heure actuelle que 30% des épilepsies partielles et 10% des épilepsies généralisées sont pharmacorésistantes (5).
- Il faut alors envisager des solutions alternatives aux traitements médicamenteux, comme la thérapie par stimulation ou la chirurgie par exérèse de la zone épileptogène (bien que cette dernière technique soit incertaine et possible chez seulement 1/3 des patients). La chirurgie sera envisageable si le patient réunit les conditions suivantes :
 - Une épilepsie partielle avec un seul foyer épileptique identifié.
 - Une épilepsie pharmacorésistante.
 - Le foyer épileptique ne doit pas être localisé dans une zone très fonctionnelle du cerveau (motricité, langage, vision...).

Cependant, tout cas demande une concertation et une prise en charge pluridisciplinaire en vue d'améliorer la qualité de vie du patient.

De plus, un patient épileptique sur quatre connaîtra un trouble dépressif (avec idées et comportement suicidaires) au cours de sa vie, et un sur deux en cas d'épilepsie pharmacorésistante (6). Une surveillance étroite de tout signe dépressif ou d'idées suicidaires et un traitement approprié doivent être mis en place.

3. Le traitement chirurgical

Le neurologue pourra décider de proposer au patient une intervention chirurgicale susceptible de traiter l'épilepsie lorsque celle-ci est **pharmacorésistante** (ne répondant pas de façon satisfaisante à un traitement antiépileptique bien conduit, c'est-à-dire ayant une résistance à deux médicaments antiépileptiques adaptés et bien tolérés) et **selon le foyer épileptogène** (une seule et même région du cortex cérébral concernée, dont les contours sont bien définis).

La chirurgie à visée **curative** est indiquée dans l'épilepsie partielle (à crises focales) non idiopathique. Cependant, les critères d'éligibilité sont multiples et l'intervention chirurgicale sera possible après analyse individualisée de chaque situation selon le type d'épilepsie que présente le patient, son âge, les comorbidités existantes, la présence d'une lésion sous-jacente, si la maladie génère un handicap dans la vie socioprofessionnelle du patient et si le rapport bénéfices/risques est favorable.

De plus, cette neurochirurgie ne doit entraîner aucun déficit neurologique ou neuropsychologique (langage, mémoire), inacceptable pour le patient. Cela réduit considérablement le nombre de patients potentiellement candidats, et seulement 12,5% à 25% seront concernés par une intervention chirurgicale au terme du bilan réalisé (19).

L'enquête, qui est réalisée par une équipe multidisciplinaire pour décider ou non si le patient est éligible à la chirurgie, utilisera plusieurs outils tels que l'interrogatoire du patient, l'électroencéphalographie, l'IRM, la scintigraphie et une évaluation neuropsychologique.

Le patient épileptique va être l'objet d'**investigations pré-chirurgicales**. Après avoir établi avec certitude le diagnostic d'épilepsie partielle pharmacorésistante grave, deux bilans seront réalisés afin d'identifier la zone épileptogène (19) :

- **Phase I** : C'est un bilan non invasif qui comporte une évaluation clinique et paraclinique (sémiologie des crises) qui va permettre d'émettre les premières hypothèses sur l'origine présumée des crises et d'entrevoir les possibilités chirurgicales. Il comporte aussi divers examens : morphologique par l'IRM (découverte d'une lésion anatomique structurelle), électrophysiologique par l'EEG et métabolique par la scintigraphie pour mieux localiser le point de départ.

- **Phase II** : Ce bilan, qui est invasif, consiste à implanter des électrodes en contact avec le cortex cérébral pour obtenir des enregistrements intracrâniens sous-duraux ou intracérébraux afin de localiser précisément la zone épileptogène et de définir ses rapports avec les structures avoisinantes.

Dès lors, l'équipe en charge des investigations pré-chirurgicales rendra compte des résultats qui mèneront à la décision d'intervenir ou non. Dans le cas où l'avis est favorable, la chirurgie curative consiste en l'exérèse la plus complète possible des régions corticales à l'origine des décharges paroxystiques épileptiques, dans les limites imposées par l'anatomie fonctionnelle. Dans le cas où l'avis est défavorable, la chirurgie curative ne sera pas possible et il sera envisagé des méthodes palliatives diminuant la fréquence et l'intensité des crises dans le but d'améliorer la qualité de vie du patient (et non pas la guérison) comme la stimulation du nerf vague.

4. La chirurgie palliative par stimulation du nerf vague

Cette méthode palliative est indiquée chez les patients présentant une épilepsie partielle pharmacorésistante et invalidante lorsque la chirurgie d'exérèse n'est pas possible (la zone épileptogène étant trop vaste ou si elle implique des régions fonctionnelles non opérables), ou après échec de celle-ci dans le but de réduire les risques de survenue des crises et/ou de limiter leur propagation (19,20).

La **stimulation chronique intermittente du nerf vague** consiste en la stimulation électrique du nerf vague X gauche au moyen d'une électrode qui est implantée chirurgicalement par un neurochirurgien sous anesthésie générale et connectée à un stimulateur sous-cutané de type pacemaker. Cette stimulation est soit programmée à intervalles réguliers soit déclenchée sur demande par l'intermédiaire d'un aimant que le patient applique sur sa poitrine (17).

Son mécanisme d'action consiste en l'activation indirecte du système du *locus coeruleus* (noyau du tronc cérébral), dont les « neurones noradrénergiques génèrent dans le néocortex cérébral une désynchronisation diffuse et, possiblement à plus long terme, une modification des circuits épileptiques » (20).

Cet effet est incomplet et inconstant, car il devient perceptible au bout de plusieurs mois et tend à s'améliorer au cours du temps. On observe une réduction de la fréquence moyenne des crises de 35% à 45% à 3 ans, avec une réduction du traitement médicamenteux dans un certain nombre de cas (19). De plus, 40% à 60% des cas présentent une réduction d'au moins 50% des crises et 5% à 10% des patients peuvent ainsi obtenir une disparition complète des manifestations épileptiques. Cependant, le maintien du traitement médicamenteux reste indispensable (il ne présente aucune interférence avec cette technique) (20).

Les effets indésirables qui peuvent survenir sont gênants mais non graves, tels qu'une raucité de la voix, une toux, une douleur pharyngée, des paresthésies locales et une dyspnée ; mais les complications graves sont rares (19).

DEUXIEME PARTIE : LA GROSSESSE CHEZ LA FEMME EPILEPTIQUE

A. Physiologie de la grossesse et ses effets sur l'épilepsie

La grossesse n'est pas une contre-indication chez les patientes épileptiques, cependant elle est un cas particulier dans la prise en charge de l'épilepsie car il faudra la programmer et l'encadrer au maximum. En effet, un sous-dosage dans le traitement antiépileptique pourra entraîner une recrudescence ou une réapparition des crises et à l'inverse un surdosage sera néfaste pour le fœtus, notamment pour son développement. Elle est donc considérée « à risque » et doit être suivie rigoureusement et le traitement antiépileptique doit être poursuivi et pris de façon régulière.

S'il n'y a pas de traitement efficace instauré chez une femme enceinte épileptique, on s'expose à la réapparition des crises qui sont préjudiciables pour la mère (risque de fausse couche, hémorragies) et l'enfant à naître (diminution des apports en oxygène au fœtus, retard de croissance). De plus, la répétition des crises augmente le risque d'accouchement prématuré (21). Des échographies régulières sont souhaitées pour surveiller la croissance fœtale.

Lors de la grossesse, les crises épileptiques surviennent plus fréquemment dans 25% des cas, moins fréquemment dans 25% des cas et aussi fréquemment dans 50% des cas (2). Les changements hormonaux, les troubles du sommeil, la mauvaise observance du traitement (crainte des effets indésirables pouvant affecter l'enfant à naître) et la modification de la pharmacocinétique des médicaments antiépileptiques sont souvent à l'origine de la survenue d'une crise épileptique pendant la grossesse.

1. Changements hormonaux

La grossesse génère de profonds changements au niveau du système endocrinien.

Pendant la grossesse, les taux d'œstradiol et de progestérone augmentent progressivement jusqu'au terme. Leur production initiale étant induite par la LH pendant la phase lutéale puis par l'hCG qui stimule le corps jaune. Les taux d'hCG augmentent rapidement pendant le premier trimestre (avec un pic entre la 9^{ème} et la 12^{ème} semaine) puis diminuent en restant cependant plus élevés qu'en dehors de la grossesse (22).

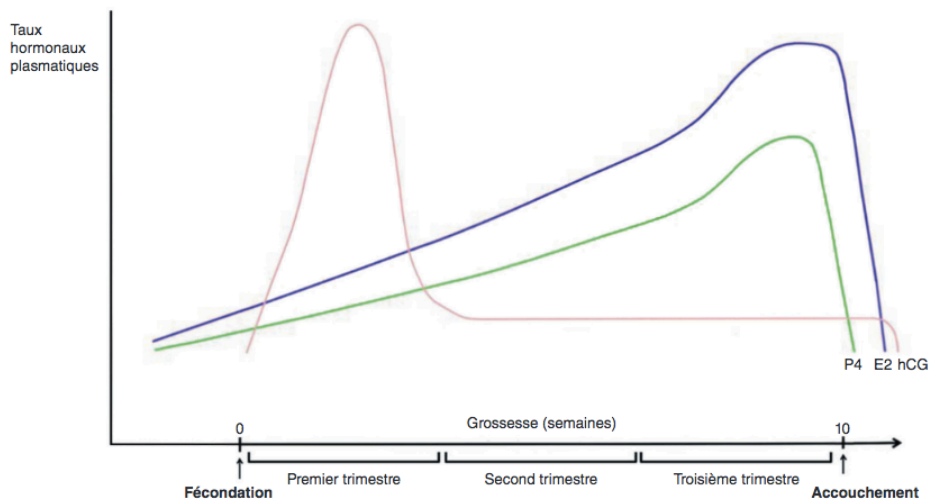


Figure 4 : Variation hormonale physiologique au cours de la grossesse (22)

Ces taux hormonaux plasmatiques qui changent pendant la grossesse ont une répercussion sur la fréquence des crises d'épilepsie (23) :

- L'**œstradiol** est proconvulsivant, de part son action sur le récepteur NDMA du glutamate en l'activant mais aussi sur le synthèse du GABA en la diminuant.
- La **progestérone**, quant à elle, est un anticonvulsivant de part son action sur les récepteurs GABA_a en les activant.

Cependant, c'est le rapport sérique œstradiol/progestérone qui semble avoir la plus grande influence : si celui-ci augmente alors la fréquence des crises augmente elle aussi (24).

2. Modifications de la pharmacocinétique des médicaments

Les changements physiologiques et biochimiques importants qui apparaissent pendant la grossesse peuvent influencer la pharmacocinétique du médicament dans l'organisme et donc compromettre son efficacité et sa sécurité dans certains cas.

Généralement, ces changements diminuent la biodisponibilité des médicaments. Ainsi, une modification des concentrations attendues pour les médicaments qui possèdent une marge thérapeutique étroite pourrait ne pas rester sans conséquence. En effet, ces modifications ont un impact direct sur les concentrations plasmatiques des molécules actives et peuvent conduire à un mauvais contrôle de la pathologie épileptique.

Ces modifications influent sur la pharmacocinétique des médicaments au niveau de leur absorption, distribution, métabolisation et élimination et ce dès le premier trimestre de la grossesse (25).

2.1 En général, pendant la grossesse

L'absorption des médicaments est généralement **augmentée** pendant la grossesse car celle-ci provoque une **diminution de la motilité gastro-intestinale** et une augmentation de la durée du transit, et le médicament reste donc plus longtemps en contact avec la surface de la muqueuse intestinale. Cependant, cette augmentation de l'absorption est limitée par **l'augmentation du pH gastrique**. En effet, la **diminution** de la production de protons et l'augmentation de la production de mucus au niveau gastrique modifient l'ionisation des médicaments et donc leur absorption.

Enfin, certains symptômes associés à la grossesse, notamment les **vomissements** souvent présents au premier trimestre, peuvent également contribuer à diminuer l'absorption du traitement et donc leur biodisponibilité totale (25).

La **distribution** des médicaments dans les tissus est augmentée par les phénomènes suivants :

- **Augmentation de 50% du volume plasmatique et de celui de l'eau corporelle totale** (+ 8L) en fin de grossesse, ce qui impacte les médicaments hydrosolubles qui ont un petit volume de distribution et une affinité faible pour les tissus en diminuant leurs concentrations plasmatiques (25).

- **Diminution des concentrations de certaines protéines comme l'albumine** à partir du 2^{ème} trimestre. Cela entraîne une compétition pour les sites de liaison protéiques entre les médicaments et les substances endogènes dont les concentrations augmentent tout au long de la grossesse, car ces dernières se lient aux protéines plasmatiques et déplacent les médicaments de leur site de liaison. Par conséquent, les proportions de fractions libres des médicaments (pharmacologiquement actives et disponibles à la métabolisation hépatique et l'élimination rénale) sont augmentées. Une plus grande quantité diffuse dans les tissus, à vitesse plus importante, et leur efficacité est augmentée par surdosage pouvant mener rapidement à la toxicité, et notamment pour les médicaments qui ont une marge thérapeutique étroite comme les antiépileptiques (25).

La **métabolisation** des médicaments dans les tissus est augmentée par une (25) :

- **Augmentation du flux sanguin hépatique** (jusqu'à 160% au 3^{ème} trimestre), ce qui augmente le métabolisme des médicaments avec un risque de perte d'efficacité (la fraction libre active est moindre).
- **Augmentation des concentrations en oestrogènes et en progestérone.** C'est une des causes principales de la modification de l'activité enzymatique hépatique, notamment par l'augmentation de l'expression de la famille des isoenzymes CYP3A4 au cours du 3^{ème} trimestre (qui est responsable de la métabolisation de très nombreux médicaments), ce qui a pour effet d'augmenter la clairance de plusieurs médicaments tels que notamment la lamotrigine, le lévétiracétam, le topiramate et le métabolite actif de l'oxcarbazépine.

La grossesse induit une augmentation du flux sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire dès les premières semaines, ce qui a pour effet **d'augmenter l'élimination rénale** des médicaments et donc de diminuer leur efficacité.

2.2 En particulier, pour les médicaments antiépileptiques

Concernant les molécules antiépileptiques, leurs concentrations plasmatiques vont être généralement diminuées en fin de grossesse (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, valproate de sodium, métabolite actif de l'oxcarbazépine, lamotrigine, lévétiracétam) par l'augmentation de leur absorption et de leur distribution, de leur métabolisation et de leur élimination.

Ce sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, il est donc nécessaire de réaliser un suivi des concentrations plasmatiques des médicaments antiépileptiques pendant toute la durée de la grossesse, afin d'adapter les posologies au besoin pour éviter la survenue des crises qui sont potentiellement délétères autant pour la mère que pour l'enfant à naître.

3. Echanges materno-fœtaux : le placenta

Le placenta est un organe d'échange, à l'interface entre la mère et le fœtus. « Il est indispensable pour nourrir le fœtus et adapter l'organisme maternel à la grossesse » (26). C'est aussi un filtre complexe qui permet de protéger le fœtus, cependant il va laisser passer certains médicaments (dont les antiépileptiques) que la mère est susceptible de prendre au moment de sa grossesse.

3.1 Mise en place du placenta et son évolution au cours de la grossesse

Trois semaines après la fécondation, l'unité fonctionnelle et structurale du placenta humain : **la villosité choriale**, est en place dans sa structure définitive dans la chambre intervillieuse. Jusqu'à la 10^{ème} semaine d'aménorrhée, aucun élément figuré du sang d'origine maternel ne se retrouve dans cette chambre intervillieuse car les artères spiralées utérines sont obstruées par des bouchons trophoblastiques. En effet, le placenta se développe en hypoxie relative jusqu'à ce terme. Au-delà de la 10^{ème} semaine d'aménorrhée, les bouchons disparaissent progressivement et le sang maternel entre en contact direct avec les villosités choriales dans la chambre intervillieuse. Les cellules qui sont à la surface apicale des villosités choriales (formant la membrane microvillositaire et rentrant alors en contact avec le sang maternel), assurent les fonctions hormonales, d'échange et d'homéostasie entre la mère et le fœtus.

L'épaisseur de cette membrane qui sépare les circulations maternelles et fœtales va diminuer au cours de la grossesse. En effet, elle forme une couche continue au début de la grossesse puis elle va s'affiner progressivement à partir du 2^{ème} trimestre et ce jusqu'au terme. De même, la surface d'échange augmente progressivement en raison de la croissance du placenta. Et enfin, le débit utérin augmente lui aussi progressivement pendant la grossesse, de 50 mL/min à la 10^{ème} semaine d'aménorrhée jusqu'à atteindre les 600 mL/min à terme (26).

Les échanges placentaires vont donc évoluer au fur et à mesure de l'avancement de la grossesse. Ils seront très différents si on les compare au début et à la fin de la grossesse.

3.2 Mécanisme des échanges et leur évolution au cours de la grossesse

Les transferts placentaires empruntent les mécanismes classiques des échanges au travers des membranes, tels que : la diffusion passive, la diffusion facilitée, le transport actif.

- La **diffusion passive** est le mécanisme le plus commun. Celui-ci obéit à la loi de Fick et il dépend donc du coefficient de diffusion, de l'aire de la surface d'échange, de la concentration dans la circulation maternelle, de la concentration dans la circulation fœtale et de l'épaisseur de la membrane. Cependant, d'autres facteurs interviennent dans la diffusion passive des médicaments au travers du placenta car celle-ci est plus favorable aux molécules de faible poids moléculaire, très liposolubles et non ionisées. De plus, leur fixation aux protéines plasmatiques limite ce phénomène et seules les fractions libres des médicaments traversent la barrière placentaire. Les deux principales protéines de liaison sont l'albumine et l' α -1-glycoprotéine acide (AGA) et leurs concentrations maternelles et fœtales évoluent au cours de la grossesse, influençant le passage des molécules exogènes. Alors que les concentrations d'albumine diminuent au niveau maternel et augmentent chez le fœtus, celles de l'AGA augmentent progressivement chez le fœtus mais restent stables chez la mère. Ces variations modifient les proportions de fractions libres de médicaments (dont les antiépileptiques transportés par l'albumine et l'AGA comme la phénytoïne, le valproate de sodium, la carbamazépine, l'oxcarbazépine, les benzodiazépines et le phénobarbital) conduisant à l'augmentation de la proportion de médicament qui passe à travers le placenta et est susceptible d'impacter le fœtus (26).

- Certaines substances exogènes traversent aussi le placenta grâce au **transport actif** : On explique ce phénomène par le fait que souvent les médicaments ont une grande similitude avec les substrats endogènes transférés au fœtus. En effet, certains transporteurs d'acides aminés sont impliqués dans le transport de médicaments dont la structure ressemble à celle des acides aminés. Par exemple, le transporteur d'acides aminés de type 1 (hLAT1) transporte également un antiépileptique : la gabapentine, d'où l'exposition fœtale à ce médicament (26).

Ces transferts sont tributaires de divers paramètres, tels que :

<p>Propriétés du médicament :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Structure chimique • Poids moléculaire • Concentration • Demi-vie • Liaison aux protéines plasmatiques • Liposolubilité • Ionisation • Stabilité 	<p>Facteurs placentaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stade de la grossesse • Épaisseur de l'interface fœto-maternelle • Surface d'échange • Débit placentaire • Métabolisme • Affinité et liaison tissulaire • Présence de transporteurs
<p>Facteurs maternels :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stade de la grossesse • pH sanguin • Débit utérin • Modifications pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme, élimination) • Maladies et thérapies • Âge 	<p>Facteurs fœtaux :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stade de la grossesse • Affinité et liaison tissulaire • Métabolisme • Excrétion rénale • Recirculation entre les compartiments amniotique et allantoïdien et la circulation fœtale • Maladies

Figure 5 : Principaux facteurs régulant le transfert placentaire des médicaments (26)

Le passage placentaire des médicaments augmente donc progressivement pendant la grossesse, de part l'évolution de la structure du placenta mais aussi de part les différents transferts qu'il subit tout au long de ce processus.

On ne connaît pas encore tous les mécanismes, mais il a été démontré que des molécules exogènes (dont les antiépileptiques) traversent le placenta, à des degrés différents. Leur impact sur le fœtus sera forcément différent de celui sur la mère et cela peut avoir de grandes conséquences selon les molécules utilisées.

B. Effets de l'épilepsie et de son traitement sur la grossesse et le nouveau-né

L'épilepsie possède un retentissement sur le déroulement de la grossesse et sur le nouveau-né, mais ce qui est le plus préoccupant (et qui fait l'objet d'une grande surveillance), ce sont les risques liés à la prise des traitements antiépileptiques pendant la grossesse. Dans le cas particulier du **Valproate de sodium (Dépakine®)** : Selon les résultats du deuxième volet de l'étude sur l'Exposition *in utero* à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risques de malformations congénitales majeures (MCM) en France (3) menée par l'ANSM, le valproate de sodium est le médicament anticonvulsivant ayant le caractère le plus hautement tératogène. Concernant les autres traitements de l'épilepsie, « le niveau de connaissance sur les risques associés à une exposition *in utero* est hétérogène et souvent insuffisant pour conclure à une augmentation des risques malformatifs et/ou neurocomportementaux » (3). Cependant, ils sont estimés au vu des résultats de l'étude menée par l'ANSM précédemment citée.

