

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2009

THESE N°: 64

Epilepsie et grossesse

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Youssef AMAGOUR

Né le 16 Octobre 1980 à Casablanca

**Pour l'Obtention du Doctorat en
Pharmacie**

MOTS CLES: Epilepsie – Grossesse – Médicaments anti-épileptiques – Teratogenité.

JURY

Mr. Y. CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

Mr. B. LMIMOUNI

Professeur Agrégé de Parasitologie

Mr. A. BOURAZZA

Professeur de Neurologie

Mr. D. MOUSSAOUI RAHALI

Professeur de Gynécologie Obstétrique

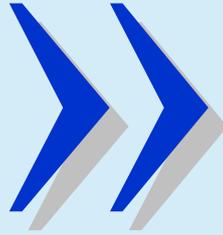
Mr. J. LAMSAOURI

Professeur Agrégé de Chimie Thérapeutique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم
الحكيم

و

سورة البقرة. الآية. 21





**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -
RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLI Abdeslam
14. Pr. MESBAHI Redouane

Neurochirurgie
Cardiologie

Mai et Octobre 1981

15. Pr. BENOMAR Said*
16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
18. Pr. HAMMANI Ahmed*
19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
20. Pr. SBIHI Ahmed
21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

22. Pr. ABROUQ Ali*
23. Pr. BENOMAR M'hammed
24. Pr. BENSOUA Mohamed
25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
27. Pr. JIDAL Bouchaib*
28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
30. Pr. BALAFREJ Amina
31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
38. Pr. NAJI M'Barek *
39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

40. Pr. BENJELLOUN Halima
41. Pr. BENSALIM Younes
42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
43. Pr. IHRAI Hssain *
44. Pr. IRAQI Ghali
45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-
Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

46. Pr. AJANA Ali
47. Pr. AMMAR Fanid
48. Pr. CHAHED OUZZANI ép. TAOBANE Houria
49. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie

50. Pr. EL HAITEM Naïma
51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
54. Pr. LACHKAR Hassan

Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine
Hygiène
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNAOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENAMEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUDA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie

92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*
Hygiène

Ophthalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et

100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
103. Pr. BENOUDA Amina
104. Pr. BENSOUA Adil
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
107. Pr. CHAKIR Nouredine
108. Pr. CHRAIBI Chafiq
109. Pr. DAOUDI Rajae
110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
113. Pr. FELLAT Rokaya
114. Pr. GHAFIR Driss*
115. Pr. JIDDANE Mohamed
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
117. Pr. TAGHY Ahmed
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophthalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
120. Pr. AL BAROUDI Saad
121. Pr. ARJI Moha*
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
124. Pr. BENJELLOUN Samir
125. Pr. BENRAIS Nozha
126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
127. Pr. CAOUI Malika
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
130. Pr. EL AOUAD Rajae
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
132. Pr. EL HASSANI My Rachid
133. Pr. EL IDRISI LAMGHARI Abdennaceur
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader

Ophthalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophthalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale

136. Pr. ESSAKALI Malika
137. Pr. ETTAYEBI Fouad
138. Pr. HADRI Larbi*
139. Pr. HDA Ali*
140. Pr. HASSAM Badredine
141. Pr. IFRINE Lahssan
142. Pr. JELTHI Ahmed
143. Pr. MAHFOUD Mustapha
144. Pr. MOUDENE Ahmed*
145. Pr. MOSSERDAQ Rachid*
146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim

Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
151. Pr. ABDELHAK M'barek
152. Pr. BELAIDI Halima
153. Pr. BARHMI Rida Slimane
154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Ilham
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie -Obstétrique
Traumatologie -Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAOUI Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
170. Pr. BENZAZZOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*
172. Pr. DIMOU M'barek*
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
174. Pr. EL MESNAOUI Abbas
175. Pr. ESSAKALI HOUSSEYNI Leila
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
178. Pr. HDA Abdelhamid*
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie

182. Pr. BENOMAR ALI
 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
 184. Pr. ER RIHANI Hassan
 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
 186. Pr. KABBAJ Najat
 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
 188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
 190. Pr. BELKACEM Rachid
 191. Pr. BELMAHI Amin
 192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
 195. Pr. GAMRA Lamiae
 196. Pr. GAOUZI Ahmed
 197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 200. Pr. MOULINE Soumaya
 201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 202. Pr. OUZEDDOUN Naima
 203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-phtisiologie
 Traumatologie – Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 205. Pr. BEN AMAR Abdesselem
 206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 207. Pr. BIROUK Nazha
 208. Pr. BOULAICH Mohamed
 209. Pr. CHAOURI Souad*
 210. Pr. DERRAZ Said
 211. Pr. ERREIMI Naima
 212. Pr. FELLAT Nadia
 213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 214. Pr. HAIMEUR Charki*
 215. Pr. KADDOURI Nouredine
 216. Pr. KANOUNI NAWAL
 217. Pr. KOUTANI Abdellatif
 218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 220. Pr. NAZZI M'barek*
 221. Pr. OUAHABI Hamid*
 222. Pr. SAFI Lahcen*
 223. Pr. TAOUFIQ Jallal
 224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.RL.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie – Pédiatrique
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
 226. Pr. KHATOURI Ali*

Hématologie
 Cardiologie

227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
230. Pr. ALOUANE Mohammed*
231. Pr. LACHKAR Azouz
232. Pr. LAHLOU Abdou
233. Pr. MAFTAH Mohamed*
234. Pr. MAHASSINI Najat
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
237. Pr. NASSIH Mohamed*
Faciale
238. Pr. RIMANI Mouna
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino- Laryngologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurochirurgie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo

Anatomie Pathologique
Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
241. Pr. AIT OUMAR Hassan
242. Pr. BENCHERIF My Zahid
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
245. Pr. CHAOUI Zineb
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
248. Pr. EL FTOUH Mustapha
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
250. Pr. EL OTMANYAzzedine
251. Pr. GHANNAM Rachid
252. Pr. HAMMANI Lahcen
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
254. Pr. ISMAILI Hassane*
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
257. Pr. TACHINANTE Rajae
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
261. Pr. AJANA Fatima Zohra
262. Pr. BENAMR Said
263. Pr. BENCHEKROUN Nabih
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
265. Pr. BOUTALEB Najib*
266. Pr. CHERTI Mohammed
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
268. Pr. EL HASSANI Amine
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie

270. Pr. EL KHADER Khalid
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 273. Pr. HSSAIDA Rachid*
 274. Pr. MANSOURI Aziz
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
 276. Pr. RZIN Abdelkader*
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
 280. Pr. AOUAD Aicha
 281. Pr. BALKHI Hicham*
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria
 284. Pr. BENAMAR Loubna
 285. Pr. BENAMOR Jouda
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane
 287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOUACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI EL Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale

318. Pr. NABIL Samira
319. Pr. NOUINI Yassine
320. Pr. OUALIM Zouhir*
321. Pr. SABBAH Farid
322. Pr. SEFIANI Yasser
323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Gynécologie Obstétrique
Urologie
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie
Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
326. Pr. AMEUR Ahmed*
327. Pr. AMRI Rachida
328. Pr. AOURARH Aziz*
329. Pr. BAMOU Youssef *
330. Pr. BELGHITI Laila
331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
332. Pr. BENBOUAZZA Karima
333. Pr. BENZEKRI Laila
334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
335. Pr. BERADY Samy*
336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya
338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
339. Pr. CHKIRATE Bouchra
340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
341. Pr. EL ALJ Haj Ahmcd
342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
344. Pr. EL MANSARI Omar*
345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
347. Pr. HADDOUR Leila
348. Pr. HAJJI Zakia
349. Pr. IKEN Ali
350. Pr. ISMAEL Farid
351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
352. Pr. KRIOULE Yamina
353. Pr. LAGHMARI Mina
354. Pr. MABROUK Hfid*
355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
359. Pr. OUJILAL Abdelilah
360. Pr. RACHID Khalid *
361. Pr. RAISS Mohamed
362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
363. Pr. RHOU Hakima
364. Pr. RKIOUAK Fouad*
365. Pr. SIAH Samir *
366. Pr. THIMOU Amal

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Gynécologie Obstétrique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Rhumatologie
Dermatologie
Gastro – Enterologie
Médecine Interne
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Néphrologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie

367. Pr. ZENTAR Aziz*
368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
370. Pr. AMRANI Mariam
371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
375. Pr. BOULAADAS Malik
376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
377. Pr. CHERRADI Nadia
378. Pr. EL FENNI Jamal*
379. Pr. EL HANCHI Zaki
380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
382. Pr. HACHI Hafid
383. Pr. JABOUIRIK Fatima
384. Pr. KARMANE Abdelouahed
385. Pr. KHABOUZE Samira
386. Pr. KHARMAZ Mohamed
387. Pr. LEZREK Mohammed*
388. Pr. MOUGHIL Said
389. Pr. NAOUMI Asmae*
390. Pr. SAADI Nozha
391. Pr. SASSENOU Ismail*
392. Pr. TARIB Abdelilah*
393. Pr. TIJAMI Fouad
394. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Chimie Analytique
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Noureddine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
Faciale
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo

Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie

413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOSSI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rgumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
436. Pr. DOGHMI Nawal
437. Pr. ESSAMRI Wafaa
438. Pr. FELLAT Ibtiham
439. Pr. FAROUDY Mamoun
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
441. Pr. HARMOUCHE Hicham
442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
444. Pr. JROUNDI Laila
445. Pr. KARMOUNI Tariq
446. Pr. KILI Amina
447. Pr. KISRA Hassan
448. Pr. KISRA Mounir
449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
451. Pr. MANSOURI Hamid*
452. Pr. NAZIH Naoual
453. Pr. OUANASS Abderrazzak
454. Pr. SAFI Soumaya*
455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
456. Pr. SEFIANI Sana
457. Pr. SOUALHI Mouna
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Médecine Interne
Parasitologie
Radiothérapie
O.R.L
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Anatomie Pathologique
Pneumo-Phtisiologie
Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
2. Pr. ALAOUI KATIM
3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
4. Pr. ANSAR M'hammed
Chimique
5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
7. Pr. DRAOUI Mustapha
8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
9. Pr. ETTAIB Abdelkader
10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
12. Pr. REDHA Ahlam
13. Pr. TELLAL Saïda*
14. Pr. TOUATI Driss
15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
Pharmacologie
Histologie – Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie

Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique
Biochimie
Biochimie
Pharmacognosie
Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

*Je dédie cette
thèse ... *

A Mes Très Chers Parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisé.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Vous résumez si bien le mot parents qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose.

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin de vos enfants.

A la mémoire de mon père

Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir de ce bonheur ensemble et de t'exprimer tout mon respect. Puisse Dieu tout puissant t'accorder sa clémence, sa miséricorde et t'accueillir dans son saint paradis.

A mes chers frères et sœurs

Avec tout mon amour et ma tendresse, que ce travail soit le témoignage de l'attachement et des sentiments fraternels que j'ai pour vous.

Puisse notre esprit de famille se fortifier au cours des années et notre fraternité demeurer intacts.

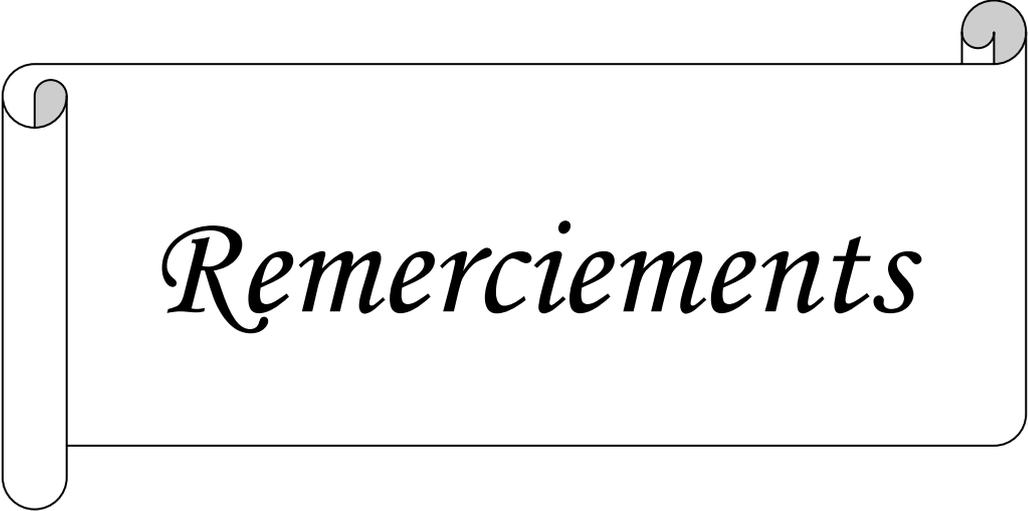
A ma belle famille

Merci pour tout, et que ce travail soit l'expression de mon affection et ma considération a votre égard.

A tous mes amis, amies et collègues

Je vous dédie ce travail en témoignage de notre complicité et de notre attachement.

Pour tous les souvenirs que nous avons en commun et pour d'autres encore à venir.



Remerciements

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Y. CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité
avec lesquelles vous avez bien voulu présider ce travail.*

*L'ampleur de vos connaissances et vos remarquables qualités
humaines et professionnelles sont pour nous un exemple à
suivre. Votre modestie et l'extrême courtoisie de votre accueil
nous ont beaucoup marqués.*

*Veillez trouver ici l'expression sincère de notre respect et le
témoignage de notre profonde considération.*

A notre Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur le Professeur B. LMIMOUNI

Professeur agrégé de Parasitologie

Merci du plus profond de nous d'avoir bien voulu être notre rapporteur et de nous avoir confié ce travail, tout en espérant que vous en soyez satisfait. Votre large compétence, votre dévouement et votre rigueur dans le travail sont autant d'exemples pour nous.

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles. Nous vous remercions pour vos directives précises tout au long de ce travail, qui n'aurait pu être réalisé sans votre soutien.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance et encore merci.

A notre Maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur A. BOURAZZA

Professeur de Neurologie

*Vous avez accepté avec spontanéité et amabilité de juger
notre travail, cet honneur nous touche infiniment. Nous
vous remercions pour le temps que vous nous avez consacré
et pour votre présence parmi notre jury. Nous avons pour
vous l'estime et le respect qu'imposent votre compétence,
votre sérieux et votre richesse d'enseignement.*

*Que ce travail soit l'humble témoignage de notre gratitude et
notre sincère reconnaissance.*

A notre Maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur D.MOUSSAOUI RAHALI

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger
notre travail.*

*Vous nous avez reçus avec beaucoup d'amabilité, nous en
avons été très touchés.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre
reconnaissance et de nos sincères remerciements.*

A notre Maître et juge de thèse

Monsieur le Professeur J. LAMSAOURI

Professeur agrégé de Chimie Thérapeutique

Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Nous avons apprécié vos qualités d'enseignant, votre dynamisme et votre extrême sympathie. Veuillez trouver, dans ce modeste travail, l'expression de notre très haute considération et notre profonde gratitude.

SOMMAIRE

INTRODUCTION

CHAPITRE I : EPILEPSIE ET SES TRAITEMENTS

I- EPIDEMIOLOGIE

II- CLASSIFICATIONS

II-1- Classification et description des crises

II-1-1- Crises partielles

II-1-2- Crises généralisées

II-2- Classification et description des épilepsies

II-2-1- Epilepsies généralisées

II-2-2- Epilepsies partielles

II-2-3- Epilepsies de nature indéterminée

II-2-4- Syndromes spéciaux

III- DIAGNOSTIC

III-1- Examens utiles dans le bilan d'une épilepsie

III-2- Arguments en faveur de l'origine épileptique des crises

III-3- Démarche diagnostique après une perte de connaissance brève et diagnostics différentiels aux crises d'épilepsie

IV- TRAITEMENTS

IV-1- Gestes pratiques devant une crise d'épilepsie

IV-2- Principes généraux de la prise en charge des épileptiques

IV-3- Traitement médical et chirurgical des épilepsies

IV-4- Médicaments anti-épileptiques : indications, effets secondaires et modalités de prescription

IV-4-1- Médicaments anti-épileptiques

IV-4-2- Interactions médicamenteuses

CHAPITRE II : GROSSESSE DE LA FEMME EPILEPTIQUE

I- INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR L'ÉPILEPSIE

I-1- Épilepsie débutant pendant la grossesse

I-2- Épilepsie antérieure à la grossesse

I-2-1- Influence de la grossesse sur la fréquence des crises.....

I-2-2- Facteurs d'augmentation de la fréquence des crises

II- INFLUENCE DE L'ÉPILEPSIE SUR LA GROSSESSE

II-1- Complications obstétricales

II-2- Mortalité fœtale et néonatale

II-3- Effets des crises épileptiques sur le fœtus

II-3-1- État de mal

II-3-2- Crises tonico-cloniques

II-3-3- Autres types de crises

CHAPITRE III : RISQUES TERATOGENES DES ANTIEPILEPTIQUES

I- INTRODUCTION

II- MALFORMATIONS

II-1- Généralités

II-2- Malformations congénitales majeures

II-3- Malformations congénitales mineures et anomalies dysmorphiques ..

III- MECANISMES DE LA TERATOGENICITE DES ANTIEPILEPTIQUES

III-1- Production de métabolites intermédiaires potentiellement toxiques..

III-2- Carence en acide folique

III-3- Mutation de la méthylène tetrahydrofolate réductase

III-4- Ischémie et hypoxie.....

III-5- Mécanismes responsables de l'effet tératogène du valproate

IV- TERATOGENICITE SPECIFIQUE DES PRINCIPAUX ANTIEPILEPTIQUES.....

IV-1- Fetal hydantoin syndrome

IV-2- Fetal phénobarbital syndrome

IV-3- Fetal valproate syndrome

IV-4- Fetal carbamazépine syndrome

V- TERATOGENICITE DES NOUVEAUX ANTIEPILEPTIQUES.....

VI- AUTRES COMPLICATIONS

**CHAPITRE IV : PRISE EN CHARGE DE LA GROSSESSE DE LA FEMME
EPILEPTIQUE**

I- INTRODUCTION

II- PRISE EN CHARGE AVANT LA CONCEPTION

II-1- Information des patientes.....

II-2- Planification de la grossesse

II-3- Conseil génétique

II-4- Réévaluation du traitement antiépileptique

II-5- Supplémentation en acide folique.....

III- PRISE EN CHARGE PENDANT ET EN FIN DE GROSSESSE

III-1- Diagnostic prénatal.....

III-1-1- Calendrier échographique

III-1-2- Autres moyens de diagnostic prénatal.....

III-2- Mesure des taux sanguins des antiépileptiques

III-3- Prise en charge thérapeutique et biologique.....

III-4- Prise en charge de l'accouchement

IV- PRISE EN CHARGE APRES LA GROSSESSE

IV-1- Prise en charge du nouveau né

IV-2- Prise en charge de la mère.....

IV-3- Allaitement.....

CONCLUSION

RESUMES

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

L'épilepsie est une affection neurologique caractérisée par des décharges excessives des neurones cérébraux, dont les causes sont diverses et qui se traduit par des manifestations intermittentes (crises) dont les aspects cliniques sont multiples. Il existe autant de manifestations cliniques que de fonctions cérébrales, mais les plus fréquentes sont la perte de connaissance et la convulsion. L'épilepsie est une maladie neurologique qui affecte approximativement 0,5 à 1% des femmes enceintes [69].

Face à la grossesse d'une femme épileptique, se posent les problèmes du retentissement de l'épilepsie et de ses traitements sur la grossesse et le fœtus d'une part, et les conséquences de la grossesse sur la maladie épileptique d'autre part [90]. En effet, la grossesse modifie les paramètres hormonaux, les propriétés métaboliques et pharmacocinétiques des traitements, avec pour conséquence un risque accru de l'augmentation de la fréquence des crises, responsable d'hypoxie fœtale, d'un autre côté les médicaments antiépileptiques classiques sont unanimement reconnus comme tératogènes [84].

Afin d'étudier ces différents problèmes, il nous a semblé important de consacrer un chapitre à la maladie épileptique elle-même ainsi qu'à ses traitements. Ensuite, après avoir décrit les interactions entre la grossesse et l'épilepsie, nous étudierons les effets tératogènes des médicaments antiépileptiques. Enfin le dernier chapitre sera réservé à la prise en charge de la grossesse de la femme épileptique, afin de minimiser tous les problèmes évoqués précédemment.

CHAPITRE I :
EPILEPSIE ET SES TRAITEMENTS

I- EPIDEMIOLOGIE

L'épilepsie est l'une des maladies neurologiques les plus fréquentes [66]. C'est une maladie universelle, ubiquitaire, mais sa distribution selon l'âge, le sexe et les pays est différente [47].

L'incidence globale de l'épilepsie est d'environ 50 cas pour 100 000 personnes et la prévalence de 5 pour 1000 dans les pays développés [66]. Elle est plus élevée chez l'enfant ainsi que chez les personnes âgées de plus de 60 ans que chez l'adulte jeune [54]. Dans les pays en voie de développement l'incidence serait de 100 à 190 pour 100 000 personnes par an [78].

Au Maroc, l'épilepsie toucherait environ 375.000 personnes, dont 60 % vont d'abord consulter chez les fqihis [17]. La prévalence est de 1,1 % selon les chiffres de la ligue marocaine de lutte contre l'épilepsie.

II- CLASSIFICATION

D'un point de vue diagnostique, il est important de différencier entre « crises épileptiques » et « maladie épileptique ».

Les crises épileptiques se définissent comme des manifestations cliniques paroxystiques (motrices, sensitives, sensorielles ou psychiques) accompagnées ou non d'une perte de connaissance, liées à une décharge excessive des neurones du cortex cérébral [41].

La maladie épileptique, ou plus généralement l'épilepsie correspond à la répétition, chez un même sujet, de crises épileptiques spontanées. Il s'agit plutôt d'un syndrome, défini par le « groupement d'un certain nombre de symptômes et signes apparaissant ensemble d'une manière constante et non fortuite ». Ce syndrome est causé par une prédisposition héréditaire ou par n'importe quel processus pathologique affectant le cerveau [41].

Par définition, les crises épileptiques sont transitoires. Toutefois, toutes les formes d'épilepsie peuvent à l'occasion se prolonger et constituer un état de mal épileptique. Cet état de mal épileptique correspond à une répétition des crises les unes après les autres à intervalle fréquent. En pratique, on parle d'état de mal lors de la

constatation de trois crises successives sans reprise de conscience, ou lorsqu'une activité convulsive continue se poursuit au-delà de 30 minutes. Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique [14].

II-1- Classification et description des crises

Les crises sont à classer en crises *partielles* ou *généralisées*.

Les crises *partielles* (que l'on appelait auparavant focales) sont soit simples (sans altération de la conscience) ou au contraire complexes (avec perte de conscience), en sachant qu'entre les deux formes il existe un continuum allant de l'intégrité à l'altération complète de la conscience [41]. Les crises partielles peuvent secondairement se généraliser.

Les crises *généralisées* sont sous-tendues par une implication étendue des deux hémisphères dans le processus épileptique. Il s'agit des : absences, myoclonies et crises généralisées toniques, atoniques ou tonico-cloniques [41].

II-1-1- Crises partielles

Leur expression électro-clinique dépend de la localisation cérébrale de la décharge épileptique et de ses propagations à distance. L'ensemble des manifestations cliniques des crises partielles, en particulier les premiers signes, soit subjectifs soit objectifs, mais aussi l'enchaînement dans le temps des autres phénomènes contribuent à localiser la région cérébrale impliquée dans la genèse des crises (zone épileptogène, ZE). Le recueil de cette sémiologie au cours de l'interrogatoire et au lit du patient en cours d'enregistrement est donc important pour le diagnostic topographique [40].

Les crises s'expriment le plus souvent par des signes positifs (clonies, signes neurovégétatifs...) ou par une désorganisation des fonctions cérébrales normales (aphasie...). Mais il existe des zones cérébrales « muettes » qui ne s'expriment qu'après avoir atteint d'autres régions ou un certain seuil d'excitation, le premier symptôme/signé n'indiquant alors qu'une zone de propagation secondaire. Bien d'autres facteurs viennent brouiller les pistes de la localisation de la zone épileptogène : la taille initiale de cette région, les vitesses de propagations à distance, le mode de la décharge

initiale etc. Les liens existant par conséquent entre la ZE et son mode d'expression électro-clinique sont modulés par de nombreux facteurs dont il faut tenir compte dans le raisonnement clinique [40].

On peut cependant retenir certains schémas simplifiés :

II-1-1-1- Les crises motrices, sensitives et sensitivomotrices : Avec marche jacksonienne (crise Bravais Jacksonienne (pour les crises motrices)), elle débute par des signes moteurs et / ou sensitifs localisés qui s'étendent de proche en proche selon la mise en jeu successive des aires corticales somatomotrices primaires controlatérales.

Les signes moteurs commencent souvent par une contraction tonique suivie de clonies alors que les signes sensitifs prennent la forme de fourmillements ou décharge électrique. La composante motrice (ou sensitive) peut être isolée. Le patient conscient des symptômes, du moins au début, peut les raconter précisément. Quand la décharge épileptique quitte la région rolandique, d'autres signes peuvent apparaître et en particulier une généralisation. Ce type de crise est relativement rare. Sans marche Jacksonienne, elles sont le plus souvent cloniques pour les crises motrices [40].

II-1-1-2- Les crises sensorielles : Quand elles impliquent des aires primaires, leur sémiologie est évocatrice de cette région fonctionnelle :

- Les crises *visuelles* avec des manifestations hallucinatoires élémentaires (point lumineux, étoiles, plus ou moins colorés ou en mouvement, scotome scintillant...) plus ou moins bien latéralisées au côté opposé à la décharge.
- Les crises *auditives* générant des hallucinations élémentaires (bruits, bourdonnements...) se rapportant au cortex auditif de la 1^{ère} circonvolution temporale.
- Les crises *olfactives* et *gustatives* se manifestant par des odeurs ou des goûts qui n'existent pas réellement et peuvent renvoyer à des localisations cérébrales diverses (généralement temporale médiale et orbito-frontale pour les odeurs, temporale médiale et operculo-rolandique pour les goûts).
- Les crises *vertigineuses* renvoient plutôt au cortex pariétal [40].

II-1-1-3- Les crises neurovégétatives : impliquent surtout le système digestif (nausées, vomissement, sensation abdominale ascendante) et toutes les autres composantes des systèmes autonomes (tachycardie, palpitations, difficultés respiratoires, salivation, déglutition, sueurs, horripilation, pâleur, rougeur...). Cette composante est souvent associée à des phénomènes *instinctivo-affectifs* (peur, angoisse, sensation désagréable ou agréable, rarement sexuel...) [40].

II-1-1-4- Les crises « aphasiques » : sont dues à une désorganisation des aires du langage. En pratique, il n'est pas toujours facile de dissocier langage et attention, même pour les crises post-critiques qui donnent pourtant de bonnes indications sur la latéralisation de la ZE en cas d'aphasie [40].

II-1-1-5- Les crises psychiques : Elles intéressent plus particulièrement les aires corticales associatives. De nombreuses formes sont possibles, plus ou moins intriquées ou alternantes chez un même patient, souvent associées à des phénomènes *instinctivo-végétatifs*.