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

Une épilepsie non équilibrée avec la survenue de crises au cours de la grossesse ne semble pas représenter un facteur de malformations fœtales (27). De plus, il n'y aurait pas de relation entre le type de crise ou la sévérité de l'épilepsie et la survenue de malformations (sauf pour l'état de mal épileptique restant associé à une mortalité élevée) (2).

Cependant, lorsque survient une crise généralisée prolongée chez la mère, cela peut entraîner chez le fœtus une hypoxie, une acidose et une bradycardie. Cette situation très dangereuse pour la mère comme pour l'enfant à naître est heureusement peu fréquente (2).

Les principaux risques liés à la survenue de crises épileptiques répétées et prolongées pendant la grossesse sont les suivants (5,23) :

- Traumatismes obstétricaux, lors d'une chute au cours d'une crise.
- Accouchement prématuré et retard de croissance intra-utérin.
- Hémorragies maternelles et pré-éclampsies plus fréquentes.

La mort fœtale et/ou maternelle est un évènement rare qui n'est retrouvé qu'en cas de survenue d'un état de mal épileptique de type tonico-clonique généralisé.

2. Risques liés aux traitements antiépileptiques

Plusieurs études observationnelles se sont intéressées aux effets des traitements antiépileptiques sur les nouveau-nés issus de mères traitées pendant la grossesse. Ces travaux ont permis de dénombrer les différentes malformations et autres complications apparaissant chez le nouveau-né selon les molécules utilisées en mono ou polythérapie. Parmi ces études, l'EURAP est la cohorte la plus importante en terme de nombre de grossesses recensées (plus de 26 000 à ce jour dans 45 pays à travers le monde) (28).

2.1 Malformations congénitales et altération du développement neurocomportemental

Le risque malformatif est essentiellement lié au traitement antiépileptique, il est cependant de degré divers selon les molécules. Chez les femmes traitées par médicaments antiépileptiques, le risque de malformations fœtales est 2 à 5 fois plus élevé par rapport à celui de la population générale. Ce risque étant variable selon les antiépileptiques utilisés (29). La période où les risques sont les plus importants se situe au cours des deux premiers mois de la grossesse (4).

Les mécanismes mis en cause de la tératogénicité sont multiples (2) : formation de métabolites toxiques, hypoxie fœtale, interaction avec l'acide folique, etc.

De surcroît, en cas de polythérapie, le risque malformatif est clairement majoré surtout si celle-ci comprend le phénobarbital, la phénytoïne et d'autant plus le valproate de sodium (2). Il existe aussi un effet-dose.

Le risque tératogène est donc plus élevé lors d'un traitement par médicaments antiépileptiques et cela se traduit par (21) :

- Des anomalies cardiaques.
- Des anomalies de formation de la colonne vertébrale (*spina bifida*).
- Des malformations du pénis, des reins ou des membres.
- Des fentes labiales ou palatines.

De plus, il existe un risque de survenue de troubles psychomoteurs comme un retard de l'acquisition de la marche ou du langage, une capacité intellectuelle diminuée ou des troubles de la mémoire. Ainsi qu'un risque de survenue de troubles envahissants du développement (autisme) (21).

2.2 Syndrome hémorragique du nouveau-né

La phénytoïne, l'oxcarbazépine, la carbamazépine et le phénobarbital sont des médicaments antiépileptiques qui, de part leur caractère inducteur enzymatique, provoquent la dégradation des facteurs de la coagulation vitamine K dépendants (II, VII, IX, X) chez le fœtus. Cela entraîne une carence en vitamine K et en facteurs de la coagulation vitamine K dépendants chez le nouveau-né qui est soumis à une hémorragie précoce néonatale (ou syndrome hémorragique du nouveau-né) survenant lors de l'accouchement ou dans les premiers jours de vie (18).

Le traitement de cette hémorragie précoce néonatale se fait par l'administration (30) :

- Chez la mère, de 10 mg/jour de vitamine K₁ par voie orale les quinze derniers jours de grossesse.
- Chez le nouveau-né, d'1 mg de vitamine K₁ en intramusculaire ou en intraveineuse lente dès la naissance, en salle de travail. Ensuite, la posologie sera déterminée en fonction des paramètres de la coagulation jusqu'à un mois après la naissance.

3. Traitements antiépileptiques (autres que le valproate de sodium)

3.1 Traitement de première intention : Lamotrigine (Lamictal®)

La lamotrigine est le médicament antiépileptique qui soulève le moins d'inquiétude à ce jour chez la femme enceinte. En effet, les données concernant l'aspect malformatif sont nombreuses et elles sont rassurantes concernant le développement psychomoteur du nouveau-né et ce jusqu'à ses 7 ans et demi (4).

- Il existe un risque significativement plus élevé de communication inter-auriculaire (qui est du même ordre de grandeur peu importe la dose) (3). Cette molécule passe le placenta et les concentrations plasmatiques maternelles et néonatales sont équivalentes. Par ailleurs, ces dernières peuvent diminuer de façon importante en cours de grossesse (31).
- **En prévision d'une grossesse** : Lorsque la femme épileptique fait part de son désir de grossesse, une consultation pré-conceptionnelle est souhaitée. Il n'est pas justifié de modifier ou d'arrêter le traitement par lamotrigine, cependant il est recommandé d'effectuer une lamotriginémie de référence avant le début de la grossesse, car celle-ci peut chuter chez la femme enceinte (31).
- **En cours de grossesse** : L'utilisation de la lamotrigine est possible pendant la grossesse, et ce quel que soit le terme, à posologie efficace. Comme on l'a dit précédemment, une diminution de la lamotriginémie dès le premier trimestre de la grossesse est possible, il est donc recommandé une surveillance clinique et/ou plasmatique de la femme enceinte ainsi qu'une adaptation des posologies si nécessaire. Il faudra avertir les intervenants prenant en charge le nouveau-né sur le traitement antiépileptique chronique pris par la mère, mais aussi la rassurer quant au risque malformatif de la lamotrigine. Dans le mois suivant l'accouchement, il faudra réajuster la posologie si celle-ci a été augmentée en cours de grossesse pour éviter un surdosage maternel (31).

3.2 Traitements de deuxième intention : Lévétiracétam, Phénytoïne et Oxcarbazépine

a) Lévétiracétam (Keppra®)

Concernant le lévétiracétam, les données sont aussi rassurantes pour les aspects malformatifs et psychomoteurs que pour la lamotrigine (et ce jusqu'à 42 mois) mais elles sont cependant moins nombreuses (4).

- On ne retrouve pas d'augmentation du risque de malformations congénitales avec le lévétiracétam (3). Il passe le placenta et les concentrations plasmatiques maternelle et néonatale sont équivalentes. Par ailleurs, les concentrations plasmatiques maternelles de lévétiracétam peuvent diminuer de façon importante en cours de grossesse (32).
- **En prévision d'une grossesse** : Une consultation pré-conceptionnelle est souhaitée et il n'est pas justifié de modifier ou d'arrêter le traitement par ce médicament antiépileptique (32).
- **En cours de grossesse** : Il est possible d'utiliser le lévétiracétam quel que soit le terme et il faudra rassurer la patiente quant au risque malformatif de ce traitement. Il faudra aussi avertir les intervenants qui prendront en charge le nouveau-né de la prise maternelle du lévétiracétam en traitement chronique. Il est possible que les concentrations plasmatiques maternelles de lévétiracétam chutent pendant la grossesse, il faudra donc en tenir compte en surveillant la clinique et le taux plasmatique de lévétiracétam chez la patiente et en adaptant les posologies si besoin. Ensuite, dans le mois suivant l'accouchement, un réajustement des posologies sera nécessaire si celles-ci ont été augmentées en cours de grossesse, pour éviter un surdosage maternel (32).

b) Phénytoïne (Di-Hydan®)

Les données récentes, qui sont nombreuses, quant à l'aspect malformatif écartent ce risque évoqué par les études anciennes. Les données concernant le développement psychomoteur sont, elles, rassurantes (4).

- Il n'y a pas d'augmentation de la fréquence globale des malformations, sauf dans le cas de la polythérapie (notamment associée au phénobarbital) où sont retrouvés des fentes labiales et/ou palatines, des malformations cardiovasculaires et des hypospadias (29). La phénytoïne passe le placenta et les concentrations plasmatiques maternelles et néonatales sont équivalentes et on peut observer rarement quelques hémorragies néonatales précoces. Des retards psychomoteurs ont été décrits (en association avec le phénobarbital souvent) dans les anciennes études, cependant ils ne sont pas retrouvés

dans les études actuelles. Les concentrations plasmatiques maternelles de la phénytoïne peuvent diminuer dans la deuxième partie de la grossesse (33).

- **En prévision d'une grossesse** : Une consultation pré-conceptionnelle est souhaitable.
- **En cours de grossesse** : Il est préférable d'utiliser un autre médicament antiépileptique et en particulier pendant le premier trimestre. Cependant, s'il est impossible d'interrompre le traitement par phénytoïne car cela risque de compromettre gravement l'équilibre maternel, sa poursuite est envisageable pendant la grossesse. Il faudra tenir compte de la possible diminution des concentrations plasmatiques maternelles de la phénytoïne en cours de grossesse par une surveillance clinique et/ou plasmatique de la patiente ainsi que par une adaptation des posologies si cela est nécessaire. Compte-tenu du risque hémorragique en cas de poursuite de la phénytoïne jusqu'à l'accouchement, il sera nécessaire de prescrire de la vitamine K₁ à la mère par voie orale dans les quinze derniers jours de la grossesse et d'administrer au nouveau-né en salle de travail de la vitamine K₁ en intramusculaire ou intraveineuse lente à la posologie d'enfant à risque hémorragique majoré. De plus, il sera nécessaire de réajuster les posologies maternelles de phénytoïne dans le mois qui suit l'accouchement si celles-ci ont été augmentées pendant la grossesse, pour éviter un surdosage maternel (33).

c) Oxcarbazépine (Trileptal®)

Les données qui concernent le risque malformatif de l'oxcarbazépine sont nombreuses et rassurantes. Cependant, il n'existe pas encore de données sur l'aspect psychomoteur (4).

- On ne retrouve pas d'augmentation du risque de malformations congénitales avec l'oxcarbazépine. Elle passe le placenta et les concentrations plasmatiques maternelles et néonatales sont équivalentes. L'oxcarbazépine serait responsable, en théorie, de troubles de la coagulation chez le nouveau-né. Par ailleurs, les concentrations plasmatiques maternelles peuvent diminuer de façon importante en cours de grossesse (34).

- **En prévision d'une grossesse** : Une consultation pré-conceptionnelle est souhaitée et il n'est pas justifié de modifier ou d'arrêter le traitement par ce médicament antiépileptique (34).
- **En cours de grossesse** : L'utilisation de l'oxcarbazépine est possible quel qu'en soit le terme. On pourra alors rassurer la patiente quant au risque malformatif de ce traitement. Une surveillance clinique et/ou plasmatique de la femme enceinte ainsi qu'une adaptation des posologies est recommandée car une diminution des concentrations plasmatiques maternelles de l'oxcarbazépine est possible au cours de la grossesse. En cas de poursuite de ce traitement jusqu'à l'accouchement, à cause du risque hémorragique qu'il engendre, il faudra prévoir la prescription de vitamine K₁ chez la mère par voie orale pendant les quinze derniers jours de la grossesse et administrer au nouveau-né en salle de travail de la vitamine K₁ en intramusculaire ou intraveineuse lente à la posologie d'enfant à risque hémorragique majoré. Ensuite, dans le mois suivant l'accouchement, un réajustement des posologies sera nécessaire si celles-ci ont été augmentées en cours de grossesse, pour éviter un surdosage maternel (34).

3.3 Traitements de troisième intention : Gabapentine et Carbamazépine

Ces médicaments antiépileptiques peuvent être utilisés en cours de grossesse, mais leur évaluation conduit à les proposer après la lamotrigine, le lévétiracétam, la phénytoïne et l'oxcarbazépine.

a) Gabapentine (Neurontin®)

Les données sont nombreuses et rassurantes concernant le risque malformatif de la gabapentine, cependant il n'y a pas de données sur le développement psychomoteur (4).

- Cette molécule passe le placenta et s'accumule chez le fœtus : les concentrations plasmatiques néonatales sont proches du double de celles de la mère (35).

- **En prévision d'une grossesse** : Une consultation pré-conceptionnelle est souhaitable et on préférera utiliser un autre médicament antiépileptique si possible (53).
- **En cours de grossesse** : La poursuite de la gabapentine est envisageable car son interruption risque de compromettre gravement l'équilibre maternel. En cas de poursuite jusqu'à l'accouchement, l'équipe soignante sera informée de la prise maternelle de ce médicament pour lui permettre d'adapter la surveillance du nouveau-né (risque de sédation, mouvements anormaux) et rassurera la patiente quant au risque malformatif de ce traitement (53).

b) Carbamazépine (Tégrétol®)

En ce qui concerne la carbamazépine, les données sont très nombreuses. Il existe une augmentation modérée de la fréquence globale des malformations, avec la présence de *spina bifida* notamment avec un risque individuel qui reste faible. De plus, les données sont rassurantes pour le développement psychomoteur (4).

- Dans les anciennes études, un risque de fentes palatines étaient décrit. Cependant, il n'est plus retrouvé dans les études actuelles. La fréquence globale des malformations induites par la carbamazépine est soit identique à celle de la population générale, soit faiblement plus élevée. Par contre, le risque d'anomalie de la formation de la colonne vertébrale (*spina bifida* surtout) est augmenté par rapport à la population générale (0,5% versus 0,05%). Il semblerait qu'il y ait une relation dose-effet. Elle passe le placenta et les concentrations plasmatiques maternelles et néonatales sont équivalentes. La carbamazépine serait responsable, en théorie, de troubles de la coagulation chez le nouveau-né (37).
- **En prévision d'une grossesse** : Une consultation pré-conceptionnelle est souhaitée (54).
- **En cours de grossesse** : Il est préférable, si possible, d'utiliser un autre médicament antiépileptique et en particulier pendant le premier trimestre. Si l'interruption est impossible car elle risque de compromettre gravement l'équilibre maternel, la poursuite de ce traitement est envisageable. S'il y a exposition au cours du premier

trimestre de la grossesse, la surveillance prénatale sera dirigée vers le tube neural. Et en cas d'exposition jusqu'à l'accouchement, de par le risque hémorragique qui est présent lors du traitement par la carbamazépine, il faudra prévoir la prescription de vitamine K₁ chez la mère par voie orale au cours des quinze derniers jours de la grossesse et l'administration au nouveau-né en salle de travail par voie intramusculaire ou intraveineuse lente de vitamine K₁ à la posologie d'enfant à risque hémorragique majoré (54).

3.4 Autres traitements

a) Traitements de dernier recours

Si les médicaments antiépileptiques précédemment cités ne sont pas efficaces ou bien ne sont pas tolérés par la patiente et que l'interruption des traitements suivants est impossible car cela risque de compromettre gravement l'équilibre maternel, leur utilisation est envisageable chez la femme enceinte (4) :

- **Ethosuximide (Zarontin®)** : Les données publiées dans la littérature sont peu nombreuses, mais il n'y a cependant aucun élément inquiétant à ce jour. Il passe le placenta et les concentrations maternelles et néonatales sont équivalentes (40).
- **Felbamate (Taloxa®)** : Les données publiées sont quasiment inexistantes mais aucun élément inquiétant n'a été retenu (42).
- **Phénobarbital (Gardéнал®)** : Il existe un risque significativement plus élevé de communication inter-ventriculaire chez les enfants exposés *in utero* au phénobarbital (3). Cependant, la fréquence globale des malformations n'est pas augmentée par rapport à la population générale. Mais, certains effets sont suspectés d'être induits par le phénobarbital, tels que : cardiomyopathies congénitales, fentes labio-narinales et/ou palatines, hypospadias et parfois dysmorphies faciales, microcéphalies et hypoplasies des dernières phalanges et des ongles. Il semblerait qu'il existe une relation dose-effet. La présence dans la fratrie d'un enfant déjà affecté d'une malformation liée au phénobarbital serait un facteur de risque supplémentaire majeur de récurrence. Le phénobarbital passe le placenta et les concentrations maternelles et

néonatales sont équivalentes. On observe parfois des signes d'imprégnation du nouveau-né par le phénobarbital (sédation, hypotonie, mauvaise succion) qui peuvent être suivis par un syndrome de sevrage (troubles du sommeil, hyperexcitabilité, trémulations,...) et de rares hémorragies néonatales précoces. Les études anciennes retrouvaient des retards psychomoteurs lorsque le phénobarbital était associé. Les concentrations plasmatiques maternelles du phénobarbital peuvent diminuer dans la deuxième partie de la grossesse (39).

- **Prégabaline (Lyrica®)** : Il existe un risque significativement plus élevé de coarctation de l'aorte et aussi un risque de craniosténose (3). Cependant, les données sont nombreuses et rassurantes concernant les risques malformatifs de la prégabaline. Elle passe le placenta et les concentrations plasmatiques maternelles et néonatales sont équivalentes (36).
- **Tiagabine (Gabitril®)** : Les données publiées sont quasiment inexistantes mais aucun élément inquiétant n'a été retenu à ce jour (43).
- **Topiramate (Epilex®)** : Il est retrouvé avec l'exposition *in utero* au topiramate un risque significativement plus élevé (3 à 5 fois) de fentes labio-narinaires et/ou palatines, et il semblerait qu'il existe une relation dose-effet. Il est possible que la présence dans la fratrie d'un enfant déjà affecté d'une malformation liée au topiramate soit un facteur de risque supplémentaire majeur de récurrence. Aussi, l'exposition du topiramate en association avec un autre médicament antiépileptique est un facteur de risque d'apparition de malformations. Le topiramate passe le placenta et les concentrations maternelles et néonatales sont équivalentes. Il y a aussi un risque d'hypospadias et de faible poids à la naissance. Les concentrations plasmatiques du topiramate sont susceptibles de diminuer au cours de la grossesse (3,4,38).
- **Vigabatrine (Sabril®)** : Les données publiées dans la littérature sont peu nombreuses, mais il n'y a cependant aucun effet malformatif qui n'a été retenu à ce jour. De plus, aucune anomalie du champ visuel chez des enfants exposés *in utero* n'a été observée, mais le nombre d'enfants examinés reste très faible (44).

- **Zonisamide (Zonégran®)** : Les données de la littérature concernant l'exposition *in utero* au zonisamide sont peu nombreuses, mais aucun élément inquiétant n'a été retenu à ce jour. Il passe le placenta et les concentrations plasmatiques maternelles et néonatales sont équivalentes. Une diminution du poids de naissance (d'environ 200 grammes) a été observée chez les nouveau-nés exposés *in utero* au zonisamide tout au long de la grossesse. Les concentrations plasmatiques maternelles de zonisamide peuvent diminuer en cours de grossesse (45).
- **Lacosamide (Vimpat®)** : Les données publiées dans la littérature chez des femmes exposées au lacosamide au cours de leur grossesse sont peu nombreuses, cependant aucun élément inquiétant n'a été retenu à ce jour. Il passe le placenta et les concentrations néonatales sont équivalentes aux concentrations maternelles (41).

b) Le cas des benzodiazépines à visée antiépileptique

Les benzodiazépines à visée antiépileptique (**clonazépam** et **clobazam**) sont utilisables en cours de grossesse (4).

- Les benzodiazépines passent le placenta et les concentrations fœtales sont proches des concentrations plasmatiques maternelles. Il a parfois été observé une diminution des mouvements actifs fœtaux et/ou de la variabilité du rythme cardiaque fœtal lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 2^{ème} et 3^{ème} trimestre, souvent à fortes doses. Cependant, ces effets sont réversibles à l'arrêt ou à la diminution du traitement. Les benzodiazépines peuvent être utilisées pendant toute la grossesse, mais elles sont souvent responsables de différents types d'évènements transitoires chez le nouveau-né tels que des **signes d'imprégnation** (hypotonie axiale, troubles de la succion qui entraînent une mauvaise prise de poids ; même à faible dose mais ces effets sont réversibles ; de plus, dans le cas où de fortes doses sont utilisées juste avant l'accouchement, cela peut entraîner une dépression respiratoire ou des apnées et une hypothermie chez le nouveau-né) et un **syndrome de sevrage néonatal** (hyperexcitabilité, agitation, trémulations). Il n'a pas été associé à l'exposition *in utero* aux benzodiazépines des troubles neuro-développementaux, à ce jour (46, 47, 48). Concernant les risques malformatifs, ils sont dépendants de la molécule utilisée :

- **Clonazépam (Rivotril®)** : Les données publiées dans la littérature sont nombreuses et rassurantes concernant l'exposition au clonazépam pendant la grossesse (46). Cependant, il existe un risque significativement plus élevé de microcéphalie (3).
 - **Clobazam (Urbanyl®)** : Il existe peu de données concernant l'exposition au clobazam pendant la grossesse, mais le recul est important. A ce jour, aucun effet malformatif attribué à l'exposition *in utero* au clobazam n'a été retenu (47).
 - **Diazépam (Valium®)** : Les données publiées dans la littérature sont très nombreuses et rassurantes concernant l'exposition au diazépam pendant la grossesse, il n'a été retenu aucun effet malformatif à ce jour (48).
- **En prévision d'une grossesse** : Une consultation pré-conceptionnelle est souhaitable et il n'est pas justifié de modifier ou d'arrêter le traitement par ces benzodiazépines.
 - **En cours de grossesse** : Il est possible d'utiliser le clonazépam et le clobazam quel que soit le terme. Il faudra rassurer la patiente sur le risque malformatif de ces médicaments. Et en cas d'exposition jusqu'à l'accouchement, il faudra en informer les intervenants qui pourront adapter l'accueil du nouveau-né (46,47).

4. Cas particulier de l'acide valproïque

L'acide valproïque est le médicament antiépileptique le plus tératogène.

Dans l'indication d'épilepsie, le risque malformatif qui lui est associé est quatre fois plus élevé que dans l'indication de troubles bipolaires (de part son niveau d'exposition plus important dans l'épilepsie et par une meilleure observance obtenue en générale dans cette pathologie).

La période à risque semble être tout le temps de la grossesse.

4.1 Etat des connaissances

L'état des connaissances sur l'acide valproïque est défini à plusieurs niveaux (3,4) :

- **Aspects malformatifs** : Les malformations congénitales majeures associées à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque sont un risque significativement plus élevé de *spina bifida*, une communication inter-ventriculaire et inter-auriculaire, une atrésie de l'artère pulmonaire, une hypoplasie du ventricule gauche, des fentes palatines et labiales, une dysmorphie faciale, une craniosténose, une atrésie anorectale, un hypospadias et une polydactylie pré-axiale. Le risque global de malformations associées à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque dans l'épilepsie est quatre fois plus élevé que dans la population des enfants non exposés. Un syndrome polymalformatif survient dans 9 à 15% des cas, en moyenne. Il n'y a pas de dose sans effet : le risque existe même à faible posologie (< 700 mg/jour). De plus, la présence dans la fratrie d'un enfant déjà affecté d'une malformation liée au valproate de sodium est un facteur de risque supplémentaire majeur de récurrence.
- **Aspects neurocomportementaux** : Des troubles neurocomportementaux toucheraient 30% à 40% des enfants exposés, d'après les données de la littérature. Il s'agit de retards d'acquisition de la parole et de la marche, d'une diminution des capacités intellectuelles et des capacités verbales ainsi que des troubles de la mémoire. Il est observé une diminution de 10 points de QI (quotient intellectuel) global dès l'âge d'un an. Les enfants exposés ont recours au soutien scolaire et à la rééducation orthophonique 2 à 6 fois plus que les enfants non exposés. Aussi, le risque de développer des troubles envahissants du comportement (autisme) est 5 à 6 fois plus fréquent.
- **Aspect fœtal et néonatal** : L'acide valproïque passe le placenta et les concentrations néonatales sont équivalentes voire supérieures à celle de la mère, ce qui peut entraîner des thrombopénies, une diminution du fibrinogène et des hypoglycémies chez le nouveau-né.
- **Aspect maternel** : Il peut être responsable de troubles de l'hémostase.

Il est donc évident que l'acide valproïque est fortement déconseillé chez la femme en âge de procréer sans contraception efficace et tout au long de la grossesse. Toutes les mesures doivent être prises pour éviter une grossesse sous acide valproïque.

4.2 Différents cas de figure particuliers où l'arrêt n'est pas envisageable

Cependant, il peut exister plusieurs cas de figure où la situation nécessite une autre alternative que l'arrêt complet de l'acide valproïque, ils sont les suivants :

- **Dans le cas où la grossesse n'est pas envisagée** : Dans cette situation, on préférera prescrire un autre antiépileptique chez la femme jeune (4). Il ne faut pas arrêter brutalement la prise d'acide valproïque mais instaurer un nouveau traitement après avis d'un neurologue spécialiste. Si l'interruption n'est pas possible, il faudra alors informer la patiente sur les risques liés à la grossesse et mettre en place une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer (55).
- **En prévision d'une grossesse** : Lorsque la patiente qui est traitée par acide valproïque désire concevoir un enfant, elle doit en informer son médecin. Une consultation pré-conceptionnelle est indispensable dans ce cas. L'arrêt de l'acide valproïque sera envisagé avant la conception ainsi que son relais par un autre médicament antiépileptique. Pour envisager une conception, un délai de 5 jours en moyenne est suffisant après l'arrêt de l'acide valproïque. S'il s'avère, après avis du médecin spécialiste, que ce traitement est indispensable car s'il est arrêté cela risquerait de compromettre gravement l'équilibre maternel et qu'il n'existe aucune alternative acceptable, la poursuite du traitement par acide valproïque peut être envisagée sous réserve du maintien des posologies les plus faibles possibles (4,56).
- **Traiter une femme enceinte** : Dans ce cas, une consultation de grossesse est indispensable. Il ne faut pas arrêter brutalement les prises d'acide valproïque. Mais, tout sera envisagé pour instaurer en urgence un autre traitement antiépileptique, quel que soit le terme et sans compromettre gravement l'état clinique de la patiente. En dernier recours, si ce traitement doit être poursuivi, son utilisation ne sera envisagée qu'à la plus faible posologie possible, il sera préféré les formes à libération prolongée et il est recommandé de répartir les prises au cours de la journée. La patiente devra être informée des risques pour l'enfant à naître. Une surveillance prénatale spécialisée sera mise en place pour détecter d'éventuelles malformations et il faudra prévoir un suivi spécifique à long terme de l'enfant après la naissance (4,56).

- **Découverte d'une grossesse pendant le traitement** : Tout ce qui a été dit précédemment (« traiter une femme enceinte ») s'applique dans ce cas aussi. En cas d'exposition à l'acide valproïque au cours du premier trimestre, la surveillance prénatale sera dirigée sur le tube neural, le cœur, les reins, la face, le crâne, le squelette et les organes génitaux externes. En cas d'exposition après le premier trimestre, la surveillance prénatale se portera sur le crâne (4). Si le traitement par acide valproïque est poursuivi jusqu'à l'accouchement, un bilan d'hémostase (plaquettes, fibrinogène, TCA, temps de saignement) sera réalisé chez la mère avant l'accouchement et il faudra informer l'équipe de la maternité du traitement pris par la mère pour lui permettre d'adapter l'accueil du nouveau-né (4).

4.3 Renforcement des conditions de prescription et de délivrance des médicaments dérivés du Valproate aux femmes en âge de procréer

a) Réévaluation du rapport bénéfices/risques par l'EMA

Les risques de malformations congénitales liés à l'exposition *in utero* à l'acide valproïque, tels qu'ils sont décrits précédemment, sont connus depuis le début des années 1980. Les risques de troubles du développement neurocomportementaux, quant à eux, n'ont été mis en évidence que plus récemment (dans les années 2000). Ce sont ces nouvelles connaissances qui ont conduit l'Agence Européenne du Médicament (EMA) à réévaluer le rapport bénéfices/risques de l'acide valproïque. D'après les résultats obtenus, l'EMA a pris la décision d'édicter de nouvelles mesures de réduction des risques, fin 2014. Cependant, l'Agence Européenne du Médicament a confirmé la nécessité de maintenir ces médicaments à disposition pour les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, mais seulement en cas d'intolérance ou d'échec aux autres traitements disponibles (3).

Dans ce contexte, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) ont initié en 2015, conjointement, un programme d'études pharmaco-épidémiologiques « afin d'évaluer, à partir des données du système national inter-régimes de l'assurance maladie (SNIIRAM), l'ampleur et les conséquences de l'exposition des femmes enceintes à des spécialités à base d'acide valproïque en France » (3).

Il se compose de deux volets (3) :

- Le **premier volet** de ce programme, datant d'Août 2016, met en évidence la persistance d'un niveau élevé d'exposition à l'acide valproïque chez les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, au cours de la dernière décennie (de 2007 à 2014 particulièrement). Il a été démontré qu'une exposition prolongée aux spécialités antiépileptiques pendant la grossesse était fréquente : 68% des grossesses exposées jusqu'au 2^{ème} trimestre et 66% jusqu'au 3^{ème} trimestre (3).
- Le **deuxième volet** de ce programme, a pour but d'estimer le risque malformatif (les malformations congénitales majeures uniquement) associé à l'exposition à l'acide valproïque ou ses dérivés pendant la grossesse en France, ainsi qu'aux autres traitements de l'épilepsie et ce depuis la commercialisation de l'acide valproïque (donc pour la période de 1967 à 2016). Il a été calculé que « 2 150 à 4 100 enfants nés vivants exposés à l'acide valproïque *in utero* auraient été atteints d'au moins une malformation congénitale majeure » (3). Toutefois, ces chiffres sont à interpréter avec prudence, car ils font appel à des hypothèses non vérifiables.

b) Conditions de prescription et de délivrance renforcées en France

Suite à la décision de l'EMA, et dans le contexte du programme d'études de l'ANSM, les conditions de prescription et de délivrance de l'acide valproïque dans cette population ont été renforcées en Mai 2015 en France.

L'ANSM a mis en place une démarche sécurisée de prescription et de délivrance du valproate pendant la grossesse (3) :

- **Primo-prescription annuelle par un médecin spécialiste** imposée : neurologue, psychiatre ou pédiatre.
- Conditionnement de la délivrance en pharmacie d'officine à la présentation d'un **formulaire d'accord de soins** cosigné par le médecin spécialiste prescripteur et la patiente (Annexe 1).

- Information auprès des prescripteurs et des patientes via un **guide adressé aux professionnels de santé** et une **brochure d'informations destinée aux patientes** ; ayant eu au moins une prescription de valproate (Annexe 2 et 3).
- Apposition d'un **pictogramme et modification des mises en garde sur le conditionnement extérieur des spécialités à base d'acide valproïque** depuis le 1^{er} Mars 2017.



Figure 6 : Pictogramme et mises en garde apposés sur le conditionnement extérieur des spécialités à base d'acide valproïque (50)

- Mise en place d'une **carte patiente**.

Valproate : grossesse et contraception -
ce que vous devez retenir

Nom :	Date :
-------	--------

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

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

ce que vous devez faire

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

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

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

Figure 7 : Carte patiente épileptique (Version 3 – Septembre 2018) (49)

De plus, il est conseillé de ne pas prescrire de valproate chez les filles, les adolescentes et les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives thérapeutiques (51). Il existe une liste des spécialités concernées à base de valproate et dérivés, diffusée par l'ANSM (Annexe 4).

Le renouvellement peut être effectué par tout médecin dans la limite d'un an au terme duquel une réévaluation du traitement par le médecin spécialiste est requise. Il est nécessaire de réévaluer régulièrement (au moins une fois par an) le rapport bénéfices/risques du traitement et lorsqu'une jeune fille atteint la puberté, lorsqu'une femme envisage une grossesse et en urgence en cas de grossesse avérée.

On préférera prescrire un autre antiépileptique chez la femme jeune, on s'assurera qu'elle ne présente pas de grossesse en cours et qu'elle utilise une méthode de contraception efficace (4).

5. Tableau récapitulatif

Molécules	Aspects malformatifs	Aspects neurocomportementaux
Acide valproïque	<i>Spina bifida</i> , communication inter-ventriculaire et inter-auriculaire, atrésie de l'artère pulmonaire, hypoplasie du ventricule gauche, fentes palatines et labiales, dysmorphie faciale, craniosténose, atrésie anorectale, hypospadias, polydactylie pré-axiale	Retards d'acquisition de la parole et de la marche, diminution des capacités intellectuelles et des capacités verbales, troubles de la mémoire, diminution de 10 points de QI, autisme
Lamotrigine	Communication inter-auriculaire	0
Lévétiracétam	0 (données nombreuses et rassurantes)	0
Phénytoïne	Fentes labiales et/ou palatines, malformations cardiovasculaires, hypospadias	0
Oxcarbazépine	0 (données nombreuses et rassurantes)	0
Gabapentine	0 (données nombreuses et rassurantes)	0
Prégabaline	Coarctation de l'aorte, craniosténose	0
Carbamazépine	<i>Spina bifida</i>	0
Topiramate	Fentes labio-narinaires et/ou palatines, hypospadias, faible poids à la naissance	0
Phénobarbital	Communication inter-ventriculaire, cardiomyopathies congénitales, fentes labio-narinaires et/ou palatines, hypospadias, dysmorphies faciales, microcéphalies, hypoplasies des dernières phalanges et des ongles	Retards psychomoteurs
Ethosuximide, Lacosamide, Vigabatrine	Données peu nombreuses	
Felbamate, Tiagabine	Données quasi inexistantes	
Zonisamide	Diminution du poids de naissance	0
Benzodiazépines	Diminution des mouvements actifs fœtaux et/ou de la variabilité du rythme cardiaque fœtal lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 2ème et 3ème trimestre mais ces effets sont réversibles à l'arrêt ou à la diminution du traitement, microcéphalies	0

Figure 8 : Tableau récapitulatif des différents effets connus sur le fœtus au cours d'une exposition *in utero* aux médicaments antiépileptiques

C. Femmes épileptiques en âge de procréer

En dehors de la grossesse, les patientes en âge de procréer traitées font l'objet d'une vigilance particulière au vu des risques tératogènes de certains médicaments antiépileptiques. Ainsi, une contraception efficace est fortement recommandée chez ces patientes. Et lorsqu'elles font part de leur désir de concevoir un enfant, alors la grossesse devra être programmée et suivie régulièrement.

1. Epilepsie et contraception

Il est donc recommandé, au vu des risques tératogènes de certains médicaments antiépileptiques, de mettre en place une contraception efficace chez les patientes en âge de procréer ayant un traitement antiépileptique. Cependant, de part leur caractère inducteur enzymatique, certains d'entre eux sont susceptibles d'interagir avec les méthodes contraceptives.

1.1 Interactions entre les antiépileptiques et la contraception

Les médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques qui interagissent avec la contraception sont la carbamazépine, l'oxcarbazépine, la phénytoïne, le phénobarbital, le topiramate et le felbamate (6,52).

a) Contraception orale

Ils vont significativement réduire l'efficacité de la contraception par voie orale en diminuant les concentrations plasmatiques de ces molécules contraceptives et sont donc non compatibles. Ils accélèrent leur dégradation par le foie et augmentent leur clairance, ce qui augmente le risque d'échec de la contraception orale (4,52). De plus, les contraceptifs oraux ne contenant qu'un progestatif seul et les implants progestatifs ne conviennent pas et ne sont pas recommandés en cas de prise de médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques (4,6).

Les autres antiépileptiques qui sont inhibiteurs enzymatiques ou « neutres » n'interagissent pas avec la contraception orale (52).

Le cas de la lamotrigine est particulier. En effet, la lamotrigine ne modifie pas l'efficacité de la contraception orale, en revanche les contraceptifs associant un œstrogène et un progestatif peuvent en réduire l'efficacité en augmentant sa clairance (4,6).

b) Dispositifs intra-utérins

Les dispositifs intra-utérins non hormonaux (cuivre) quant à eux n'interagissent pas avec les médicaments antiépileptiques (6).

c) Contraceptifs d'urgence

Dans le cas des contraceptifs d'urgence, la phénytoïne et la carbamazépine peuvent diminuer l'efficacité du lévonorgestrel et de l'ulipristal (6).

1.2 Recommandations et conseils d'utilisation

Il faut donc prendre en compte le traitement antiépileptique en cours pour anticiper sur l'efficacité de la contraception orale qui sera utilisée.

On choisira le médicament antiépileptique en fonction de ce désir de contraception orale. Et s'il n'y a pas le choix et qu'un inducteur enzymatique est nécessaire pour conserver l'équilibre, le prescripteur se tournera vers un dispositif intra-utérin non hormonal (qui n'est donc pas impacté) ou bien vers une pilule contraceptive dosée à au moins 50 µg d'œstrogène qui sera associée à des moyens contraceptifs mécaniques tels que le préservatif et/ou la crème spermicide (6,52).

Dans le cas de la contraception d'urgence, les molécules existant dans cette indication interagissent avec les médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques qui diminuent leur efficacité. Il sera alors conseillé de poser un dispositif intra-utérin au cuivre dans les 5 jours suivant le rapport sexuel non protégé (6).

2. Désir de conception chez la femme épileptique

2.1 Programmation de la grossesse

Les médicaments antiépileptiques ayant majoritairement un risque malformatif pour l'enfant à naître et ne pouvant pas être arrêtés pour la plupart des cas au risque de la réapparition ou de la recrudescence des crises épileptiques chez la mère (qui sont elles aussi délétères), il est primordial que la grossesse chez la patiente épileptique soit planifiée et préparée par et avec les différents professionnels de santé compétents qui la suivront.

Les patientes devront aborder de principe la question d'une grossesse éventuelle avec leur neurologue. Le couple désirant accueillir un enfant sera informé très en amont des risques tératogènes, des répercussions neuropsychologiques de l'épilepsie, des crises et des médicaments antiépileptiques lors d'une consultation pré-conceptionnelle. De bonnes relations entre les différents professionnels de santé (neurologue, gynécologue, pédiatre, anesthésiste) sont importantes dans cette situation. Il sera alors envisagé la planification de la grossesse pour pouvoir anticiper les modifications thérapeutiques éventuelles.

Au cours de la consultation pré-conceptionnelle, il sera décidé (4,5,6,52) :

- **L'arrêt éventuel du traitement médicamenteux** : Il faudra réévaluer la nécessité de laisser en place un traitement antiépileptique chez une patiente qui ne fait plus de crises depuis plus de deux années (dans le cas d'une forme non pharmacodépendante d'épilepsie). Il sera nécessaire de le réaliser progressivement pendant 6 mois pour pouvoir évaluer sa bonne tolérance.
- Une **réévaluation par le neurologue des bénéfices et des risques du traitement** pour la future mère, lorsque l'arrêt est impossible, est nécessaire. Et le médecin spécialiste recherchera la molécule qui permettra d'équilibrer au mieux l'épilepsie tout en faisant courir le moins de risque à l'enfant à naître. De plus, il cherchera à réduire le traitement en passant à une monothérapie pour conserver les molécules pour lesquelles la sécurité est la plus grande à l'heure actuelle, à la posologie la plus faible possible.

- Il faudra **éviter au maximum, dans la mesure du possible, la prescription de valproate de sodium**, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives existantes.
- En revanche, si la **patiente est déjà traitée par acide valproïque et que le traitement ne peut être modifié**, il sera privilégié la dose minimale efficace sur les crises tonico-cloniques généralisées, les formes à libération prolongée et le fractionnement des prises dans la journée afin de minimiser les pics de doses.

Il est aussi recommandé d'initier une supplémentation pré-conceptionnelle en acide folique (deux mois avant la conception) et ce jusqu'à la fin du premier trimestre, à la posologie d'au moins 0,4 mg/jour (en général 5 mg/jour) afin de réduire le risque de survenue de *spina bifida*. Cependant, les études dans la littérature scientifique ayant analysé l'intérêt de cette supplémentation dans le cadre de l'épilepsie ne retrouvent aucune efficacité à l'acide folique dans la prévention des anomalies de la fermeture du tube neural. En revanche, ces conclusions ne remettent pas en question l'intérêt de la supplémentation pré-conceptionnelle en acide folique proposée dans la population générale ou dans la prévention d'une récurrence familiale d'anomalie de fermeture du tube neural. Elle reste recommandée par le corps médical.

2.2 Surveillance de la grossesse

Une surveillance régulière et rigoureuse de la grossesse doit être instaurée. C'est un suivi obstétrical de grossesse à risque (4) :

- Suivi neurologique régulier, avec au moins une consultation par trimestre.
- Dosages plasmatiques des médicaments antiépileptiques, pour adapter au mieux le traitement compte tenu des changements physiologiques que la grossesse entraîne.
- Echographies plus nombreuses pour dépister au mieux les malformations fœtales (17):
 - Entre la 8^{ème} et la 10^{ème} semaine d'aménorrhée : préciser l'âge gestationnel.
 - Entre la 16^{ème} et la 18^{ème} semaine d'aménorrhée (échographiste expérimenté) : recherche d'une anomalie de fermeture du tube neural.
 - Entre la 22^{ème} et la 26^{ème} semaine d'aménorrhée : recherche d'une fente labio-palatine ou d'une malformation cardiaque.
 - Au 7^{ème} mois de grossesse : vérification de la bonne croissance fœtale.

- Consultation avec l'anesthésiste (l'anesthésie péridurale n'est pas contre-indiquée).
- Supplémentation en vitamine K₁ les quinze derniers jours de la grossesse chez la mère et dès la naissance chez le nouveau-né, pour prévenir le risque d'hémorragie précoce néonatale.
- Supplémentation en vitamine D au 3^{ème} trimestre.