- Les phénomènes *dysmnésiques* (déjà-vu,-vécu,-entendu) : le patient a l'impression d'être replongé dans le passé, de revivre une scène qu'il aurait réellement vécue (ce phénomène normal est ici pathologique car répété et associé à d'autres symptômes) ; du même ordre : les impressions de familiarité ou de non-familiarité pouvant aboutir à une diplopie mentale (un conflit entre le perçu et le raisonnement logique du sujet subissant l'hallucination perceptuelle, dite expérientielle).

- Les *états de rêves* (qui peuvent revêtir un aspect de déjà-vu) sont des productions oniriques (images d'enfance, ou très récentes, ou complètement imaginaires) sous forme d'un défilement de scènes devant les yeux. Le contenu peut en être oublié.

- Les *héautoscopies* (dédoublé de soi, le patient se voyant d'en haut), et autres phénomènes étranges (sentiment de prémonition, de devinement de ce qui se passe, de pouvoirs magiques, d'hyper perception de la réalité jusqu'à goûter ce qui est vu ou touché...) [40].

Les 3 phénomènes psychiques précédents sont fréquemment rencontrés dans les épilepsies du lobe temporal.

- Les déformations de la réalité (illusions) : fixation sur objet, métamorphoses, simple hyper perception de la réalité (bruits, odeurs), voire hallucinations : « illusions » de mouvement, déformations (\pm monstrueuses) du corps, perception de musiques, de voix, pensées forcées...

Ces différents symptômes peuvent s'associer dans une même crise. Ces crises peuvent se compléter d'une phase partielle « complexe » (où le sujet perd conscience). De nombreuses crises partielles débutent d'emblée par une perte de conscience. Cette absence de phase partielle simple oriente plutôt vers des régions cérébrales néocorticales à distance des aires fonctionnelles, primaires.

Au cours de la perte de conscience, qui a pour caractéristique d'apparaître brutalement même si elle est incomplète, surviennent des phénomènes que peuvent rapporter les témoins :

- En début de crise, lorsqu'il existe une phase partielle simple, le patient a tendance à arrêter son activité.
- La rupture de contact est souvent marquée par l'apparition (ou le renforcement) de mouvements automatiques (oro-alimentaires ; gestuels simples ou complexes, discrets ou violents ; verbaux) et de signes moteurs (dystonie, déviation d'une partie du corps, phénomènes tonico-cloniques) [40].

II-1-2- Crises généralisées

II-1-2-1- Les absences : Ce sont des suspensions brèves de la conscience, isolées, au cours desquelles le patient reste immobile cessant son activité. Leur durée n'excède pas le plus souvent 15 secondes. Mais elles peuvent se répéter de façon rapprochée. La reprise de l'activité est immédiate et le patient ne garde aucun souvenir de l'épisode. On peut noter parfois une poursuite partielle de l'activité en cours, des petits automatismes buccaux et gestuels, quelques myoclonies palpébrales ou buccales, de discrets phénomènes toniques des yeux ou atoniques de la tête. Les absences atypiques qui diffèrent de ce schéma orientent plutôt vers des épilepsies généralisées de mauvais pronostic (épilepsies généralisées cryptogéniques ou symptomatiques) [7].

II-1-2-2- Les crises myocloniques : Sont composées de myoclonies qui peuvent ou non se répéter. Elles surviennent en l'absence de modification perceptible de la conscience. Quand elles sont massives et bilatérales et impliquent les membres inférieurs, elles peuvent entraîner une chute. La myoclonie est une brève secousse par contraction musculaire ressemblant à celle provoquée par un choc électrique sur un nerf moteur périphérique. Elle est d'origine centrale, soit positive sous forme de contraction soit négative par relâche musculaire. On la différencie des tics qui sont temporairement contrôlables et rejaillissent après une courte accalmie. Les tics sont accompagnés d'un besoin urgent de bouger et d'un soulagement après le mouvement. Quant aux dystonies, elles sont tout à fait différentes (ce sont des spasmes prolongés qui entraînent des modifications de la posture) [23].

II-1-2-3- Les crises cloniques : Constituées de secousses musculaires bilatérales, elles s'accompagnent d'une perte de conscience. Elles se voient en particulier chez le jeune enfant, parfois dans les crises fébriles [23].

II-1-2-4- Les crises toniques : Caractérisées par une contraction musculaire soutenue, toujours associée à une altération de la conscience et à des troubles végétatifs. Elles peuvent toucher l'axe, s'étendant aux ceintures voire à l'ensemble du corps [23].

II-1-2-5- Les crises atoniques : Le tonus postural est brutalement aboli, entraînant un affaissement du corps plus ou moins limité. Ces 2 derniers types de crises se rencontrent dans les épilepsies généralisées de l'enfant de mauvais pronostic [41].

II-1-2-6- Les crises tonico-cloniques : On les appelait avant Grand mal. Elles se déroulent classiquement en trois phases :

- La phase tonique généralisée soutenue commençant par une perte de connaissance d'emblée et entraînant une chute, accompagnée de signes neurovégétatifs intenses (tachycardie, mydriase, rougeur puis cyanose, sudation, sécrétion bronchique) et d'un cri correspondant à l'expiration forcée à travers une glotte fermée. La chute peut être traumatique. Il peut y avoir morsure de langue.

- Une phase clonique qui s'installe progressivement : contractions musculaires généralisées qui s'espacent de plus en plus. Ces 2 premières phases durent environ 1 minute.

- Enfin la phase résolutive : coma post-critique où le patient demeure immobile et hypotonique. La respiration bloquée depuis le début de la crise reprend, ample et bruyante (respiration stertoreuse). Il peut alors y avoir une miction. La reprise de conscience est progressive. Cette période de plusieurs minutes (aux alentours de 5-10 minutes voire plus) peut être marquée par des automatismes plus ou moins cohérents. Le patient ne garde aucun souvenir, est fatigué, céphalalgique et il a des courbatures.

Il peut y avoir quelques variantes, en particulier des signes prémonitoires (un bref malaise...) même dans les Crises Généralisées Tonico-Cloniques (CGTC) d'emblée. Il est essentiel de rechercher si la CGTC n'a pas été précédée d'une phase partielle qui pourrait alors faire évoquer une épilepsie partielle plutôt que généralisée [23, 41].

II-2- Classification et description des épilepsies

La première classification internationale des épilepsies et des syndromes épileptiques (CIESE) fut définitivement adoptée en octobre 1989, à New Delhi. Elle divise les épilepsies en catégories, et à l'intérieur des catégories en syndromes [41]. Cette classification repose sur deux axes, symptomatologique et étiopathogénique, cette subdivision est fondamentale pour adapter les traitements médicamenteux :

L'axe symptomatologique distingue

- Les épilepsies généralisées lorsque la décharge neuronale intéresse l'ensemble des régions cérébrales dès le début de la crise.

- Les épilepsies partielles ou focales quand la décharge initiale n'occupe qu'un secteur limité des structures corticales : le foyer épileptogène [40].

L'axe étiopathogénique distingue

- Les épilepsies idiopathiques survenant indépendamment de toute lésion cérébrale. Le facteur étiologique principal est représenté par une prédisposition héréditaire réelle ou présumée.
- Les épilepsies symptomatiques, qui résultent d'une lésion diffuse ou focale, évolutive ou fixée, du système nerveux central (ex : traumatisme crânien, accident vasculaire cérébrale, infection).
- Les épilepsies cryptogéniques sont présumées symptomatiques d'une cause occulte qui échappe aux moyens de diagnostic [41].

II-2-1- Epilepsies généralisées

II-2-1-1- Epilepsies généralisées idiopathiques (EGI) : Les épilepsies généralisées idiopathiques sont de loin les plus fréquentes des épilepsies généralisées. Leur expression clinique consiste en des crises généralisées d'emblée, avec à l'EEG des anomalies bilatérales. Elles sont dues à une prédisposition héréditaire, en l'absence d'une lésion cérébrale structurale [40].

- *Epilepsie-absences de l'enfant* : débute dans l'enfance (pic à 6 ans), débutant par des absences, classiquement très fréquentes, pouvant s'associer à des CGTC à l'adolescence. L'EEG permet de mettre en évidence des décharges caractéristiques de pointes-ondes généralisées, bilatérales et symétriques, régulières à 3 Hz, de début et fin brusque, provoquées par l'hyperpnée. L'évolution est le plus souvent favorable avec une disparition des crises à l'âge adulte.
- Il existe une forme particulière de l'adolescent un peu moins favorable : *l'Epilepsie-absences de l'adolescent*.

- *Epilepsie myoclonique juvénile* : débute vers la puberté, se manifestant avant tout par des myoclonies matinales massives pouvant s'associer secondairement à des CGTC.

- *Epilepsie avec crises Grand mal du réveil* : débute durant la 2^{ème} décennie, caractérisée par des CGTC au réveil, auxquelles peuvent s'associer les autres types de crises généralisées.

- Autres types : *Convulsions néonatales familiales bénignes ; Convulsions néonatales bénignes ; épilepsie myoclonique bénigne du nourrisson* [41].

II-2-1-2- Epilepsies généralisées symptomatiques ou cryptogéniques : Ces maladies en général de la petite enfance ou de l'enfance ont en commun de s'exprimer par des crises souvent invalidantes associées à un retard mental et ayant une évolution défavorable. Cette catégorie regroupe quatre syndromes épileptiques le plus souvent graves.

- *Le syndrome de West (spasmes infantiles)* : Il débute le plus souvent avant un an, il est caractérisé par une triade associant des spasmes, un retard du développement psychomoteur, et un tracé EEG évocateur (l'hypsarythmie). Les spasmes sont en flexion (parfois en extension) et peuvent intéresser l'ensemble du corps ou être limités à la nuque. Le pronostic, toujours réservé, est partiellement lié à la mise en route précoce d'un traitement corticoïde et au caractère cryptogénique ou symptomatique, les formes sans étiologie évidente pouvant être de meilleur pronostic [32].

- *Syndrome de Lennox-Gastaut* : Il survient plus tardivement (entre 2 et 6 ans) et souvent secondaire à un syndrome de West. Comme ce dernier il peut être symptomatique ou cryptogénique. Il associe des absences, des crises myocloniques ou atoniques, des crises toniques ou tonico-cloniques. Les crises sont fréquentes et d'emblée rebelles au traitement. Il existe une arriération intellectuelle liée en partie aux

lésions cérébrales sous-jacentes et en partie à l'épilepsie elle-même. L'évolution se fait parfois vers une épilepsie partielle [32].

- *Epilepsie avec crises myoclonono-astatiques (Syndrome de Doose)*: Débute entre 6 mois et 6 ans chez des enfants qui ont eu un développement en général normal. Elle touche surtout les garçons. Une prédisposition génétique est fréquemment retrouvée [41].

- *Epilepsie avec absences myocloniques* : Elle débute autour de 7 ans, elle se caractérise par des absences accompagnées de secousses myocloniques bilatérales, parfois à prédominance unilatérale. Approximativement la moitié des enfants affectés présentent des handicaps intellectuels. Cependant dans l'absence de caractères anormaux du cerveau, le développement peut être normal [41].

II-2-1-3- Epilepsies généralisées symptomatiques : Elles surviennent le plus souvent dans l'enfance et sont caractérisées par des crises généralisées dont les caractéristiques électro cliniques sont différentes de celles rencontrées dans les épilepsies généralisées idiopathiques :

- Les crises myocloniques, toniques, atoniques, absences atypiques, s'associent souvent chez le même patient ;
- les données des examens neurologiques, neuropsychologiques et neuroradiologiques témoignent d'une encéphalopathie diffuse, spécifique ou non ;
- l'EEG critique montre des anomalies bilatérales [41].

Les épilepsies généralisées symptomatiques sont divisées en deux catégories :

- *Les épilepsies généralisées symptomatiques d'étiologie non spécifique*. Dans cette catégorie, on distingue :

a- l'encéphalopathie myoclonique précoce débutant avant l'âge de 3 mois. Ce syndrome peut résulter de différentes maladies, métaboliques, malformatives ou encéphaliques qui peuvent affecter le cerveau du nouveau-né. Plus de la moitié des enfants malades décèdent avant l'âge de 1 an, et s'ils survivent à l'enfance, l'évolution se fait souvent vers des spasmes infantiles ou le syndrome de West.

b- l'encéphalopathie épileptique infantile précoce avec suppression-bursts (syndrome d'Ohtahara) débutant avant l'âge de 6 mois. Les causes principales seraient des lésions cérébrales malformatives ou lésionnelles. L'évolution se fait souvent vers le syndrome de West [41].

- *Les épilepsies généralisées symptomatiques spécifiques* : On inclut dans ce cadre des affections définies dans lesquelles le symptôme initial ou dominant est représenté par des crises épileptiques. Il peut s'agir de syndromes malformatifs (syndrome d'Aicardi, lissencephalie pachyrie, phacomatoses...) ou d'erreurs innées du métabolisme [41].

II-2-2- Epilepsies partielles

Elles sont plus fréquentes que les épilepsies généralisées. Dans ces épilepsies, la sémiologie et/ou les résultats des examens complémentaires mettent clairement en évidence l'origine focale des crises. Dès lors, l'épilepsie sera classée, en fonction des facteurs étiopathogénique retenus, sous l'une des trois rubriques : idiopathique, symptomatique ou cryptogénique [41].

II-2-2-1- Epilepsies partielles idiopathiques (EPI) : Elles ont des caractéristiques communes : les crises sont brèves et rares, pouvant se grouper en début d'évolution, les anomalies EEG sont activées par le sommeil [41].

- *Epilepsie à paroxysmes centro-temporaux (rolandiques)* : Forme la plus fréquente des EPI. Elle débute vers 9 ans, s'exprimant par des crises partielles simples, brèves, motrices hémifaciales ou laryngées pouvant s'étendre à d'autres territoires. Des signes

sensitifs peuvent être inauguraux. Les pointes EEG sont centro-temporales. Elle est de bon pronostic.

- *Epilepsie à paroxysmes occipitaux* : Plus rare, avec des crises visuelles, les anomalies EEG sont occipitales.

- *Epilepsie primaire de la lecture* : c'est une forme exceptionnelle débutant chez le grand adolescent, parfois héréditaire, d'évolution bénigne [41].

II-2-2-2- Epilepsies partielles symptomatiques et cryptogéniques : On les divise traditionnellement par lobe. La sémiologie revêt celle des aires symptomatogènes les plus proches (aires symptomatogènes : aires produisant les symptômes ou signes au cours de la décharge critique).

- *Epilepsie des structures médiales du lobe temporal* : La plus fréquente des épilepsies partielles. Elle se voit plusieurs années après un événement précoce (convulsion fébrile). Elle débute dans l'enfance par des crises partielles de sémiologie stéréotypée évocatrice : subjective (neurovégétative, affective, dysmnésique, expérientielle...) et objective (mâchonnements, automatismes gestuels simples, dystonie) avec peu de généralisations. Dans les cas typiques, la phase subjective initiale des crises est constante et relativement longue (1 à plusieurs dizaines de secondes). Le profil évolutif est sous forme de crises partielles simples au début puis partielles complexes avant d'éventuelles généralisations (aggravation progressive jusqu'à un plateau). L'IRM cérébrale montre une sclérose de l'hippocampe.

- *Epilepsies temporales néocorticales* : Les épilepsies temporales du néocortex peuvent avoir des symptômes auditifs voire neurovégétatifs, dysmnésiques et expérientiels, ou olfacto-gustatifs mais de façon brève et inconstante. Assez souvent les crises commencent par une perte de conscience d'emblée.

- *Epilepsies frontales* : Les plus fréquentes après les épilepsies temporales. Elles s'en distinguent par certains points :

- a- crises brèves, pouvant être rapprochées, avec un retour rapide à la conscience
- b- rareté des symptômes subjectifs initiaux
- c- prédominance nocturne (au cours du sommeil)
- d- automatismes violents, crises d'allure hystérique
- e- ou, au contraire, pseudo-absences
- f- signes moteurs précoces au cours de la crise et généralisations fréquentes

Il existe des sous-types de crises du fait du volume de ce lobe qui présente de nombreuses aires fonctionnelles. Rappelons quelques tableaux typiques :

- a- Les crises de l'AMS (Aire Motrice Supplémentaire, appartenant au cortex pré moteur) s'expriment par une sémiologie motrice complexe plus ou moins consciente (manifestations posturales uni ou bilatérales des membres, et classiquement aversion de la tête et vocalisation).
- b- Les épilepsies de la région rolandique motrice donnent naissance à des crises motrices, associées à un éventuel déficit post-critique.
- c- Les crises impliquant l'aire de Broca engendrent une aphémie qui s'associe rapidement à des signes moteurs
- d- Les épilepsies des aires préfrontales (antérieures) : les signes moteurs élémentaires sont les plus tardifs parfois même au second plan ou absents. Il s'agit plutôt de crises de type pseudo-absences ou de l'apparition précoce de grands automatismes moteurs parfois violents (agitation, pédalage...).

Dans les épilepsies frontales, les anomalies EEG ne sont pas toujours évidentes.

- *Epilepsies pariétales et occipitales* : Moins fréquentes. S'exprimant selon la localisation parfois par des symptômes élémentaires (sensitifs, parfois douloureux ou visuels) ou plus complexes (vertiges, illusions de mouvement, modification de la perception des distances, du relief, de la profondeur...), ou le plus souvent par une perte de conscience d'emblée. Les propagations vers le cortex moteur ou vers le lobe temporal expliquent la suite des signes cliniques.

- *Epilepsies plurilobaires* : Il existe des épilepsies multifocales. Un exemple particulier en est l'encéphalite chronique (de Rasmussen) qui serait de nature auto-immune. [41]

II-2-3- Epilepsies de nature indéterminée

On regroupe dans cette catégorie les syndromes et les épilepsies dont la nature généralisée ou focale est incertaine. Il s'agit de patients présentant à la fois des crises focales et des crises généralisées, soit successivement soit simultanément. [40]

II-2-3-1- Epilepsies comportant à la fois des crises généralisées et des crises focales :

Cette catégorie regroupe quatre formes d'épilepsies ou quatre syndromes : les crises néonatales ; l'épilepsie myoclonique sévère du nourrisson ; l'épilepsie avec pointes ondes continues pendant le sommeil lent ; et le syndrome de Landau-Kleffner, dominé par une aphasia acquise, parfois associée à une véritable agnosie auditive [23].

II-2-3-2- Epilepsies dont le caractère focal ou généralisé n'est pas défini : Tous les patients chez lesquels les arguments cliniques et EEG sont insuffisants pour classer comme focale ou généralisée une épilepsie sont inclus dans cette rubrique (crises tonico-cloniques survenant pendant le sommeil par exemple) [41].

II-2-4- Syndromes spéciaux

Ils sont liés à une situation transitoire et réversible. On distingue :

II-2-4-1- Crises isolées : On y classe les *convulsions fébriles* survenant entre 6 mois et 4 ans. Le risque d'épilepsie ultérieure est faible. Il en est de même pour les *crises isolées et les états de mal isolés* sans suite.

II-2-4-2- Crises provoquées par un événement particulier métabolique ou toxique:

Ces crises sont très fréquentes (le groupe le plus important dans les enquêtes d'incidence). Les facteurs déclenchant sont très variés : hypoglycémie, hypocalcémie, hypercalcémie, déshydratation, insuffisance rénale, alcool, psychotropes, théophylline... [41]. Le traitement de la cause permet d'éviter la prescription de traitement anti-épileptique au long cours.

III- DIAGNOSTIC

III-1- Examens utiles dans le bilan d'une épilepsie

Le diagnostic des crises d'épilepsie est essentiellement clinique : il repose sur l'interrogatoire bien conduit du patient lui même (si absence d'altération de la conscience) ou des témoins de la crise (si altération de la conscience). Cet interrogatoire permet de reconnaître le type de crise et de rapporter la crise à une forme d'épilepsie [58].

Pour confirmer le diagnostic, le médecin prescrira un EEG, qui reste l'examen de référence et le plus couramment pratiqué pour obtenir des renseignements sur le fonctionnement cérébral. Il est utile à titre diagnostique, topographique, étiologique et thérapeutique [58]. Il faut rappeler cependant, que la négativité d'un EEG n'élimine pas le diagnostic et que cet examen n'a aucune valeur pris isolément. Des altérations électroencéphalographiques ne prennent de la valeur qu'en fonction du contexte clinique [97]. L'EEG couplé à la vidéo permet dans le cas où le diagnostic est suspecté, de confirmer ou d'infirmer la nature épileptique d'un phénomène paroxystique en visualisant simultanément sa sémiologie clinique et les anomalies électroencéphalographiques. C'est l'étape principale de l'investigation pré-chirurgicale des patients épileptiques ; il peut être également réalisé à visée diagnostique médicale. L'association de l'enregistrement des phénomènes moteurs et végétatifs est souvent nécessaire, à l'aide d'un enregistrement polygraphique, en particulier cardiographique et myographique [67].

L'exploration neuroradiologique (**IRM/TDM**) est indiquée chaque fois qu'il y a des raisons de suspecter une lésion cérébrale (signes neurologiques, taches cutanées, retard mental) [67, 81]. D'autres examens peuvent être utiles en fonction des situations (bilan étiologique d'une maladie causale « mitochondriopathie... », d'un état de mal).

III-2- Arguments en faveur de l'origine épileptique des crises

Les arguments en faveur d'une origine *épileptique* aux crises (quel que soit leur type) sont :

- Le contexte pathologique éventuel (tumeur cérébrale connue...).
- L'interrogatoire minutieux retrouvant des épisodes stéréotypés qui se répètent, de durée brève (mais variable).
- La période post-critique marquée, selon la localisation et la durée de l'épisode, par : un report progressif de la conscience (sur quelques secondes à quelques minutes, rarement plusieurs dizaines de minutes ou heures), une fatigue, des céphalées plus ou moins intenses, un déficit neurologique localisé (trouble du langage, de la motricité, déficit visuel, ...) qui récupère généralement rapidement (pouvant passer inaperçu) ; dans les crises généralisées tonico-cloniques l'obnubilation, les céphalées et l'asthénie associés à des courbatures sont souvent intenses succédant à une phase de coma avec respiration stertoreuse. La crise peut s'accompagner d'un traumatisme, d'une morsure de langue et d'une perte d'urine.
- La description de(s) la crise(s) par un témoin peut orienter de façon décisive le diagnostic.
- Les antécédents familiaux peuvent se rencontrer dans un contexte génétique mais peuvent aussi prêter à imitation.
- Eventuellement, les données EEG.
- Les données TDM/IRM.
- La survenue (authentifiée) de crises pendant le sommeil profond affirme l'organicité (mais pas forcément la nature épileptique) [81].

III-3- Démarche diagnostique après une perte de connaissance et diagnostics différentiels aux crises d'épilepsie

De nombreux diagnostics peuvent être évoqués après une perte de connaissance brève conduisant selon l'orientation suspectée à la pratique d'examens complémentaires. On parle indifféremment de perte de connaissance ou de perte de conscience.

Les crises d'épilepsie ne s'accompagnent pas toujours de perte de conscience, on parle alors de crises partielles simple. L'absence de perte de conscience ne permet pas d'écarter l'hypothèse d'une épilepsie. Toutes les crises d'un même patient peuvent être partielles simples, l'ont été ou le sont devenues pendant une longue période (parfois plusieurs années...) ; c'est le cas des crises « abdominales » des jeunes enfants qui peuvent être prises à tort pour des somatisations. Ce type de crises sort donc du cadre strict des pertes de connaissance [58,67].

Les crises partielles complexes s'accompagnent par définition d'altération de la conscience. C'est devant ce type de crises que d'autres diagnostics de perte de connaissance peuvent être évoqués ; les plus fréquents étant :

Syncope : Elles correspondent à une perturbation globale et momentanée de la perfusion cérébrale. La perte de connaissance précédée de prodromes brefs (malaise général, faiblesse subite, difficulté à penser, sorte de vertiges, céphalées, sensations nauséuses et sueurs, paresthésies, phosphènes et acouphènes, pâleur) est brutale provoquant une chute par abolition du tonus. Le pouls et la respiration sont imperceptibles, et la tension artérielle imprenable. L'hyperactivité du système nerveux autonome luttant contre l'hypotension provoque une hyper salivation, des nausées et une hypersudation. Une fois à terre, la conscience revient en général immédiatement, ainsi que forces et couleurs. Si la syncope se prolonge au-delà d'une quinzaine de

secondes, la syncope peut être convulsivante : accompagnée de quelques mouvements tonico- cloniques et éventuellement d'une morsure de langue et d'une perte d'urine. Le diagnostic différentiel avec une crise d'origine authentiquement épileptique est alors plus difficile.

Les syncopes sont d'origine multiple : vagale, hypotensive, cardiaque, au cours de la miction nocturne du sujet âgé (syncope mictionnelle), syncope tussive... Leur investigation dépend de leur nature. Par ailleurs, le spasme du sanglot est une forme de syncope de l'enfant [58].

Crises pseudo-épileptiques de nature psychogène : cette entité relativement fréquente n'est pas toujours facile à reconnaître. Il s'agit communément de manifestations impressionnantes, pouvant être induites par suggestion, réactives à l'entourage, sans systématisation neurologique, souvent de longue durée, pharmacorésistantes, sur une personnalité pathologique. Elles sont en rapport avec une maladie psychiatrique ou une personnalité pathologique : hystérie, hypochondrie, simulation voire syndrome de Münchhausen et nécessitent un abord spécialisé. On les rencontre préférentiellement au contact du milieu médical.

Ces crises peuvent nécessiter un enregistrement EEG-vidéo prolongé pour faire la preuve de leur nature. De plus la coexistence de crises d'épilepsies et de crises pseudo-épileptiques n'est pas rare (environ 10 % des épileptiques) [58].

Ictus amnésique : propre aux sujets d'un certain âge (après 50 ans), il s'installe brutalement sous forme d'une amnésie antérograde de plusieurs heures (en moyenne 6 heures) avec conscience du trouble entraînant des questions répétées. Le sujet semble adapté et est capable de faire des tâches complexes. Ce phénomène est souvent sans cause évidente, parfois favorisé par les benzodiazépines. Il peut récidiver plusieurs fois

mais est d'excellent pronostic. Un tableau très proche peut être la conséquence d'un traumatisme crânien apparemment bénin [58].

Episode d'amnésie-automatisme : après prise de benzodiazépines à demi-vie courte (triazolam).

Phénomènes paroxystiques nocturnes : 10 % des patients épileptiques présentent des crises d'épilepsie exclusivement ou quasi-exclusivement durant le sommeil : c'est le cas de certaines épilepsies frontales ou généralisées. Ces crises sont à différencier de :

- *Phénomènes physiologiques* nocturnes (myoclonie d'endormissement...).
- *Parasomnies* : rythmiques du sommeil chez le jeune enfant, bruxismes, somniloquies, terreurs nocturnes, somnambulisme, cauchemars rencontrés surtout chez l'enfant et troubles du comportement du sommeil paradoxal (hyperactivité au cours des rêves) présents plutôt chez l'adulte âgé ; ces phénomènes peuvent être à prédisposition génétique.
- *Syndrome des jambes sans repos* : associant impatiences musculaires de l'éveil nettement favorisées par la position couchée (besoin irrésistible de bouger du fait de paresthésies) et mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil ; cette pathologie touche surtout l'adulte d'un certain âge et peut être familiale.

Par ailleurs, les CPS (qui ne s'accompagnent pas de perte de conscience) sont à différencier d'autres pathologies :

- *Lipothymies* qui sont généralement accompagnées de véritables syncopes.
- *Accidents ischémiques transitoires* qui sont souvent plus durables.
- *Dyskinésies* (dystonies, choréoathétoses, tics...).
- *Accès de migraine accompagnée*, mais certaines épilepsies, en particulier occipitales, sont intriquées à d'authentiques migraines.

-
- Crises *pseudo-épileptiques psychogènes*.
 - *Sclérose en plaques* (en dehors des authentiques crises d'épilepsies qui peuvent émailler le cours de cette maladie) qui peut rarement se présenter sous formes de symptômes paroxystiques.
 - *Hypoglycémie* qui se reconnaît facilement mais peut s'accompagner de véritables crises. Mentionnons que l'hyperglycémie est en cause dans certains états de mal.
 - *Drop-attacks* (chutes brutales sans perte de conscience) : elles peuvent se voir en dehors des crises d'épilepsies dans : la (narcolepsie-) cataplexie, tumeur du IIIème ventricule et de la fosse postérieure, ischémie vertébro-basilaire ou être cryptogéniques en particulier chez la femme d'âge moyen et âgée [58].

IV- TRAITEMENTS

IV-1- Gestes pratiques devant une crise d'épilepsie

- Eviter la chute traumatisante et les risques de blessures, laisser se dérouler la crise sans contention.
- Ne pas forcer l'ouverture buccale (car n'évite pas forcément la morsure de langue, peut être traumatisant pour le patient et l'intervenant...)
- La seule mesure véritablement utile est de mettre le sujet en position latérale de sécurité après la crise, bouche en bas pour éviter les inhalations (en particulier dans les CGTC).
- Surveiller le patient jusqu'au retour correct de la conscience.
- L'indication d'une injection de benzodiazépine se pose à la récurrence rapide d'une 2^{ème} CGTC sans retour à la conscience faisant craindre un état de mal ; l'appel du SAMU devient alors urgent ; dans les autres cas ce n'est pas nécessaire.

IV-2- Principes généraux de la prise en charge des épileptiques

- **Début et arrêt du traitement** : Le traitement médical débute quand le diagnostic est certain. Il sera nuancé lors d'une première manifestation. Après plusieurs années sans crise l'arrêt du traitement peut être envisagé de manière très progressive (sur plusieurs mois voire années).

- **Mesures annexes** : Une hygiène de vie correcte (repos suffisants à heures régulières) minimise le risque de crises. Les jeux vidéo, les écrans d'ordinateur et de télévision sont bien supportés chez la plupart des patients. Certains sports sont à risque (ceux qui mettent en danger le patient ou autrui en cas de perte de conscience), de même que certaines professions qui sont interdites (chauffeur de poids lourds, pilote...). La conduite automobile doit être fortement déconseillée en cas d'épilepsie active. Elle n'est pas autorisée par la loi.

IV-3- Traitement médical et chirurgical des épilepsies

Bonnes pratiques de prescription

- Début par une *monothérapie* à doses progressives pour éviter les effets secondaires de début de traitement (troubles digestifs et somnolence).

- En cas de besoin, cette monothérapie sera augmentée progressivement jusqu'au taux maximal bien toléré. Au-delà : apparition des effets secondaires dose-dépendants : sensation ébrieuse, diplopie pour la Carbamazépine (CBZ) par exemple. Le contrôle des crises est le seul critère d'efficacité du traitement. Le dosage des médicaments est dans ce but inutile. Il sert surtout à vérifier l'observance du patient, à authentifier un surdosage ou évaluer des interactions médicamenteuses.

- En cas d'échec une seconde monothérapie peut être essayée. Par la suite, il pourra être nécessaire de passer à une bithérapie.

- L'utilisation d'une trithérapie doit être strictement réservée aux cas les plus graves. Un chevauchement thérapeutique permet de passer d'une molécule à l'autre. En cas d'échec persistant, une consultation en centre spécialisé peut être utile pour réévaluer le diagnostic et, le cas échéant, instituer des nouvelles molécules sous protocole thérapeutique [88].

Surveillance du traitement : Une fois le diagnostic fait, la surveillance de l'EEG est loin d'être systématique. Elle est parfois utile au cours de l'arrêt du traitement. La surveillance des effets secondaires est spécifique à chaque molécule.

Grossesse : La grossesse est autorisée sous médicaments anti-épileptiques (MAE) et se passe en général très bien. Le risque tératogène (environ 2 % des grossesses) est cependant un peu augmenté par rapport à la population générale chez la femme épileptique. Il faudra donc informer la future mère, adapter au mieux le traitement en diminuant si possible le nombre et la posologie des MAE tout en maintenant un bon équilibre de la maladie. Seules les Benzodiazépines (BZD) ne semblent pas incriminées. On prescrit avant le début de grossesse 20 mg / j d'acide folique et en fin de grossesse de la vitamine K. La grossesse elle-même peut déséquilibrer l'épilepsie dont le traitement sera à revoir. Seules les CGTC peuvent être dangereuses pour l'enfant.

Traitement chirurgical : Le traitement chirurgical est réservé aux épilepsies partielles sévères et pharmacorésistantes. Le traitement médical doit avoir été bien conduit sur une période suffisamment longue (au moins 2 monothérapies et plusieurs bithérapies voire trithérapies associant différentes molécules de référence). Un geste chirurgical pourra être proposé après avoir localisé avec certitude la zone épileptogène, qu'elle soit associée ou non à une lésion, en tenant compte des zones fonctionnelles majeures. Des examens spécialisés sont alors pratiqués : EEG-vidéo continu, TEMP (tomographie

d'émission monophotonique), TEP (tomographie par émission de positons) et EEG-vidéo continu à l'aide d'électrodes intracrâniennes [88].

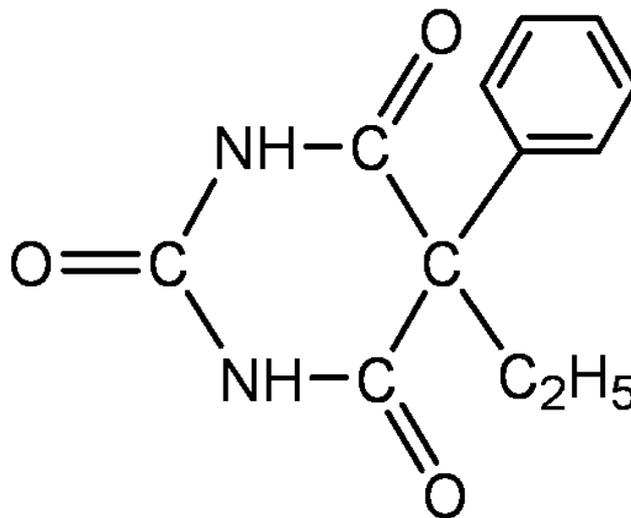
IV-4- Médicaments anti-épileptiques : indications, effets secondaires, contre-indication et modalités de prescription

Les anti-épileptiques sont des médicaments capables de supprimer ou de diminuer la fréquence ou la sévérité des crises d'épilepsie chez l'homme, ou seulement capables de modifier l'allure de la crise ou les composantes psychiques qui peuvent accompagner la maladie épileptique [65].

IV-4-1- Médicaments anti-épileptiques

IV-4-1-1- Anti-épileptiques de 1^{ère} génération

Phénobarbital (PB) - Gardéнал®



- Efficace dans toutes les indications sauf dans les absences typiques [65].
- Demi-vie très longue autorisant une prise quotidienne. C'est un inducteur enzymatique [16].

- Effets secondaires : troubles cognitifs, algodystrophie, Dupuytren, ostéomalacie, effets inesthétiques (épaississement des traits...), éruption cutanée, neuropathie périphérique [4, 88].

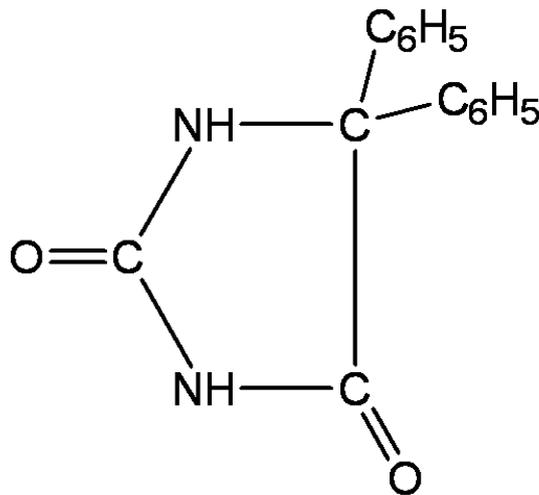
- Contre-indication : porphyrie, allergie aux barbituriques, insuffisance respiratoire grave [4,88].

- Précaution d'emploi : en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, en cas de grossesse ou allaitement, chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines (risque de somnolence), enfin, son utilisation prolongée peut nécessiter l'adjonction de vitamine D [88].

- Son faible coût en fait l'anti-épileptique le plus prescrit dans le monde.

- Posologie usuelle initiale : 100 à 150 mg / jour.

Phénytoïne(PHE) - Di-Hydant®



- Indiqué surtout dans les épilepsies partielles mais également les crises secondairement généralisées [86].

- La demi-vie est assez longue. C'est un inducteur enzymatique, la marge thérapeutique est étroite [16].

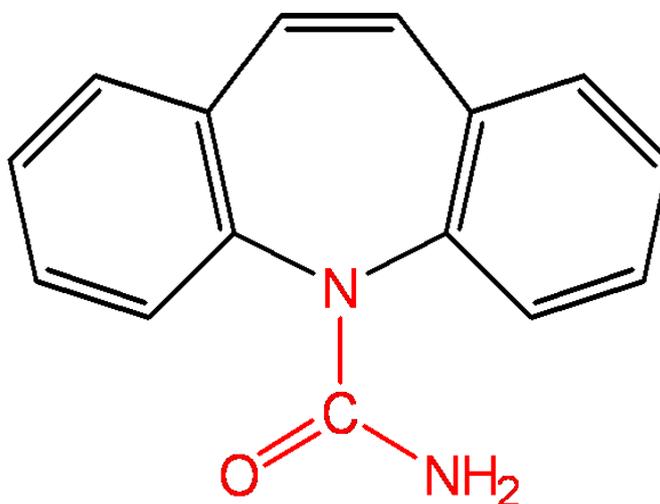
- Effets secondaires : peu d'effets cognitifs, effets inesthétiques (gingivopathie, épaissement des traits...), éruption cutanée, atteinte hématologique, syndrome lupique, lymphome, syndrome cérébelleux à long terme, neuropathie périphérique, ostéomalacie, dyskinésies [88].

- Contre-indication : porphyrie, grossesse et allaitement, crises myocloniques (aggravation) [57].

- Posologie usuelle initiale : 200-300 mg / jour

IV-4-1-2- Antiépileptiques de deuxième génération

Carbamazépine (CBZ) - Tégrétol®



- C'est le médicament de choix dans les épilepsies partielles, en raison de son efficacité, de sa bonne tolérance clinique et de l'absence de perturbations des fonctions cognitives lors du traitement au long cours. Elle est déconseillée dans les épilepsies généralisées idiopathiques car elle peut aggraver les absences typiques et les myoclonies [88, 95].

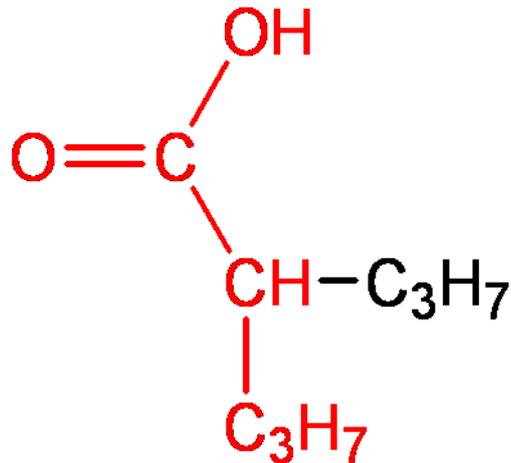
- La demi-vie courte impose au moins 2 prises / jour. C'est un inducteur enzymatique [16].

- Effets secondaires : 10 % d'éruption cutanée à la mise en route imposant classiquement l'arrêt, atteinte hématologique, syndrome lupique, hyponatrémie [88].

- Contre-indication : porphyrie, épilepsie myoclonique, glaucome à angle fermé, allaitement, 1^{er} trimestre de grossesse, cependant, la carbamazépine ne doit pas être arrêtée lorsqu'une grossesse est débutée [57].

- Posologie usuelle initiale : 600-800 mg / jour.

Valproate (VPA) - Dépakine®



- Spectre d'efficacité ouvert (actif sur tout type de crises). Il est particulièrement efficace dans les épilepsies généralisées idiopathiques. Il est le traitement de référence de l'épilepsie-absence [86, 88,95].

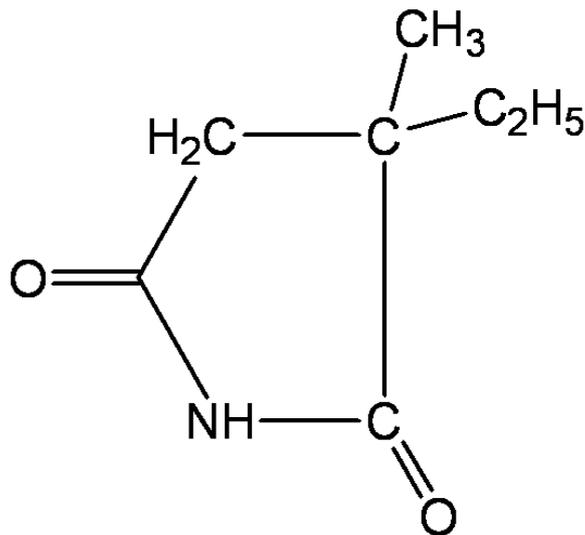
- La demi-vie courte entraîne 2 prises / jour. C'est un inhibiteur enzymatique, il tend à augmenter les taux des médicaments associés et notamment d'autres anticonvulsivants [4, 11,16].

- Effets secondaires : prise de poids fréquente, tremblements, perte de cheveux et exceptionnelles atteintes hépatiques pouvant être graves, pancréatite, thrombopénie, hyper ammoniémie sans conséquence clinique, encéphalopathie [88].

- Contre-indication : hépatite aigüe, hépatite chronique, antécédents d'hépatite médicamenteuse [65, 57].

- Posologie usuelle initiale : 1000 - 1500 mg / jour.

Ethosuximide (ESM) - Zarontin®



- Il est indiqué dans les absences typiques et peut être utile dans les myoclonies. Médicament d'appoint au VPA si besoin [95].
- Effets secondaires : risque hématologique (aplasie médullaire, neutropénie), troubles cognitifs [88].
- Contre-indication : porphyrie, grossesse et allaitement.
- 1 - 2 prises / jour.
- Posologie usuelle initiale : 750 - 1000 / jour.

Les benzodiazépines (BZD)

- Toutes les molécules de cette famille sont potentiellement anticonvulsivante, mais seules 3 d'entre elles bénéficient d'une AMM dans l'épilepsie : **clonazépam (Klonopin®), diazépam (Valium®), clobazam (Urbanyl®)** [95].
- Le diazépam et clonazépam sont utilisés par voie intraveineuse, dans le traitement d'urgence des crises en série ou des états de mal. Le diazépam par voie rectale est utile dans la prévention et le traitement des convulsions fébriles prolongées [95].

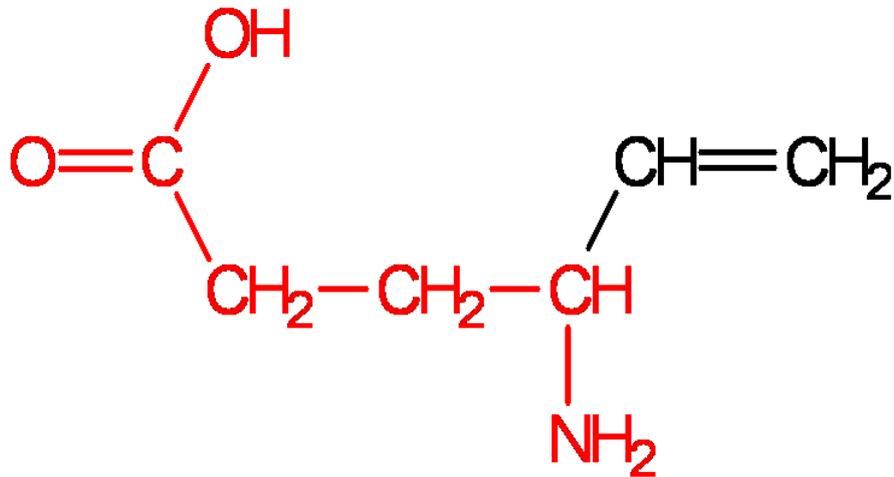
- Le clobazam ou le clonazépam per os sont utilisés parfois en traitement adjuvant ou de façon isolée dans les épilepsies cataménales, les épilepsies liées au stress ou au manque de sommeil [95].

- Action puissante sur tous les types de crises mais échappement rapide d'efficacité, dépendance au traitement, syndrome de sevrage à l'arrêt et sédation importante. Par conséquent, le traitement est peu utilisé en chronique, très utile aux urgences et pour les traitements « au coup par coup ». Les BZD sont utilisés parfois avec succès dans les épilepsies généralisées ou partielles qui ont résisté à l'ensemble des autres thérapeutiques.

IV-4-1-3- Antiépileptiques de troisième génération

De nombreux anti-épileptiques sont récemment apparus.

Vigabatrin (Sabril®) : inhibiteur irréversible de l'enzyme catabolisant le GABA



- Indiqué dans les épilepsies partielles de l'adulte, spasmes infantiles du syndrome de West [87].

- Effets secondaires : Risque élevé de rétrécissement concentrique du champ visuel limitant son emploi aux épilepsies partielles après l'échec des autres molécules et sous stricte surveillance du champ visuel [88].

- Contre-indication : épilepsies idiopathiques, allergie au vigabatrin [65].

- Posologie usuelle initiale : 2 g / jour en 2 prises. Chez l'enfant, la dose initiale recommandée est de 40 mg/kg/jour. Les recommandations sur la base du poids corporel pour le traitement d'entretien sont les suivantes :

Poids corporel	Posologie
10-15kg	0,5-1g/j
15-30kg	1-1,5g/j
30-50kg	1,5-3g/j
>50kg	2-3g/j

- Présentation : comprimés sécables à 500 mg, et poudre en sachets à 500 mg.

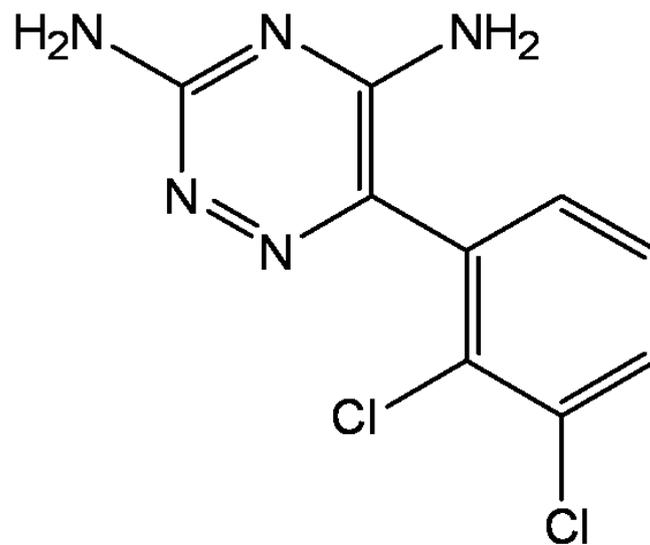
- Mise en garde et précautions particulières d'emploi : il n'est pas recommandé chez les patients présentant une anomalie du champ visuel préexistante cliniquement significative. Comme avec tout anti-épileptique, l'arrêt brutal du traitement peut entraîner l'apparition de crise de rebond. Dans le cas où le patient doit arrêter le traitement, il est recommandé de réduire progressivement la posologie sur une période de 2 à 4 semaines [2].

Topiramate (Epitomax®)

- Indiqué surtout dans les épilepsies partielles avec ou sans généralisation. Chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans, il est indiqué en monothérapie après échec d'un traitement antérieur ou en association aux autres traitements antiépileptiques quand ceux-ci sont insuffisamment efficaces [2].

-
- Effets secondaires : lithiases (à prévenir par l'absorption d'1,5 litre d'eau par jour), amaigrissement et risques psychiatriques [88].
 - Contre indications : il est absolument contre indiqué pour des patients hypersensibles aux sulfamides et aux constituants du produit [16].
 - A commencer très progressivement car difficile à supporter (inconfort digestif, nervosité, paresthésies, modification du goût...). Pas de contrôle biologique
 - Posologie usuelle : Les doses doivent être augmentées progressivement : 50 mg/jour le soir en une prise pendant une semaine, puis par paliers de 50 à 100 mg par semaine, jusqu'à 200 à 600mg/jour en deux prises [2].
 - Présentation : comprimés pelliculés dosés à 50-100-200mg, gélules dosées à 15-25mg [65].

Lamotrigine (Lamictal®)



- Spectre d'action large (comme le VPA), peut parfois aggraver les myoclonies. Elle est indiquée chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans dans le traitement des épilepsies réfractaires : crises partielles simples et complexes ; crises généralisées en complément d'un autre traitement antiépileptique ou en monothérapie après échec d'un traitement

antérieur. Chez l'enfant de 2 à 12 ans, elle est indiquée dans le traitement des formes sévères des épilepsies généralisées [2].

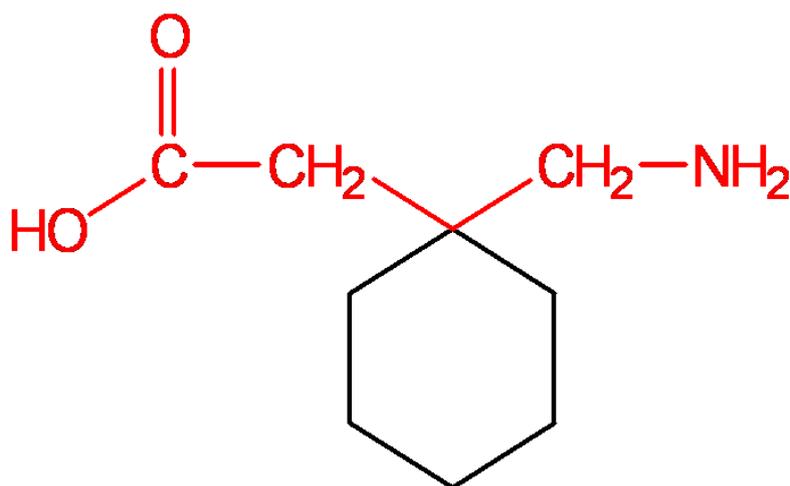
- Effets II : dermatologique, malheureusement multiplié par l'association au VPA qui allonge son catabolisme (par inhibition enzymatique) et hématologique [88].

- Contre indications : Enfant de moins de 2 ans, allaitement, hypersensibilité à ce produit, insuffisance hépatique sévère (relative).

- Posologie usuelle et mode d'administration :

Lamotrigine	Semaine 1 et 2	Semaine 2 et 3	Entretien
Non associée au valproate	50 mg/jour en une prise	100 mg/jour en 2 prises	200 à 500 mg/jour en 2 prises
associée au valproate	25 mg/jour 1 jour sur 2	25 mg/jour en 1 prise	100 a 200 mg/jour en une ou deux prises

Gabapentine (Neurontin®)



- Indiqué dans les crises partielles soit en monothérapie (première intention ou après échec d'une monothérapie antérieure) soit en association à un autre traitement antiépileptique [2, 86, 88,95].

- Effets secondaires : prise de poids, sédation, atteinte hépatique et cutanée [88].

- Posologies et mode d'administration: Chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans les posologies initiales permettant une efficacité sont de 900 mg par jour en monothérapie et de 1200 mg par jour en association, avec un maximum de 3600 mg par jour (repartie en 3 prises quotidiennes). Chez l'enfant de 3 à 12 ans, la dose minimale efficace se situe entre 25 et 35 mg/kg/jour, repartis en 3 doses équivalentes [2].

Tiagabine (Gabitril®, inhibiteur de la recapture du GABA)

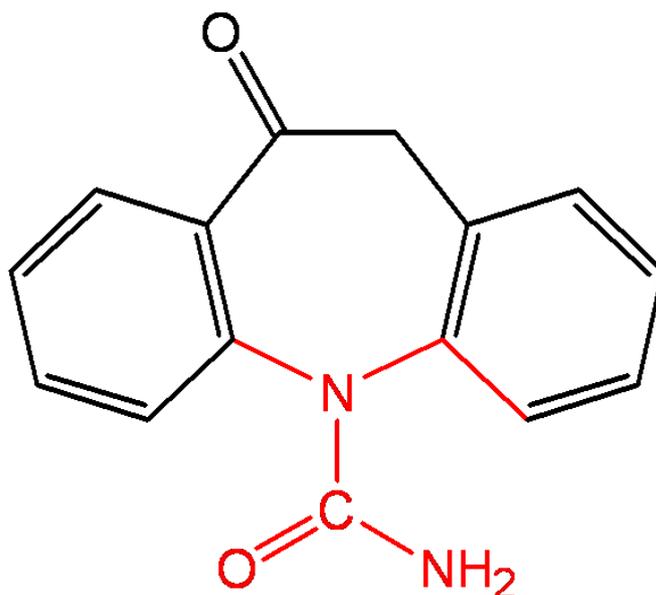
- Indiqué dans les épilepsies partielles pharmacorésistantes. Ce médicament est réservé à l'adulte et à l'adolescent de plus de 12 ans [2, 48].

- Effets secondaires : Effet sédatif, encéphalopathie, atteinte hématologique [88].

- Posologie usuelle: la dose initiale est de 7,5 à 15 mg/jour, suivie d'augmentations hebdomadaires par paliers de 5 à 15 mg/jour. Chez les patients traités par des inducteurs enzymatiques, la dose usuelle d'entretien est de 30 à 50 mg/jour. Pour les patients non traités par des inducteurs enzymatiques, la dose usuelle d'entretien sera réduite initialement à 15 à 30 mg/jour [2].

- Formes et présentations : Comprimés pelliculés sécables dosés à 5, 10 et 15mg [65].