2.3 Accouchement et allaitement

a) L'accouchement

L'accouchement, pour une patiente épileptique, se fait en milieu médicalisé car il peut provoquer une crise d'épilepsie généralisée dans environ 5% des cas (21). Cependant, il reste un accouchement normal et il n'est pas nécessaire ni recommandé de prévoir la date d'accouchement ou une césarienne. Un accouchement naturel par voie basse est conseillé. L'anesthésie péridurale est chaudement recommandée (52).

Le traitement habituel doit être poursuivi pendant toute la durée du travail et de l'accouchement.

Les modalités de l'accouchement seront à discuter au cas par cas avec la patiente, l'obstétricien, l'anesthésiste et le neurologue (5).

b) L'allaitement

L'allaitement est dans la plupart des cas déconseillé chez la patiente prenant des médicaments antiépileptiques. Il est cependant possible avec certains antiépileptiques en prenant soin de faire téter le bébé avant la prise du médicament (21).

Il n'existe pas de consensus, mais il est recommandé d'éviter l'allaitement chez la femme prenant un traitement antiépileptique (il n'est pas raisonnable de continuer à exposer l'enfant). Cependant, il faudra prendre en compte les désirs de la patiente, le type d'épilepsie dont elle souffre et les conditions de traitement (52). C'est une décision individuelle, il existe peu d'informations et il ne faut donc pas encourager l'allaitement par précaution.

De plus, il n'est pas recommandé chez les prématurés.

S'il est entrepris, un allaitement mixte est préconisé dans les 7 à 14 premiers jours de vie. Et il est nécessaire d'effectuer des contrôles plasmatiques chez le nouveau-né et une surveillance neurologique et cutanée régulière pendant toute la durée de l'allaitement (5). Il faudra aussi penser à réduire la posologie en post-partum si celle-ci a été augmentée en fin de grossesse. La décision dépendra aussi de la molécule qui est utilisée pour traiter l'épilepsie chez la femme qui désire allaiter.

Selon le CRAT, l'allaitement est envisageable pour les médicaments suivants :

- **Acide valproïque** : La quantité qui passe dans le lait maternel est souvent très faible, aucun événement indésirable n'est retenu chez les enfants allaités.
- **Phénytoïne et fosphénytoïne** : Les concentrations plasmatiques chez les enfants allaités sont en moyenne de 1% des concentrations plasmatiques maternelles.
- **Gabapentine** : Les concentrations plasmatiques chez les enfants allaités sont indétectables ou très faibles et aucun événement indésirable n'a été retenu.

Toujours selon le CRAT, l'allaitement est déconseillé pour les médicaments suivants :

- **Lamotrigine** : La conduite à tenir n'est pas univoque.
- **Lévétiracétam** : Les concentrations plasmatiques chez les enfants allaités sont en moyenne de 13% de celles maternelles.
- **Oxcarbazépine et carbamazépine** : Les concentrations plasmatiques chez les enfants allaités sont en moyenne de 5% de celles maternelles. La demi-vie d'élimination de l'oxcarbazépine est très augmentée par rapport à celle de l'adulte.
- **Prégabaline** : Il n'y a aucune donnée chez des enfants allaités par des mères sous prégabaline.
- **Phénobarbital** : Chez les enfants allaités, les concentrations plasmatiques peuvent atteindre 100% des concentrations plasmatiques maternelles. Des effets indésirables ont été décrits comme une léthargie.
- **Ethosuximide** : Chez les enfants allaités, les concentrations plasmatiques peuvent atteindre 75% des concentrations plasmatiques maternelles.
- **Topiramate** : Il y a peu de données publiées, mais la quantité de topiramate ingérée via le lait maternel est importante.
- **Felbamate et tiagabine** : Il n'y a aucune donnée chez des enfants allaités par des mères sous felbamate.
- **Benzodiazépines**.

TROISIEME PARTIE : CONSEILS DU PHARMACIEN D'OFFICINE AU COMPTOIR

A. Conseils généraux concernant l'épilepsie

La survenue des crises épileptiques étant imprévisible, cette pathologie rend de nombreuses situations déconseillées voire interdites. Le patient, dès que le diagnostic est posé, doit alors apprendre à vivre et à gérer sa maladie ainsi qu'à adapter son quotidien.

L'épilepsie est une pathologie reconnue comme affection de longue durée et selon sa sévérité, elle peut conduire le patient au statut d'invalidité ou d'handicap. Elle est aussi souvent « vécue » et ressentie par les patients comme un handicap, autant sur le plan des activités quotidiennes que sur le plan social. Un suivi psychologique est parfois nécessaire et conseillé pour dédramatiser certaines situations et permettre d'harmoniser les relations sociales.

Le pharmacien d'officine peut être un acteur principal dans le suivi et l'accompagnement du patient épileptique dans la vie quotidienne car celui-ci est le professionnel de santé le plus facilement accessible.

1. Le quotidien

1.1 La conduite automobile

L'épilepsie fait partie de la liste des affections médicales incompatibles avec l'obtention ou le maintien du permis de conduire. La conduite automobile est donc le plus souvent contre-indiquée. En effet, si une crise épileptique se produit lorsque le patient est au volant d'un véhicule à moteur et que celle-ci s'accompagne d'une perte de conscience ou d'une incapacité fonctionnelle, les conséquences peuvent être dramatiques.

Cependant, elle est une cause très rare d'accident de la route : 1 cas sur 400 seulement. Et seulement la moitié des crises d'épilepsie au volant provoquent un accident. De plus, 90% des accidents chez les épileptiques « ne sont pas liés aux crises mais aux mêmes causes que dans la population générale » (57). Il a été démontré que 15% des accidents qui sont en rapport avec la pathologie épileptique surviennent lors d'une première crise et sont donc inévitables (57). Ajouté à cela, la conduite est un élément essentiel à la socialisation.

Il a donc fallu trouver un équilibre entre le respect de la sécurité routière pour tous et la préservation du droit à la conduite pour les personnes épileptiques.

Les patients ayant présenté une crise épileptique doivent se signaler aux autorités et en cas d'autorisation de la conduite, toute nouvelle crise sera à déclarer au cours du suivi :

- S'agissant de la conduite professionnelle (permis C, D et EC), elle est interdite aux personnes épileptiques même si leur pathologie est équilibrée par un traitement.
- Concernant la conduite individuelle (permis A et B), celle-ci sera ou non autorisée après avis de la Commission Départementale du permis de conduire. L'aptitude à la conduite est conditionnée par la durée sans que le patient ne présente de crise épileptique, allant de 3 mois à 1 an. Le patient sera suivi régulièrement par le neurologue de la Commission ayant délivré le permis de conduire tant qu'il n'est pas resté 5 ans sans faire une crise. Ensuite, le permis sera délivré sans limitation de durée de validité.

1.2 La vie professionnelle

Le taux de chômage des personnes souffrant d'épilepsie est plus élevé que celui de la population générale (58). En effet, de nombreux métiers sont interdits et inaccessibles à ces personnes, comme les emplois nécessitant le pilotage de véhicules ou d'engins, le contrôle de machines, le travail en hauteur ou encore le port d'armes ou la surveillance (6). Ces professions sont contre-indiquées car elles représentent un risque de danger pour le patient lui-même mais aussi pour les autres. Une reconversion professionnelle est nécessaire dans ces différents cas et le patient devra aussi se diriger vers le choix d'un métier dont les répercussions sur la fatigue et le stress sont les mieux gérables. Une discussion avec le médecin du travail pourra conduire à un aménagement de poste dans le but de maintenir l'emploi et la situation socio-économique du patient (58).

1.3 Les activités sportives

La pratique d'une activité physique régulière est recommandée chez les patients épileptiques, car celle-ci améliore la force et la tonicité et diminue le stress et l'anxiété.

Elle favorise aussi les liens sociaux, qui sont la plupart du temps limités chez les patients épileptiques qui ont tendance à se replier sur eux-mêmes. De plus, elle réduit la fréquence des crises « en rehaussant le seuil d'excitabilité neuronale » (59).

Cependant, certains sports sont contre-indiqués chez ces patients tels que la plongée sous-marine, le tir sportif, les sports aériens, l'escalade, etc. En effet, le risque de perte de contrôle sur l'environnement en cas de survenue d'une crise ne les permet pas.

D'autres activités comme la baignade, le cyclisme ou l'équitation peuvent être pratiqués mais cela uniquement sous surveillance et avec le port d'équipement de protection (gilet de sauvetage, casque...).

Les sports collectifs sont fortement recommandés, et il est conseillé d'informer une personne de confiance et pratiquant la même activité, de sa maladie et des gestes à effectuer en cas de crise.

Le médecin du sport pourra délivrer, après une consultation, un certificat de non contre-indication pour certaines activités sportives. Et la compétition ou le haut-niveau ne sont pas contre-indiqués mais nécessiteront simplement une adaptation des entraînements pour éviter une trop grande fatigue ou stress. Le patient épileptique devra écouter son corps pour connaître les limites de ces capacités (59).

2. Hygiène de vie

2.1 Tabac et alcool

Le tabagisme est tout aussi délétère pour les patients épileptiques que pour la population générale. Un sevrage devra être mis en place, et spécialement si la patiente est enceinte. Si possible, il faudra commencer par une psychothérapie comportementale, et si nécessaire ajouter la prise de substituts nicotiques.

Cependant, il est contre-indiqué l'utilisation des traitements d'aide au sevrage tabagique (Varénicline, Bupropion) chez les patients épileptiques et au cours de la grossesse (16).

L'alcool diminue le seuil épileptogène, il est donc fortement déconseillé chez les patients épileptiques car il favorise la survenue de crises. De plus, il existe de nombreuses interactions avec les traitements antiépileptiques, notamment avec les molécules sédatives (16).

La prise d'alcool est aussi proscrite lors de la grossesse.

2.2 Café et thé

Ce sont deux substances qui sont des excitants du système nerveux central. Ils sont donc déconseillés chez le sujet épileptique, cependant une consommation modérée peut être admise s'il n'y a pas d'exacerbation des crises (6).

Leur consommation est aussi déconseillée pendant la grossesse.

2.3 Sommeil

La fatigue et le manque de sommeil sont des facteurs favorisant les crises épileptiques car ils diminuent le seuil épileptogène. Le respect d'une durée de sommeil satisfaisante (8 heures par nuit), avec des horaires de coucher et de lever réguliers est conseillé. D'autant plus chez la femme enceinte qui présente souvent une fatigue accrue.

2.4 Alimentation

Une alimentation équilibrée est aussi importante. Il est recommandé par le Programme National Nutrition Santé :

- 5 fruits et légumes par jour.
- 3 produits laitiers par jour.
- Des féculents à chaque repas.
- Viande, poisson ou œuf 1 à 2 fois par jour.
- Limiter les matières grasses, les produits sucrés et le sel.
- Eau à volonté.

2.5 Voyages et modes de transport

Aucun mode de transport en soi n'est contre-indiqué pour les sujets épileptiques. Il existe cependant quelques recommandations pour que le séjour puisse se dérouler en sécurité (58) :

- Détenir un certificat médical expliquant la pathologie et le traitement en cours, avec l'ordonnance à jour contenant les DCI (dénominations communes internationales).
- Avoir prévu la quantité nécessaire de médicaments pour la durée du séjour.
- Prévoir une assurance voyage qui inclut un rapatriement sanitaire si besoin en cas de complications.
- Prêter attention à son temps de sommeil et prendre en compte la durée du voyage et le décalage horaire.

Un avis médical est nécessaire avant un trajet en avion si la patiente est enceinte.

2.6 Stimulation lumineuse

La télévision, les jeux vidéo et les écrans en général favorisent la survenue de crises chez les patients photosensibles.

Il convient de prendre certaines précautions comme éclairer suffisamment la pièce, limiter la durée d'utilisation, mettre une distance suffisante entre les yeux et l'écran et éviter les lumières alternées (58).

3. Observance et automédication

La nécessité d'une observance rigoureuse du traitement antiépileptique doit être clairement compris par le patient. Les troubles de l'observance sont une des principales causes de pharmacorésistance.

Pour faciliter l'observance, il est possible d'adapter le choix de la molécule au rythme de vie du patient et à sa tolérance attendue. Il ne faut pas le culpabiliser mais essayer de trouver une solution avec lui pour que les oublis ne se renouvellent que le moins possible, comme l'utilisation d'un pilulier ou d'une alarme sur le téléphone. Le patient doit avoir pleine conscience des risques d'un arrêt intempestif de son traitement, car il peut se traduire par l'augmentation de la fréquence et de la sévérité des crises (58).

Les effets indésirables peuvent aussi être une cause de non observance au traitement, alors le pharmacien pourra rassurer le patient en lui expliquant qu'ils sont plus ou moins transitoires et qu'une période d'adaptation est nécessaire. Il pourra aussi accompagner la patiente enceinte quant à ses inquiétudes sur le risque malformatif des médicaments antiépileptiques et l'encourager à suivre son traitement soigneusement.

L'automédication, quant à elle, est à éviter le plus possible chez le sujet épileptique et d'autant plus pendant la grossesse en raison de nombreuses interactions. La patiente demandera conseil à son pharmacien afin qu'il vérifie s'il existe des interactions et des risques et notamment pour le fœtus (6).

4. Que faire en cas de crise ?

Lorsqu'une personne est épileptique, il est important d'informer ses proches de sa maladie mais aussi de la façon de réagir si une crise survient (6,58) :

- Ecarter du patient tout objet contre lequel il pourrait se blesser ou l'en protéger avec des couvertures, coussins ou vêtements pour amortir les chocs.
- Le placer dès que possible en position latérale de sécurité.
- Ne pas le laisser seul après la crise, car il peut être désorienté et confus, et au contraire lui parler pour lui expliquer ce qu'il vient de se passer.
- Les proches du patient doivent connaître les critères d'urgence nécessitant un appel du SAMU.

- Tenir un agenda des crises, en notant les dates et la durée des crises.

B. Conseils concernant la patiente enceinte et sous traitement antiépileptique

1. Pendant la grossesse

Il sera conseillé à la patiente :

- De ne pas modifier ou arrêter son traitement sans avis médical.
- Du repos, et d'éviter les situations stressantes.
- Un suivi régulier de la grossesse et neurologique.
- La participation à un programme d'éducation thérapeutique pour acquérir des compétences qui l'aideront à gérer sa situation.

2. Les quelques jours après l'accouchement

La surveillance de la patiente et de son nouveau-né sera accrue. Les différents professionnels de santé intervenant dans leur prise en charge après l'accouchement auront été préalablement informés du traitement antiépileptique pris par la mère. Ils seront alors vigilants et à même de réagir selon les différentes situations qui peuvent se présenter, telles que : une hémorragie néonatale précoce, des signes d'imprégnation, un syndrome de sevrage, des signes de malformations ou neurocomportementaux.

De même, une surveillance de la mère est importante, il y a des risques d'hémorragie plus fréquents que pour la population générale.

3. Retour à la maison après l'accouchement

Le retour au domicile après l'accouchement est une période forte en stress et en surmenage, ce qui peut diminuer le seuil épiléptogène et favoriser la survenue de crises et ceci représente un réel risque pour l'enfant. De plus, la pathologie est déstabilisée suite à l'accouchement et ce jusqu'au rééquilibrage des posologies du traitement antiépileptique.

Il est donc nécessaire de mettre en place des mesures de sécurité en prévention :

- Le bain du bébé doit se faire en présence d'une tierce personne pour prévenir le risque de noyade de l'enfant.
- La patiente ne doit pas s'enfermer dans une pièce.
- La répartition des tâches avec le père de l'enfant doit être équitable, afin que la patiente puisse se reposer et avoir un sommeil réparateur.
- La patiente ne doit pas conduire.
- Il faudra qu'elle connaisse les signes annonciateurs, s'ils existent, pour mettre l'enfant en sécurité avant que la crise ne débute.

Concernant l'allaitement, il sera conseillé à la patiente de l'éviter car il n'est pas raisonnable de continuer à exposer l'enfant aux médicaments antiépileptiques.

De plus, l'enfant sera suivi au long terme afin de déterminer les effets que le traitement antiépileptique aurait pu causer.

CONCLUSION

L'épilepsie est une affection neurologique chronique et la patiente devra donc vivre avec tout au long de sa vie. Elle se traduit par des crises épileptiques qui peuvent prendre de nombreuses formes différentes. Sa prise en charge est délicate, et d'autant plus chez la femme enceinte qui subit de nombreux bouleversements physiologiques.

L'arsenal thérapeutique dans cette indication est conséquent et il permettra d'améliorer le confort de vie des patientes par le contrôle des crises et de leur retentissement sur leur vie personnelle. Cependant, au cours de la grossesse, les traitements antiépileptiques traversent le placenta et présentent un risque tératogène élevé. Il existe aussi un risque de survenue de troubles psychomoteurs, qui ne sont décelables que plus tard au cours de l'apprentissage de l'enfant.

Des mesures ont donc été érigées par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé afin de protéger les femmes en âge de procréer de risques malformatifs et neuro-développementaux pour leur enfant à naître tels que : la mise en place d'une carte patiente, d'une primo-prescription annuelle par un médecin spécialiste et de la présentation d'un formulaire d'accord de soin à la délivrance des médicaments antiépileptiques à l'officine.

La grossesse chez la femme épileptique est donc à risque, et il est nécessaire que ce désir de conception soit programmé bien à l'avance et que la grossesse soit suivie plus rigoureusement que s'il s'agissait d'une grossesse chez une femme non épileptique. Pour cela, il est important que les différents professionnels de santé impliqués collaborent tout au long du processus, c'est-à-dire avant, pendant et après la grossesse.

Le pharmacien à l'officine joue ici un rôle important dans la prise en charge de ces patientes puisqu'il est le professionnel le plus facilement accessible. Il lui tiendra à cœur d'accompagner, de rassurer et de conseiller les patientes ainsi que de les rediriger si besoin vers leur médecin neurologue. Il veillera aussi à la bonne observance du traitement, car la stabilité de cette pathologie est conditionnée par celle-ci.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. HADDAD Véronique. MAS Rémy. Biochimie clinique. Paris : Vernazobres Grego, 2011. 322 p. (ISBN 978-2-8183-0252-1)
2. PILLON, François, « Epilepsie, anti-épileptiques et grossesse », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 49, n°497, Juin 2010, pp. 43-45.
3. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Exposition *in utero* à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risques de malformations congénitales majeures (MCM) en France. Synthèse [**En ligne**]. Avril 2017. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/dfd02e3cda8a376cd3591bdc77910935.pdf > (Consulté le 08/11/2017).
4. Haute Autorité de Santé. Rapport d'élaboration de la fiche mémo sur les spécialités à base de valproate et alternatives médicamenteuses (épilepsie et troubles bipolaires). **In** : has-sante.fr [**En ligne**]. Disponible sur : < https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-12/rapport_d_elaboration_alternatives_acide_valproique_2015-12-08_15-24-53_180.pdf > (Consulté le 05/11/19).
5. DUPONT, Sophie. 100 Questions/Réponses pour mieux comprendre l'épilepsie. Paris : Ellipses, 2014. 127 p. (ISBN 978-2-7298-8472-7)
6. Epilepsie de l'adulte. In : VIDAL Recos. 6^{ème} éd. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2015. pp. 1018-1034. (ISBN 978-2-85091-207-8)
7. ROSE, D. Le neurone. **In** : neurobranches.chez-alice.fr [**En ligne**]. Disponible sur : <http://neurobranches.chez-alice.fr/pdf/neurone.pdf> > (Consulté le 15/11/2019).