Oxcarbazépine « OXC » (Trileptal®, apparenté au CBZ)



- Indiqué dans les crises partielles à partir de l'âge de 6 ans. Il est utilisé en monothérapie soit en association à un autre traitement antiépileptique [86, 87].
- Effets secondaires : ressemblant à ceux de la CBZ mais un peu moins fréquents [88].
- Contre indications : L'OXC est contre indiquée dans les épilepsies idiopathiques [87].
- Posologie usuelle initiale : 600 mg / j en 2 prises

Lévétiracétam (Keppra®)

- Indiqué dans les crises partielles, mais aussi efficace dans les myoclonies et les absences chez l'adulte et l'enfant à partir de 16 ans [88, 86].
- Effets secondaires : sédatif, ataxie, vertiges, labilité émotionnelle, éruption cutanée, diplopie
- Posologie usuelle: La dose thérapeutique initiale est de 500 mg deux fois par jour. Cette dose peut être débutée dès le premier jour du traitement. En fonction de la réponse

clinique et de la tolérance, la dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 1500 mg deux fois par jour. Les augmentations et diminutions de la posologie peuvent se faire par paliers de 500mg deux fois par jour toutes les 2 à 4 semaines [2].

- Présentation : Comprimés pelliculés à 250-500-100mg

Felbamate (Taloxa®)

- Les indications actuelles du FBM se limitent au traitement des patients ayant un syndrome de lennox-gastaut réfractaire, en raison du risque d'effets indésirables graves [88, 87].

- Effets secondaires : aplasie médullaire, hépatite cytolytique, sensations vertigineuses [88].

- C'est un inhibiteur enzymatique puissant, il modifie les taux plasmatiques de la CBZ, et VPA, donc en cas d'association de ces antiépileptiques avec le felbamate, leur posologie sera diminuée [86, 87, 88,95].

- Présentation : comprimés dosés à 400 mg et 600 mg, suspension buvable dosée à 600mg/5mg.

- Posologie et mode d'administration : La dose utile chez l'adulte est de 15 à 45 mg/kg/j, soit 600 à 3000mg par jour en 2 ou 3 prises. La surveillance bimensuelle de l'hémogramme et de l'enzymologie hépatique est nécessaire et obligatoire [88, 86].

Fosphenytoine « FOS » (Prodilantin®)

- La FOS est disponible sous forme injectable pour le traitement des états de mal épileptiques et la prévention des crises post-traumatiques ou post-neurochirurgicales [87].

- Contre indications : hypersensibilité à cette substance et à la phénytoïne, grossesse et allaitement [93].

- Effets secondaires : éruptions cutanées graves, confusion, trouble du rythme cardiaque [88].

- La FOS est une prodrogue convertie complètement et rapidement en phénytoïne. La demi-vie de conversion est d'environ 15min. Le pic plasmatique de phénytoïne est atteint 3 à 4 heures après une injection IM [92].

- Posologie et mode d'administration : Dans les états de mal épileptiques, la posologie est de 15 à 18 mg/kg d'équivalent-PHE (E-PHE) en bolus, sans jamais dépasser 150 mg/min d'E-PHE. Une surveillance cardiovasculaire continue doit être assurée durant la perfusion et les 20 minutes qui suivent [87, 86].

- Présentation : flacons injectables de 750 mg.

IV-4-1-4- Autres traitements

De nombreux médicaments ont démontrés une efficacité antiépileptique dans certaines conditions particulières.

Les corticoïdes : Les corticoïdes (sous forme d'hydrocortisone, de cortisone ou de tetracosactide) sont utilisés dans certaines encéphalopathies épileptogènes de l'enfant, dans le syndrome de West et dans le syndrome de Landau-Kleffner [88].

Les gammaglobulines : Les gammaglobulines humaines peuvent être utiles dans l'encéphalite de Ramussen [88].

Diète cétogène : La diète cétogène, initialement proposée dans les années 1920 chez les patients avec épilepsie réfractaire, connaît actuellement un regain d'intérêt. Elle consiste en un régime alimentaire strict et contraignant, apportant une grande quantité de matières grasses et une faible quantité d'hydrates de carbone, de protéines et de l'eau. Il en résulte une cétose qui exercerait un effet antiépileptique dont les mécanismes précis restent inconnus. Les enfants présentant une épilepsie généralisée symptomatique ou

cryptogénique réfractaire constitueraient l'indication de choix de ce traitement non médicamenteux [88, 95].

L'acétazolamide (Diamox®) : inhibiteur de l'anhydrase carbonique, est utilisé comme adjuvant de la carbamazépine dans certaines épilepsies partielles rebelles [88].

La prescription d'un médicament anti-épileptique indiqué dans les épilepsies partielles peut aggraver le tableau clinique d'une épilepsie généralisée. Et inversement la prescription du Tégrétol® dans une épilepsie à paroxysmes rolandiques est susceptible de la déstabiliser. D'où l'importance de bien parvenir au diagnostic syndromique des épilepsies.

IV-4-2- Interactions médicamenteuses

Les associations d'anti-épileptiques ou de médicaments co-prescrits exposent à des interactions médicamenteuses : les inducteurs (inhibiteurs) enzymatiques diminuent (augmentent) le catabolisme des molécules dégradées par le foie (autres anti-épileptiques, anticoagulants, antibiotiques, cimétidine, théophylline, contraceptifs oraux...). La CBZ s'auto-induit, et a un risque particulier d'intoxication à la prescription d'inhibiteur enzymatique (VPA, macrolides, inhibiteurs calciques, propoxyphène...). L'interaction avec la pilule contraceptive de certains MAE impose un autre mode de contraception. Les nouveaux MAE n'ont pas d'interactions avec la pilule, sauf le topiramate [19].

Tableau 1 : les médicaments anti-épileptiques commercialisés au Maroc [100]

Produits/DCI	Dosage présentation	prix (DH)	Coût unitaire (DH)	Demi-vie	Posologie	Coût du Traitement Journalier (DH)
Dépakine®/ Valproate de sodium	Cps gastrorésistants 200mg/bte 40	43,55	1,08	15 à 17 heures	progressive par paliers de 2 à 3 jours jusqu'à dose optimum en 2 à 3 prises au cours des repas: - adultes : 20 à 30 mg/kg/j - enfants/nourrissons : 30 mg/kg/j	3,26 ¹
	Cps gastrorésistants 500mg/bte 40	143,30	3,58			10,74 ²
	Sirop 200mg/c.mes (1 c.mes=3,47ml)/fl 150ml	50,80				14,33 ²
	Sol.buv 200mg/ml/fl 40ml+seringue doseuse	98,00				
Dépakine chrono®/acide valproïque	Cps enrobés Sécables LP 500mg/bte 30	194,20	6,47	15 à 17 heures	Progressive, en 1 à 2 prises au cours des repas Adultes/enfants > 25 kg : 20 à 30 mg/kg/j	19,41 ² 25,89 ²
Diapharm®/ diazepam	Sol.inj.IM, IV, rectal, 10mg/2ml/bte 5	39,80	7,96	32à47 heures	IM ou IV lente: Adultes 0,1 à 0,2 mg/kg/j (parfois à 2 amp. d'emblée) Enfants /sujet âgé/insuffisant rénal : diminuer la posologie. Etat de mal épileptique : 2mg/mn en perfusion rapide jusqu'à 20mg puis perfusion lente avec 100mg dans 500ml de sérum glucosé à raison de 40 ml/h Voie intra rectale : Enfants /nourrissons : 0,5mg/kg sans dépasser 10 mg	7,96 ² 15,92 ²
Diamox®/ acétazolamide	Cps 250mg/bte 24	19,00	0,79	5heures	En 2 ou 3 prises orales au cours des repas (en traitement adjuvant) Adultes : 1 à 2 cps/j (max 4 cps/j) Enfants > 6ans : 5 à 10 mg/kg/j	0,79-1,58
di-hydan®/ phénytoïne	Cps sécables 100mg/bte 60	40,00	0,66	24à48 heures	Adultes : 2 à 6 mg/kg/j (souvent 3cps/j) en 1 ou 2 prises (max 600mg/j) Enfants : 3 à 8 mg/kg/j en 1 ou 2 prises en dose d'attaque, ensuite adapter en fonction de l'efficacité et de la tolérance Etat d'équilibre : obtenu en 8 à20 jours.	0,99 ² -2,64 ² 0,33 ¹ -0,99 ²

Gardénal®/ phénobarbital	Cps10mg/bte 80 Cps50mg/bte 30 Lyoph. Usage parentéral IM, SC 40mg/2ml/bte1	13,00 12,10 13,30	0,16 0,40 13,30	Adultes 50à40 heures Enfants 40à70 heures	Forme orale <i>Adultes</i> : 2 à 3mg/kg/j en 1 prise <i>Enfants < 20kg</i> : 5mg/kg/j <i>Enfants entre 20 et 30kg</i> : 3à4mg/kg/j <i>Enfants > 30kg</i> : 2 à 3mg/kg/j Forme inj. (par voie SC ou IM) <i>Adulte</i> : 200 à 400mg/j voire 600mg (états de mal) <i>Enfants 30 mois à 15 ans</i> : 20 à 40 mg/j suivant l'âge. <i>Enfants 12 à 30 mois</i> : 10 à 20 mg/j Sujet âgé/insuffisant rénal/hépatique : posologie initiale plus faible. Concentrations efficaces : 65à130µmol/l (15à30mg/l) chez l'adulte et 85 µmol/l (20mg/l) chez l'enfant. Etat d'équilibre : obtenu en 15 à 20j Taux toxiques : au-delà de 35 mg/l	0,97 ¹ -1,30 ¹ 1,20 ² -1,61 ² 66,50-133
Klonopin®/ clonazepam	Cps2mg/bte40	41,20	1,03	20 à 60 heures	Dose initiale: Nour. /enfants <10ans :0,01à0,03mg/kg/j Adultes/enfants.>10ans :1à2mg/j Dose d'entretien : Nour. /enf<10ans :0,05à0.1mg/kg/j Ad./enf.>10ans :1,5à3mg/kg/j Dose max : 20mg/j	0,51-1,03 0,77-1,54
Lamictal®/ lamotrigine	Cps 25mg/bte30 Cps50mg/bte30 Cps100mg/bte30 Cps dispers.5mg/bte30 Cps dispers.25mg/bte30 Cps dispers.100mg/bte30	180,00 280,00 400,00 135,00 180,00 450,00	6,00 9,33 13,33 4,50 6,00 15,00	24 à 35 heures	A avaler avec un peu d'eau. <i>adultes/enfants > 12ans</i> : Traitement initial : 1^{ère} et 2^{ème} semaine Patients sans valproate de sodium : 50mg/j en 1 prise Patients sous valproate de sodium : jusqu'à 25mg max. tous les 2j en 1 prise 3^{ème} et 4^{ème} semaine Patients sans valproate de sodium : 100mg/j en 2 prises Patients sous valproate de sodium : jusqu'à25mg max en 1 prise Traitement d'entretien : Patients sans valproate de sodium : 200 à 500mg/j en 2 prises Patients sous valproate de sodium : 100 à 200mg/j en 1 à 2 prises	12,00 9,33 13,33-26,66 22,50 6 15-30
Neurontin®/ gabapentine	Gél.300mg/bte 90	673,45	7,48	3 à 5 heures	Epilepsie partielle et douleurs neuropathiques : 1800à3600mg/j	44,89- 89,79
Tegretol®/ carbamazépine	Cps séc.200mg/bte50 Cps séc.lp 200mg/bte50 Cps séc.lp400mg/bte 30	81,10 89,90 95,90	1,62 1,80 3,19	16 à24 heures	Très progressive, augmentée par paliers tous les 3à7 j <i>Adultes</i> : 10à15mg/kg/j <i>Enfants</i> : 10à20mg/kg/j (en 2 à 3prises lors ou après les repas) Taux plasmatiques efficaces : 4à12mg/l Taux toxiques : au-delà de15mg/l	5,67 ² -8,51 ² 6,30 ² -9,45 ² 5,58 ² -7,97 ²

Trileptal®/ oxcarbazépine	Cps séc.300mg/bte 50	280,00	5,60	93 heures	Adultes : 600à2400mg/j Enfants > 6ans :600mg/j	11,20 10,80-43,20
	Cps séc.600mg/bte50	540,00	10,50			
Urbanyl®/ clobazam	Cps séc.10mg/bte30	23,55	0,78	20 heures	La posologie du clobazam doit être adaptée à chaque cas : En moyenne chez l'adulte : 0,5mg/kg/j En moyenne chez l'enfant : 1mg/kg/j	2,74 ² 1,57 ¹
Valium®/ diazepam	Cps séc.2mg/bte40	14,40	0,36	32 à 47 heures	Adultes : 5à15 mg/j Insuffisant rénale/sujet âgé : 1/2dose adulte. Prévention des convulsions fébriles chez l'enfant : 0,15 à 0,33 mg/kg toutes les 8 heures tant que dure la fièvre	0,90-2,70 0,53-1,60 0,81-1,21
	Cps séc.5mg/bte40	21,45	0,53			
	Cps séc.10mg/bte30	24,30	0,81			
	Sol.buv.1%(1ml=30 gttes=10mg)/fl 20ml	28,65				

¹ pour un poids moyen de 20kg

² pour un poids moyen de 70kg

CHAPITRE II :
GROSSESSE DE LA FEMME
EPILEPTIQUE

I- INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR L'ÉPILEPSIE

Un certain nombre de femmes posent la question des répercussions de leur grossesse sur la fréquence des crises épileptiques. Cependant, les progrès effectués dans la prise en charge et le traitement de l'épilepsie rendent envisageable une grossesse chez la majorité d'entre elles.

I-1- ÉPILEPSIE DÉBUTANT PENDANT LA GROSSESSE

Ordinairement, la grossesse ne peut être considérée comme une des causes d'épilepsie, sauf si celle-ci est l'explication d'une autre affection neurologique, une thrombose veineuse cérébrale ou une éclampsie [29].

I-2- ÉPILEPSIE ANTERIEURE A LA GROSSESSE

L'évolution de la maladie pendant la grossesse est difficile à prévoir.

I-2-1- Influence de la grossesse sur la fréquence des crises

A ce jour, l'influence de la grossesse sur la fréquence des crises épileptiques maternelles a fait l'objet de plusieurs études, néanmoins l'évolution de la fréquence de ces crises pendant la grossesse est difficile à prévoir à l'échelon individuel [37]. Peu d'études ont été bien conduites pour évaluer cet aspect. Ainsi, des auteurs rapportent dans leur synthèse sur le sujet une étude datant de 1998 qui suggère que la grossesse a davantage tendance à aggraver la fréquence des crises qu'à l'améliorer [37]. Par ailleurs, les travaux les plus récents sur ce sujet considèrent que la grossesse n'influence pas l'évolution de l'épilepsie dans 50% des cas, l'aggrave dans 25% des cas et l'améliore dans les 25% restants [35, 62]. Les conséquences de la grossesse sur la fréquence des crises divergent ainsi beaucoup selon les auteurs (tableau 2).

Tableau 2 : Effets de la grossesse sur la fréquence des crises [99]

Investigateurs	n	Changement de la fréquence des crises en %		
		Augmentation	Rien	Diminution
Nerlinger (1889)		36	28	36
Rubesca (1911)		33	33	33
Baptisti (1938)	34	24	62	14
Burnett (1946)	19	41	53	6
Sabin et Oxorn (1956)	55	33	52	15
Suter et klingman (1957)	132	33	62	5
Zlatkis (1966)	43	75	16	9
Maroni et Markoff (1969)	31	24	73	3
Rosciszewska (1970)	29	24	28	48
Knight et Rhind (1975)	84	45	50	5
Canger et al. (1982)		41	50	9
Schmidt et al. (1983)	136	37	50	13
Svigos (1984)	75	24	-	-
Otani (1985)	110	43	50	7
Tanganelli (1982)	97	17	80	3

Sur un autre registre, une étude a évalué l'impact de la grossesse sur la fréquence des crises en fonction du type. Les résultats montrent que la fréquence des crises généralisées augmente seulement dans 10,1% et diminue dans 6,8% sur un effectif de 395 femmes. Cependant, la fréquence des crises partielles est augmentée dans 18,5% chez 523 femmes, et la différence entre ces deux types de crises est significative ; par conséquent il paraît que chez les femmes qui ont des crises partielles il y a une augmentation du risque de voir la fréquence de leurs crises augmenter durant la grossesse [83].

Tableau 3 : Type de crise et changement de la fréquence des crises pendant la grossesse [83].

Type de crises	n	Augmentation	Aucun changement	Diminution
Crises généralisées	395	40 (10,1%)	328 (83,0%)	27 (6,8%)
Crises partielles	523	97 (18,5%)	396 (75,7%)	30 (5,7%)

Concernant l'influence du terme de la grossesse, là aussi, les résultats divergent. Pour certains auteurs l'augmentation de la fréquence des crises a lieu principalement pendant le premier trimestre, et pour d'autres elle a lieu durant le dernier trimestre [60, 70, 71, 73, 84].

En outre, certains auteurs ont montré que la sévérité de l'épilepsie antérieure à la grossesse est prédictive de l'exacerbation des crises durant la gestation. Ils rapportent une augmentation de la fréquence des crises pendant la grossesse chez les femmes faisant plus d'une crise par mois avant la grossesse et aucune augmentation de cette fréquence chez les patientes ayant moins d'une crise tous les 9 mois [79]. Enfin, l'évolution de l'épilepsie au cours de la grossesse est variable d'une grossesse à l'autre

chez la même femme. Mais dans tous les cas, même s'il y a une aggravation pendant la grossesse, les femmes retrouvent leur état antérieur après l'accouchement [84, 49].

Enfin, il faut noter que la proportion des patientes stables pendant la grossesse est plus élevée dans les études les plus récentes, ce qui reflète probablement un meilleur contrôle de l'épilepsie avant la grossesse [46].

I-2-2- Facteurs d'augmentation de la fréquence des crises

De nombreux facteurs sont susceptibles d'agir sur la fréquence des crises pendant la grossesse : Facteurs hormonaux (hyperestrogénie) et métaboliques, facteurs psychologiques et physiologiques (troubles du sommeil, mauvaise observance du traitement) et facteurs pharmacocinétiques.

En pratique, il est possible d'agir sur certains de ces facteurs, en particulier sur la compliance, la mauvaise observance étant très souvent liée aux craintes de la mère vis-à-vis des médicaments. Par contre, l'ajustement des doses médicamenteuses doit être décidé essentiellement sur des critères cliniques et non devant la constatation de taux sériques bas.

I-2-2-1-Pharmacocinétique

Plusieurs mécanismes sont proposés pour expliquer la modification des concentrations des médicaments antiépileptiques durant la grossesse :

- *La résorption gastro-intestinale* : La diminution de la motilité intestinale et la modification des fluides gastriques sont supposées être responsable de la diminution de l'absorption intestinale des médicaments antiépileptiques. Une étude a montré que durant la grossesse il y a une augmentation de l'excrétion des médicaments antiépileptiques dans les fèces [84].

- *La distribution* : La distribution des médicaments antiépileptiques est accrue vu la variation de certains paramètres.

a- Une augmentation du volume sanguin de distribution

Le volume plasmatique augmente de 50% au troisième trimestre, et le déclin des concentrations des médicaments antiépileptiques pourrait être du à un effet de dilution [38, 59]. Cette augmentation du volume plasmatique est due à une augmentation de l'eau corporelle totale et d'eau extracellulaire. Elle altère le volume de distribution et donc la demi-vie d'élimination des médicaments [71, 35].

b- Une réduction de la concentration en albumine

La concentration en albumine peut chuter de 35 à 25-30g/l durant la première moitié de la grossesse. Cette réduction contribue à une augmentation du taux du médicament antiépileptique sous forme libre. De ce fait, cette réduction augmente la biodisponibilité des médicaments antiépileptiques [71].

c- Une diminution de la liaison aux protéines plasmatiques

Certains médicaments antiépileptiques se lient fortement aux protéines plasmatiques, comme la phénytoïne et l'acide valproïque (90%), la carbamazépine (70%) et le phénobarbital (40-60%) [35]. Chez la femme enceinte, la concentration en albumine étant diminuée, la concentration des médicaments sous forme libre augmente. Ces derniers diffusent mieux à travers les membranes biologiques, la barrière hémato encéphalique et le placenta [38].

d- La présence d'un nouveau compartiment

L'unité foeto-placentaire qui augmente le volume de distribution [84].

- *Le métabolisme pendant la grossesse est variable* : Le métabolisme hépatique dépend de la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques, du débit sanguin hépatique et de la clairance hépatique intrinsèque [44]. Or, précédemment, nous avons vu que les médicaments antiépileptiques sont moins liés aux protéines plasmatiques pendant la grossesse, donc ils vont être plus disponibles pour le métabolisme hépatique. Le foie fœtal et le placenta peuvent métaboliser une partie des médicaments antiépileptiques ingérés par la mère, mais ce n'est pas probablement un facteur très important [84]. En général le métabolisme hépatique est augmenté au cours de la grossesse [36].

- *L'élimination rénale des médicaments antiépileptiques* : est fortement augmentée (augmentation du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire), d'autant plus que les modifications de la liaison aux protéines plasmatiques (augmentation de la fraction libre des médicaments à cause de l'hypo-albuminémie) et l'expansion liquidienne contribuent à une excrétion rénale accrue. La clairance semble être la meilleure durant le troisième trimestre [35, 36, 71,99].

A coté des modifications des principales étapes pharmacocinétiques des médicaments antiépileptiques, d'autres variations sont observées. Il s'agit des variations des clairances plasmatiques des médicaments antiépileptiques qui sont différentes selon l'antiépileptique :

Ainsi, les clairances de la phénytoïne, du phénobarbital et de l'acide valproïque augmentent tandis que celle de la carbamazépine ne varie pas [20, 72]. Par rapport aux autres antiépileptiques, la clairance de la Lamotrigine subit une augmentation (65%) plus importante au cours de la grossesse [91, 71]. Cette forte augmentation serait due au métabolisme différent de la Lamotrigine [71]. La Lamotrigine subit une métabolisation hépatique par une isoenzyme de la famille uridine diphosphate

glucuronosyltransferase qui est l'uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase1A4 [91]. Par ailleurs, Pennell et al ont montré que le métabolisme de la lamotrigine est influencé par les autres antiépileptiques, avec une augmentation de la clairance lorsque cette molécule est associée à la phénytoïne (160%) et à la carbamazépine (62%) et avec une diminution de moitié de la clairance lors d'une association avec l'acide valproïque [71]. La clairance de la lamotrigine augmente progressivement tout au long de la grossesse jusqu'au dernier trimestre où elle augmente au moins du double par rapport à la valeur de base, puis elle commence à diminuer pour retourner à sa valeur de base (celle avant la grossesse) 1 à 2 semaine du post-partum [71].

La clairance des médicaments antiépileptiques peut être également augmentée durant la grossesse par le passage transplacentaire des médicaments, des études ont montré que les concentrations néonatales prises au niveau du sang du cordon ombilical étaient identiques aux concentrations maternelles. Les concentrations néonatales diminuent graduellement sur 72h à une semaine, et il est probable que le transfert placentaire joue un rôle majeur [91].

En plus de ces modifications pharmacocinétiques, l'utilisation d'autres médicaments comme les antiacides (formation de complexes insolubles avec la phénytoïne), antihistaminiques, benzodiazépines et l'acide folique peut diminuer les concentrations des médicaments antiépileptiques [71]. Le tableau 4 récapitule les modifications des paramètres pharmacocinétiques des médicaments antiépileptiques durant la grossesse [71].

Tableau 4 : Altération de la clairance et/ou des concentrations des médicaments antiépileptiques pendant la grossesse [71].

Molécules	Augmentation de la clairance	Diminution des concentrations totales	Diminution des concentrations libres
Phénytoïne	20-100 %	55-61 %	18-31 %
Carbamazépine	0-20 %	0-42 %	0-28 %
Phénobarbital		55 %	50 %
Acide valproïque	35-183 %	50 %	29 %
Ethosuximide	Diminution inconstante		

Par ailleurs, les modifications des concentrations des MAE commencent habituellement aux environs de la 10^{ème} semaine de la grossesse et retournent à la normale environ un mois après l'accouchement chez les deux tiers des femmes recevant de la phénytoïne. Le retour à la normale des concentrations semble être plus lent avec la Carbamazépine et le phénobarbital [70]. Pour certains auteurs, les concentrations sériques des médicaments antiépileptiques retournent à leur valeur normale 12 semaines après l'accouchement, d'où la nécessité d'ajuster les doses journalières pour éviter la toxicité [50]. La distribution de ces médicaments est augmentée, vu la chute du taux de formes liées aux protéines plasmatiques. Donc ces molécules seront plus disponibles pour le métabolisme qui est lui même augmenté au cours de la grossesse et elles seront plus vite éliminées.

Jusqu'à ici, il y a peu de connaissances à propos des changements de la pharmacocinétique des nouveaux médicaments antiépileptiques durant la grossesse.

Cependant, les études récentes ont démontré une réduction de la concentration de la lamotrigine et le lévétiracetam qui dépasse 50%, et une réduction de 30-40% de la concentration de monohydroxycarbazépine métabolite actif de l'oxcarbazépine [35].

Donc, au final la concentration plasmatique de la plupart des MAE diminue au cours de la grossesse et augmente après l'accouchement [90].

En raison de toutes ces variations pharmacocinétiques, il est important de surveiller mensuellement les taux sériques des MAE tout au long de la grossesse pour un contrôle optimal des crises.

I-2-2-2- Hormonaux et métaboliques

- *Mécanismes hormonaux* : Les fluctuations hormonales chez la femme épileptique sont depuis longtemps associées aux modifications de la fréquence des crises. Les taux plasmatiques d'œstrogènes (œstradiol, estrone, et l'estriol) et de progestérone augmentent tout au long de la grossesse et réalisent un pic au troisième trimestre [84, 85]. Chez les femmes, les hormones ovariennes stéroïdes affectent l'excitabilité du SNC et influencent la sévérité, la fréquence et le type de crises comitiales [49, 84].

En effet, les stéroïdes ovariens changent l'excitabilité neuronale au niveau de la membrane cellulaire ainsi qu'au niveau du génome. L'action au niveau de la membrane cellulaire se fait par l'intermédiaire des récepteurs GABA, récepteurs adjacents aux barbituriques et aux benzodiazépines. Au niveau du génome, les hormones entraînent un changement dans la synthèse protéique par suite de changement dans la transcription du gène ARN [64].

Les œstrogènes augmentent l'excitation des cellules cérébrales, diminuent leur inhibition en diminuant le nombre de récepteurs GABA, alors que les progestatifs ont un effet inverse ; ils augmentent l'inhibition et diminuent l'excitation [64].

Ainsi, dans des modèles animaux, les œstrogènes réduisent le seuil épileptogène, ce qui induit, aggrave ou prolonge les crises. Chez les femmes épileptiques, les œstrogènes augmentent la fréquence de l'activité épileptiforme sur l'EEG [64].

Au contraire, les métabolites réduits de la progestérone augmentent le seuil épileptogène et suppriment les crises. Chez certaines femmes épileptiques, la progestérone réduit les décharges épileptiques sur l'EEG [64]. Donc, les œstrogènes seraient convulsivants et la progestérone anticonvulsivante [84].

- *Mécanismes métaboliques* : Durant la grossesse, la déplétion en sodium et en magnésium perturbe l'équilibre entre les cations extracellulaires et intracellulaires essentiels pour la stabilité neuronale, et par conséquent peut prédisposer aux crises [84]. Généralement, les effets des modifications métaboliques, liées spécifiquement à la grossesse (alcalose secondaire à une hyperventilation), sur l'épilepsie ne sont pas bien connus mais sont proposées comme une cause de recrudescence des crises [99].