8. Université Lille 1. Physiologie du neurone – Propriétés électriques du neurone. **In** : passeport.univ-lille1.fr [**En ligne**]. Disponible sur : <http://passeport.univlille1.fr/site/biologie/scbio/Neurone/Neurone_web.publi/web/co/Intro.html> (Consulté le 15/11/2019).
9. SILBERNAGL, Stephen. LANG, Florian. Atlas de poche de physiopathologie. 3^{ème} éd. Paris : Médecine sciences publication – Lavoisier, 2012. 435 p. (ISBN 978-2-257-20595-7)
10. Collège des Enseignants de Neurologie. Sémiologie des crises épileptiques. **In** : cen-neurologie.fr [**En ligne**]. Disponible sur : <<https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/semiologie-analytique/syndrome-myogène-myopathique/semiologie-crisis-epileptiques>> (Consulté le 18/11/2019).
11. Collège des Enseignants de Neurologie. Epilepsie de l'enfant et de l'adulte. **In** : cen-neurologie.fr [**En ligne**]. Disponible sur : <<https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle%20/epilepsies-lenfant-ladulte>> (Consulté le 20/11/2019).
12. Electroencéphalogramme (EEG). **In** : Méga guide stages IFSI : tous les services de soins et le rôle infirmier. Paris : Elsevier, 2015. pp. 1102-1103 (ISBN : 978-2-294-74529-4)
13. LAMBERT, Maxime. L'IRM : à quoi ça sert, comment se passe un examen et quels sont les risques ? **In** : maxisciences.com [**En ligne**]. Disponible sur : <https://www.maxisciences.com/irm/l-irm-a-quoi-ca-sert-comment-se-passe-un-examen-et-quels-sont-les-risques_art35025.html> (Consulté le 23/11/2019).
14. Vidal. Scintigraphie ou TEMP (tomographie par émission monophotonique). **In** : eureka.sante.vidal.fr [**En ligne**]. Disponible sur : <<https://eureka.sante.vidal.fr/maladies/examens-tests-analyses-medicales/scintigraphie-tomographie-emission-monophotonique.html>> (Consulté le 23/11/2019).
15. DUPONT, Sophie. Imagerie fonctionnelle dans l'épilepsie. EMC - Neurologie 2019; vol. 42, n°4. [Article 17-045-A-37]

16. DUPONT, Sophie. Traitements de l'épilepsie de l'adulte. EMC - AKOS (Traité de Médecine) 2010. [Article 5-1120]
17. THOMAS, P. Traitement médical des épilepsies. EMC – Neurologie, 2004. [Article 17-045-A-50]
18. Vidal 2019 : le dictionnaire – 95^{ème} éd. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2019. 3480 p. (ISBN : 978-2-85091-377-8)
19. KAHANE, P. BARTOLOMEI, F. Traitement neurochirurgical de l'épilepsie. EMC – Neurologie, 2011. [Article 17-045-A-53]
20. AUPY, Jérôme. PENCHET, Guillaume. VILLEGA, Frédéric. MICHEL, Véronique. « La chirurgie de l'épilepsie chez l'enfant, pièges et enjeux », *La revue de santé scolaire et universitaire*, vol. 10, n°59, Septembre 2019, pp. 14-18.
21. Vidal. L'épilepsie chez la femme en âge de procréer. **In** : eureka.sante.vidal.fr [**En ligne**]. Disponible sur : < <https://eureka.sante.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/epilepsie.html?pb=grossesse> > (Consulté le 08/11/2017)
22. GAILLY-FABRE, E. KERLAN, V. CHRISTIN-MAITRE, S. « Hormones, grossesse et relation materno-fœtale », *Annales d'Endocrinologie*, vol. 76, n°6, Octobre 2015, pp. 39-50.
23. DUPONT, Sophie. « Spécificités de la prise en charge de la femme épileptique », *La Presse Médicale*, vol. 47, n°3, Mars 2018, pp. 251-260.
24. HERITIER-BARRAS, Anne-Chantal. « Femmes, hormones et épilepsie », *Epileptologie*, vol. 28, 2011, pp. 51-58.
25. PANCHAUD, Alice. WEISSKOPF, Etienne. WINTERFELD, Ursula. « Médicaments et grossesse : modifications pharmacocinétiques et place du suivi thérapeutique pharmacologique », *Thérapies*, vol. 69, n°3, Mai 2014, pp. 223-234.

26. EVAÏN-BRION, Danièle. BERVEILLER, Paul. GIL, Sophie. « Le passage transplacentaire des médicaments », *Therapies*, vol. 69, n°1, Janvier 2014, pp. 3-11.
27. Centre de référence sur les agents tératogènes. Epilepsie traitée en cours de grossesse. **In** : lecrat.fr [**En ligne**]. Disponible sur : < https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=631 > (Consulté le 08/11/2017).
28. TOMSON, Torbjörn. BATTINO, Dina. BONIZZONI, Erminio et al. « Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs : a prospective cohort study of the EURAP registry », *The Lancet Neurology*, vol. 17, n°6, Juin 2018, pp. 530-538.
29. Epilepsie de l'adulte. **In** : VIDAL Recos. 6^{ème} éd. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2015. pp. 1018-1034. (ISBN 978-2-85091-207-8)
30. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Vitamine K1 Roche 2 mg/0,2 ml Nourrissons, solution buvable et injectable : Modifications du schéma posologique – Lettre aux professionnels de santé [**En ligne**]. **In** : ansm.sante.fr [**En ligne**]. Disponible sur : < <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Vitamine-K1-Roche-2-mg-0-2-ml-Nourrissons-solution-buvable-et-injectable-Modifications-du-schema-posologique-Lettre-aux-professionnels-de-sante> > (Consulté le 13/12/2019).
31. Centre de référence sur les agents tératogènes. Lamotrigine. **In** : lecrat.fr [**En ligne**]. Disponible sur : < http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=618 > (Consulté le 11/12/2019).
32. Centre de référence sur les agents tératogènes. Lévétiracétam. **In** : lecrat.fr [**En ligne**]. Disponible sur : < http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=635 > (Consulté le 11/12/2019).
33. Centre de référence sur les agents tératogènes. Etat des connaissances sur la phénytoïne. **In** : lecrat.fr [**En ligne**]. Disponible sur : < http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=629 > (Consulté le 11/12/2019).

34. Centre de référence sur les agents tératogènes. Oxcarbazépine. **In** : lecrat.fr [**En ligne**]. Disponible sur : < http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=636 > (Consulté le 11/12/2019).

35. Centre de référence sur les agents tératogènes. Gabapentine. **In** : lecrat.fr [**En ligne**]. Disponible sur : < http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=643 > (Consulté le 11/12/2019).

36. Centre de référence sur les agents tératogènes. Gabapentine dans l'épilepsie – Grossesse et allaitement. **In** : lecrat.fr [**En ligne**]. Disponible sur : <http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=682> (Consulté le 20/01/2020).

37. Centre de référence sur les agents tératogènes. Carbamazépine. **In** : lecrat.fr [**En ligne**]. Disponible sur : < http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=53 > (Consulté le 11/12/2019).

38. Centre de référence sur les agents tératogènes. Carbamazépine dans l'épilepsie. **In** : lecrat.fr [**En ligne**]. Disponible sur : <http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=367> (Consulté le 20/01/2020).

39. Centre de référence sur les agents tératogènes. Ethosuximide - Grossesse et allaitement. **In** : lecrat.fr [**En ligne**]. Disponible sur : <<https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=ethosuximide>> (Consulté le 13/12/2019).

40. Centre de référence sur les agents tératogènes. Felbamate - Grossesse et allaitement. **In** : lecrat.fr [**En ligne**]. Disponible sur : <<https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=felbamate>> (Consulté le 13/12/2019).

41. Centre de référence sur les agents tératogènes. Etat des connaissances sur le phénobarbital. **In** : lecrat.fr [**En ligne**]. Disponible sur : <https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=630> (Consulté le 11/12/2019).

42. Centre de référence sur les agents tératogènes. Prégabaline. **In** : lecrat.fr [**En ligne**]. Disponible sur : < http://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=644 > (Consulté le 11/12/2018).
43. Centre de référence sur les agents tératogènes. Tiagabine - Grossesse et allaitement. **In** : lecrat.fr [**En ligne**]. Disponible sur : <<https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=tiagabine> > (Consulté le 13/12/2019).
44. Centre de référence sur les agents tératogènes. Topiramate. **In** : lecrat.fr [**En ligne**]. Disponible sur : < <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=topiramate> > (Consulté le 11/12/2019).
45. Centre de référence sur les agents tératogènes. Vigabatrine - Grossesse et allaitement. **In** : lecrat.fr [**En ligne**]. Disponible sur : <<https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=vigabatrine> > (Consulté le 13/12/2019).
46. Centre de référence sur les agents tératogènes. Zonisamide. **In** : lecrat.fr [**En ligne**]. Disponible sur : < <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=zonisamide> > (Consulté le 13/12/2019).
47. Centre de référence sur les agents tératogènes. Lacosamide - Grossesse et allaitement. **In** : lecrat.fr [**En ligne**]. Disponible sur : <<https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=lacosamide> > (Consulté le 13/12/2019).
48. Centre de référence sur les agents tératogènes. Clonazépam - Grossesse et allaitement. **In** : lecrat.fr [**En ligne**]. Disponible sur : <<https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=benzodiazepines> > (Consulté le 13/12/2019).

49. Centre de référence sur les agents tératogènes. Clobazam - Grossesse et allaitement. **In** : lecrat.fr [**En ligne**]. Disponible sur :

<<https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=benzodiazepines> > (Consulté le 13/12/2019).

50. Centre de référence sur les agents tératogènes. Etat des connaissances sur le diazépam.

In : lecrat.fr [**En ligne**]. Disponible sur :

<https://www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=193 > (Consulté le 13/12/2019).

51. Haute Autorité de Santé. Fiche Mémo ANSM : Alternatives à l'acide valproïque chez les filles, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes ayant un trouble bipolaire ou une épilepsie. **In** : ansm.sante.fr [**En ligne**]. Disponible sur :

< https://www.ansm.sante.fr/content/download/83461/1054569/version/1/file/Fiche_memo_alternatives_acide_valproique_HAS > (Consulté le 05/11/19).

52. Centre de référence sur les agents tératogènes. Acide valproïque dans l'épilepsie. **In** :

lecrat.fr [**En ligne**]. Disponible sur : < https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=368 > (Consulté le 20/01/2020).

53. Ordre National des Pharmaciens. Valproate et dérivés : nouveau pictogramme sur les conditionnements. **In** : ordre.pharmacien.fr [**En ligne**]. Disponible sur :

<<http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Valproate-et-derives-nouveau-pictogramme-sur-les-conditionnements> > (Consulté le 13/12/2019).

54. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Liste des Mesures Additionnelles de Réduction des Risques : Valproate et dérivés. **In** : ansm.sante.fr [**En ligne**].

Disponible sur : < <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/Liste-des-MARR-en-cours/Valproate-et-derives> > (Consulté le 13/12/2019).

55. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Dossiers : Valproate et dérivés. **In** : ansm.sante.fr [**En ligne**]. Disponible sur :

<[http://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Valproate-et-derives/Valproate-et-derives/(offset)/0) > (Consulté le 13/12/2019).

56. Fondation Française pour la Recherche sur l'Épilepsie. Colloque 2017 (6 vidéos) – L'épilepsie : cycles, contraception et grossesse – Pr Sophie Dupont. [14 Septembre 2017] [Enregistrement vidéo] **In** : Fondation épilepsie. *Youtube*. Disponible sur : <<https://m.youtube.com/watch?v=ZTu5hs8U6jc>> (Consulté le 09/11/2017).

57. ADAM, Claude. « Épilepsie et conduite automobile », *La Presse Médicale*, vol. 44, n°10, Octobre 2015, pp. 1029-1033.

58. TYVAERT, Louise. « Prise en charge d'une épilepsie nouvellement diagnostiquée », *La Presse Médicale*, vol. 47, n°3, Mars 2018, pp. 227-233.

59. BARNAULT, Matthieu. DUTRUEL, David. « Place de l'activité physique dans la prise en charge des pathologies neurologiques », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 56, n°563, Février 2017, pp. 26-32.

ANNEXES

Annexe 1 : Formulaire d'accord de soins (Version 3 – Septembre 2018) (49)

A**À remplir et signer par le médecin spécialiste**

Nom et prénom de la patiente :

Nom et prénom de son représentant légal* (si applicable) :

Je confirme que la patiente susmentionnée a besoin de valproate car : **OUI**

- cette patiente ne répond pas de manière adéquate aux autres traitements
- cette patiente ne tolère pas les autres traitements

Je confirme que j'ai expliqué les points suivants à la patiente susmentionnée (ou représentant légal*) :

- Les enfants exposés au valproate pendant la grossesse présentent les risques suivants
 - 10,7 % de malformations congénitales ; et
 - jusqu'à 30 à 40 % de troubles du développement et du comportement tels que troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention, qui peuvent conduire à des troubles importants de l'apprentissage, et un risque augmenté de troubles du spectre autistique et d'autisme
- Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse (sauf dans des situations exceptionnelles de patientes épileptiques résistantes ou intolérantes aux autres traitements).....
- Le valproate est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies :.....
 - La nécessité qu'un médecin spécialiste réévalue régulièrement le traitement par valproate (au moins une fois par an) et la nécessité ou non de le poursuivre.....
 - La nécessité d'obtenir un test de grossesse plasmatique négatif (sensibilité minimale de 25mUI/mL) à l'initiation du traitement puis à intervalles réguliers pendant le traitement (test de grossesse recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité de 25mUI/mL)) (si la patiente est en âge de procréer).....
 - La nécessité d'utiliser au moins une méthode de contraception efficace sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement (si la patiente est en âge de procréer).....
 - La nécessité de fixer un rendez-vous avec un médecin spécialiste dès qu'elle envisage une grossesse afin de s'assurer de discuter en temps utile du passage à d'autres traitements, c'est-à-dire : avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.
 - La nécessité de contacter son médecin spécialiste immédiatement pour réévaluer en urgence le traitement en cas de grossesse suspectée ou accidentelle.

J'ai remis à la patiente ou au représentant légal* un exemplaire de la brochure patiente et je lui ai expliqué la nécessité de conserver la carte patiente **Dans l'épilepsie, en cas de grossesse, je confirme que la patiente :**

- est résistante ou intolérante à tous les autres traitements
- reçoit la dose efficace de valproate la plus faible possible.....
- est informée de la possibilité d'avoir des conseils et un soutien pendant la grossesse
- est informée de la nécessité d'une surveillance spécifique de son enfant à naître pendant la grossesse et de son bébé / enfant après la naissance

Nom du spécialiste :

Signature et tampon :

Date :

B**À remplir et signer par la patiente ou son représentant***J'ai discuté des éléments suivants avec mon médecin spécialiste et j'ai compris les points suivants : **OUI**

- Pourquoi j'ai besoin du valproate plutôt que d'un autre médicament
- Je dois consulter régulièrement un médecin spécialiste (au moins une fois par an) pour vérifier si le traitement par valproate reste la meilleure option pour moi
- Les enfants dont la mère a pris du valproate pendant la grossesse, présentent les risques suivants :
 - 10,7 % de malformations congénitales et
 - jusqu'à 30 à 40 % de troubles du développement et du comportement tels que troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention, qui peuvent conduire à des troubles importants de l'apprentissage, et un risque augmenté de troubles du spectre autistique et d'autisme.
- La raison pour laquelle je dois obtenir un test de grossesse plasmatique négatif (sensibilité minimale du test : 25 mUI/mL), au début du traitement et si nécessaire par la suite (si je suis en âge d'avoir des enfants). Il est recommandé de réaliser un test de grossesse tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité de 25 mUI/mL)
- Je dois utiliser au moins une méthode de contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée du traitement par valproate et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement (si je suis en âge d'avoir des enfants). L'utilisation d'au moins une méthode de contraception efficace est primordiale pendant un traitement par valproate
- Les différentes possibilités de contraception efficace (de préférence une méthode dont l'efficacité ne dépend pas de l'utilisateur, telle qu'un dispositif intra-utérin ou un implant contraceptif), ou deux méthodes de contraception complémentaires incluant une méthode barrière, doivent être utilisées. Et/ou nous avons prévu une consultation avec un professionnel spécialisé pour le conseil en matière de contraception efficace.....
- La nécessité de consulter mon médecin spécialiste dès que j'envisagerai une grossesse afin de m'assurer de discuter et de passer à d'autres traitements avant la conception et avant l'arrêt de la contraception
- Je dois demander un rendez-vous en urgence avec mon médecin spécialiste si je pense être enceinte
- J'ai reçu un exemplaire de la brochure patiente et de la carte patiente
- Dans l'épilepsie, en cas de grossesse, je confirme que j'ai discuté avec mon médecin spécialiste et compris les points suivants :
 - j'ai la possibilité d'avoir des conseils et un soutien pendant la grossesse
 - il est nécessaire d'assurer une surveillance spécifique de l'enfant à naître pendant la grossesse et du développement de mon bébé / enfant après la naissance.....
- Dans le trouble bipolaire, je confirme que j'ai discuté avec mon médecin spécialiste et que j'ai compris que le valproate était contre-indiqué en cas de grossesse
- Je dois présenter cet accord de soins signé accompagné de l'ordonnance à la pharmacie pour chaque délivrance du traitement

L'ensemble des conseils relatifs à une contraception efficace doivent être suivis, même en l'absence de règles avec un test de grossesse négatif. Ces conditions concernent également les femmes qui ne sont pas sexuellement actives, sauf si le prescripteur considère qu'il existe des raisons incontestables indiquant qu'il n'y a aucun risque de grossesse.

Nom et prénom de la patiente :

Nom et prénom de son représentant légal* (si applicable) :

Signature :

Date :

Formulaire annuel d'accord de soins destiné aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants traitées par les spécialités à base de valproate : Dépakine[®], Dépakine Chrono[®], Micropakine[®], Dépakote[®] ou Dépamide[®] ou génériques

- Ce formulaire est remis par un médecin spécialiste, aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants (ou à leur représentant légal*) et traitées par valproate pour une **épilepsie** ou un **trouble bipolaire**.
- Ce formulaire vise à s'assurer que tous les risques et les informations relatifs à l'utilisation du valproate pendant la grossesse ont bien été expliqués à la patiente (et/ou son représentant légal*) et ont bien été compris.
- Il doit être complété (parties A et B) et signé par le médecin et la patiente (et/ou son représentant légal*) :
 - à l'initiation du traitement,
 - puis chaque année,
 - et quand une femme envisage une grossesse ou est enceinte.
- Un exemplaire complété et signé :
 - sera conservé et archivé par le médecin spécialiste (il est conseillé de sauvegarder une version électronique dans le dossier de la patiente) ;
 - sera conservé par la patiente (ou son représentant légal*),
 - une copie sera transmise au médecin traitant.
- **Ce formulaire devra impérativement être présenté à la pharmacie pour toute délivrance du médicament.**

▼ Ces médicaments font l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité

Les documents d'informations (Résumé des Caractéristiques du produit et notice) sont consultables sur la base de données publique des médicaments : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Des documents 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)

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

*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

** PRAC : Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments (EMA)

Annexe 2 : Lettre d'information aux professionnels de santé (Version 3 – Septembre 2018) (49)

GUIDE À DESTINATION DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Nouvelles informations

Valproate▼

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

CHEZ LES PATIENTES DE SEXE FÉMININ¹ ET LES FEMMES ENCEINTES :

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

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

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

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

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

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

CONTENU

Objectif de ce Guide	3
Résumé.....	4-6
1. Informations sur les malformations congénitales et les troubles neuro-développementaux.....	7
• Malformations congénitales.....	7
• Troubles neuro-développementaux	7
2. Rôle des différents professionnels de santé	8
• Prescripteurs spécialistes	8
• Médecins généralistes	9
• Gynécologues/obstétriciens, sages-femmes, centres de PMI et planning familial	10
• Pharmaciens	10
3. Programme de prévention des grossesses.....	11-12
4. Traitement des patientes de sexe féminin par valproate	13
• Patientes de sexe féminin – première prescription	13-14
• Femmes en âge de procréer qui n’envisagent pas une grossesse	15-16
• Femmes en âge de procréer qui envisagent une grossesse	17-18
• En cas de découverte d’une grossesse	19-20
5. Arrêt du valproate et/ou changement pour un autre traitement	21
• Patientes présentant un trouble bipolaire	21
• Patientes épileptiques	21-22

OBJECTIF DE CE GUIDE

Ce Guide destiné aux professionnels de santé est un matériel éducatif faisant partie du **programme de prévention des grossesses sous valproate** qui cible à la fois les professionnels de santé et les patientes.

Son objectif est de fournir des informations sur les risques tératogènes et neuro-développementaux associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse, les actions nécessaires à mettre en place pour réduire les risques pour vos patientes et de s'assurer que vos patientes ont atteint un niveau adéquat de compréhension du risque.

Il fournit une information à jour sur les risques de **malformations congénitales** et de **troubles neuro-développementaux** chez les enfants exposés *in utero* au valproate.

La nature des risques pour les enfants exposés *in utero* au valproate est la même quelle que soit l'indication pour laquelle il a été prescrit. Par conséquent, les mesures de réduction du risque décrites dans ce Guide s'appliquent à l'utilisation du valproate quelle que soit l'indication.

Les professionnels de santé destinataires de ce Guide sont :

- les spécialistes en psychiatrie, neurologie, pédiatrie ;
- les médecins généralistes, les gynécologues, les gynécologues/obstétriciens, les sages-femmes, les centres de PMI et de planning familial ;
- les pharmaciens hospitaliers et officinaux.

Les documents éducatifs qui ont été développés spécifiquement pour les filles et femmes en âge de procréer traitées par le valproate comprennent également :

- **Une Brochure destinée aux patientes** : veuillez en fournir un exemplaire à toutes vos patientes traitées par valproate qui sont ou seront en âge de procréer (ou leurs représentants légaux*) ;
- **Un Formulaire annuel d'accord de soins** : à compléter et signer par le médecin spécialiste et la patiente, au moment de l'initiation du traitement par valproate, ainsi que lors de chaque réévaluation du traitement par valproate (au minimum 1 fois par an), lorsqu'elle envisage une grossesse et en cas de survenue d'une grossesse en cours de traitement ;
- **Une Carte patiente** : à donner à vos patientes à chaque fois que le valproate est délivré.

Tous ces documents doivent obligatoirement être fournis à la patiente.

Pour les patientes mineures ou majeures protégées n'ayant pas la capacité de prendre une décision éclairée, veuillez fournir les informations et les conseils sur les méthodes efficaces de contraception et sur l'utilisation du valproate pendant la grossesse à leurs représentants légaux* et assurez-vous que ces derniers en comprennent parfaitement le contenu.

Veillez lire la dernière version en vigueur du Résumé des caractéristiques du produit avant de prescrire un médicament contenant du valproate.

* 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.

RÉSUMÉ

Le valproate (comme ses dérivés : acide valproïque, valpromide et divalproate), lorsqu'il est administré pendant la grossesse, est associé à :

- o Un risque de malformations congénitales dans 10,7% des cas
- o Un risque de troubles du développement jusqu'à 30 à 40% des cas.

Afin d'éviter toute exposition pendant la grossesse à ce médicament tératogène (malformations congénitales) et fœtotoxique (troubles neuro-développementaux) :

- **Dans l'épilepsie, le valproate est contre-indiqué**
 - o pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée ;
 - o chez les filles et femmes en âge de procréer sauf si :
 - les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.
 - et toutes les conditions du programme de prévention des grossesses chez les patientes traitées par valproate (mentionnées dans la section 3 de ce guide) sont remplies.
- **Dans les épisodes maniaques des troubles bipolaires, le valproate est contre-indiqué :**
 - o pendant la grossesse ;
 - o chez les femmes en âge de procréer sauf si :
 - les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.
 - et toutes les conditions du programme de prévention des grossesses chez les patientes traitées par valproate (mentionnées dans la section 3 de ce guide) sont remplies.

Un Programme de Prévention des Grossesses contenant un certain nombre de mesures, dont la nécessité d'une contraception efficace et la réalisation de tests de grossesse en cas de traitement par valproate, est mis en place afin d'éviter la survenue de toute grossesse (cf détails dans la section 3 de ce guide).

Un traitement antiépileptique ne doit jamais être arrêté brutalement.

MÉDECINS SPÉCIALISTES ET MÉDECINS GÉNÉRALISTES** :

Patientes de sexe féminin – première prescription

1. Le valproate doit uniquement être initié par un médecin spécialiste.
2. Initiez le valproate uniquement si aucun autre traitement n'est efficace ou toléré,
3. Expliquez à votre patiente les risques associés au valproate lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse,
4. Vérifiez l'absence de grossesse avant l'initiation du traitement par valproate, par l'obtention d'un test négatif de grossesse plasmatique (sensibilité d'au moins 25 mUI/mL), afin d'éliminer toute possibilité d'utilisation involontaire du médicament pendant la grossesse. Des tests de grossesse plasmatiques seront ensuite réalisés à intervalles réguliers pendant le traitement (un test de grossesse est recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL)).
5. Expliquez à votre patiente, et/ son représentant* que l'utilisation d'une contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée du traitement et jusqu'à un mois après l'arrêt du

* 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. **De plus amples informations figurent dans la section 2 de ce Guide.

traitement, est obligatoire ou si les patientes ne sont pas encore pubères dès l'apparition des premières règles.

6. Assurez-vous que votre patiente et/ou son représentant* a/ont compris les risques associés au valproate lorsqu'il est pris pendant la grossesse, a/ont reçu la brochure d'information et la carte patiente et a /ont signé le formulaire annuel d'accord de soins (conserver ce document dans le dossier médical, remettre une copie à la patiente et transmettre une copie au médecin traitant)
7. Dites à votre patiente et/ou à son représentant* de vous contacter en urgence et de ne surtout pas arrêter le traitement par valproate d'elle-même si elle pense qu'elle pourrait être enceinte ou qu'elle débute une grossesse.

Femmes en âge de procréer n'envisageant pas une grossesse

1. Le traitement par valproate doit être réévalué régulièrement (au moins 1 fois par an) par un médecin spécialiste, le renouvellement peut être effectué par un médecin généraliste pendant 1 an.
2. Rappelez à la patiente et/ou son représentant* lors de chaque consultation les risques associés au valproate lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse.
3. Rappelez à votre patiente et/ou son représentant* lors de chaque consultation que l'utilisation d'une contraception efficace sans interruption pendant toute la durée du traitement par valproate est obligatoire et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement.
4. Il est recommandé de réaliser un test de grossesse à intervalles réguliers pendant le traitement (un test de grossesse est recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL)).
5. Assurez-vous que votre patiente et/ou son représentant* a/ont compris les risques associés au valproate lorsqu'il est pris pendant la grossesse, a/ont reçu la brochure d'information et la carte patiente et a/ont signé le formulaire annuel d'accord de soins (conserver ce document dans le dossier médical, remettre une copie à la patiente et transmettre une copie au médecin traitant).
6. Rappelez à votre patiente et/ou son représentant* à chaque consultation de vous contacter en urgence et de ne pas arrêter le traitement par valproate d'elle-même si elle pense qu'elle pourrait être enceinte ou qu'elle débute une grossesse.

Femmes en âge de procréer envisageant une grossesse

1. Rappelez à votre patiente et/ou à son représentant* les risques associés au valproate lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse,
2. Assurez-vous que votre patiente et/ou son représentant* a/ont compris les risques associés au valproate lorsqu'il est pris pendant la grossesse, a/ont reçu la brochure d'information et la carte patiente et a /ont signé le formulaire annuel d'accord de soins (conserver ce document dans le dossier médical, remettre une copie à la patiente et transmettre une copie au médecin traitant).
3. Procédez à l'arrêt progressif du traitement par valproate et passez à une alternative thérapeutique appropriée pour votre patiente (voir section 5 de ce Guide) (sauf situations exceptionnelles d'épilepsie résistante aux autres traitements).
3. Rappelez à votre patiente et/ou à son représentant* que le changement pour un autre traitement peut prendre du temps.
4. Expliquez à votre patiente et/ou à son représentant* que la contraception doit uniquement être arrêtée 1 mois après l'arrêt complet du valproate

* 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. **De plus amples informations figurent dans la section 2 de ce Guide.

Femmes présentant une grossesse non planifiée

1. Organisez une consultation en urgence avec votre patiente et/ou son représentant*.
2. Expliquez leur pourquoi elle doit poursuivre son traitement jusqu'à la date du rendez-vous.
3. Assurez-vous que votre patiente et son partenaire et/ou leurs représentants* ont compris les risques associés au valproate et orientez-les vers un spécialiste pour obtenir des conseils supplémentaires.
4. Organisez l'arrêt du valproate (voir section 5 de ce Guide).
5. Dans des situations exceptionnelles d'épilepsie résistante aux autres traitements où le maintien du valproate s'avérerait indispensable, une surveillance multidisciplinaire adaptée doit être mise en œuvre.

GYNÉCOLOGUES/OBSTÉTRICIENS, SAGES-FEMMES, CENTRES de PMI et de PLANNING FAMILIAL**

1. Prodiguez des conseils sur les méthodes de contraception et sur la planification des grossesses.
2. Fournissez des informations sur les risques de l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
3. Orientez la patiente, et/ou son représentant*, vers le spécialiste de sa maladie pour qu'elle le consulte lorsqu'elle envisage une grossesse.
4. Lorsqu'une patiente vous consulte pour une grossesse, orientez en urgence cette patiente et son partenaire, ainsi que leurs représentants* le cas échéant vers :
 - o son médecin prescripteur (spécialiste de sa maladie) pour arrêt du traitement (sauf situations exceptionnelles d'épilepsie résistante aux autres traitements).
 - o un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour une évaluation et des conseils concernant la grossesse exposée.

PHARMACIENS**

1. Assurez-vous que la patiente, et/ou son représentant*, a/ont reçu la Carte patiente et la brochure qui lui est destinée ; et qu'elle (patiente et/ou son représentant*) en comprend le contenu,
2. Assurez-vous que la patiente vous présente
 - o l'ordonnance d'un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre).
 - o le formulaire d'accord de soins.
3. Rappelez à la patiente les messages de sécurité d'emploi, y compris la nécessité d'une contraception efficace et d'un rendez-vous annuel avec le spécialiste.
4. Conseillez aux patientes et/ou leurs représentants* de ne pas arrêter le valproate et de contacter leur médecin en urgence lorsqu'elles planifient une grossesse ou en cas de suspicion de grossesse.

* 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. **De plus amples informations figurent dans la section 2 de ce Guide.

1. INFORMATIONS SUR LES MALFORMATIONS CONGÉNITALES ET LES TROUBLES DU DÉVELOPPEMENT

Le valproate (comme ses dérivés : acide valproïque, valpromide et divalproate) est un principe actif aux effets tératogènes connus, qui expose à un risque élevé de malformations congénitales. Les données disponibles confirment également que l'exposition *in utero* au valproate est associée à un risque accru de troubles neuro-développementaux. Ces risques sont décrits ci-dessous.

1. MALFORMATIONS CONGÉNITALES

Les données de deux méta-analyses (incluant des registres et des études de cohorte) montrent que l'incidence des malformations congénitales chez les enfants nés de mères épileptiques traitées par le valproate en monothérapie pendant leur grossesse, est en moyenne de 10,73 %^[1] (intervalle de confiance à 95 % : 8,16 à 13,29 %) pour une méta-analyse et de 10,93 %^[2] (intervalle de confiance à 95 % : 8,91 à 13,13%) pour l'autre méta-analyse. Ce risque de malformations majeures est plus élevé que dans la population générale, qui est de 2 à 3 %^[1]. Les données disponibles montrent que le risque est dose-dépendant : le risque est d'autant plus élevé que les doses sont fortes. Cependant aucune dose excluant ce risque n'a pu être déterminée.

Les malformations le plus souvent rencontrées incluent les anomalies du tube neural, des dysmorphies faciales, des fentes labiales et palatines, des craniosténoses, des malformations cardiaques, rénales et urogénitales (notamment hypospadias), des malformations des membres (notamment aplasie bilatérale du radius) et des syndromes polymalformatifs touchant diverses parties du corps.

2. TROUBLES NEURODEVELOPPEMENTAUX

Les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque accru de présenter des troubles du développement. Le risque semble dose-dépendant mais les données disponibles ne permettent pas de déterminer une dose excluant ce risque. La période à risque pourrait concerner toute la grossesse.

Des études^[3-6] menées chez des enfants d'âge préscolaire exposés *in utero* au valproate montrent que jusqu'à 30 à 40 % d'entre eux présentent des retards de développement dans la petite enfance, tels que des retards dans l'acquisition de la parole et de la marche, des capacités intellectuelles diminuées, des capacités verbales (parole et compréhension) diminuées ainsi que des troubles de la mémoire.

Le quotient intellectuel (QI) mesuré chez des enfants d'âge scolaire (âgés de 6 ans) exposés *in utero* au valproate était en moyenne 7 à 10 points inférieur à celui des enfants exposés à d'autres médicaments antiépileptiques^[7]. Bien que le rôle des facteurs confondants ne puisse être exclu, il est prouvé que cette diminution de QI observée chez les enfants exposés *in utero* au valproate est indépendante du QI maternel.

Les données sur l'évolution de ces troubles à long terme sont limitées.

Les données disponibles montrent que les enfants exposés *in utero* au valproate ont un risque accru de présenter des troubles envahissants du développement (syndromes appartenant au spectre de l'autisme) (environ 3 fois plus fréquent) et d'autisme infantile (environ 5 fois plus fréquent) par rapport à celui des populations témoins^[8].

Des données limitées suggèrent que les enfants exposés *in utero* au valproate sont plus susceptibles de développer des symptômes du trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH)^[9].

* 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.

2. RÔLE DES DIFFÉRENTS PROFESSIONNELS DE SANTÉ**

MEDECIN PRESCRIPTEUR SPÉCIALISTE (neurologue, psychiatre ou pédiatre) :

Le valproate est contre-indiqué chez les filles et 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 des grossesses sont respectées.

Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse dans les épisodes maniaques des troubles bipolaires

Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse dans l'épilepsie sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée.

Nouvelles patientes	Patientes déjà traitées
<ul style="list-style-type: none"> • Etablit le diagnostic • Initie le traitement avec valproate, uniquement si les autres traitements sont inefficaces ou non tolérés ; et après obtention d'un test de grossesse plasmatique au résultat négatif (test de grossesse d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL). 	<ul style="list-style-type: none"> • Réévalue la nécessité du traitement au moins une fois par an. • Poursuit le traitement avec valproate, uniquement si les autres traitements sont inefficaces ou non tolérés ; et après obtention d'un test de grossesse plasmatique au résultat négatif (test de grossesse d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL).
<ul style="list-style-type: none"> • Explique les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux lors de l'utilisation du valproate pendant la grossesse • S'assure que la patiente et/ou son représentant* a/ont compris : <ul style="list-style-type: none"> o les risques en cas d'utilisation du valproate pendant la grossesse. o la nécessité d'utiliser une contraception efficace, sans interruption pendant tout le traitement (et jusqu'à 1 mois après l'arrêt). o la nécessité de réaliser un test de grossesse dès qu'elle a le moindre doute. Il est recommandé de faire un test de grossesse à intervalles réguliers pendant le traitement (test de grossesse recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL)). o la nécessité de prévenir son spécialiste d'un projet de grossesse avant l'arrêt de la contraception, pour permettre un arrêt du valproate dans les meilleures conditions • Fournit la brochure et la carte patiente destinées aux patientes et/ou à son représentant*. Tous les documents éducationnels sont disponibles sur le site de l'ANSM : http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/(offset)/1 • Remplit et signe le Formulaire annuel d'accord de soins avec la patiente et/ou son représentant* aux moments suivants : <ul style="list-style-type: none"> o initiation du traitement, o à chaque consultation annuelle, o lorsqu'une patiente consulte en raison d'une grossesse prévue ou imprévue. • Réévalue le traitement au moins une fois par an et à tout moment si besoin. • Organise si nécessaire l'arrêt du valproate dès que possible 	
<p>En cas de grossesse au cours du traitement par valproate</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ré-explique les risques et donne des conseils supplémentaires afin d'aider la patiente à prendre une décision éclairée concernant son projet familial, • Organise le changement de traitement et l'arrêt du valproate (sauf situations exceptionnelles d'épilepsie résistante aux autres traitements). • Oriente la patiente, et/ou son représentant* vers un spécialiste en matière de suivi des grossesses ainsi que vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour une évaluation et des conseils concernant la grossesse exposée 	

* 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. **De plus amples informations figurent dans la section 4 de ce Guide.

MÉDECIN GÉNÉRALISTE :

Le valproate est contre-indiqué chez les filles et 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.

Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse dans les épisodes maniaques des troubles bipolaires.

Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse dans l'épilepsie sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée.

Diagnostic et prise en charge :

- Oriente la patiente et/ou son représentant*, vers le médecin spécialiste pour confirmer le diagnostic de l'épilepsie ou du trouble bipolaire, et pour initier ou réévaluer le traitement.
- Rappelle à la patiente et/ou à son représentant*, la nécessité du rendez-vous annuel avec le spécialiste.
- Adresse la patiente, et/ou son représentant*, vers son médecin spécialiste quand elle le consulte parce qu'elle envisage une grossesse.
- En cas de grossesse, oriente en urgence cette patiente et son partenaire vers :
 - o son médecin prescripteur (spécialiste) pour arrêt du traitement et passage à un autre traitement (sauf situations exceptionnelles d'épilepsie résistante aux autres traitements).
 - o un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour une évaluation et des conseils concernant la grossesse exposée.

Informations sur les risques et conseils pour éviter les grossesses :

- Fournit des informations exhaustives sur les risques associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et s'assure de la compréhension de la patiente et/ou de son représentant*.
- Prodigue des conseils sur la contraception efficace et la prévention des grossesses :
 - o S'assure de l'utilisation d'une contraception efficace et de sa poursuite pendant tout le traitement (et jusqu'à 1 mois après la fin du traitement).
 - o Rappelle la nécessité de consulter un spécialiste avant d'arrêter sa contraception ;
 - o Rappelle la nécessité de réaliser un test de grossesse dès qu'elle a le moindre doute. Il est recommandé de faire un test de grossesse à intervalles réguliers pendant le traitement (test de grossesse recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL)).
- Fournit ou s'assure que la patiente a reçu la brochure et la carte patiente destinées à la patiente et/ou à son représentant*. Les matériels éducatifs 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)

* 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.

GYNÉCOLOGUE/OBSTÉTRICIEN ; SAGE-FEMME ; CENTRES de PMI et de PLANNING FAMILIAL

- Prodigue des conseils sur la contraception efficace et la prévention des grossesses.
- Fournit des informations exhaustives sur les risques associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et s'assure de la compréhension de la patiente et/ou de son représentant*.
- Oriente la patiente, et/ou son représentant*, vers le spécialiste de sa maladie pour qu'elle le consulte lorsqu'elle envisage une grossesse.
- Lorsqu'une patiente le consulte pour une grossesse, oriente en urgence cette patiente et son partenaire vers :
 - o son médecin prescripteur (spécialiste) pour arrêt du traitement (sauf situations exceptionnelles d'épilepsie résistante aux autres traitements).
 - o un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour une évaluation et des conseils concernant la grossesse exposée.

PHARMACIEN

- S'assure que la patiente, et/ou son représentant*, présente :
 - o l'ordonnance d'un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre).
 - o le formulaire d'accord de soins.
- S'assure que la Carte patiente est fournie chaque fois que le valproate est délivré (sauf pour les formes injectables) et que la patiente, et/ou son représentant*, en comprend le contenu.
- Rappelle à la patiente et/ou à son représentant* les messages de sécurité d'emploi, y compris la nécessité d'une contraception efficace et du rendez-vous au minimum annuel avec le spécialiste.
- S'assure que la patiente, et/ou son représentant* a/ont reçu la brochure qui lui est destinée. Les documents éducationnels 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)
- Conseille à la patiente et/ou à son représentant*, de ne pas arrêter le valproate et de contacter :
 - o immédiatement son médecin spécialiste si elle envisage une grossesse.
 - o en urgence son médecin spécialiste si elle suspecte une grossesse.
- Dispense le valproate dans l'emballage d'origine avec l'avertissement externe (pictogramme).

* 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.

3. PROGRAMME DE PRÉVENTION DES GROSSESSES

Le valproate est un traitement efficace pour l'épilepsie et le trouble bipolaire. Le valproate est un tératogène puissant entraînant un risque élevé de malformations congénitales et expose à des troubles neuro-développementaux chez les enfants exposés in utero au valproate.

Chez les filles et femmes en âge de procréer, le valproate doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie ou du trouble bipolaire.

- **Dans l'épilepsie, le valproate est contre-indiqué**
 - o pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée ;
 - o chez les filles et femmes en âge de procréer sauf si :
 - les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.
 - et toutes les conditions du programme de prévention des grossesses chez les patientes traitées par valproate (mentionnées ci-dessous) sont remplies.
- **Dans les épisodes maniaques des troubles bipolaires, le valproate est contre-indiqué :**
 - o pendant la grossesse ;
 - o chez les femmes en âge de procréer sauf si :
 - les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.
 - et toutes les conditions du programme de prévention des grossesses chez les patientes traitées par valproate (mentionnées ci-dessous) sont remplies.

Conditions du programme de prévention des grossesses

Le prescripteur doit s'assurer que :

- Les situations individuelles sont évaluées au cas par cas, en impliquant la patiente et/ou son représentant*, dans la discussion afin de garantir son engagement, de discuter des options thérapeutiques et de s'assurer qu'elle/qu'ils a/ont compris les risques et les mesures nécessaires pour réduire ces risques ;
- le risque de survenue de grossesse est évalué chez toutes les patientes de sexe féminin;
- la patiente et/ou son représentant*, a/ont bien compris et pris conscience des risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux, y compris l'ampleur de ces risques, pour les enfants exposés in utero au valproate ;
- la patiente, et/ou son représentant* comprend/nent la nécessité d'effectuer un test de grossesse plasmatique avant le début du traitement et pendant le traitement à intervalles réguliers (test de grossesse recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL)).
- la patiente, et/ou son représentant* a/ont été conseillée/s en matière de contraception et est/ sont capable/s de se conformer à la nécessité d'utiliser une contraception efficace **, sans interruption, pendant toute la durée du traitement par valproate ;
- la patiente, et/ou son représentant* comprend/nent la nécessité qu'un médecin spécialiste expérimenté dans la prise en charge de l'épilepsie, ou des troubles bipolaires réévalue régulièrement (au moins 1 fois par an) le traitement;
- la patiente, et/ou son représentant* comprend/nent la nécessité de consulter son médecin dès qu'elle envisage une grossesse afin d'en discuter en temps voulu et de recourir à des options thérapeutiques alternatives avant la conception, et ceci avant d'arrêter la contraception;

* 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.

- la patiente, et/ou son représentant*, comprend/nent la nécessité de consulter en urgence son médecin en cas de grossesse;
- la patiente, et/ou son représentant*, a/ont reçu la brochure d'information patiente;
- la patiente, et/ou son représentant*, a/ont reconnu avoir compris les risques et précautions nécessaires associés à l'utilisation du valproate (formulaire annuel d'accord de soins).