- *Psychologiques et physiologiques* : Durant la grossesse, de nombreux facteurs physiologiques et psychologiques sont susceptibles d'influencer l'épilepsie : la mauvaise observance du traitement ; la privation de sommeil ; le stress et l'anxiété [50, 99].

La mauvaise observance du traitement joue un rôle important chez les patientes ayant une aggravation de leur épilepsie durant la grossesse [85].

Des auteurs ont montré que les femmes enceintes souffrant d'épilepsie arrêtaient souvent les MAE ou les réduisaient nettement, et ce généralement sans en informer leur médecin [98]. Ainsi, 37% des femmes enceintes épileptiques ont vu la fréquence de leurs crises augmentée. Grâce à un questionnaire, ils ont appris que 68% de ces femmes ont mal pris leur traitement et souffraient de troubles du sommeil.

Dans une étude japonaise, les auteurs décrivent une augmentation de la fréquence des crises chez 27 % de ces femmes, 50 % de ces femmes avaient délibérément arrêté le traitement à cause des effets des médicaments antiépileptiques sur leurs futurs enfants [82, 83].

La mal observance du traitement antiépileptique est habituelle, et peut être expliquée par la crainte de l'effet tératogène et des vomissements et nausées du premier trimestre [36, 70, 85, 90].

Le manque de sommeil qui peut être du aux difficultés liées à la grossesse (nausées, lombalgies, myalgies, mouvements du fœtus, pollakiurie nocturne) peut provoquer un effet sur les crises épileptiques, essentiellement dans les épilepsies lobo-temporales. A noter aussi que les difficultés familiales, financières et professionnelles peuvent contribuer aux troubles du sommeil et au stress. Donc, il est important de conseiller aux patientes épileptiques, un respect du sommeil qui peut améliorer l'efficacité du traitement [38, 85].

II- INFLUENCE DE L'ÉPILEPSIE SUR LA GROSSESSE

II-1- COMPLICATIONS OBSTÉTRICALES

Les récentes études ont permis de conclure qu'il n'y a pas d'influence significative de l'épilepsie sur le déroulement de la grossesse et sur les modalités d'accouchement par rapport à la population générale [29]. Cependant, il y a statistiquement une légère augmentation des complications chez la femme épileptique au cours de la grossesse, ces complications sont de l'ordre de 1,5 à 3% [29, 79].

Ces complications peuvent être de plusieurs ordres :

II-1-1- Complications hématologiques

- Anémie mégaloblastique par déficit en folates.

- Hémorragies vaginales et utérines pouvant se produire tout au long de la grossesse, en particulier pendant le travail et lors de la délivrance. Elles sont dues dans ce cas à une hypotonie utérine et à une activation du métabolisme hépatique entraînant un déficit des facteurs de coagulation.

Ces complications hématologiques sont cependant peu augmentées (6,5%) par rapport à la population générale (5%) [75].

II-1-2- Complications placentaires

- Placenta praevia (insertion vicieuse du placenta sur une plus ou moins grande surface du segment inférieur de l'utérus) [76].

- Placenta accreta (placenta dont les villosités pénètrent trop loin, jusqu' a dans la musculature de l'utérus, et dont le clivage lors de la délivrance devient difficile ou impossible).

- Décollement placentaire : il est associé à une morbidité et une mortalité périnatale considérable. Il y a une hypothèse selon laquelle les femmes épileptiques ont un risque élevé de décollement placentaire. Ceci est certainement vrai chez les femmes qui ont des crises (surtout si la crise dure plus que 5 min), mais peut être aussi vrai chez les femmes épileptiques ayant des crises libres pendant la grossesse [73].

Les complications placentaires sont rares, de l'ordre de 1,4% [75].

II-1-3- Complications utérines [8]

- Grossesse ectopique.

- Positionnement anormal du fœtus.

II-1-4- Prématurité

La prématurité est plus élevée chez les femmes épileptiques, avec un taux moyen de 4 à 11% [60, 70].

II-1-5- Toxémie gravidique ou pré-éclampsie

Plusieurs études récentes ont montré qu'il n'y a pas une augmentation significative du risque de pré-éclampsie chez les femmes épileptiques par rapport à la population générale [49, 73].

II-1-6- Avortement spontané (fausses couches)

L'avortement spontané défini comme une mort fœtale survenant avant la 20^{ème} semaine de gestation, est un événement très commun et peut compliquer jusqu'à 20 % des grossesses [73]. L'augmentation des fausses couches chez les femmes épileptiques peut être expliquée, en partie, par la mauvaise adaptation émotionnelle et/ou par la peur de malformations chez l'enfant [75]. L'augmentation du risque d'avortement spontané peut être en relation avec le génotype de la mère ou du fœtus et peut être causé par des expositions environnementales intra-utérines, comme les crises ou l'exposition aux médicaments antiépileptiques [75].

II-1-7- Complications lors de la délivrance [50, 70, 90]

- Extraction instrumentale (forceps).
- Déclenchement de l'accouchement.
- Césarienne.

Certaines situations donnent lieu à des césariennes en urgence comme : une crise de type « grand mal » durant l'accouchement menaçant le fœtus d'asphyxie et contribuant au manque de participation maternelle [63].

Dans toutes ces complications, il semble difficile de faire la part entre ce qui revient aux médicaments antiépileptiques, à la maladie épileptique ou au contexte social [73].

II-2- MORTALITE FŒTALE ET NEONATALE

La mortalité fœtale survenant après la 20^{ème} semaine de gestation est augmentée chez les femmes épileptiques par rapport à la population générale. Plusieurs études ont rapporté un taux de mortalité fœtale élevé chez les femmes épileptiques (1,3% à 14,0%) par rapport à un taux de 1,2% à 8,0% chez les femmes non épileptiques [49, 60,72].

Aussi, il est unanimement admis que la mortalité périnatale (survenant entre la 29^{ème} semaine de gestation et les 7 premiers jours de la vie) est élevée chez les enfants de mère épileptique [62]. Plusieurs raisons sont évoquées sans qu'aucune ne soit privilégiée et clairement identifiée :

- Effet délétère des médicaments antiépileptiques.
- Rôle de facteurs héréditaires associés à ceux de l'épilepsie exposant à un risque accru de mortalité périnatale.
- Sévérité de l'épilepsie : il a été montré que le chiffre de mortalité périnatale n'est pas significativement plus élevé par rapport à celui de la population générale lorsqu'on étudie une cohorte de futures mères ayant une épilepsie peu sévère.
- Mauvais statut socio-économique parental : un statut socio-économique défavorisé peut expliquer une mortalité périnatale élevé [62].

Donc, les facteurs responsables de l'augmentation des taux de mortalité ne sont pas très bien connus. Les médicaments antiépileptiques, les crises ou les prédispositions génétiques peuvent appartenir à ce groupe de facteurs [72].

II-3- EFFETS DES CRISES EPILEPTIQUES SUR LE FŒTUS

Il est aujourd'hui clairement établi par de très nombreuses études que le risque de malformations congénitales majeures et mineures chez les enfants de femmes épileptiques traitées est globalement multiplié par 2 à 3 par rapport à la population générale. Les raisons potentielles de cette augmentation sont multiples : la survenue de crises pendant la grossesse, la maladie épileptique elle-même, l'existence de traumatismes liés aux crises, un niveau de vie plus défavorisé chez les patients épileptiques ou les médicaments anti-épileptiques [20, 29, 34, 37].

Le rôle de l'épilepsie dans la survenue de malformations est probablement secondaire comme cela a été récemment montré [39]. En effet, dans une étude chez 316 mères avec une épilepsie traitée, 98 mères avec une épilepsie non traitée et 508 mères sans épilepsie (ni traitement anti-épileptique), ont montré qu'il n'existe pas de relation entre la survenue de malformations et l'existence d'une épilepsie non traitée [39].

De même une étude comparant la survenue de malformations, chez 1411 enfants nés de mères épileptiques traitées pendant le 1^{er} trimestre et 2000 enfants témoins ont confirmé l'absence de relation entre la survenue de malformation et l'existence d'une épilepsie non traitée ou de son type [37, 39].

Le rôle des crises survenant durant le premier trimestre sur le risque de malformations congénitales a été évoqué, mais n'a pas été confirmé par la suite [53]. Plusieurs travaux ont montré qu'il n'existait pas de relation entre le type de crise ou la sévérité de l'épilepsie et la survenue de malformation [53], hormis pour l'état de mal épileptique. En effet, on connaît la gravité chez la femme et chez le fœtus des états de mal convulsifs qui restent associés à une mortalité fœtale élevée. Sur le plan physiopathologique, les crises généralisées tonico-cloniques peuvent entraîner une acidose lactique et une diminution du débit sanguin placentaire qui pourraient être délétères pour le fœtus, bien que, rappelons-le, aucune preuve clinique convaincante n'ait confirmé le risque d'une crise généralisée tonico-clonique sur le fœtus [46, 53].

Le risque fœtal lié aux crises partielles n'est pas connu et ne semble pas être déterminant. De même, il n'existe pas d'argument en faveur d'un risque fœtal des absences ou des myoclonies. Dans cette partie, il convient d'étudier séparément les effets de l'état de mal, des crises généralisées et des autres crises.

II-3-1- Etat de mal

Il ne semble heureusement pas y avoir d'augmentation d'incidence des états de mal épileptiques durant la grossesse [62]. L'état de mal épileptique (moins de 1-2 % des femmes enceintes) est associé à un taux élevé de décès fœto-maternel pouvant atteindre 30 à 50 % sans doute en raison de l'acidose pouvant survenir au cours de cet état de mal [62, 71, 73]. Donc, il est évident que la prévention et le traitement d'un état de mal généralisé tonico-clonique sont de la plus grande importance [22].

II-3-2- Crises tonico-cloniques

Les crises généralisées tonico-cloniques peuvent être responsable d'une hypoxie maternelle ou fœtale ainsi que d'une acidose [68]. En addition, des hémorragies intracrâniennes fœtales, des morts in utéro et des avortements spontanés ont parfois été constatés après une crise généralisée tonico-clonique maternelle [50, 68, 71, 72].

Des profondes altérations de l'équilibre acide-base se produisent durant et immédiatement après une crise de type « grand mal ». Le pH artériel diminue rapidement et peut chez certaines patientes descendre jusqu'à 6,9. L'acidose est largement attribuée à une concentration élevée en lactates qui sont libérés des muscles durant et après leur intense activité pendant les convulsions [28, 70]. Ces changements de l'équilibre acide-base maternel sont probablement rapidement médiés du placenta au fœtus [28, 70]. De plus, durant une crise tonico-clonique, la pression sanguine est élevée et une redistribution de la circulation prend place avec une augmentation du flux sanguin au niveau du cerveau et des muscles, et c'est évident que le flux sanguin des

viscères diminue. Et par conséquent, il est concevable que le flux sanguin au niveau de l'utérus soit aussi réduit, ce qui provoque un manque d'oxygénation. L'augmentation de la pression intra-abdominale durant une crise peut réduire davantage la circulation utérine [28].

Ainsi, dans une étude sur 152 crises tonico-clonique pendant la grossesse chez 154 femmes, il n'y a pas eu immédiatement de mort fœtale ou de complications obstétriques [70]. Mais, dans une autre étude, des auteurs ont rapporté le cas d'un enfant ayant développé in utero une hémorragie intracérébrale après 3 crises généralisées tonico-cloniques maternelles pendant la grossesse (à 19, 28 et 32 semaine de gestation) [31].

De plus, aucune relation n'a été mise en évidence entre les crises tonico-cloniques maternelles et les malformations congénitales. Car il faut noter que la période de l'embryogenèse est relativement courte et seulement quelques patientes présentant des crises pendant cette période. Mais quelques études indiquent que l'hypoxie sévère maternelles pendant une crise pourrait être tératogène [70]. D'autres auteurs ont rapporté que les crises maternelles pendant le premier trimestre de grossesse augmentent le risque de malformations congénitales chez les enfants (12,3%) par rapport aux enfants non exposés à des crises maternelles pendant cette période (4%) [99].

Une crise de type « grand mal » peut survenir chez 1 à 2 % des femmes épileptiques, pendant l'accouchement et dans les 24 heures suivant celui-ci. La probabilité de faire une crise durant cette période est 9 fois supérieure à celle de faire une crise au cours de la grossesse. Cette augmentation du risque peut être attribuée au stress associé à l'accouchement. En outre, quelques patientes ont des taux sanguins très faibles en antiépileptiques au moment de l'accouchement, quelquefois à cause de la dose oubliée

pendant l'accouchement. Aussi, l'importance de prendre régulièrement ces médicaments durant le travail doit être accentuée [70].

II-3-3- Autres types de crises

Le risque fœtal lié aux crises partielles simples ainsi qu'aux crises non convulsives n'est pas connu et ne semble pas être déterminant [37]. Par contre, les effets des crises partielles complexes semblent être sous-estimés. Une observation de bradycardie fœtale après une crise partielle complexe survenue au cours du travail a cependant été signalée [50, 72]. Aussi il a été rapporté lors du travail le cas d'une crise partielle complexe qui a provoquée de fortes et longues contractions utérines associées à une bradycardie fœtale qui a duré 3 min [71].

En ce qui concerne les absences et les myoclonies, il n'existe pas d'arguments en faveur d'un risque fœtal [37, 47].

Enfin, plusieurs types de crises peuvent être responsables de traumatisme, de ce traumatisme, peut résulter une rupture des membranes fœtales ou une rupture placentaire avec une augmentation du risque d'infection, des accouchements prématurés, et souvent d'une mort fœtale [71, 72].

On peut donc aujourd'hui considérer que ni l'existence d'une épilepsie, ni son type, ni sa sévérité ne sont un facteur de risque majeur de malformation fœtale.

***CHAPITRE III :
RISQUES TERATOGENES DES
ANTIEPILEPTIQUES***

I- INTRODUCTION

On définit par "tératogène" tout médicament, substance chimique, ou polluant qui perturbe le développement normal de l'embryon et du fœtus [89].

Les médicaments peuvent léser le fœtus par effet tératogène lorsqu'ils sont administrés pendant l'organogenèse, correspondant à la période embryonnaire comprise entre la 2^e et la 8^e semaine après la conception (4^e-10^e semaine d'aménorrhée), et peuvent également altérer la structure ou la fonction des organes au cours de cette période [89].

L'effet tératogène dépend donc de trois facteurs au moins : le stade de la grossesse, la susceptibilité fœtale et la dose du médicament [89].

II- MALFORMATIONS

II-1- Généralités

Les malformations congénitales (MC) associées à l'exposition aux médicaments antiépileptiques pendant la grossesse se présentent sous forme d'anomalies affectant plusieurs parties du corps dont le système nerveux central, le tractus gastro-intestinal et le système cardiovasculaire [20].

Il est bien établi que la plupart des médicaments antiépileptiques anciens comme le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine et l'acide valproïque sont tératogènes. L'utilisation de ces médicaments durant la grossesse a été associée à une augmentation de la prévalence (2 à 6 fois) de défauts à la naissance chez les fœtus exposés [89].

Le taux de MC est plus élevé chez des enfants issus de mères épileptiques traitées (10,2%) que chez des enfants issus de mères épileptiques non traitées (4,4%) [83, 21]. Et il peut être multiplié par 3 à 6 s'il existe des antécédents de MC ou si la femme est traitée par une polythérapie [62]. De plus, le taux varie selon le traitement antiépileptique utilisé.

L'incidence des MC est de 5,5 % si les patientes prennent deux antiépileptiques, cette incidence est de 11 % avec une trithérapie et de 23 % avec un traitement associant 4 antiépileptiques [38]. En particulier, l'association VPA+CBZ paraît être associée à une incidence élevée de malformations (50 %) [22, 53].

Aucune MC seule n'a été associée le plus communément à un médicament antiépileptique spécifique, à l'exception de spina bifida qui est plus commun avec l'exposition à l'acide valproïque (1-5 % de progéniture exposée) et la carbamazépine (0,5-1 %) qu'avec les autres antiépileptiques [34].

De nombreuses études récentes ont confirmé que le risque de malformations est augmenté lors d'une exposition à une polythérapie par rapport à une monothérapie [34, 68]. De plus, il a été noté que l'incidence des malformations secondaires à l'utilisation de médicaments antiépileptiques est diminuée si le passage d'une polythérapie à une monothérapie est réalisé [68]. D'où l'importance de reconsidérer le traitement lors d'un désir de grossesse. Les facteurs à l'origine des MC sont de trois ordres :

* *L'épilepsie elle-même* : Le type et la sévérité de l'épilepsie ne semblent pas influencer le risque de malformations congénitales. Le rôle des crises survenant durant le premier trimestre sur le risque de malformations congénitales a été évoqué, mais n'a pas été confirmé par la suite [62, 46, 34].

* *Les facteurs génétiques* : Le risque de MC est augmenté, pouvant atteindre 12 %, s'il existe des antécédents de malformations familiales. Il peut exister en effet des liaisons génétiques entre le spina bifida, les fentes orofaciales et l'épilepsie et des variations du taux d'incidence des malformations congénitales selon les pays. Le risque de spina bifida est multiplié par 5 au nord de la Chine par rapport au sud de la Chine et aux USA.

Ces différences ne sont pas expliquées par les facteurs socio-économiques défavorables qui pourraient favoriser une mauvaise alimentation [62].

* *Les traitements antiépileptiques* : Les MC sont essentiellement dues aux effets tératogènes des médicaments antiépileptiques durant le premier trimestre de la grossesse, stade où se fait l'organogenèse avec une période critique comprise entre 21 et 56 jours après la conception. Tous les médicaments antiépileptiques ont un potentiel tératogène avec des différences relatives selon les médicaments [20, 62]. Nous verrons par la suite successivement le risque lié aux antiépileptiques classiques, valproate de sodium (VPA), carbamazépine (CBZ), phénytoïne (PHT), phénobarbital (PB), ethosuccimide (ESM), puis aux nouveaux antiépileptiques pour lesquels les données sont encore restreintes pour certains d'entre eux.

II-2- Malformations congénitales majeures (MCM)

Les malformations congénitales majeures les plus fréquentes sont les malformations faciales et palatines, les malformations cardiaques (anomalies du septum inter ventriculaire), les anomalies de fermeture du tube neural (spina bifida, cranio-rachischisis), les malformations uro-génitales et digestives.

Ces malformations sont des défauts physiques formés durant le développement d'un organe ou d'un système qui pourraient aboutir à une dysfonction ou à la mort. Les interventions médicales ou chirurgicales sont habituellement nécessaire pour soulager ou corriger la maladie [24, 72, 68]. Les études faites jusqu'à la fin des années 1990 suggèrent que le risque de MCM chez les enfants exposés aux anciens MAE durant le premier trimestre de grossesse est approximativement deux à trois fois plus élevé que dans la population générale (4 - 10 % versus 2 - 5 % respectivement) [34, 49, 60]. Les malformations majeures affectent 4 à 8 % des enfants issus de mères épileptiques,

contre 2 à 4 % des enfants issus de mères non épileptiques [33, 63]. Les malformations majeures sont :

a- Les fentes orofaciales : 1,6% (Bec-de-lièvre et divisions palatines); les fentes labiales et palatines sont observées lors d'une exposition du fœtus aux MAE, respectivement avant le 35^{ème} et le 70^{ème} jour suivant la conception [38].

b- Les malformations cardiaques : 0,5% (Anomalies du septum inter ventriculaire, coarctation de l'aorte); les malformations congénitales cardiaques secondaires à l'exposition à un médicament antiépileptique s'observent avant le 42^{ème} jour suivant la conception [38]. Ce sont les malformations les plus fréquentes associées à une exposition aux MAE pendant le premier trimestre [20]. Les malformations cardiaques et orofaciales s'observent plus volontiers avec la phénytoïne ou le phénobarbital [46, 62, 72].

c- Anomalies du système nerveux central : 0,8% (Anomalies de Fermeture du Tube Neural « AFTN », en particulier *Spina bifida*). Les AFTN ont lieu lors d'une exposition du fœtus à un MAE, avant la fermeture du tube neural qui a lieu entre le 21^{ème} jour et le 28^{ème} jour suivant la conception [38]. Les anomalies du tube neural sont des malformations congénitales qui surviennent si le tube neural ne se referme pas complètement. Son ouverture à l'extrémité caudale donne un Spina bifida, alors qu'à l'extrémité céphalique elle donne une anencéphalie [62]. Les AFTN sont les malformations congénitales les plus fréquentes après les malformations cardiaques et oro-faciales [30].

- **Spina bifida :** *spina bifida* «*Aperta*», qui désigne une ouverture dorsale (postérieure) des vertèbres associée à une atteinte plus ou moins prononcée de la moelle épinière. Il peut y avoir formation d'une poche au niveau cutané, contenant les

méninges seules (méningocèle) ou associée à la moelle (myélo-méningocèle) [45].

- **Spina bifida « occulta »**, il constitue une atteinte vertébrale isolée, sans aucune conséquence neurologique ou orthopédique [45].

Les conséquences de ce trouble du développement vertébro-médullaire sont une paraplégie (paralysie des membres inférieures), une hydrocéphalie et une malformation d'Arnold Chiari (conséquence de la moelle attachée pendant la vie intra-utérine) [45].

Plusieurs études ont montré que le spina bifida est une AFTN spécifique de l'exposition intra-utérine à la carbamazépine ou à l'acide valproïque [1, 6, 20, 77, 99]. Selon une étude, des enfants de mères épileptiques ayant un traitement antiépileptique incluant le valproate de sodium, ont 17 fois plus de risque par rapport à la population générale, d'être atteint de spina bifida. Cette même étude a montré que les enfants exposés in utéro à la carbamazépine ou au valproate de sodium ont respectivement, environ 7 et 4 plus de risque que ceux exposés aux autres médicaments d'être atteint de Spina bifida [6]. De plus, des fortes posologies de valproate de sodium augmenteraient les risques de Spina bifida. La survenue d'anomalies de fermeture du tube neural serait favorisée par des doses de valproate de sodium supérieures à 1g/j, ou à des taux plasmatiques supérieurs à 70mg/l [50, 62, 99]. Actuellement, les estimations du risque de survenue des AFTN chez les enfants de femmes traitées sont comprises entre 1% et 2% pour la valproate et entre 0,5% et 1% pour la carbamazépine. Pour les autres antiépileptiques, le risque de survenue d'AFTN est de 0,3% à 0,4% [6, 18, 20, 30, 52, 63, 99].

- **L'anencéphalie** : Elle est définie par l'absence complète de cerveau. Elle est facilement diagnostiquée par rapport aux autres malformations. Elle peut être suspectée à 12 SA (semaine d'aménorrhée) devant l'impossibilité de mesurer le diamètre

bipariétal, mais c'est surtout au delà de 13 SA que son diagnostic est affirmé par la présence d'un moignon céphalique interrompu au-dessus des orbites [18].

d- Les malformations de l'appareil uro-génital : 0,9%, les testicules indéveloppés, l'hypospadias : malformation de l'urètre de l'homme, caractérisée par la division de sa paroi inférieure, avec un orifice anormal situé à une distance variable de l'extrémité du gland [55, 72]. L'hypospadias est souvent retrouvé avec la carbamazépine et l'acide valproïque [20]. Les malformations urogénitales ont été décrites également avec la phénytoïne [38, 62]. L'exposition au phénobarbital et la phénytoïne semble induire des anomalies génitales et peut affecter le devenir de la fonction reproductrice (irrégularité du cycle menstruel et plus de complications pendant la grossesse) [20]. Les différentes anomalies secondaires à une exposition aux 4 médicaments antiépileptiques de première génération sont résumées dans le **Tableau 5** :

Tableau 5 : Anomalies rapportées avec les 4 antiépileptiques de première génération [72].

Anomalies	Phénytoïne	Phénobarbital	Acide valproïque	Carbamazépine
Cardiaques	+	+	+	
Oro-faciales	+	+	+	
Génito-urinaires	+		+	
AFTN			+	+

II-3- Malformations congénitales mineures et anomalies dysmorphiques

De nombreuses malformations mineures et des syndromes dysmorphiques ont été décrits avec les antiépileptiques classiques, en particulier des anomalies digitales et faciales. Ces syndromes ne paraissent pas spécifiques d'un antiépileptique donné. Les MC mineures sont des défauts structuraux observés durant le développement d'un organe ou d'un membre qui gênent ou diminuent la fonction mais n'aboutissent pas à de sérieuses maladies ou à la mort [24, 72]. Elles affectent 6 à 20% des enfants nés de mères épileptiques [72], et elles sont découvertes entre 1 et 4 ans par les pédiatres [26].

Les anomalies dysmorphiques mineures sont des traits morphologiques inhabituels n'ayant aucune conséquence médicale pour le patient. Ce sont des changements structurels dans l'aspect superficiel de la face et des membres n'ayant pas d'impact primaire sur une fonction organique [27]. Ces deux anomalies sont retrouvées communément ensemble [27]. Les MC mineures sont :

- **Les dysmorphies cranio-faciales** : un cou court ; un nez large et hépaté ; hypertélorisme (malformation cranio-faciale caractérisée par un élargissement du sphénoïde, donc de l'espace inter-orbitaire et de la racine du nez et par un élargissement excessif des yeux ; L'hypertélorisme est surtout observé après une exposition in utéro à l'acide valproïque ou à la carbamazépine [6]) ; implantation basse des cheveux ; oreilles mal ourlées ; exophtalmie ; hypertrichose ; épicanthus (repli semi-lunaire qui forme parfois la peau au devant de l'angle interne de l'œil) ; micrognathie (développement incomplet de la mandibule) ; prognathie (disposition générale de la face telle que, vues de profil, l'une des mâchoires ou les deux mâchoires semblent projetées en avant de la ligne verticale abaissée de la racine du nez [50, 62]).

- **Les anomalies digitales** : hypoplasie et irrégularité d'ossification des phalanges distales classiquement des deux derniers doigts avec une hypoplasie unguéale, et parfois une aplasie complète d'un doigt. Clinodactylie : déviation des doigts ou des orteils vers la face dorsale, la face palmaire ou plantaire ou latéralement [55]. Syndactylie : soudure des doigts entre eux, soudure des plans superficiels (doigts palmés) ou osseux, [55]. Troisième doigt plus long que le deuxième [55].

- **Les anomalies de la peau** : augmentation de la croissance des cheveux et angiome [55].

III- MECANISMES DE TERATOGENICITE DES ANTIÉPILEPTIQUES

Les mécanismes en cause dans l'effet tératogène des antiépileptiques sont vraisemblablement multiples : [46, 72, 51]

- Production de métabolites intermédiaires issus des MAE, ayant des propriétés toxiques ;
- déficience en folates ;
- ischémie et hypoxie ;
- suppression neuronale ;
- et une prédisposition génétique possible [20, 46, 50, 51, 63, 72].

III-1- Production de métabolites intermédiaires potentiellement toxiques

Plusieurs médicaments antiépileptiques paraissent exercer leur effet tératogène à travers la toxicité de leurs métabolites [5].