Ces conditions concernent également les femmes qui ne sont pas sexuellement actives, à moins que le prescripteur ne considère qu'il existe des raisons incontestables indiquant qu'il n'y a aucun risque de grossesse.

**** Contraception :**

- Au moins une méthode de contraception efficace (de préférence une méthode indépendante de l'utilisatrice telle qu'un dispositif intra-utérin ou un implant) ou deux formes de contraception complémentaires y compris une méthode par barrière, doivent être utilisées.
- Lors du choix de la méthode de contraception, les situations individuelles doivent être examinées au cas par cas, en impliquant la patiente dans la discussion afin de garantir son engagement et l'observance des mesures choisies.
- L'ensemble des conseils relatifs à une contraception efficace doivent être suivis, même en l'absence de règles avec un test de grossesse négatif.

* 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.

4. TRAITEMENT DES PATIENTES DE SEXE FÉMININ PAR VALPROATE

A. PATIENTE DE SEXE FÉMININ - PREMIÈRE PRESCRIPTION

Voici ce que vous devez faire si, après une évaluation médicale, vous envisagez de prescrire du valproate à votre patiente pour la première fois. Vous devez :

Pour le médecin spécialiste :

1. Confirmer que le traitement par valproate est approprié pour votre patiente

- Avoir confirmé que les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.

2. Expliquer et vous assurer que votre patiente et/ou son représentant* a/ont parfaitement compris les éléments suivants :

- Avant la première prescription, la présence d'une grossesse doit être exclue grâce à un test de grossesse plasmatique négatif (d'une sensibilité d'au moins 25 mUI/mL). Ce test doit être répété à intervalles réguliers pendant le traitement (test de grossesse recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL)).
- Les risques spécifiques associés au valproate lorsqu'il est utilisé pendant une grossesse.
- La nécessité de suivre une contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée du traitement par valproate et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement, pour éviter une grossesse non planifiée.
- Le besoin de réévaluer le traitement régulièrement (au minimum 1 fois par an) par un médecin spécialiste.
- La nécessité de consulter de toute urgence le médecin en cas de grossesse ou suspicion de grossesse

3. Recommandations lorsque le valproate est prescrit à des enfants de sexe féminin (ne concerne que le traitement de l'épilepsie car le valproate n'est pas indiqué dans le traitement du trouble bipolaire chez l'enfant ou adolescent) :

- Expliquez le risque de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux à la patiente et/ou à son représentant*.
- Évaluez le moment le plus approprié pour donner des conseils sur la contraception et la prévention de la grossesse (orientez votre patiente et/ou son représentant*, vers un médecin spécialiste pour des conseils si nécessaire).
- Expliquez à la patiente, à son représentant* l'importance de contacter un médecin spécialiste de sa maladie dès l'apparition des premières règles.
- Réévaluez la nécessité du traitement par valproate au moins 1 fois par an.
- Envisagez d'autres options thérapeutiques chez les filles qui présentent leurs premières règles.
- Évaluez toutes les options de passage à un traitement alternatif pour les filles avant qu'elles atteignent l'âge adulte.

* 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.

4. Remettre à votre patiente et/ou son représentant* les éléments suivants afin de s'assurer que l'information a bien été délivrée et puisse être relue si besoin

- Donnez un exemplaire de la brochure et de la carte patiente à votre patiente ou à son représentant*
- Remplissez et signez le Formulaire annuel d'accord de soins avec votre patiente et/ ou son représentant*. Ce formulaire a pour but de garantir que votre patiente et/ou ou son représentant* a/ont bien compris les risques associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et les recommandations pour éviter la survenue une grossesse.
- Conservez un exemplaire signé du Formulaire annuel d'accord de soins dans les dossiers médicaux des patientes (si possible un exemplaire électronique) et remettez une copie à la patiente ou à son représentant* et adressez une copie au médecin traitant.

5. Prévoir de réévaluer la nécessité du traitement lorsque votre patiente envisagera de débuter une grossesse ou lorsqu'elle sera en âge de procréer.

Pour le pharmacien :

- Assurez-vous que la patiente, et/ ou son représentant*, présente :
 - o l'ordonnance d'un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre).
 - o le formulaire d'accord de soins dûment signé.
- Assurez-vous que la Carte patiente est fournie chaque fois que le valproate est délivré (sauf pour les formes injectables) et que la patiente, et/ son représentant*, en comprend/nent le contenu.
- Indiquez à la patiente, et/ ou son représentant*, que cette Carte patiente doit être conservée.
- Rappelez à la patiente, et/ou à son représentant* les messages de sécurité d'emploi, y compris la nécessité d'une contraception efficace et d'un rendez-vous annuel avec le spécialiste.
- Assurez-vous que la patiente, et/ou son représentant* a/ont reçu la brochure destinée aux patientes. Les documents éducationnels 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)
- Conseillez à la patiente, et/ou à son représentant*, de ne pas arrêter le traitement par valproate d'elle-même et de contacter :
 - o immédiatement leur médecin spécialiste si elles envisagent une grossesse.
 - o en urgence leur médecin spécialiste si elle suspecte une grossesse.
- Délivrez le valproate dans l'emballage d'origine avec l'avertissement externe (pictogramme).

* 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.

B. FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER QUI N'ENVISAGENT PAS DE GROSSESSE

Voici ce que vous devez faire si, après une évaluation médicale, vous envisagez de renouveler une prescription de valproate pour votre patiente. Vous devez :

Pour le médecin spécialiste

1. Confirmer que le traitement par valproate est le plus approprié pour votre patiente

- Avoir confirmé que les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.
- Réévaluer régulièrement le traitement (au moins une fois par an).

Pour le médecin spécialiste et le médecin généraliste :

2. Expliquer et vous assurer que votre patiente, et/ou son représentant* comprend/ nent :

- Les risques associés au valproate lorsqu'il est utilisé pendant une grossesse.
- La nécessité de suivre une méthode de contraception efficace, sans interruption, pendant toute la durée du traitement par valproate et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement, pour éviter une grossesse non planifiée.
- La nécessité de pratiquer un test de grossesse à intervalles réguliers pendant le traitement (test de grossesse recommandé tous les mois (plasmatique ou urinaire d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL)).
- La nécessité de réévaluer le traitement régulièrement (au moins une fois par an) par un médecin spécialiste.
- La nécessité de consulter de toute urgence le médecin spécialiste en cas de grossesse ou suspicion de grossesse.

3. Discuter des méthodes de contraception et orienter au besoin pour des conseils sur la contraception.

4. Donner un exemplaire de la brochure et de la carte patiente à votre patiente ou à son représentant*, ou s'assurer qu'ils ont été remis.

Pour le médecin spécialiste

5. Confirmer que l'information a bien été délivrée

- Remplissez et signez le Formulaire annuel d'accord de soins avec votre patiente et/ou son représentant*
- Ce formulaire a pour but de garantir que votre patiente et/ou son représentant*a bien compris les risques et les conseils associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- Conservez un exemplaire signé du Formulaire annuel d'accord de soins dans les dossiers médicaux des patientes (si possible un exemplaire électronique) et remettez une copie à la patiente et/ou à son représentant* et adressez une copie au médecin traitant.

6. Prévoir de réévaluer la nécessité du traitement par valproate, au moins annuellement et en particulier si votre patiente envisage une grossesse.

* 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.

Pour le pharmacien :

- Assurez-vous que la patiente et/ ou son représentant*, présente/ent :
 - o l'ordonnance d'un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre).
 - o le formulaire d'accord de soins dûment signé.
- Assurez-vous que la Carte patiente est fournie chaque fois que le valproate est délivré (sauf pour les formes injectables) et que la patiente et/son représentant*, en comprend/nent le contenu.
- Indiquez à la patiente, et/ ou son représentant*, que cette Carte patiente doit être conservée.
- Rappelez à la patiente, et/ou à son représentant* les messages de sécurité d'emploi, y compris la nécessité d'une contraception efficace et d'un rendez-vous annuel avec le spécialiste.
- Assurez-vous que la patiente, et/ou son représentant* a/ont reçu la brochure destinée aux patientes. Les documents éducationnels 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)
- Conseillez aux patientes, et/ou à leurs représentants*, de ne pas arrêter le traitement par valproate et de contacter :
 - o immédiatement leur médecin spécialiste si elles envisagent une grossesse.
 - o en urgence leur médecin spécialiste si elles suspectent une grossesse
- Délivrez le valproate dans l'emballage d'origine avec l'avertissement externe (pictogramme).

* 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.

C. FEMMES EN ÂGE DE PROCRÉER QUI ENVISAGENT UNE GROSSESSE

Pour le médecin généraliste

1. Demandez à votre patiente et/ou à son représentant*, de consulter son médecin spécialiste dès qu'elle envisage une grossesse.

- Indiquez à votre patiente et/ou à son représentant*, de n'arrêter ni son traitement ni sa contraception avant d'avoir consulté un médecin spécialiste de sa maladie.
- Orientez votre patiente et/ou son représentant*, vers son médecin spécialiste pour le changement de traitement et l'arrêt du valproate.

Pour le médecin spécialiste

2. Rappelez et assurez-vous que votre patiente, et/ou son représentant*, comprend/nent les risques de malformations congénitales et de troubles neuro-développementaux

- Indiquez à votre patiente et/ou à son représentant*, que ces risques peuvent être gravement handicapants chez l'enfant à naître en cas de prise de valproate pendant la grossesse.
- Une supplémentation en acide folique est préconisée pour diminuer le risque de troubles de la fermeture du tube neural qui peut survenir pour toute grossesse. Cependant les données disponibles ne montrent pas qu'elle diminue ce risque lors de l'utilisation du valproate [10].
- Informez également votre patiente et/ou son représentant*, des risques en cas d'épilepsie ou de trouble bipolaire non traités.

3. Organisez l'arrêt du valproate, le plus en amont possible de la grossesse.

- Dites à votre patiente et/ou à son représentant*, de ne pas arrêter la contraception jusqu'à 1 mois après que le valproate soit arrêté.
- Lisez la section 5 de ce Guide sur le changement de traitement ou l'arrêt du traitement par valproate.

4. Remettez à votre patiente et/ou son représentant* les éléments suivants afin de s'assurer que l'information a bien été délivrée et puisse être relue si besoin.

- Donnez un exemplaire de la brochure et de la carte patiente à votre patiente ou à son représentant*.
- Remplissez et signez le Formulaire annuel d'accord de soins avec votre patiente et/ou son représentant* :
- Ce formulaire a pour but de garantir que votre patiente et/ou son représentant*, a/ont bien compris les risques et les conseils associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- Conservez un exemplaire signé du Formulaire annuel d'accord de soins dans les dossiers médicaux des patientes (si possible un exemplaire électronique) et remettez une copie à la patiente et/ou à son représentant* et adressez une copie au médecin traitant.

• Orientez votre patiente vers un médecin spécialiste pour des conseils sur la contraception.

* 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.

Pour le pharmacien :

- Assurez-vous que la patiente et/ ou son représentant*, présente/ent:
 - o l'ordonnance d'un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre).
 - o le formulaire d'accord de soins dûment signé.
- Assurez-vous que la Carte patiente est fournie chaque fois que le valproate est délivré (sauf pour les formes injectables) et que la patiente, et/ son représentant*, en comprend/nent le contenu.
- Indiquez à la patiente et/ ou son représentant*, que cette Carte patiente doit être conservée.
- Rappelez à la patiente et/ou à son représentant* les messages de sécurité d'emploi, y compris la nécessité d'une contraception efficace et d'un rendez-vous annuel avec le spécialiste.
- Assurez-vous que la patiente, et/ou son représentant* a/ont reçu la brochure destinée aux patientes. Les documents éducationnels 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)
- Conseillez à la patiente et/ou à son représentant*, de ne pas arrêter le traitement par valproate d'elle-même et de contacter :
 - o immédiatement leur médecin spécialiste si elle envisage une grossesse.
 - o en urgence leur médecin spécialiste si elle suspecte une grossesse.
- Délivrez le valproate dans l'emballage d'origine avec l'avertissement externe (pictogramme).

* 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.

D. EN CAS DE DÉCOUVERTE D'UNE GROSSESSE

Pour le médecin généraliste, gynécologue/obstétricien, sage-femme, centres de PMI et de planning familial

1. Demandez à votre patiente et/ou à son représentant*, de consulter en urgence le médecin spécialiste de sa maladie dès qu'elle est enceinte ou pense l'être.

- Lorsqu'une patiente vous consulte pour une grossesse, orientez en urgence cette patiente et son partenaire vers
 - o **son médecin prescripteur (spécialiste) pour arrêt du traitement (sauf situations exceptionnelles d'épilepsie résistante aux autres traitements).**
 - o un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour une évaluation et des conseils concernant la grossesse exposée.
- Ceci a pour but d'initier une prise en charge appropriée et multidisciplinaire de la grossesse, et de permettre une surveillance prénatale visant à détecter l'apparition éventuelle d'anomalies du tube neural ou d'autres malformations.

Pour le médecin spécialiste

1. Organisez une consultation en urgence avec votre patiente et/ou son représentant* pour réévaluer son traitement.

2. Expliquez pourquoi elle doit continuer son traitement jusqu'à la consultation.

- À moins que vous ne soyez en mesure de lui donner d'autres conseils sur la base de votre évaluation de la situation.

3. Organisez l'arrêt du valproate :

- Lisez la section 5 de ce Guide sur le changement de traitement ou l'arrêt du valproate.

4. Assurez-vous que votre patiente et/ou son représentant* a/ont pleinement compris les risques associés au valproate :

- Ré-expliquez les risques et donnez des conseils supplémentaires afin d'aider la patiente à prendre une décision éclairée concernant son projet familial,
- Orientez la patiente, et/ou son représentant* vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour une évaluation et des conseils concernant la grossesse exposée

5. Prévenez le gynécologue-obstétricien afin de mettre en place une surveillance prénatale spécialisée :

- Orientez la patiente, et/ou son représentant* vers :
 - o un spécialiste en matière de suivi des grossesses.
 - o un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie pour une évaluation et des conseils concernant la grossesse exposée.

* 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.

- Ceci a pour but de mettre en place un suivi gynéco-obstétrical spécialisé dès le début de la grossesse afin de dépister aux mieux les malformations fœtales (échographie supplémentaire à 18 semaines d'aménorrhée).
 - o Au premier trimestre de la grossesse, la surveillance prénatale sera orientée sur le tube neural, le cœur, la face, le crâne, les reins, les organes génitaux et le squelette.
 - o Après le premier trimestre, la surveillance prénatale sera orientée sur le crâne.
- Prévoyez un suivi spécifique à long terme de l'enfant après la naissance

6. Remettez à votre patiente et/ou son représentant* les éléments suivants afin de s'assurer que l'information a bien été délivrée et puisse être relue si besoin.

- Donnez un exemplaire de la brochure et de la carte patiente à votre patiente ou à son représentant*.
- Remplissez et signez le Formulaire annuel d'accord de soins avec votre patiente et/ou son représentant*.
- Ce formulaire a pour but de garantir que votre patiente et/ou son représentant*, a/ont bien compris les risques et les conseils associés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse.
- Conservez un exemplaire signé du Formulaire annuel d'accord de soins dans les dossiers médicaux des patientes (si possible un exemplaire électronique) et remettez une copie à la patiente et/ou à son représentant* et adressez une copie au médecin traitant.

Pour le pharmacien :

- Assurez-vous que la patiente, et/ ou son représentant*, présente/ent:
 - o l'ordonnance d'un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre, pédiatre)
 - o le formulaire d'accord de soins dûment signé.
- Assurez-vous que la Carte patiente est fournie chaque fois que le valproate est délivré (sauf pour les formes injectables) et que la patiente et/ son représentant*, en comprend/nent le contenu.
- Indiquez à la patiente et/ ou son représentant*, que cette Carte patiente doit être conservée.
- Rappelez à la patiente et/ou à son représentant* les messages de sécurité d'emploi, y compris la nécessité d'une contraception efficace et d'un rendez-vous annuel avec le spécialiste.
- Assurez-vous que la patiente, et/ou son représentant* a/ont reçu la brochure destinée aux patientes. Les documents éducationnels 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)
- Conseillez à la patiente et/ou à son représentant*, de ne pas arrêter le traitement par valproate d'elle-même et de contacter :
 - o immédiatement leur médecin spécialiste si elle envisage une grossesse.
 - o en urgence leur médecin spécialiste si elle suspecte une grossesse.
- Délivrez le valproate dans l'emballage d'origine avec l'avertissement externe (pictogramme).

* 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.

5. CHANGEMENT POUR UN AUTRE TRAITEMENT OU ARRÊT DU VALPROATE

Patientes atteintes d'un trouble bipolaire

Le valproate est contre-indiqué :

- o pendant la grossesse ;
- o chez les femmes en âge de procréer sauf si :
 - les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.
 - et toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse du valproate (voir la section 3 de ce Guide) sont remplies.

Si une femme envisage une grossesse, le psychiatre doit arrêter progressivement le traitement par valproate. Le changement pour un autre traitement doit être terminé avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.

Si une femme débute une grossesse, le traitement par valproate doit être arrêté et une alternative médicamenteuse ou non peut être initiée.

Considérations générales relatives aux patientes atteintes d'un trouble bipolaire :

« Si les thymorégulateurs doivent être arrêtés, il est recommandé de réduire la dose progressivement car ceci réduit le risque de rechute. »¹¹

« Le valproate doit donc être interrompu progressivement sur quelques semaines pour réduire la récurrence précoce. Dans le cas d'un épisode maniaque aigu chez une femme enceinte sous valproate, une diminution progressive croisée beaucoup plus rapide pendant l'initiation du traitement alternatif est recommandée. »¹²

Patientes épileptiques

Le valproate est contre-indiqué

- o pendant la grossesse, sauf s'il n'existe pas d'alternative thérapeutique appropriée ;
- o chez les filles et femmes en âge de procréer sauf si :
 - les autres traitements sont inefficaces ou mal tolérés.
 - et toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse du valproate (voir la section 3 de ce Guide) sont remplies.

Si une femme envisage une grossesse, un médecin spécialiste expérimenté dans le domaine de la prise en charge de l'épilepsie doit réévaluer le traitement par valproate et envisager les autres options thérapeutiques. Tous les efforts doivent être mis en œuvre pour trouver un traitement alternatif approprié avant la conception et avant l'arrêt de la contraception.

Si une femme débute une grossesse sous valproate, elle doit être orientée immédiatement vers un spécialiste pour envisager d'autres options thérapeutiques.

Considérations générales pour les patientes épileptiques :

Présentées par le groupe de travail de la Commission des affaires européennes de la Ligue internationale contre l'épilepsie (*Task Force of Commission of European Affairs of International League Against Epilepsy*, CEA-ILAE) et L'Académie européenne de neurologie (*European Academy of Neurology*, EAN) :

* 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.

- « L'arrêt d'un médicament est généralement effectué progressivement au fil des semaines et même des mois, ce qui offre une opportunité d'identifier la dose minimale requise si une crise convulsive survenait pendant l'arrêt du médicament ».
- « Le changement du valproate pour un traitement alternatif prend généralement au moins 2 à 3 mois. Le nouveau médicament est débuté progressivement en association au valproate. La durée pour atteindre une dose potentiellement efficace du nouveau traitement peut prendre jusqu'à 6 semaines ; par la suite le valproate peut être arrêté progressivement ».

Si, malgré les risques connus du valproate pendant la grossesse et après avoir attentivement évalué les alternatives thérapeutiques, dans des circonstances exceptionnelles, une femme enceinte (ou une femme envisageant une grossesse) doit recevoir du valproate pour le traitement de son épilepsie :

- Il n'existe aucun seuil posologique jugé sans risque. Cependant, le risque de malformations congénitales et de troubles du développement est plus élevé à des doses élevées.
- Utilisez la dose efficace la plus faible et fractionnez la dose quotidienne de valproate en plusieurs petites doses à prendre tout au long de la journée.
- L'utilisation d'une formulation à libération prolongée peut être préférable aux autres formulations de traitement afin d'éviter les pics de concentrations plasmatiques du valproate.
- Toutes les patientes exposées au valproate pendant leur grossesse doivent être orientés vers un médecin spécialisé ou expérimenté en tératologie (ainsi que leur partenaire et/ou leurs représentants*).
- Il est recommandé que les femmes enceintes sous valproate soient inscrites dans un registre recensant les femmes traitées par antiépileptiques au cours de leur grossesse ; et cela, le plus tôt possible, avant même de connaître l'issue de la grossesse.

* 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.

RÉFÉRENCES

- [1]. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrbach K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.
- [2]. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounsome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 11. Art. No.: CD010224
- [3]. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia* 2010 October;51(10):2058-65.
- [4]. Cummings et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647
- [5]. Meador K et al. Cognitive Function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *NEJM* 2009;360 (16): 1597- 1605
- [6]. Thomas S.V et al. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy and Behaviour* 2008 (13):229-236
- [7]. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013 mar;12(3):244-52
- [8]. Christensen J et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA* 2013;309(16):1696-1703
- [9]. Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246
- [10]. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LT. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Aug;19(8):803-7.
- [11]. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian and New Zealand J. Psychiatry* 2015, Vol. 49(12) 1-185.
- [12]. Minutes and answers from the SAG Psychiatry meeting on Valproate- EMA/679681/2017

* 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.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Pour avoir des exemplaires supplémentaires de ce guide, vous pouvez :

- Le télécharger sur le site internet de l'ANSM : <https://www.ansm.sante.fr/>
- En commander auprès des laboratoires commercialisant des médicaments à base de valproate

Dénomination	Titulaire / exploitant
DEPAKINE 200 mg, 500 mg, comprimé gastro-résistant DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable pour voie IV DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable LP MICROPAKINE LP 100 mg, LP 250 mg, LP 500 mg, LP 750 mg, LP 1000 mg, granulés LP en sachet-dose VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg/ml, solution buvable VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg, 500 mg, comprimé gastro-résistant VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée DEPAKOTE 250 mg, 500 mg comprimés gastro-résistant DEPAMIDE 300 mg comprimé pelliculé gastro-résistant	SANOVI-AVENTIS France Information médicale et pharmacovigilance Tél métropole : 0805 460 000 DOM-TOM 0 800 626 626
VALPROATE DE SODIUM BIOGARAN LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	BIOGARAN - Information médicale et Pharmacovigilance - Tél : 0800 970 109
VALPROATE DE SODIUM AGUETTANT 400mg/4ml, solution injectable	Laboratoire AGUETTANT - Information médicale et Pharmacovigilance - Tél : 0800 749 974
VALPROATE DE SODIUM TEVA SANTE L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	TEVA Santé - Information médicale et Pharmacovigilance - Tél : 0800 513 411
VALPROATE DE SODIUM SANDOZ L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	SANDOZ - Pharmacovigilance & Information médicale - Tél : 0800 455 799
VALPROATE DE SODIUM ARROW L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée VALPROATE DE SODIUM ARROW 200mg/ml, solution buvable	Laboratoire ARROW Information médicale et Pharmacovigilance - Tél : 04 72 71 63 97
VALPROATE DE SODIUM EG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	EG LABO - Information médicale et Pharmacovigilance - Tél : 01 46 94 86 86
VALPROATE DE SODIUM MYLAN L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée	MYLAN S.A.S - Information médicale et Pharmacovigilance - Tél : 0800 12 35 50

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien

Pour plus d'informations, consultez le Résumé des Caractéristiques du Produit, sur la base de données publique des médicaments <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Tous les documents éducationnels 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)

Déclaration des effets indésirables

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre régional de pharmacovigilance ou sur www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information sur les médicaments, consulter : <http://ansm.sante.fr>
ou <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>.

Annexe 3 : Lettre d'information destinée aux patientes (Version 3 – Septembre 2018)

(49)

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



Valproate[▼]

Contraception et grossesse : ce que vous devez savoir

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

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

Des informations complémentaires sont disponibles sur le site de l'ANSM : [http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque/\(offset\)/1](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[®], Depakine Chrono[®], Micropakine[®], Depakote[®] ou Depamide[®] et génériques à base de valproate de sodium

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

Le valproate peut gravement nuire à votre enfant au cours de la grossesse. Utilisez toujours une contraception pendant votre traitement.

Si vous pensez être enceinte ou si vous débutez une grossesse, consultez en urgence votre médecin spécialiste. N'interrompez jamais votre traitement sans que votre médecin ne vous le demande.

Veuillez garder cette brochure, vous pourriez avoir besoin de la relire.

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

Cette brochure est destinée aux filles et femmes** en âge d'avoir des enfants prenant un médicament contenant du valproate***

Elle contient des informations essentielles sur les risques liés à l'utilisation du valproate* pendant la grossesse.

- Il est important de lire si votre médecin a considéré le valproate comme le traitement le mieux adapté pour vous.
- Les risques liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse sont les mêmes pour toutes les filles et femmes prenant du valproate.

Lisez cette brochure ainsi que la carte patiente et la notice présente à l'intérieur de la boîte du médicament.

- Il est important que vous lisiez la notice même si vous prenez du valproate depuis un certain temps.
- En effet, elle contient les informations les plus récentes sur votre médicament.

Vous pourriez trouver utile de parler de cette brochure avec votre partenaire, vos amis et votre famille.

- Si vous avez des questions, interrogez votre médecin, ou votre pharmacien.

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

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

***PRAC : Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence Européenne des médicaments (EMA)

TABLE DES MATIÈRES

1. Contraception pour les filles et les femmes en âge d'avoir des enfants	4
2. Quels sont les risques liés à l'utilisation du valproate* pendant la grossesse?	5
a) Malformations congénitales	6
b) Troubles du développement et du comportement	7
3. En pratique que dois-je savoir ?	8
Si je débute un traitement par valproate*	9
Si je prends du valproate* et que je n'envisage pas de grossesse	11
Si je prends du valproate* et que j'envisage une grossesse	12
Si je prends du valproate* et que je suis enceinte	13
4. Informations essentielles à retenir	15

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

1. Contraception pour les filles et les femmes en âge d'avoir des enfants

Vous devez toujours utiliser une contraception efficace tout au long du traitement par valproate* et jusqu'à un mois après l'arrêt.

Pourquoi ai-je besoin d'utiliser une méthode de contraception ?

Pour éviter la survenue d'une grossesse pendant le traitement par valproate*.

Quel type de contraception dois-je utiliser ?

Vous devez utiliser :

- au moins une méthode de contraception efficace (de préférence un dispositif intra-utérin (stérilet) ou un implant contraceptif)
- ou deux méthodes efficaces qui fonctionnent différemment (par exemple une pilule hormonale et un préservatif).

Vous devez discuter avec votre médecin spécialiste ou généraliste ou votre gynécologue/obstétricien ou un professionnel du planning familial, pour obtenir des conseils sur la méthode de contraception qui vous convient le mieux.

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

2. Quels sont les risques liés à l'utilisation du valproate* pendant la grossesse ?

Risques pour votre enfant à naître

La prise de valproate pendant votre grossesse peut nuire à votre enfant de deux façons :

- Malformations à la naissance de l'enfant.
- Troubles du développement et du comportement tels que troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention. Troubles du spectre autistique et autisme.

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

Comment cela pourrait-il nuire à mon enfant ?

a) MALFORMATIONS CONGENITALES

La prise de valproate* pendant la grossesse peut causer des malformations graves.

Chez les femmes issues de la population générale :

- 2 à 3 bébés sur 100 présentent une malformation.

Chez les femmes prenant du valproate pendant la grossesse :

- Environ 10 bébés sur 100 présentent une malformation.

Quels types de malformations peuvent se produire ?

- Spina bifida : lorsque les os de la colonne vertébrale ne se développent pas correctement.
- Malformations du visage et du crâne : notamment bec-de-lièvre et fente palatine. Il s'agit d'un espace anormal au niveau de la lèvre supérieure et/ou des os du visage.
- Malformations des membres, du cœur, des reins, des voies urinaires et des organes génitaux.

Intérêt de l'acide folique ?

- L'acide folique peut diminuer le risque général de spina bifida et de fausse couche précoce inhérent à toute grossesse. Néanmoins, les données disponibles ne montrent pas qu'il diminue ce risque lors de l'utilisation de valproate.

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

b) TROUBLES DU DÉVELOPPEMENT ET DU COMPORTEMENT

La prise de valproate* pendant la grossesse peut affecter le développement de votre enfant au cours de sa croissance.

Chez les femmes prenant du valproate pendant la grossesse :

- Jusqu'à 30 à 40 enfants sur 100 peuvent présenter des troubles du développement.

Les effets à long terme ne sont pas connus.

Les effets suivants sur le développement peuvent être observés :

- Retard dans l'apprentissage de la marche et de la parole.
- QI (Quotient Intellectuel) inférieur à celui d'autres enfants du même âge.
- Difficultés de langage.
- Troubles de la mémoire.
- Autisme ou troubles du spectre autistique.
- Signes d'un trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH).

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

3. Que dois-je savoir ?

- Si je débute un traitement par valproate* ?
- Si je prends du valproate* et que je n'envisage pas de grossesse ?
- Si je prends du valproate* et que j'envisage une grossesse ?
- Si je prends du valproate* et que je suis enceinte ou je pense être enceinte ?

Veillez déterminer la situation qui vous correspond et lire la rubrique adaptée.

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

Je débute un traitement par valproate*

Votre médecin spécialiste vous expliquera, pourquoi il pense que le valproate est le médicament qu'il vous faut et vous informera sur tous les risques connus :**

- Si vous êtes **trop jeune pour être en âge d'avoir des enfants** :
 - Votre médecin ne doit vous traiter par valproate qu'à la seule et unique condition qu'aucun autre traitement n'est possible pour vous.
 - Il est important que vous et vos parents/personnes titulaires de l'autorité parentale, connaissiez les risques du valproate lorsqu'il est utilisé pendant la grossesse. Ceci afin que vous sachiez quoi faire lorsque vous serez en âge d'avoir des enfants.
 - Vous et vos parents/personnes titulaires de l'autorité parentale devez contacter le spécialiste dès l'apparition de vos premières règles pendant le traitement par valproate.

- Si vous êtes déjà **en âge d'avoir des enfants** :
 - Votre médecin ne doit vous traiter par valproate qu'à la seule et unique condition qu'aucun autre traitement n'est possible pour vous.
 - Votre médecin ne doit vous traiter par le valproate que si vous n'êtes pas enceinte et que vous utilisez au moins une méthode de contraception efficace.
 - Vous devez toujours utiliser au moins une méthode de contraception efficace sans interruption tout au long du traitement par valproate et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement. Pour le choix des méthodes de contraception, veuillez lire la rubrique 1 « Contraception pour les filles et femmes en âge d'avoir des enfants ».
 - Votre médecin vous demandera d'effectuer un test de grossesse plasmatique (sensibilité minimale de 25 mUI/mL) avant de commencer le traitement par valproate puis à intervalles réguliers pendant le traitement (test de grossesse recommandé tous les mois plasmatique, ou urinaire, d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL).

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

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

- **Dans tous les cas** (filles et femmes en âge d'avoir des enfants)
 - Lors de cette consultation initiale, vous lirez, remplirez et signerez avec votre médecin spécialiste, et le cas échéant également avec votre représentant** un Formulaire annuel d'accord de soins qui permet de s'assurer que vous avez bien conscience de tous les risques liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et que vous les comprenez ; ce formulaire contient également des recommandations visant à vous éviter de débuter une grossesse pendant que vous prenez le valproate.
 - Vous devrez présenter ce Formulaire d'accord de soins annuel signé à votre pharmacien accompagné de l'ordonnance pour chaque délivrance de valproate.
 - Votre traitement devra être réévalué régulièrement avec votre médecin spécialiste (au moins une fois par an).

- **Si vous envisagez une grossesse**, lisez attentivement la rubrique 3 « Je prends du valproate* et j'envisage une grossesse » avant toute interruption de traitement et de contraception.

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

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

Je prends du valproate* et je n'envisage pas de grossesse

• Contraception / Test de grossesse

Vous devez toujours utiliser au moins une méthode de contraception efficace sans interruption tout au long du traitement par valproate* et un mois après l'arrêt.

Pour le choix des méthodes de contraception veuillez lire la rubrique 1 « Contraception pour les filles et femmes en âge d'avoir des enfants »

Discutez avec votre médecin spécialiste ou généraliste ou votre gynécologue/obstétricien ou un professionnel du planning familial pour des conseils sur la méthode de contraception qui vous convient le mieux. Votre médecin vous demandera d'effectuer des tests de grossesse réguliers pendant le traitement (test de grossesse recommandé tous les mois plasmatique, ou urinaire, d'une sensibilité minimale de 25 mUI/mL).

• Réévaluation régulière du traitement / Accord de soins

Vous devrez réévaluer régulièrement votre traitement avec votre médecin spécialiste (au moins une fois par an).

Lors de la consultation annuelle, vous lirez, remplirez et signerez avec votre médecin spécialiste, et le cas échéant également avec votre représentant** un Formulaire d'accord de soins qui permet de s'assurer que vous avez bien conscience de tous les risques liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et que vous les comprenez ; ce formulaire contient également des recommandations visant à vous éviter de débuter une grossesse pendant que vous prenez le valproate.

Vous devrez présenter ce Formulaire d'accord de soins annuel signé à votre pharmacien accompagné de l'ordonnance pour chaque délivrance.

• Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte

Si vous pensez être enceinte ou si vous avez débuté une grossesse, lisez immédiatement la rubrique 3 : « Je prends du valproate* et je suis enceinte ou je pense être enceinte ».

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

Je prends du valproate* et j'envisage une grossesse

Si vous prévoyez d'avoir un bébé, parlez-en d'abord à votre médecin spécialiste mais :

- **Continuez à prendre le valproate.**
- **Continuez à utiliser au moins une méthode de contraception efficace tant que vous n'avez pas discuté avec votre médecin spécialiste.**

Il est important que vous ne débutiez pas une grossesse tant que vous n'avez pas discuté avec votre médecin spécialiste.

- Vous devez discuter des risques pour la santé de votre bébé en cas de prise de valproate pendant la grossesse.
- Prévenez votre médecin spécialiste de votre projet de grossesse le plus tôt possible. Il peut avoir besoin de temps pour changer votre médicament. Ceci afin de réduire les risques pour votre enfant à naître tout en contrôlant votre maladie.
- Si vous pensez être enceinte ou si vous débutez une grossesse lisez attentivement la rubrique 3 de ce guide : « Je prends du valproate et je suis enceinte ou je pense être enceinte ».

Interrogez votre médecin sur la prise d'acide folique. Une supplémentation en acide folique est préconisée pour diminuer le risque d'anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida) et de fausse couche précoce inhérent à toute grossesse. Cependant les données disponibles ne montrent pas qu'elle diminue ce risque lors de l'utilisation du valproate.

- Accord de soins
 - Lors de la consultation, vous lirez, remplirez et signerez avec votre médecin spécialiste, et le cas échéant également avec votre représentant**, un Formulaire d'accord de soins qui permet de s'assurer que vous avez bien conscience de tous les risques liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et que vous les comprenez; ce formulaire contient également des recommandations concernant la prise de valproate pendant une grossesse.
 - Vous devrez présenter ce Formulaire d'accord de soins annuel signé à votre pharmacien accompagné de l'ordonnance pour chaque délivrance.

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

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

Je prends du valproate* et je suis enceinte ou je pense être enceinte

Les bébés de mères prenant du valproate pendant la grossesse présentent un risque plus important :

- De malformations et,
- de troubles du développement et du comportement tels que troubles psychomoteurs, troubles du langage, troubles de l'attention, troubles du spectre autistique et autisme.

Cela peut gravement affecter la vie de votre enfant.

❖ Dans le cas où le valproate est utilisé pour traiter mes troubles bipolaires :

Le traitement par valproate doit être arrêté. Votre médecin spécialiste pourra vous instaurer ou non un autre traitement auquel cas il vous expliquera comment faire la transition entre le valproate et ce nouveau traitement.

❖ Dans le cas où le valproate est utilisé pour traiter mon épilepsie

- **N'arrêtez pas de prendre le valproate, en effet, votre épilepsie pourrait s'aggraver.**

Consultez en urgence votre médecin spécialiste, il devra tout mettre en œuvre pour arrêter votre traitement par valproate.

Dans des situations exceptionnelles il ne sera pas possible de changer de traitement. Dans ce cas votre médecin vous donnera des conseils supplémentaires afin de vous aider à prendre une décision éclairée concernant votre projet familial. Il essaiera de réduire les doses prescrites.

Lors de la consultation, vous lirez, remplirez et signerez avec votre médecin spécialiste, et le cas échéant également avec votre représentant** un Formulaire d'accord de soins qui permet de s'assurer que vous avez bien conscience de tous les risques liés à l'utilisation du valproate pendant la grossesse et que vous les comprenez ; ce formulaire contient également des recommandations concernant la prise de valproate pendant une grossesse.

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

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

- Vous devrez présenter ce Formulaire d'accord de soins annuel signé à votre pharmacien accompagné de l'ordonnance pour chaque délivrance.

Si vous avez été exposé au valproate pendant la grossesse vous serez surveillée de très près et pourrez être orientée vers des spécialistes:

- Afin de s'assurer que votre maladie est contrôlée.
- Afin de surveiller le développement de votre enfant à naître.
- L'acide folique diminue le risque général de spina bifida et de fausse couche précoce possible au cours de toute grossesse. Néanmoins, les données disponibles ne montrent pas qu'il diminue ce risque lors de l'utilisation de valproate.
- Après la naissance prévenez le(s) médecin(s) qui suivra(ont) votre enfant que vous avez été traité par valproate pendant votre grossesse
- Vous ne devez pas allaiter si vous prenez ce médicament sauf avis contraire de votre médecin.

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

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

INFORMATIONS ESSENTIELLES À RETENIR

- Le valproate* est un médicament efficace pour traiter l'épilepsie et le trouble bipolaire.
- Le valproate* peut avoir des effets graves sur l'enfant à naître s'il est pris pendant la grossesse.
- Votre médecin ne doit vous traiter par valproate* qu'à la seule et unique condition qu'aucun autre traitement n'est possible pour vous.
- Quelle que soit votre maladie (épilepsie ou trouble bipolaire) ne jamais arrêter la prise de valproate*, sauf si votre médecin vous indique expressément de le faire, car votre maladie pourrait s'aggraver.
- Vous devez toujours utiliser une contraception efficace lorsque vous prenez du valproate*.
 - Utilisez au moins un moyen de contraception sans interruption tout au long du traitement par valproate* et jusqu'à 1 mois après l'arrêt du traitement.
 - N'arrêtez pas votre contraception au cours du traitement.
 - Votre médecin vous recommandera un moyen de contraception efficace pour vous, afin que vous n'ayez pas une grossesse non planifiée.
- Prenez un rendez-vous en urgence avec votre médecin spécialiste si vous pensez être enceinte.
- Consultez rapidement votre médecin spécialiste si vous envisagez d'avoir un bébé et ne cessez pas d'utiliser votre méthode de contraception avant de l'avoir consulté.
- Consultez régulièrement votre spécialiste, au moins une fois par an.
- Pendant cette consultation, votre médecin spécialiste et vous-même et/ou votre représentant**, discutez et signez un Formulaire d'accord de soins afin de s'assurer que vous avez bien conscience des risques liés à l'utilisation du valproate* pendant la grossesse et que vous les comprenez. Un Formulaire d'accord de soins doit être obligatoirement complété et signé avec votre médecin spécialiste chaque année.
- Vous devrez présenter ce Formulaire d'accord de soins annuel signé à votre pharmacien accompagné de l'ordonnance pour chaque délivrance de valproate*.

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

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

Déclaration des effets indésirables

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

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans la notice d'information. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Annexe 4 : Liste des spécialités à base de Valproate et ses dérivés (Mai 2015) (51)

Liste des spécialités à base de valproate et ses dérivés

Dénomination	Titulaire / exploitant
<ul style="list-style-type: none"> ▪ DEPAKINE 200 mg, comprimé gastro-résistant ▪ DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable ▪ DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable pour voie I.V. ▪ DEPAKINE 500 mg, comprimé gastro-résistant ▪ DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop ▪ DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée ▪ DEPAKOTE 250 mg, comprimé gastro-résistant ▪ DEPAKOTE 500 mg, comprimé gastro-résistant ▪ DEPAMIDE 300 mg, comprimé pelliculé gastro-résistant ▪ MICROPAKINE L.P. 100 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose ▪ MICROPAKINE L.P. 1000 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose ▪ MICROPAKINE L.P. 250 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose ▪ MICROPAKINE L.P. 500 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose ▪ MICROPAKINE L.P. 750 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose ▪ VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg, comprimé gastro-résistant ▪ VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 200 mg/ml, solution buvable ▪ VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA 500 mg, comprimé gastro-résistant ▪ VALPROATE DE SODIUM ZENTIVA L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire SANOFI-AVENTIS France
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VALPROATE DE SODIUM BIOGARAN LP 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire BIOGARAN
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VALPROATE DE SODIUM AGUETTANT 400mg/4ml, solution injectable 	Laboratoire AGUETTANT
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VALPROATE DE SODIUM TEVA L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée ▪ VALPROATE DE SODIUM TEVA SANTE L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire TEVA
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VALPROATE DE SODIUM SANDOZ L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée ▪ VALPROATE DE SODIUM GNR L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire SANDOZ
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VALPROATE DE SODIUM ARROW L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée ▪ VALPROATE DE SODIUM ARROW 200mg/ml, solution buvable 	Laboratoire ARROW
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VALPROATE DE SODIUM EG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire EG LABO
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VALPROATE DE SODIUM MYLAN L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire MYLAN S.A.S
<ul style="list-style-type: none"> ▪ VALPROATE DE SODIUM RPG L.P. 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée 	Laboratoire Ranbaxy

SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté,
des conseillers de l'Ordre des pharmaciens 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.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.