Durant la grossesse, le métabolisme de la carbamazépine augmente, ce qui mène à une augmentation de la concentration de son métabolite actif cbz-10,11-époxyde qui s'accumule dans le liquide amniotique et peut être foetotoxique [5].

La phénytoïne, le phénobarbital et la tiagabine sont métabolisés par la même voie que celle de la carbamazépine [5]. En se liant par des liaisons covalentes à des macromolécules, les époxydes peuvent avoir des propriétés mutagènes ou tératogènes [94]. La détoxification de ces époxydes nécessite une enzyme, l'époxyde hydrolase et un déficit génétique de l'activité fœtale de cette enzyme peut cependant augmenter le potentiel tératogène de ces métabolites [31]. La concentration en époxyde hydrolase est génétiquement déterminée, et une association entre de faibles concentrations en cette enzyme et une augmentation d'incidence du syndrome fœtal d'anticonvulsivant a été démontrée [5].

Chez l'embryon, des études ont montré la présence d'enzyme de phase I (isoformes du cytochrome p450) et de phase II comme des prostaglandines synthétases impliquées dans la formation de radicaux libres tératogènes. Les prostaglandines synthétases et les lipooxygénases sont hautement exprimées, et ces enzymes peuvent bioactiver des xénobiotiques en radicaux libres qui initient la formation d'espèces oxygénées réactives. Ces espèces oxygénées oxydent des protéines, du glutathion, des lipides et de l'ADN, et peuvent altérer les signaux de transduction [20]. Les espèces oxygénées réactives peuvent aussi être obtenues par une réduction de la fonction quinone des métabolites, cependant ceci peut être limité dans certains cas où une déficience maternelle de la glucuronidation conduit à un transfert à l'embryon de la concentration élevée en métabolites di hydroxylés [20]. Les embryopathies sont augmentées lors d'une déficience en une enzyme antioxydante (G6Pdéshydrogénase), ou par une déplétion en glutathion, ou par l'inhibition de la glutathion peroxydase ou de la glutathion réductase [20].

Les enzymes anti oxydatives (superoxyde dismutase, catalase), les antioxydants (glutathion, acide caféique, vitamine E), des chélateurs et des agents piègeurs de radicaux libres réduisent les effets embryopathiques des espèces oxygénées réactives hautement tératogènes [20].

III-2- Carence en acide folique

Un lien possible, sinon probable entre une carence en acide folique et la survenue de malformations congénitales a été évoqué de longue date, notamment en raison du rôle fondamental joué par les folates dans le métabolisme du couple homocystéine-méthionine [30].

Une récente et importante étude portant sur plus de 20 ans confirme que les antagonistes de l'acide folique, y compris des MAE (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine) peuvent augmenter le risque de survenue de malformations congénitales, non seulement neurologiques, mais aussi cardio-vasculaires, oro-faciales et urinaires [5, 30].

Ces antimétabolites du folate sont des inhibiteurs potentiels de la réductase dihydrofolate et pourraient être responsable de la production d'une pénurie sévère de folates réduits. Donc la déficience en folate apparaît être une cause dans le développement d'AFTN vu le besoin en acide folique pour la fermeture du tube neural [5, 20].

Plusieurs études ont montré que le taux sérique en folates et dans les globules rouges diminuait chez les patients épileptiques recevant un traitement antiépileptique au long cout. Les effets antifolates de la phénytoïne, du phénobarbital ont été bien établis, tandis que la carbamazépine et le valproate de sodium ne sont pas impliqués [30]. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer les effets antifolates des MAE :

- Interférence avec l'absorption intestinale en folates.
- Induction enzymatique des chemins métaboliques impliquant l'utilisation de l'acide folique (par exemple : utilisation de l'acide folique comme cofacteur dans le métabolisme de l'antiépileptique).
- Augmentation du catabolisme de l'acide folique.
- Augmentation de la perte urinaire en folates [20].

Donc l'acide folique peut réduire ce risque, d'où la nécessité de le prescrire aux femmes enceintes [30].

III-3- Mutation de la méthylène tétrahydrofolate réductase « MTHFR » [97]

Plusieurs études dans les années 1990 ont suggéré que la supplémentation en acide folique avant la conception réduit la fréquence de certaines malformations congénitales, incluant les AFTN, les maladies cardiaques congénitales, les fentes orofaciales et les malformations du tractus urinaire. Les folates ont un rôle clé dans le transport des groupes mono carbonés (CH₃) nécessaires à la synthèse de certains acides aminés (méthionine et S-adénosyl-méthionine – donneur universel de CH₃ – à partir de l'homocystéine), ainsi que des acides nucléiques indispensables à la synthèse de l'ADN, à sa réplication, au maintien de son intégrité et à sa réparation. Ils jouent un rôle important dans la méthylation de l'ADN qui est un facteur clé de la régulation épigénétique de son expression [94]. Pour être actif au niveau cellulaire, l'acide folique doit être réduit en forme tetrahydro. La MTHFR converti le 5-10 MTHF en 5 méthyle tétrahydrofolate, cofacteur dans les voies de méthylation de l'ADN qui fait partie du mécanisme de la transcription des gènes, cependant, les mutations de la MTHFR peuvent altérer les voies d'expression des gènes chez l'embryon en développement,

particulièrement lors d'une déficience en acide folique alimentaire, provoquant des malformations. Ceci pourrait être aussi un mécanisme de tératogénicité pour les médicaments antagonistes l'acide folique, incluant les MAE [27].

Les mutations de la MTHFR pourraient influencer le développement de l'embryon dans au moins deux voies :

- L'augmentation de l'homocystéine plasmatique associée à la mutation de la MTHFR ou à une déficience en acide folique pourrait être embryotoxique.
- L'augmentation de l'homocystéine dans le liquide amniotique est observée dans quelques grossesses comportant des AFTN.

L'homocystéine a été aussi montrée comme un inhibiteur du récepteur N-méthyle-D-aspartate (NMDA). Ce récepteur est largement exprimé dans les cellules de la crête neurale, et d'autres antagonistes de ce récepteur sont connus comme tératogènes.

Alternativement, un effet sur la méthylation de l'ADN pourrait affecter le contrôle de la transcription des gènes. Un substrat insuffisant pour la méthylation de l'ADN pourrait aussi provoquer une expression inappropriée des gènes dans l'embryon avec des résultats tératogènes. Ce mécanisme peut être aussi sensible à la consommation d'acide folique, et pourrait expliquer les effets protecteurs de la supplémentation en acide folique et les effets défavorables des antagonistes de l'acide folique [20].

III-4- Ischémie et hypoxie

La phénytoïne, le phénobarbital et la carbamazépine causent un modèle similaire d'effets chez le fœtus. Ce modèle est caractérisé par un retard de croissance intra utérine, des anomalies mineures liées au retard de croissance et des anomalies majeures comme des malformations cardiovasculaires, des fentes orofaciales et des réductions digitales. Ceci suppose que leur tératogénicité est due à un mécanisme commun à savoir

une bradycardie embryonnaire concentration-dépendante et une arythmie cardiaque due à la capacité de ces médicaments de bloquer le transport des ions potassium. L'arythmie cause des périodes d'interruption d'apport d'oxygène et génère des espèces oxygénées réactives hautement toxiques dans les tissus embryonnaires durant les phases de ré oxygénation.

Les drogues induisant des perturbations du rythme cardiaque embryonnaire pourraient théoriquement expliquer les nombreuses malformations observées après une exposition in utéro à la phénytoïne, au phénobarbital et à la carbamazépine comme suit :

- une bradycardie aboutissant à une hypoxie embryonnaire prolongée. Ceci peut expliquer une mort de l'embryon, un retard de croissance, et des dysfonctions légères du système nerveux central et quelques anomalies mineures, reliés à un retard de croissance des os crâniens.
- des épisodes d'arythmies embryonnaires aboutissant à des épisodes d'hypoxie / ré oxygénation et à la formation d'espèces oxygénées réactives. Ceci peut expliquer les anomalies sévères à la naissance, comme les fentes orofaciales et les réductions des membres de sévérité variable. Les réductions des phalanges distales semblent être plus facilement induites seulement après un court épisode d'arythmie. Tous ces effets sont histologiquement précédés d'œdèmes, de rupture vasculaire, d'hémorragies et de nécroses [20].

En conclusion, une propriété pharmacologique commune (inhibition du courant de l'ion potassium dans le cœur du fœtus) peut expliquer pourquoi la phénytoïne, le phénobarbital et la carbamazépine causent un modèle similaire d'anomalies à la naissance malgré la différence dans leur structure chimique et leurs voies métaboliques [20].

III-5- Mécanismes responsables de l'effet tératogène du valproate

Malgré que la tératogénicité du valproate ait été bien établie, les mécanismes par lesquels ce médicament induit des malformations congénitales reste controversés. Les mécanismes supposés sont :

- Un effet toxique direct sur l'embryon provoquant une augmentation de la mort programmée des cellules, similaires aux effets lors d'une exposition à l'alcool. Ceci s'appuie sur le fait que le valproate de sodium a été montré comme s'accumulant dans le tissu neuro-épithélial.
- L'altération du métabolisme de l'acide folique et l'altération de l'expression des gènes dans les voies spécifiques du développement.
- L'interférence avec une des voies génétiques contribuant à l'adhésion des cellules neuronales.

Enfin, d'autres hypothèses ont été proposées. Il pourrait avoir un effet sur le cœur fœtal prédisposant à une arythmie, laquelle interfère avec la circulation et causant une hypoxie ou une acidose. Mais toutes ces hypothèses ont cependant besoin d'investigations supplémentaires [20].

IV- TERATOGENICITE SPECIFIQUE DES PRINCIPAUX ANTIEPILEPTIQUES

IV-1- Fetal hydantoin syndrome «FHS»

Il a été rapporté pour la première fois par Loghnan et al (1973), puis il a été nommé "fetal hydantoin syndrome" par Hanson et Smith (1975) [12]. Le syndrome complet est observé dans moins de 10 % des cas, mais environ 30 % des patientes peuvent présenter certaines de ces manifestations.

Un retard mental léger ou modéré est retrouvé chez les enfants ayant les signes caractéristiques [38, 31]. Il se caractérise par un nez court et retroussé, un large pont nasal et une antéversion des narines ; des lèvres proéminentes ; un hypertélorisme ; un épicanthus ; un ptôsis ou strabisme ; des oreilles mal ourlées ; une implantation basse des cheveux ; un cou court ; une hypoplasie des phalanges distales et des ongles ; un large pouce ; une hanche disloquée [12, 31, 38]. D'autres effets tératogènes de la phénytoïne sont retrouvés, mais ils restent controversés. Il s'agit d'une faible croissance néonatale avec un faible périmètre crânien ; des dysmorphies faciales ; un faible développement psychomoteur ; une augmentation du risque de tumeurs neuroectodermales [12, 20, 38].

IV-2- Fetal phénobarbital syndrome «FPS»

Le syndrome spécifique au phénobarbital regroupe des anomalies mineures retrouvées dans le syndrome fœtal à l'hydantoïne, mais ces anomalies mineures sont observées à un taux plus faible [38].

Ce syndrome se caractérise par un retard du développement ; un nez court et aplati ; un large pont nasal ; un hypertélorisme ; un épicanthus ; un ptôsis ; des oreilles mal ourlées et implantées bas ; une bouche large avec des lèvres épaisses et proéminentes ; un prognathisme ; une hypoplasie des phalanges distales [12]. Le phénobarbital conduit à d'autres effets tératogènes : une diminution du développement intellectuel ; la maladie hémorragique du nouveau né et un syndrome de sevrage aux barbituriques avec des symptômes typiques commençant au 7^{ème} jour de vie et durent 2 à 4 semaines [38].

IV-3- Fetal valproate syndrome « FVS »

Ce symptôme a été reconnu en 1984 [54]. 80% des nouveaux-nés de mères traitées par la valproate ont un visage particulier. Le syndrome du au valproate associe un ensemble

de signes dysmorphiques dont une étroitesse du diamètre bi frontal et une suture métopique proéminente conduisant à une trigonocéphalie [20, 13]. Le FVS regroupe des malformations faciales typiques ; des AFTN ; des malformations cardiaques et génito-urinaires (aplasie rénale) ; des problèmes ophtalmologiques ; et des défauts au niveau des membres ainsi qu'un retard du développement : ce retard de développement ou retard mental, affectant au moins 30 % des enfants exposés in utéro au valproate de sodium, suggère étrangement une neurotoxicité de ce médicament. Ces effets sur la fonction cognitive peuvent être détectés seulement à l'âge de 5-6 ans. Les signes sont des déficits modestes dans l'apprentissage du langage, dans la capacité à se concentrer, dans les performances motrices et des déficits verbaux [20, 52].

Il se caractérise également par un certain nombre d'anomalies mineures : un épicanthus ; un strabisme ; un hypertélorisme ; une large fosse nasale et une antéversion des narines ; une microstomie ; une bouche typée comme dans le mongolisme ; une lèvre supérieure épaisse avec un bord mince vermillon ; des oreilles mal ourlées ; une microcéphalie ; une aplasie radiale ; des pouces avec de courtes phalanges ; des ongles hyperconvexes avec de petits ongles ; un chevauchement des orteils et le relâchement des articulations des membres conduisant à une démarche maladroite et à une faiblesse musculaire ; une hernie inguinale bilatérale avec des testicules en position haute ; un rein non fonctionnel du à une dysplasie ; et une agénésies des reins [12, 13, 20, 37, 38, 52, 72].

Ce syndrome est diagnostiqué par des échographies. Lors des échographies à 21 SA, un aspect particulier du crâne 'en forme de citron' sans anomalie rachidienne a été observé chez des enfants et une échographie à 33 SA a montré un retard de croissance intra-utérin, un aspect de trigonocéphalie et un hypertélorisme [13].

Chez des enfants exposés in utéro à ce médicament, des symptômes de manque néonatale ont été observés, se traduisant par des convulsions et des problèmes d'alimentation et respiratoires, ainsi qu'une hypoglycémie. Il a été mis en évidence que ces symptômes n'avaient aucune relation avec le retard de développement observé chez ces enfants [20, 52]. Par contre, les relations entre une exposition à l'acide valproïque et un retard de croissance intra utérin ou un retard du développement psychomoteur restent non prouvées à ce jour [38]. Il apparaît être le seul médicament antiépileptique pour qui une relation entre la dose et la réponse a été observée. Une haute dose journalière supérieure à 1g/jour ou un haut pic apparaît augmenter le risque de MC majeures et de retard mental [20].

Un autre effet probable de l'exposition intra-utérine à un traitement maternel par le valproate est la craniosténose de la suture métopique. La craniosténose est définie comme la fermeture prématurée d'une ou plusieurs sutures crâniennes [13].

IV-4- Fetal carbamazépine syndrome «FCS»

Un modèle dysmorphique de malformations mineures, similaire à celui vu avec la phénytoïne, a été aussi décrit. Ce modèle inclut un épicanthus ; des fissures palpébrales ; un nez court ; un petit menton ; une microcéphalie ; une hypoplasie des ongles [12, 20, 31, 38, 72]. A coté de ces malformations mineures, d'autres effets sont retrouvés : la maladie hémorragique de nouveau né comme avec la phénytoïne et le phénobarbital et un retard du développement [31, 38, 72]. De plus, la carbamazépine apparaît comme un réducteur de l'âge gestationnel de l'accouchement. Les effets secondaires les plus décrit chez le nouveau né sont les syndromes malformatifs (AFTN, fente palatine, dysplasies unguéales et zones d'hypoplasie du cuir chevelu) [3, 25, 77]. De plus, des symptômes cliniques et des signes biologiques ont été mis en évidence

chez des nouveaux nés de mères épileptiques traitées par la carbamazépine. Il s'agit de somnolence ; subictère ; nausées, vomissements incoercibles ; hypotonie/hypertonie ; hyperexcitabilité ; trémulations ; attitude en opisthotonos par intermittence ; hypocalcémie [3]. Le risque d'avoir une malformation est plus élevé quand la carbamazépine est associée à d'autres antiépileptiques, avec un taux de 18,8 % versus un taux de 5,28 % lorsqu'elle est utilisée seule [72].

L'existence d'un chevauchement entre ces quatre syndromes fait qu'ils sont regroupés sous le nom de « fœtal anticonvulsivant syndromes » [1]. Ces différents syndromes présentent en réalité de nombreuses ressemblances cliniques. Le **tableau 6** résume les différentes anomalies retrouvées avec les 4 médicaments antiépileptiques majeurs.

Tableau 6: Comparaison des anomalies mineures retrouvées dans les 4 syndromes spécifiques [39].

Anomalies mineures	FHS	FPS	FVS	FCS
Epicanthus	+	+	+	+
Hypertélorisme	+	+	+	
Ptôsis	+	+		
Nez court et fosses nasales larges	+	+	+	+
Large bouche avec lèvres proéminentes	+	+		
Hypoplasie des phalanges distales seulement des ongles		+		+
Oreilles anormales	+	+	+	
Cou court	+	+		
hirsutisme	+	+		

V- TERATOGENICITE DES NOUVEAUX ANTIEPILEPTIQUES

Topiramate : Il y a peu d'informations sur le nombre de grossesses où il y a eu une exposition au topiramate [61]. Il y a un seul cas rapporté d'un enfant exposé in utéro à une monothérapie à base de topiramate, les effets tératogènes rencontrés sont une déficience de croissance ; des agénésies des membres ; une troisième fontanelle ; des anomalies inguinales ; des hypospadias ; un hirsutisme généralisé ; un nez court et une antéversion des narines ; une hypoplasie digitale distale [9, 21, 60]. Quelques-uns de ces effets sont aussi observés chez des enfants exposés in utéro à d'autres antiépileptiques. Les auteurs ont conclu que la ressemblance du phénotype, malgré la différence structurelle entre le topiramate et les autres médicaments antiépileptiques, implique que les facteurs génétiques pourraient être impliqués [21].

Lamotrigine : La lamotrigine ne présente pas d'effets tératogènes chez l'animal. Toutefois, elle possède un effet inhibiteur de la dihydrofolate réductase pouvant faire craindre un risque d'anomalie de fermeture du tube neural [9, 21]. Une étude a montré que la lamotrigine est responsable d'avortements spontanés et de mort fœtale [72]. Des enfants exposés à une bithérapie associant la lamotrigine et l'acide valproïque sont atteints de fentes palatines et d'hypospadias [21].

Gabapentine : elle provoque des retards d'ossification du squelette au niveau du crâne, des vertèbres et des membres chez le rat et la souris ainsi que des hydronéphroses et hydro uretères chez le rat. Chez l'homme, trois cas de malformation ont été rapportés chez des enfants exposés in utéro à une polythérapie incluant la gabapentine. Il s'agit d'un cas d'holoprosencéphalie cyclopique (absence de nez et présence d'un seul œil), d'un cas d'absence d'ouverture d'un canal articulaire et d'un cas de sténose pylorique et hernie inguinale [21, 60].

Oxcarbazépine : L'oxcarbazépine est un analogue de la carbamazépine ; bien que ces deux médicaments soient chimiquement et structurellement similaires, les voies de biotransformation sont complètement différentes, affectant leur potentiel tératogène. Le chemin primaire du métabolisme pour la carbamazépine entraîne la formation par oxydation d'époxy-carbamazépine, lequel est perçu comme responsable de la tératogénicité de la carbamazépine. L'oxcarbazépine est rapidement métabolisé par une réduction en un dérivé monohydroxy-oxcarbazépine actif, lequel est responsable de l'effet pharmacologique de la drogue. Différents auteurs ont conclu que la différence de tératogénicité de l'oxcarbazépine, du métabolite époxy et de la carbamazépine est due à l'exposition aux différents métabolites, suggérant que la relative compétition entre l'oxydation aromatique et les autres voies métaboliques pourrait expliquer la différence de toxicité de l'époxy-carbamazépine et de la carbamazépine.

L'oxcarbazépine n'interfère pas avec le métabolisme de l'acide folique. L'oxcarbazépine est responsable d'avortements spontanés et d'hyponatrémie, mais on ne sait pas si l'hyponatrémie joue un rôle dans l'effet tératogène. De plus, par rapport à la carbamazépine, le métabolisme de l'oxcarbazépine est indépendant du cytochrome P450 ; l'induction ou l'inhibition de ce système enzymatique par la présence d'autres médicaments antiépileptiques n'affectera pas le métabolisme de l'oxcarbazépine [88].

Tiagabine : Avec ce médicament, un seul effet tératogène a été mis en évidence ; il s'agit d'une dislocation de la hanche [21].

Vigabatrin : à doses élevées, il provoque des malformations labio-palatines et squelettiques chez la souris. Dans l'espèce humaine, quelques cas de malformations ont été rapportés (plagiocéphalie, anophtalmie, hypospadias, hernie diaphragmatique) chez des enfants également exposés à d'autres antiépileptiques. Le rôle du vigabatrin dans la

survenue de ces malformations paraît donc difficile à établir [9]. Chez des enfants exposés au vigabatrin, à la carbamazépine ; de multiples anomalies congénitales ont été rapportées, incluant une ophtalmie bilatérale ; un seul ventricule ; une sténose infundibulaire ; une agénésie du corps callosum et un élargissement du troisième ventricule [9]. Avec le vigabatrin, les mêmes symptômes cliniques et les mêmes signes biologiques qu'avec la carbamazépine sont retrouvés [3].

Ethosuximide : Lors d'une exposition in utéro à l'Ethosuximide, les malformations observées sont des effets cardiaques congénitaux ; des fentes orofaciales ; une hydrocéphalie et la maladie hémorragique du nouveau né [38].

VI- AUTRES COMPLICATIONS

Les autres complications sont :

- **Un retard de croissance pré- et post-natale** [55]
- **Un faible poids à la naissance et la prématurité :** Plusieurs études ont décrit un faible poids à la naissance (< 2,500 g) et une prématurité chez des enfants issus de mères épileptiques. Les taux moyens varient entre 7% et 10% pour le faible poids à la naissance et de 4% et 11% pour la prématurité [60, 99].
- **Le petit périmètre crânien :** Des études ont montré que la circonférence de la tête à la naissance et à 18 mois était significativement réduite chez les enfants exposés à une monothérapie à base de carbamazépine ou à une association de médicaments incluant les barbituriques [20, 27, 63]. Dans une autre étude, les nouveaux nés exposés en prénatal au phénobarbital et à la phénytoïne ont une plus faible circonférence occipitofrontale que ceux exposés à une monothérapie à base de phénobarbital et que le groupe témoin. Par contre, cette faible circonférence occipitofrontale ne semble pas être

reliée à la fonction cognitive de l'adulte, mais les problèmes de lecture et de retard mental pourraient être plus fréquents chez ces sujets exposés [15, 20].

- **La microcéphalie :** Son diagnostic est difficile. La certitude repose sur un infléchissement isolé et progressif de la circonférence céphalique qui devient inférieure à 3 déviations standards par rapport à la moyenne pour l'âge gestationnel [18]. La microcéphalie est observée surtout lors d'une polythérapie et avec le phénobarbital [72]. Aussi elle a été observée avec la déficience de croissance postnatale et le retard de développement chez des enfants de mères épileptiques traitées avec la carbamazépine [27].

- **Le retard psychomoteur et intellectuel :** Le cerveau est vulnérable aux agents tératogènes comme les médicaments antiépileptiques tout au long de la grossesse. L'exposition lors du premier trimestre peut conduire à des malformations majeures, alors qu'une exposition pendant la seconde moitié de la grossesse peut troubler la migration neuronale et l'organisation synaptique ce qui conduit dans la moitié des cas à une dysfonction cognitive modérée [20].

La majorité des études sur le développement cognitif chez les enfants exposés in-utéro aux médicaments antiépileptiques rapportent une augmentation du risque de déficience mentale, affectant 1,4 à 6% des enfants de femmes épileptiques comparé à 1% des groupes contrôles [63, 72, 99]. Les effets spécifiques des médicaments antiépileptiques utilisés ont été bien étudiés. Dans une étude prospective, la majorité des enfants ont été exposé à la phénytoïne (N=103 enfants), ils n'ont trouvé aucune association entre un QI (quotient intellectuel) faible et l'exposition à la phénytoïne. Aussi la survenue de brèves convulsions maternelles durant la grossesse n'a pas affecté le développement cognitif [63].

Dans une autre étude prospective, les enfants exposés à la phénytoïne avaient un faible QI ainsi que de faibles scores du développement du langage que les enfants non exposés [63]. En addition à la PHT, les effets dus à l'exposition prénatale à la CBZ sur le développement cognitifs des enfants ont aussi été étudiés. Ainsi, les résultats d'une large étude prospective sur le développement cognitif des enfants exposés à la CBZ à l'âge scolaire et à l'âge préscolaire, montrent que les enfants exposés à la CBZ avaient une intelligence normale et il n'y avait pas de différence avec les groupes contrôles. Cette intelligence normale chez les enfants exposés à la CBZ a été rapportée dans plusieurs autres études [63, 72, 99].

Récemment, l'intérêt a été principalement focalisé sur les effets de l'exposition prénatale au VPA sur le développement cognitif des enfants exposés. Ainsi, L'exposition in-utéro à ce médicament a des effets négatifs sur la mémoire et est associée à une augmentation des problèmes lors de l'apprentissage scolaire [20]. En comparaison avec des enfants nés de mères épileptiques non traitées, les chances d'avoir besoin d'aides éducationnelles est de 1,49% pour les enfants exposés à des antiépileptiques in-utéro et de 3,4% pour les enfants exposés à une monothérapie à base de valproate de sodium [1, 20, 72]. Ceci génère une hypothèse que l'acide valproïque est une drogue individuelle comportant des risques particuliers sur le développement et l'apprentissage de l'enfant [1].

De nombreux facteurs extrinsèques et intrinsèques peuvent causer des perturbations au niveau du développement nerveux durant la gestation et les premières années de la vie [39]. Ces différents facteurs sont : la prédisposition génétique ; l'épilepsie maternelle mal contrôlée (elle diminue la relation entre les parents et l'enfant, et ceci aura un impact sur le développement mental et émotionnel de l'enfant) ; les crises pendant la grossesse (les crises prolongées causant une hypoxie chez la mère pourraient avoir un

effet catastrophique sur le cerveau de l'enfant [20, 39]) ; l'exposition aux médicaments antiépileptiques ; et les facteurs socio-économiques et psychosociaux. Le faible statut social et le niveau éducationnel de la mère peuvent influencer le développement de l'enfant et contribuer à des différences observées en comparaison avec des enfants de mères non épileptiques [20, 27, 39,50, 78, 86].

A coté de ces facteurs, trois mécanismes possibles peuvent être responsables de dysfonctions cognitives : un subtil dommage du cerveau du à l'asphyxie durant des convulsions généralisées maternelles ; des anomalies du cerveau transmises génétiquement ; et un désavantage psychosocial limitant le choix du partenaire [27].

En conclusion, le risque d'un retard psychomoteur semble être légèrement augmenté chez les enfants issus de mères épileptiques. Ceci reflète probablement l'effet synergique de plusieurs facteurs associés à l'épilepsie maternelle [39].

- **Le syndrome hémorragique :** Le syndrome hémorragique chez le nouveau-né est responsable d'une mortalité élevée (supérieure 30%) à cause de l'hémorragie interne abdominale et dans les cavités pleurales se produisant dans les 24 premières heures de la vie et découverte seulement lorsque le nouveau-né est en état de choc [27, 99]. A coté de ces complications, des anomalies métaboliques sont observées chez le nouveau-né comme l'hypovitaminose D et déficit en facteurs vitamine K dépendants [63, 90].

***CHAPITRE IV :
PRISE EN CHARGE
DE LA GROSSESSE DE LA FEMME
EPILEPTIQUE***

I- INTRODUCTION

Après avoir vu l'influence de l'épilepsie sur la grossesse ainsi que les effets des médicaments antiépileptiques sur le fœtus, nous allons discuter de la prise en charge de la femme épileptique au cours de la grossesse.

La grossesse chez une femme épileptique n'est contre indiquée que de manière exceptionnelle. Une interruption médicale de grossesse peut être proposée en cas d'épilepsie mal équilibrée nécessitant une polythérapie, avec des antécédents de malformation fœtale. La situation idéale est que la grossesse soit programmée [90].

Chaque année, des grossesses se déroulent chez des femmes épileptiques et dans 90 à 95% des cas, l'issue de la grossesse est favorable contre 97 à 98 % dans la population générale [62].

Il y a des interactions entre la grossesse, l'épilepsie et les traitements antiépileptiques : la grossesse peut influencer l'évolution de l'épilepsie et l'épilepsie ou son traitement peuvent avoir des conséquences sur la grossesse et l'enfant. La mortalité périnatale et les malformations congénitales sont plus fréquentes que dans la population générale, comme nous l'avons vu dans le troisième chapitre.

L'épilepsie peut se transmettre dans certains cas. Il est donc important de connaître ces risques et d'en comprendre les mécanismes pour tenter de les prévenir [62]. Les médecins des femmes épileptiques se trouvent face à un dilemme d'un côté, les crises doivent être prévenues ; et de l'autre, l'exposition du fœtus aux médicaments antiépileptiques doit être minimisé [99]. Ainsi, la prise en charge d'une grossesse d'une femme épileptique et de l'enfant de mère épileptique nécessite une attention très particulière [62].

II- PRISE EN CHARGE AVANT LA CONCEPTION

II-1- Information des patientes

Les informations données à la patiente désirant être enceinte doivent tout d'abord la rassurer, en lui rappelant que plusieurs patientes épileptiques ont pu achever leurs grossesses sans aucun problème [27]. Les patientes doivent être également informées des risques liés au traitement, aux crises elles-mêmes ainsi que des risques de complications obstétricales [63].

Elles doivent aussi savoir que les crises peuvent être dangereuses pour elles et pour le fœtus, et que les crises peuvent être réduites par des soins corrects [63, 99].

Les femmes épileptiques en âge de procréer ont besoin d'être conseillées et doivent demander un avis sur le traitement antiépileptique qu'elles peuvent prendre si elles veulent être enceintes [70].

Le traitement, préférentiellement en monothérapie, est ajusté de façon à obtenir le plus faible taux sanguin afin d'éviter une exposition inutile du fœtus [43].

Les patientes doivent être informées du léger, mais réel risque de malformations majeures associées aux médicaments antiépileptiques et sur la période de gestation durant laquelle ces malformations peuvent avoir lieu (**Tableau 7**) [27, 99].

Tableau 7 : Les périodes de développement de certaines pathologies ou malformations [27].

Tissu	Malformation	Intervalle après le premier jour de la période menstruelle
Système nerveux central	Méningo-myélocèle	28 jours
Face	Fente labiale	36 jours
	Fente palatine	10 semaines
Cœur	Septum ventriculaire	6 semaines

Les possibilités de diagnostic prénatal de malformations majeures doivent être discutées. Si le valproate ou la carbamazépine sont des antiépileptiques nécessaires, la probabilité d'effectuer une amniocentèse et des échographies durant la grossesse doivent être également discuté [27, 99].

Toute grossesse doit être entourée d'un certain nombre de précautions, notamment une bonne hygiène de vie, une alimentation équilibrée, un sommeil suffisant, pas d'alcool ni de tabac [27]. De plus, le maintien d'une concentration sérique en folates adéquate ou normale durant les premiers mois de grossesse, et un bon contrôle des crises avec le plus faible taux sanguin en antiépileptiques protégeant contre les convulsions tonico-cloniques peuvent réduire la probabilité d'issues de grossesse défavorable [24, 27]. Aussi, la patiente doit être informée sur la supplémentation en folates, en vitamine K ainsi que le pour et le contre de l'allaitement [63]. Après avoir arrêté la contraception, il faut attendre 3 à 12 mois avant d'avoir une grossesse. Cependant, les visites avant la grossesse doivent être faites dans un intervalle de 3 à 6 mois [43].

II-2- Planification de la grossesse

Il est impératif de signaler aux femmes épileptiques en âge de procréer que la survenue d'une grossesse doit être planifiée et implique une prise en charge coordonnée entre le neurologue et le gynécologue obstétricien. La grossesse doit être particulièrement surveillée pour détecter d'éventuelles malformations congénitales [62].

II-3- Conseil génétique

Les patientes doivent être orientées vers une consultation génétique. Un test prénatal et l'opinion de la patiente sur une éventuelle interruption de la grossesse face à un problème majeur doivent ainsi être discutés. Beaucoup de malformations fœtales peuvent être identifiées pendant le second trimestre de grossesse, et toutes les femmes doivent avoir réfléchies à ce moment si une malformation du fœtus est découverte [50].

Les patientes doivent être informées du risque de transmission de la maladie épileptique à l'enfant. Ces risques sont très faibles. Tout dépend de l'origine de l'épilepsie parentale en cause. Ils sont pratiquement nuls s'il s'agit d'une épilepsie survenue après une maladie infectieuse, vasculaire ou un traumatisme cérébral... S'il existe déjà une épilepsie dans la famille, la probabilité est plus grande. Ce risque est encore plus élevé si la mère est épileptique. L'épilepsie paternel apparaît avoir moins d'impact sur le développement de crises chez l'enfant. La présence de crises maternelles pendant la grossesse est associée à une augmentation du risque de crises chez les descendants (risque relatif de 2,4%) [99].

II-4- Réévaluation du traitement antiépileptique

Le désir d'une grossesse peut être l'occasion de reconsidérer l'utilité du traitement, mais une éventuelle modification de la prescription des antiépileptiques n'a de sens qu'avant la conception [62]. Donc, le médecin doit s'efforcer d'utiliser une monothérapie et dans de très rares cas, envisager un essai d'arrêt des médicaments [74]. Le médecin devra utiliser le médicament de premier choix selon le type de crises et le syndrome épileptique [27]. La situation idéale est le retrait des médicaments antiépileptiques chez les patientes, avant une conception. Mais pour beaucoup de femmes, ce n'est pas une option réaliste puisque les femmes aujourd'hui ont un emploi fixe et le dérangement potentiel de leur style de vie par la recrudescence des crises fait que le retrait des médicaments antiépileptiques est impraticable [99].

Mais, avant tout, le but d'un traitement antiépileptique chez une femme en âge de procréer est d'exercer un contrôle efficace des crises avec un faible risque pour le fœtus [63]. Premièrement, chez une femme épileptique dont l'épilepsie est équilibrée depuis plusieurs années (2 à 5 ans), ayant un examen neurologique normal et désirant un enfant, un essai de réduction, voire d'arrêt, du traitement antiépileptique peut être

envisagé en fonction du type d'épilepsie [10, 50, 63]. Dans l'idéal, la tentative d'arrêt du traitement doit être faite au minimum 6 mois avant le début de la grossesse [63, 42, 72]. Le sevrage médicamenteux sera progressif (entre 4 semaines et 6 mois) selon les habitudes personnelles, le type de médicament antiépileptique et la posologie initiale. Dans certains cas, on peut envisager une fenêtre thérapeutique, c'est-à-dire proposer de façon transitoire l'arrêt du traitement, une réduction des doses ou supprimer un des médicaments en cas de polythérapie jusqu'à la fin du premier trimestre de grossesse. Une recrudescence transitoire des crises dont la patiente doit être informée peut survenir mais ceci peut parfois être acceptable si les crises ne comportent pas de chutes, ou de modifications cardio-respiratoires transitoires [62]. 17% à 63% des femmes épileptiques dont les crises étaient complètement supprimées avec un traitement antiépileptique depuis 2 voire 5 ans, ont vu réapparaître leurs crises après un arrêt de leur traitement [27]. Le risque d'une rechute des crises est de 12% dans les 6 premiers mois après le retrait des médicaments antiépileptiques et de 32% après la première année [63].

Par contre, chez une femme épileptique dont l'épilepsie est mal contrôlée, il est recommandé d'utiliser une monothérapie à faible dose et d'obtenir de faibles concentrations plasmatiques protégeant contre les crises tonico-cloniques durant le premier trimestre ou si possible tout au long de la grossesse [10, 27, 50]. La polythérapie sera évitée, spécifiquement l'association acide valproïque, carbamazépine et phénobarbital [27, 70].

Le passage d'une polythérapie à une monothérapie doit commencer par une introduction graduelle d'un médicament de premier choix. Quand les concentrations plasmatiques thérapeutiques de cette drogue sont atteintes, les doses des autres médicaments doivent être graduellement diminuées. Si le médicament de premier choix est une des drogues déjà utilisées en association, la dose est maintenue ou augmentée alors que les autres

médicaments sont graduellement retirés. Les médicaments non essentiels et ceux ayant des interactions ou des effets indésirables néfastes sont retirés en premier. Le retrait se fait habituellement sur une période de 1 à 3 mois, avec un contrôle des concentrations plasmatiques des médicaments.

L'essai d'une monothérapie doit se faire sur un période de 6 mois pour surveiller le contrôle des crises [50]. Après qu'une monothérapie soit établie, la plus faible concentration plasmatique d'antiépileptique protégeant contre les crises sera déterminée [27]. Si le traitement est à base d'acide valproïque ou de carbamazépine, une réduction voire un arrêt de ces médicaments peut être tentée, en administrant une benzodiazépine qui sera poursuivie jusqu'à la fin du 2^{ème} mois de grossesse [10].

Pour toute grossesse, l'utilisation d'acide valproïque doit être évitée, ainsi que celle de la carbamazépine [70]. L'acide valproïque, hautement tératogène, est responsable de problèmes éducationnels chez des enfants exposés in utéro à ce médicament [79]. De plus, si de fortes doses quotidiennes en acide valproïque sont nécessaires (> 1000mg), alors des formulations à libération prolongée devront être utilisées pour éviter des hauts pics de concentration [46, 63, 70, 72]. Il est conseillé d'éviter des concentrations plasmatiques élevées en acide valproïque, augmentant le risque tératogène de cette drogue. Donc, les doses seront administrées en 3 à 4 fois par jours [27, 46, 62, 63,70].

D'une manière générale, le médecin ne doit pas changer fondamentalement l'approche du traitement des crises, mais doit surveiller la patiente plus étroitement pour obtenir un contrôle des crises sans effet toxique [74]. Il est probablement mieux si le contrôle des crises est stable, de garder un traitement antiépileptique inchangé utilisant un seul antiépileptique à la plus faible dose possible [62, 70]. De plus, les modifications thérapeutiques doivent être faites avant la conception, elles sont inutiles une fois la période d'embryogenèse passée, si l'épilepsie est bien contrôlée [46].

Le contrôle des concentrations libres des médicaments antiépileptiques avant et pendant la grossesse devra permettre une évaluation des concentrations dans une situation durant laquelle la liaison aux protéines plasmatiques est en changement. Cependant, l'ajustement des doses devra être fait sur une base clinique.

Durant la conception et l'organogenèse, il est conseillé de garder une dose aussi faible que possible, bien que la dose doit être souvent augmentée durant le troisième trimestre pour réduire les risques de crises pendant le travail [63, 99].

II-5- Supplémentation en acide folique

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, une carence en acide folique est l'un des mécanismes tératogènes des médicaments antiépileptiques. Donc il est important de prescrire de l'acide folique chez les femmes épileptiques en âge de procréer. Ceci contribue à la maturation cellulaire de la moelle osseuse où s'élaborent les globules rouges. Sur le plan sanguin, Cette supplémentation est complémentaire d'une autre vitamine antianémique, la vitamine B12. Elle active la formation de tous les tissus à multiplication rapide, d'où son importance pour la croissance du fœtus et chez la femme enceinte [30].

Les besoins en acide folique sont augmentés de 3 à 5 fois soit de 800 à 900 microgramme par jour [24, 30]. Une quantité adéquate en acide folique est nécessaire pour subvenir aux besoins d'un développement fœtal normal [50].

Les folates doivent être présents dans les 25 premiers jours avant la conception pour exercer un effet protecteur contre ces malformations [63]. Le risque d'AFTN ou de répétition génétique de spina bifida toute cause confondue, est ainsi réduit par l'administration d'acide folique au moment de la conception et pendant le premier trimestre de la grossesse [23, 62].

Cependant, l'arrêt du cycle menstruel n'est pas habituellement découvert avant le 15^{ème} jour après la conception, 40% des grossesses ne sont pas planifiées, et 50% des femmes planifiant une grossesse ne consultent pas avant la conception vu toutes ces réalités, il apparaît prudent de donner une supplémentation en acide folique à toute femme en âge de procréer et épileptique [63]

Les doses recommandées sont, selon les cas :

- **En prévention primaire d'une survenue d'une AFTN dans la population générale :** Prise de 0,4mg par jour d'acide folique durant le mois qui précède la conception puis pendant le premier trimestre de la grossesse [24, 63, 72, 99]. En général, les études concluent à un effet protecteur allant jusqu'à une réduction du risque de 80% d'anomalies de fermeture du tube neural. Le consensus actuel est toutefois en faveur de la prescription de folates un à deux mois avant la conception et durant toute l'embryogenèse car il faut noter que le tube neural se ferme entre le 24^{ème} et le 27^{ème} jour après la conception en revanche, il n'existe pas de consensus quant à la dose recommandée [50, 46].

- **En prévention des récurrences :** Prise de 4 mg par jour d'acide folique durant le mois qui précède la conception puis pendant le premier trimestre de la grossesse [63, 99]. Le collège canadien des généticiens recommande une supplémentation en acide folique avant la grossesse et en début de grossesse, de 5mg par jour pour les femmes ayant déjà eu un enfant atteint d'AFTN [24]. Plusieurs études ont montré l'efficacité d'une prévention secondaire chez les patientes ayant donné naissance à un enfant porteur d'une AFTN, mais surtout l'essai le plus important de « the medical research council » en 1991, recommandant une supplémentation de 4 mg par jour d'acide folique chez des femmes aux antécédents de grossesse avec AFTN, a montré une diminution de 70% [30, 27]. Dans une autre étude, la prescription d'acide folique à la posologie de 4mg par jour

a montré une diminution de 72% du risque de récurrence d'une anomalie de fermeture chez les femmes présentant, en dehors de tout traitement antiépileptique, des antécédents de grossesse avec anomalie de fermeture du tube neural [30].

- En prévention chez la femme épileptique : Aucun essai thérapeutique n'a été entrepris pour juger de l'intérêt de la prescription d'acide folique dans la prévention des AFTN chez la femme traitée par des antiépileptiques. Les traitements à base de quelques antiépileptiques, comme la phénytoïne, la carbamazépine ou le phénobarbital, peuvent affaiblir l'absorption des folates [24]. L'acide valproïque lui peut intervenir avec la production d'acide folique en inhibant le glutamate formyl transférase [24]. La dose d'acide folique proposée varie en fonction des auteurs. En règle générale, la dose recommandée est de 4mg par jour d'acide folique durant les deux mois qui précèdent la conception puis ensuite au moins pendant le premier trimestre de la grossesse, chez les épileptiques traités par valproate ou carbamazépine [24, 30, 72].

En fait, il n'existe pas de consensus au sujet de doses nécessaires : les doses étudiées chez les femmes épileptiques varient de 0,36 à 5 mg/j selon les études.

De plus, le déficit en acide folique est associé à des taux élevés en homocystéine chez les patientes prenant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques. Des taux élevés en homocystéine ont bien été notés chez des mères ayant des enfants atteints d'AFTN. Donc, nous suggérons une mesure des taux d'acide folique, de vitamine B12 chez les femmes planifiant une grossesse. La supplémentation à base de vitamines de B12 ; B6 et d'acide folique normalise les taux d'homocystéine [50]. Par ailleurs, les taux plasmatiques en folates ainsi qu'en globules rouges devront être surveillés tout au long de la grossesse [27]. Au final, la décision de prescription d'acide folique durant la grossesse doit évaluer le rapport bénéfice/risque, et en conséquence, tenir compte

d'éventuels effets indésirables comme une hypersensibilité à ce produit ou une interférence avec le métabolisme du zinc [30].

De plus, chez les sujets porteurs d'un déficit en vitamine B12 (généralement une anémie de Biermer), la prise d'acide folique peut corriger, au moins temporairement, les troubles hématologiques, mais non les complications neurologiques qui peuvent même continuer à évoluer [30, 50].

Aussi, l'acide folique peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de certains antiépileptiques (phénobarbital et phénytoïne) et potentiellement dans certains cas, entraîner une exacerbation des crises. L'explication est que de fortes doses en folates peuvent induire l'activité enzymatique des microsomes hépatiques [30, 50].

Ces désavantages ne l'emportent pas sur les bénéfices apportés par les folates, mais des fortes doses doivent probablement être évitées [50].

III- PRISE EN CHARGE PENDANT ET EN FIN DE GROSSESSE

Les patientes doivent consulter régulièrement leur gynécologue et leur neurologue pendant leur grossesse [50].

III-1- Diagnostic prénatal [10, 24]

Le dépistage prénatal doit être fait à toutes les femmes épileptiques pour détecter n'importe quelle malformation fœtale [72].

III-1-1- Calendrier échographique

La surveillance de la morphologie et de la croissance fœtale avec l'aide d'échographies de haute résolution doit être réalisée par un échographiste confirmé [46, 62, 90].

Le calendrier échographique est :

- A 8-12 SA (semaine d'aménorrhée) : confirmation de l'âge gestationnel et observation de l'aspect ovulaire.

- A 12-14 SA : Mesure de la clarté nucale dans le cadre du dépistage de la trisomie 21 et de certaines malformations cardiaques.
- A 17-18 SA : Dépistage des anomalies majeures de fermeture du tube neural [27, 43].
- A 18-22 SA : Dépistage des anomalies cardiaques, une image sonographique détaillée du cœur fœtale suivie d'une échocardiographie fœtale permet de détecter plus de 85% des anomalies cardiaques [50, 72].
- A 22-26 SA : recherche des fentes labio-palatines ; recherche de malformations cardiaques, examen du cervelet ; recontrôle de la fermeture du tube neural et aussi pour éliminer l'existence d'autres anomalies (dysmorphies faciales, anomalies des membres) [50, 27].
- A 30-32SA : Vérification de la croissance fœtale et de la morphologie [46, 62].

III-1-2- Autres moyens de diagnostic prénatal

En dehors de l'ultrasonographie de haute résolution, d'autres examens peuvent être pratiqués : dosage de l'alphafoetoprotéine placentaire (AFP), électrophorèse de l'acétylcholinestérase et amniocentèse.

L'électrophorèse de l'acétylcholinestérase et le dosage de l'AFP permet le dépistage du spina bifida dans plus de 99% des cas [62]. Le dosage de l'AFP est réalisé entre la 16^{ème} et la 20^{ème} semaine de gestation [50]. Le dosage l'AFP dans le sang maternel entre 15 et 22 semaines de grossesse, et une échographie de haute résolution réalisée à 18-22 semaines de grossesse permettent de dépister plus de 95% des AFTN [27, 63, 72].

L'amniocentèse n'est pas systématique. Elle est réalisée chaque fois que le diagnostic échographique de spina bifida est douteux ou par un caryotype fœtal si l'âge maternel le justifie ou s'il existe un risque élevé au dépistage sérique de trisomie 21. Elle peut être réalisée à partir de 14 semaines d'aménorrhée [62]. Quelques désaccords subsistent sur le réel besoin d'une amniocentèse pour le dosage de l'AFP et si on doit exclure la

détermination de la concentration sérique en AFP. Il faut noter que l'analyse sérique de l'AFP peut être moins fiable dans les AFTN induit par l'acide valproïque. Quelques centres préfèrent les déterminations dans le liquide amniotique par rapport aux mesures sanguines, car le deuxième procédé peut passer à côté de 20 à 25% des AFTN [27]. D'autres défendent que le risque d'AFTN est moins de 1% quand les deux déterminations (valeur sérique de l'AFP et résultat de l'échographie) sont normales. Ceci doit être pesé contre un risque d'avortement spontané de 1% lors d'une amniocentèse. Cette approche défend le fait que l'échographie haute résolution faite par un médecin expérimenté peut détecter plus de 95% des AFTN [50] et que l'amniocentèse doit être réservée pour les patientes ayant des concentrations sériques élevées en AFP ou dans les cas où l'échographie échoue à exclure une AFTN [27].

Entre 15 et 17 semaines d'aménorrhée, le dépistage sanguin de trisomie 21 fait intervenir le dosage de l'HCG et l'AFP plasmatiques (l'HCG est augmentée et AFP diminue chez les trisomiques). Si le dosage de l'AFP maternel est supérieur à 2,5 fois la normale, il y a un risque élevé de spina bifida [62].

L'attitude de la patiente envers une amniocentèse et la possibilité d'une interruption de grossesse doit être considérée et discutée ouvertement aussitôt que possible, dans le cas où une malformation fœtale sévère est détectée lors des tests [27].

Un autre dosage dans le liquide amniotique peut être réalisé, c'est celui de l'activité de l'époxyhydroxylase. La faible activité de cette enzyme met en évidence des dysmorphies induites par la phénytoïne [27].

III-2- Mesure des taux sanguins des antiépileptiques

Pour certains auteurs, les contrôles des taux sanguins des médicaments antiépileptiques ne sont pas utiles sauf dans certains cas cliniques : recrudescence des crises, signes d'intolérance. Mais, il est fortement conseillé de réaliser ces dosages afin de bien contrôler les crises.

Par ailleurs, il faut tenir compte pour leur interprétation des modifications du taux de fixation aux protéines plasmatiques induites par la grossesse [62]. Ses modifications ont été décrites dans le chapitre 2 de la thèse.

Si l'épilepsie se déstabilise en cours de grossesse, le clinicien peut être amené à augmenter de façon transitoire la posologie. Dans ces cas, il conseille de poursuivre l'augmentation posologique jusqu'à un mois après l'accouchement [62]. Les dosages des taux sanguins maternels doivent être faits régulièrement et les posologies adaptées, après l'accouchement les doses doivent être réduites.

Les dosages des médicaments antiépileptiques seront réalisés :

- A 6-10 semaines de grossesse pour évaluer l'environnement de l'organogenèse foetale [27].
- A 18-19 semaines de grossesse.
- A 34-36 semaines de grossesse [43].

Quelques auteurs recommandent un contrôle mensuel des concentrations des médicaments antiépileptiques, étant donné la possibilité d'une rapide et imprévisible diminution de ces concentrations pour chaque patiente [72]. D'autres auteurs recommandent par contre:

- pour les femmes dont les crises sont bien contrôlées, les concentrations des médicaments antiépileptiques doivent être mesurées chaque trimestre et lors du dernier mois avant l'accouchement. Si des crises ont lieu, les concentrations des médicaments antiépileptiques doivent être mesurées et ajustées.
- pour les femmes ayant de crises persistantes ou pour celles dont la concentration des médicaments antiépileptiques diminue, les concentrations doivent être mesurées mensuellement, et une supplémentation en acide folique et en vitamines doivent être continuées [50].

III-3- Prise en charge thérapeutique et biologique

Durant le dernier mois de la grossesse (à partir de la 36^{ème} semaine de gestation), il est conseillé de prescrire 10mg/j de vitamine K1 per os à la future mère en cas de prises de traitement inducteur enzymatique (qui diminue les facteurs de la coagulation vitamine K dépendants). Cette supplémentation a pour but de prévenir les accidents hémorragiques chez le nouveau né [44, 45, 63, 47, 64, 40, 55, 37]. Mais d'autres auteurs préconisent une dose quotidienne de 20mg de vitamine K1 [27].

Un autre élément de surveillance est également à préciser : Une numération plaquettaire, un dosage du fibrinogène et un temps de coagulation seront pratiqués chez la mère avant l'accouchement.

III-4- Prise en charge de l'accouchement

L'accouchement doit être préparé suffisamment à l'avance ; la maternité choisie doit être proche, et l'équipe bien informée de la situation, surtout si l'épilepsie n'est pas bien stabilisée. En effet, il faut éviter une crise pendant l'accouchement [30]. La préparation à l'accouchement devra tenir compte de l'épilepsie, en limitant les exercices de respirations superficielle et rapide [30]. Chez les femmes ayant un risque d'accouchement avant terme et prenant des médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques, une corticothérapie anténatale est préconisée avec une dose totale de 48mg de beclométhasone. Cette forte dose est due au fait que le métabolisme des corticoïdes est augmenté par l'effet inducteur enzymatique des médicaments antiépileptiques [70].

La majorité des femmes épileptiques peuvent accoucher normalement par voie basse [27, 46, 50, 80] mais le recours à l'extraction instrumentale semble plus fréquent ainsi qu'à la césarienne [2, 85]. Une césarienne doit être planifiée avant le travail quand une spina bifida est diagnostiquée. Cette césarienne permet d'éviter un traumatisme de la

colonne vertébrale pendant l'accouchement, ce qui améliore potentiellement l'issue fonctionnelle [50]. De plus, des études ont rapporté une augmentation du temps de travail et une augmentation du risque hémorragique à l'accouchement [43, 50]. Une explication qui a été proposée pour expliquer l'augmentation du temps de travail, est l'effet possible de certains médicaments antiépileptiques, comme la phénytoïne, qui peuvent affaiblir les contractions utérines [50].

L'accouchement sous péridurale n'est pas contre indiqué chez les femmes épileptiques et semble même recommandée car elle permet de limiter les efforts d'expulsion [46, 62]. Lorsque l'épilepsie est bien équilibrée, l'analgésie péridurale est l'analgésie de choix [90]. Il ne semble pas que les péridurales, chez les femmes épileptiques induisent un risque supérieur à celui qui est observé dans la population générale. Il faut par contre noter qu'une crise convulsive peut compliquer toute anesthésie locorégionale [62].

Il faut noter également que les antiépileptiques potentialisent l'effet déresseur central des analgésiques et des anesthésiques. L'effet des drogues est donc augmenté, mais celui-ci est de courte durée [90].

Lors de l'accouchement, si un état de mal épileptique survient, un traitement par les benzodiazépines (clonazépam, diazépam) doit être réalisé par voie intraveineuse, et la bonne oxygénation fœtale doit être assurée en endormant et en intubant la patiente [90, 99]. Pour d'autres auteurs, l'injection intraveineuse de lorazépam est suggérée comme une drogue de choix pour stopper les crises répétitives durant le travail [27]. Mais il a été observé une diminution du rythme cardiaque fœtale après une injection intraveineuse de lorazépam [99]. Aussi durant une crise, une échographie cardiaque est essentielle pour le fœtus. Une prudence est nécessaire lors de l'interprétation du tracé du rythme cardiaque fœtal car le diazépam peut interférer avec le rythme cardiaque fœtal [50].

L'administration des médicaments antiépileptiques à la patiente doit être continuée tout au long du travail. Les concentrations des médicaments antiépileptiques doivent être mesurées durant le travail et ajustées si besoin [50]. Mais durant un travail prolongé, la future mère peut ne pas être capable de continuer à prendre son traitement. Comme le retrait de la médication peut précipiter les crises, une perfusion de phénytoïne peut être nécessaire, spécifiquement chez les femmes ayant de fréquentes crises généralisées tonico-cloniques [99].

IV- PRISE EN CHARGE APRES LA GROSSESSE

IV-1- Prise en charge du nouveau né

La prise en charge du nouveau-né sera faite par un pédiatre. En premier lieu, l'enfant doit être examiné dès la naissance pour rechercher d'éventuelles malformations ou des signes hémorragiques. Puis, un prélèvement de sang ombilical sera réalisé pour évaluer l'hémostase et réaliser le dosage du médicament antiépileptique.

Le nouveau né aura une injection parentérale de 1 mg de vitamine K [27, 43, 46, 62, 70, 74]. Cette administration prophylactique est recommandée depuis 1961 par « the american academy of pediatrics committee on nutrition » [24]. Les facteurs de la coagulation doivent être surveillés toutes les deux à quatre heures, et la vitamine K doit être administrée jusqu'à ce qu'ils redeviennent normaux [74]. La relation entre la maladie hémorragique du nouveau né et la déficience en vitamine K et l'effet protecteur de l'administration de vitamine K a été clairement démontré [24].

Enfin, le pédiatre recherchera des signes d'intoxication barbiturique ou de sevrage car les médicaments pris par la mère peuvent avoir deux types d'effets sur l'enfant : l'enfant peut paraître endormi par effet sédatif des médicaments ; dans d'autre cas, il peut être « irritable », agité, par effet de sevrage.

IV-2- Prise en charge de la mère

Après l'accouchement, le traitement anti comitial doit être réadapté [90]. Si les doses de médicaments antiépileptiques ont été augmentées pendant la grossesse, elles doivent retourner à leurs valeurs d'avant la conception durant les premières semaines de post-partum, afin d'éviter une toxicité [27].

Une augmentation rebondissante des concentrations des médicaments antiépileptiques peut s'observer, par exemple avec la phénytoïne, dans le période de post-partum [27].

Les concentrations sanguines en antiépileptiques augmentent de nouveau après l'accouchement et un plateau est obtenu au bout de 8-10-12 semaines [50, 72]. Ces concentrations doivent être contrôlées périodiquement, au moins les deux premiers mois après l'accouchement [27].

Les moyens contraceptifs locaux ou dispositifs intra-utérins sont recommandés pour la contraception. Seul le valproate de sodium est compatible avec tous les modes de contraception [90]. De plus, on devra informer la jeune maman de préserver au maximum son sommeil, si important chez les personnes épileptiques [50].

Quelques conseils devront être donnés à une maman dont les crises ne sont pas contrôlées avec leur traitement. La sécurité est le premier conseil. Les patientes doivent éviter de donner le bain à leur enfant seul, ou de prendre leur enfant au moment de la préparation des repas. On doit aussi leur conseiller de changer leur enfant sur un matelas posé sur le sol, de minimiser la montée des escaliers lorsqu'elles portent leur enfant, et de donner à manger à leur enfant dans un endroit en sécurité, comme dans une chaise avec des accoudoirs ou assise sur le sol [50].

IV-3- Allaitement

L'utilisation de médicaments antiépileptiques chez les femmes épileptiques ne constitue pas une contre indication automatique et absolue à l'allaitement [24, 27, 63]. Cependant,

il est habituellement déconseillé en cas de polythérapie, mais il peut être autorisé en cas de monothérapie. Donc, beaucoup de femmes épileptiques peuvent allaiter sans problèmes, mais les enfants doivent être surveillés pour éviter d'éventuels effets secondaires [50].

La quantité de médicaments antiépileptiques dans le lait maternel ne devra pas être ignorée. La concentration est déterminée par rapport aux taux plasmatique du médicament dans le sang maternel, au degré de liaison aux protéines plasmatiques, et par rapport à la lipophilie [50]. La concentration des médicaments antiépileptiques dans le lait maternel, différente d'une molécule à l'autre, varie en général de façon inversement proportionnelle à la fixation protéique du médicament antiépileptique dans le sang maternel [24, 62].

Tableau 8 : Concentrations des médicaments antiépileptiques exprimés en % par rapport aux concentrations plasmatiques maternelles [24].

Médicament antiépileptique	Concentration dans le lait %
Carbamazépine	41 +/- 16,8
Oxcarbazépine	50
Ethosuximide	94 +/- 6
Lamotrigine	65
Phénobarbital	36,1 +/- 19,5
Phénytoïne	18.6+/-15.7
Acide valproïque	2,7+/-1,5
Gabapentine	70
Topiramate	86
Levetiracetam/Tiagabine	Inconnue

Il faut noter que la demie vie plasmatique du phénobarbital chez le nouveau né est très longue (40 à 300 heures) par rapport aux adultes [27].

Le vigabatrin et la gabapentine sont excrétées sous forme inchangée dans les urines et donc, chez les enfants ayant une fonction rénale entièrement développée, l'accumulation de ces drogues est peu probable [70].

Concernant la lamotrigine, elle est glucuronocconjuguée et chez le nouveau né, cette capacité n'est pas entièrement développée. Une récente étude a suggérée que la lamotrigine peut s'accumuler dans le lait maternel, particulièrement si la mère prend aussi de l'acide valproïque [50, 70].

Aucune étude n'a été faite pour le levetiracetam et la tiagabine [50,70]. Aussi, la concentration des médicaments antiépileptiques dans le lait maternel peut être différente entre la première et la dernière portion de la tétée, et entre le sein droit et le sein gauche, car elle dépend de la contenance en protéines et en graisses [70].

Les quantités totales de médicaments transférés à l'enfant via le lait maternel sont habituellement plus faibles que les quantités transférées via le placenta pendant la grossesse [70]. Toutefois, même si la concentration dans le lait maternel du médicament antiépileptique est en général plus faible que dans le sang plasmatique, la réduction de la fixation aux protéines plasmatiques et le développement incomplet des mécanismes d'élimination (faible métabolisme hépatique) chez le nouveau né peuvent conduire à une accumulation des médicaments et des effets pharmacologiques peuvent se produire [24, 50, 62, 70]. Donc il peut survenir chez le nouveau né des effets indésirables [24, 70].

Il peut apparaître chez le nouveau né un syndrome d'hypotonie léthargie avec des troubles de la succion aboutissant à une mauvaise croissance et une dépression néonatale nécessitant l'arrêt de l'allaitement. Ceci peut s'observer surtout avec les benzodiazépines et le phénobarbital [50, 62, 72].

Tout allaitement est arrêté si on observe chez l'enfant des effets sédatifs, des troubles de l'alimentation ou une irritabilité [63].

Les effets cliniques néfastes chez les enfants, résultant d'une exposition aux médicaments antiépileptiques sont rares, ils peuvent être une dysfonction hépatique avec la carbamazépine ; une méthémoglobinémie avec la phénytoïne ; une thrombocytopénie et une anémie avec l'acide valproïque ; une sédation avec le phénobarbital [50].

Les effets bénéfiques de l'allaitement sur la santé sont la prévention de la diarrhée, des maladies respiratoires et la possibilité de réduire le risque de développer des maladies chroniques plus tard dans la vie [24].

Si les bénéfices de l'allaitement apparaissent nettement supérieurs aux inconvénients lorsque la mère prend une monothérapie, ceci n'est pas régulièrement le cas si la mère prend une polythérapie. Dans ces cas, l'allaitement est en général déconseillé dans la mesure où on ne peut exclure la possibilité d'une perturbation du développement psychomoteur de l'enfant surtout si l'allaitement se prolonge. A l'inverse, il est important de souligner que l'allaitement peut limiter un effet de sevrage chez l'enfant (hyperexcitabilité, troubles du sommeil) en particulier si la mère a pris du phénobarbital [46, 62]. En cas de médicament à demi-vie longue, il est conseillé de prendre le médicament au coucher et de donner un biberon la nuit.

Il serait souhaitable de ne pas allaiter trop longtemps car la répercussion sur le développement intellectuel du nouveau né est mal connue [62].

En cas d'allaitement alors que la mère prend un médicament antiépileptique inducteur enzymatique, certains auteurs conseillent de poursuivre l'administration de vitamine K per os à l'enfant, à raison d'1 mg toutes les semaines pendant 3 mois [62].

En ce qui concerne les nouveaux médicaments antiépileptiques, les données sont préliminaires, il n'existe pas de données pour la tiagabine et le topiramate. Il ne semble

pas exister de risques d'accumulation du produit chez le nouveau né si la mère prend du vigabatrin ou de la gabapentine en monothérapie.

Il pourrait exister un risque de toxicité avec la lamotrigine mais surtout si celle-ci est associée au valproate de sodium [62].

Au final, la décision d'allaiter ou non doit rester une décision individuelle [46], et la mesure des concentrations plasmatiques des médicaments antiépileptiques doit être conseillée chez les enfants allaités [50].

CONCLUSION

La grossesse de la femme épileptique se déroule le plus souvent sans complications. Cependant, le facteur le plus important dans le risque de complication est le traitement antiépileptique qui peut perturber aussi bien la contraception que la grossesse. Ceci est dû à des modifications pharmacocinétiques aboutissant à une diminution de la concentration plasmatique des médicaments anti-épileptiques au cours de la grossesse. D'autres facteurs entrent également en jeu, comme des facteurs hormonaux, métaboliques, physiologiques et psychologiques.

Il est important de savoir surveiller cette contraception et d'obtenir un bon équilibre de l'épilepsie avant la grossesse. Pendant celle-ci, une bonne surveillance clinique et échographique associée à la prescription d'acide folique est indispensable jusqu'à l'accouchement.

Enfin, la grossesse de la femme épileptique demande une prise en charge préventive adéquate, l'adaptation et l'équilibrage du traitement antiépileptique, et un travail en synergie entre l'obstétricien, le neurologue et la future maman.

RESUMES

Résumé

Titre : epilepsie et grossesse

Mot Clé : epilepsie grossesse médicaments anti-epileptiques teratogenicité

Auteur : amagour youssef

De nombreuses études ont montré que la grossesse de la femme épileptique est associée à un risque de complication de la grossesse. Les répercussions de l'épilepsie et des crises épileptiques sur la grossesse ont souvent été débattues, mais il est maintenant clairement établi que le facteur le plus important dans le risque de complications fœtales est le traitement antiépileptique.

En observant quelques règles simples, la grossesse des patientes épileptiques peut être optimisée. Il faut la planifier, assurer une surveillance clinique et échographique, rassurer les patientes, appliquer quelques règles simples et dans la mesure du possible impliquer une équipe pluridisciplinaire.

Summary

Title :epilepsy and pregnancy

KeyWord :epilepsy pregnancy antiepileptic drugs teratogenicity

Author :amagour youssef

Many studies have shown that the pregnancy of women with epilepsy is associated with a risk of complication of pregnancy. The impact of epilepsy and seizures in pregnancy has often been debated, but it is now clear that the most important factor in the risk of fetal complications is the antiepileptic treatment.

By observing a few simple rules, pregnancy in patients with epilepsy can be optimized. It requires to be planned, a clinical surveillance and ultrasound, reassure patients, apply a few simple rules and to the extent possible involve a multidisciplinary team.

ملخص

العنوان : داء الصرع عند النساء الحوامل

الكلمات الأساسية : داء الصرع – الحمل –الأدوية المضادة للصرع

التشوهات الخلقية

الكاتب: أمكّور يوسف

اظهرت العديد من الدراسات أن حمل النساء المصابات بالصرع مرتبط بخطر ظهور اضرابات أثناء الحمل.

كثيرا ما كانت مضاعفات مرض الصرع و نوبات الصرع على الحمل محل نقاش, و لكن من الواضح الآن أن أهم عامل في خطر ظهور مضاعفات على الجنين هو نوعية علاج الصرع المتبع أثناء الحمل.

من خلال مراقبة بعض القواعد البسيطة يمكن لحمل النساء المصابات بالصرع أن يكون الأمثل. يجب تنظيمه, اللجوء الى مراقبة سريرييه و مراقبة بواسطة الموجات فوق الصوتية , طمأننة المرضى, تطبيق بعض القواعد البسيطة, و الى أقصى حد ممكن ادماج فريق متعدد التخصصات.



*Liste des
abréviations*

ADN: Acide Désoxyribonucléique
AFTN: Anomalie de Fermeture du Tube Neural
AFP : Alpha-Fœtoprotéine
AMS: Aire Motrice Supplémentaire
ARN: Acide Ribonucléique
BZD: Benzodiazépine
CBZ: Carbamazépine
CGTC: Crise Généralisée Tónico-Clonique
CIESE: Classification Internationale des Epilepsies et des Syndromes Epileptiques
EEG: Electro-encéphalogramme
EGI: Epilepsie Généralisée Idiopathique
EPI: Epilepsie Partielle Idiopathique
ESM: Ethosuximide
FHS: Fetal Hydantoin Syndrome
FOS: Fosphénytoïne
FPS: Fetal Phenobarbital Syndrome
FVS: Fetal Valproate Syndrome
GABA: Acide Gamma Amino Butyrique
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
MC: Malformation Congénitale
MCM: Malformation Congénitale Majeure
MTHFR: Méthylène Tétra Hydro Folate Réductase
NMDA: N-Méthyle-D-Aspartate
OXC: Oxcarbazépine
PB: Phénobarbital
QI: Quotient intellectuel
SA : Semaine d'Aménorrhée

SAMU: Service d'Aide Médicale Urgente

SNC: Système Nerveux Central

TEMP: Tomographie d'Emission Monophotonique

TEP: Tomographie par Emission Photonique

VPA: Valproate

ZE: Zone Epileptogène

BIBLIOGRAPHIE

1. **ADAB N, JACOBY A, SMITH D, and al.** Additional educational needs in children born to mothers with epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* **2001**; 70: 15-21.
 2. **AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE.** Les antiépileptiques indiqués dans le traitement des épilepsies partielles en deuxième intention. *Rev Neurol (Paris).* **2004** ; 160 (Hors série 1) : 5s 415 - 5s 428.
 3. **ALBOULGHIT H, BEUST M, KAYEMBA KAY S, and al.** Carbamazépine et vigabatrin chez la femme enceinte épileptique et effets secondaires chez le nouveau né. *Archives Pédiatriques.* **1997**; 4: 975-978.
 4. **AN I, BAULAC S, BAULAC M, and al.** Aspects génétiques des épilepsies. *Encyclo. Med. Chir.* (Edition Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Neurology. **2001**, 8p.
 5. **ANDERMANN E, DANSKY L, ROSENBLATT D.** Mechanisms of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy. *Neurology.* **1992**; 42 suppl 5: 32-42.
 6. **ARPINO C, BRESCIANINI S.** Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an international database on malformations and drug exposure. *Epilepsia.* **2000**; 41(11) : 1436-1443.
 7. **ARZIMANOGLU A, AICARDI J, BAULAC M, THOMAS P.** Epilepsies et syndromes épileptiques. *Traité de Neurologie.* **1996** : 17-044-M-10.
 8. **ASSI B, TAPIE PH, TUILLAS M.** Epilepsie et grossesse. *Médecine d'Afrique Noire.* **2000**, 47 (1).
 9. **AUTRET-LECA E, CISSOKO H, JONVILLE-BERRA A.P.** Exposition in utero aux nouveaux antiépileptiques : issue de grossesse de 12 patientes traitées. *Thérapie.* **2002**; 57 (4) : 397-401.
-

10. **BALDY-MOULINIER M.** Epilepsies en questions. *Collection Pathologie Sciences Formation.* 1997.
 11. **BEDNAREK N, MOTTE J.** Traitement et surveillance des épilepsies de l'enfant. *La Revue du Praticien (Paris).* 1999; 49: 1532-1539.
 12. **BENEDETTI T.J, ERICKSON D.M, LEAVITT A, and al.** Antiepileptics and developement of congenital anomalies. *Neurology.* 1992; 42 suppl 5 : 132-140.
 13. **BENSOUDA B, BRUEL H, CHABROLLE J.P, and al.** La craniosténose de la métopique, effet probable de l'exposition intra-utérine à un traitement maternel par le valproate. *Archives Pédiatriques.* 2001 ; 8 : 1333-1336.
 14. **BIRABEN A, TAUSSIG D.** Epilepsies. *Traité de Médecine Akos.* 1998.
 15. **BOER K, COHEN-KETTENIS P.T, DESSENS AB, and al.** Association of prenatal phenobarbital and phynetoïn exposure with small head and size at birth and with learning problems. *Acta Paediatr.* 2000; 89: 533-541.
 16. **BORDET R.** Pharmacologie des antiépileptiques : d'une génération à l'autre. *La Lettre du Pharmacologue.* 2002 ; 16 (2) : 35-41.
 17. **BOUKHARI K.** Actu Maroc : le Maroc tel qu'il est. *Tel Quel Magazine.* 2004 ; N 151.
 18. **BRADAI R, ROBERT E.** Diagnostic anténatal échographique chez la mère épileptique sous acide valproïque. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1998; 27 : 413-419.
 19. **BROGLIN D.** Mécanismes d'action des nouveaux médicaments antiépileptiques. *La lettre du Neurologue.* 2001; V (9): 385-390.
 20. **CAMILLA B, RICHENS A.** Epilepsy and pregnancy: report of an epilepsy research foundation workshop. *Epilepsy Research.* 2003; 52: 147-187.
-

21. **CANGER R, PALMIERI C.** Teratogenic potential of the newer antiepileptic drugs : what is known and how should this influence prescribing ? *Drugs.* **2002** ; 16 (11) : 755-764.
 22. **CALDERWOOD C, NELSON-PIERCY C.** Medical disorders complicating pregnancy. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine.* **2002**; 5: 8.
 23. **CLARCK M, GENTON K.** Epilepsie et ses traitements. *Abrégé Masson* ; **2001**.
 24. **COLLINS S.D, LABINER D.M, MORRELL M.J, and al.** Management issues for women with epilepsy. *Neurology.* **1998** ; 51 : 949-956.
 25. **CUVELLIER J.C, VALLEE L, VAMECQ J.** Effets indésirables des antiépileptiques ; médicaments antiépileptiques chez l'enfant. *Collection recherches cliniques et décisions thérapeutiques ; paris ; Springer.* **1994** : 109-125.
 26. **DEICHL A, HELGE H, JAGER-ROMAN E, and al.** Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs. *Neurology.* **1992**; 42 suppl 5: 83-88.
 27. **DELGADO-ESCUETA A.V. ET JANZ D.** Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy. *Neurology.* **1992**; 42 suppl 5: 149-160.
 28. **DELKE I, GRUNEBAUM AN, MINHOFF H and al.** Diagnosis of intracranial hemorrhage in utero after a maternal seizure. *Obstet Gynecol.* **1985** ; 65 suppl 3 : s22-s24.
 29. **DESPLAND P.A.** La femme face aux épilepsies. *Revue Médicale Suisse.* N°: 2390.
 30. **DIB M, WEBER M.** Acide folique et prévention des anomalies de fermeture du tube neural chez la femme épileptique traitée. *Revue Neurologique.* **2003** ; 159 (2) : 165-170.
-

31. **DOMENICO ARDUINI FRANCESCO GIACOMELLO.** Tératologie et utilisation des médicaments au cours de la grossesse. *Http://www.emc-consulte.com/article/12145/3imp.*
 32. **DUPONT S.** Épilepsies partielles symptomatiques. *EMC-Neurologie.* **2004.**
 33. **EL-SAYED YY.** Obstetric and gynecological care of women with epilepsy. *Epilepsia.* **1998** ; 39 suppl 8 : s17-s25.
 34. **EMILIO PERUCCA.** Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* **2005**; 4: 781-86.
 35. **BRODTKORB E, REIMERS A.** Seizure control and pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women with epilepsy. *Seizure.* **2007**; 11.
 36. **Fergal D MALONE, MARY E. D'ALTON.** Drugs in Pregnancy: Anticonvulsants. *Seminars in Perinatology.* **1997**; 21(2): 114-123.
 37. **SEMAH F, ISNARD V, LAMY C.** Epilepsie et grossesse, quels risques ? Quel traitement ? *Neurologie.* **2003**; 6.
 38. **FRIEL P.N, MCCORMICK K, YERBY M.S.** antiepileptic drug disposition during pregnancy. *Neurology.* **1992**; 42 suppl 5: p12-16.
 39. **GAILY E, GRANSTROM M.L.** Minor anomalies in children of mothers with epilepsy. *Neurology.* **1992**; 42 suppl (5): 128-131.
 40. **GENTON P, REMY C.** L'épilepsie. Ellipses, **1996**, collection vivre et Comprendre.
 41. **GENTON P, THOMAS P.** Epilepsies. *Abrégés Masson* ; Edition **1993.**
 42. **HENNING E, TOMSON T, WIDE K, and al.** Psychomotor development in preschool children exposed to antiepileptic drugs in utero. *Acta Paediatric.* **2002**; 91: 409-414.
-

- 43. HILESMAA V.K.** Pregnancy and birth in women with epilepsy. *Neurology*. **1992**; 42 suppl 15: 8-11.
- 44. HOUIN A.G.** Pharmacocinétique. Editions Ellipses **1990** ; p : 156-164.
- 45. JOURNEL H, JOURNE H.** Spina bifida. *Encyclopedie Orphanet*, **1998**.
- 46. ISNARD V, LAMY C, SEMAH F.** Les relations entre épilepsie et grossesse. *Neurologies*. **2000**.
- 47. JALLON P.** Epidémiologie descriptive, facteurs de risque et prévention des épilepsies. *Encyclo. Med. Chir. (Edition scientifique et Médicales Elsevier sas, Paris), Neurologie*. **2001**, 17-045-a-35 10p.
- 48. LIBBEY J.** Nouveaux médicaments antiépileptiques dans les épilepsies de l'enfant : intérêts et limites. *Epileptic Disorders*, **2001** ; 3(3) : 37-46,
- 49. JOYCE A. CRAMER, JACKI GORDON, STEVEN SCHACHTER, and al.** Women with epilepsy: Hormonal issues from menarche through menopause. *Epilepsy & Behavior*. **2007**; 11: 160-178.
- 50. JOYCE L, D'ABREU A.** Epilepsy and women's health: family planning, bone health, menopause, and menstrual-related seizures. *Mayo Clin Proc*. **2003**; 78: 497-506.
- 51. KAAJA E, KAAJA R, HILESMAA V.** Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology*. **2003**; 60 (4) 25: 575-579.
- 52. KAARIANEM H, KAJANTIE E, KIVIRIKKO S, and al.** Valproate embryopathie in three sets of sibling: further proof of hereditary susceptibility. *Neurology*. **2002**; 59: p630-633.
- 53. KANEKO S, BATTINO D, ANDERMANN E, and al.** Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Research*. **1999**; 33: 145-158.
-

- 54. KARAKKGAC N, YENI SN, SENOCAK M, and al.** Prevalence of epilepsy in Silivri, a rural area of Turkey. *Epilepsia*. **1999**; 40: 342-367.
- 55. KATARINA W, BIRGER W, TORBJORN TK, and al.** Psychomotor development and minor anomalies in children exposed to antiepileptic drugs in utero: a prospective population-based study. *Developmental Medicine & Child Neurology* **2000**, 42: 87-92.
- 56. KISSANI N, BELAIDI H, BENNANI OTHMANI M, and al.** Comparaison du profil des patients épileptiques au Maroc à plusieurs années d'intervalle. *Epilepsies* **2001**; 13 (4): 251-8.
- 57. LEVY RH, MATTSON RH, MELDRUM BS, and al.** Antiepileptic drugs. Fifth edition **2002** Lippincott William & Wilkins.
- 58. MANSOU P.** Vrai ou fausse épilepsie chez l'adulte. *Presse Médicale* **2003** ; Tome 32 (9) : 420-425.
- 59. MARK S. YERBY, PATRICK N. FRIEL, KAREN MCCORMICK, and al.** Pharmacokinetics of anticonvulsants in pregnancy: alterations in plasma protein binding. *Epilepsy Res.*, **1990**; 5: 223-228.
- 60. YERBY MS, KAPLAN P, TRAN T.** Risks and management of pregnancy in women with epilepsy. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, **2004**; 71 suppl 2.
- 61. YERBY MS.** Clinical care of pregnant women with epilepsy : neural tube defect and folic acid supplementation. *Epilepsia*. **2003**; 44 suppl 3: 33-40.
- 62. MASNOU P, CECCOMORI JP.** Grossesse et épilepsie. *Rev Neurol (Paris)*. **2001**; 157 (2): 153-161.
- 63. MORRELL JM.** Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology*. **1998**; 51 suppl 4 : s21-s27.
-

- 64. MORRELL MARTHA J.** Epilepsy in women: the science of why it is special. *Neurology*. **1999**; 53(4) Suppl 1: S42-S48.
- 65. MOULIN M.** Abrégé de pharmacologie. Masson ; Paris, Milan, Barcelone **1998**.
- 66. N'GUYEN T, PEREON S.** Epidémiologie des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. *La Revue Neurologique (paris)*. **2004** ; 160 ; Hors série 1 :5s31-5s35.
- 67. NABBOUT R.** Convulsions et épilepsies de l'enfant : pour la pratique. *La Revue du Praticien (Paris)*. **1999**; 49: 1545-1547.
- 68. PAGE B. PENNELL M.** Using current evidence in selecting antiepileptic drugs for use during pregnancy. *Epilepsy Curr*. **2005** March; 5(2): 45-51.
- 69. PAIVI M, PAIVI P, KIRSI V.** Human placental perfusion method in the assessment of transplacental passage of antiepileptic drugs. *Toxicology and Applied Pharmacology*. **2005**; 207: S489-S494.
- 70. CRAWFORD P.** Epilepsy and pregnancy. *Seizure*. **2001**; 10 (3): 212-219.
- 71. PENNELL M, PAGE B.** Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology*. **2001**, 61(6) Suppl 2: p S35-S42.
- 72. PENNELL, PAGE B.** The importance of monotherapy in pregnancy. *Neurology*. **2003**; 60(11) Suppl 4: S31-S38.
- 73. KAPLAN P, NORWITZ E, BEN-MENACHEM E, et al.** Obstetric risks for women with epilepsy during pregnancy. *Epilepsy & Behavior*. **2007**; 11: 283-291.
- 74. PORTER R, THEODORE WH.** Epilepsie, 100 principes de base. *Médecine science Flammarion* : **1996** ; p : 151-155.
- 75. REGESTA G, TANGANELLI P.** Epilepsy, pregnancy and major birth anomalies. An Italian Prospective, Controlled Study. *Neurology*. **1992** ; (42) suppl 5: 89-93.
-

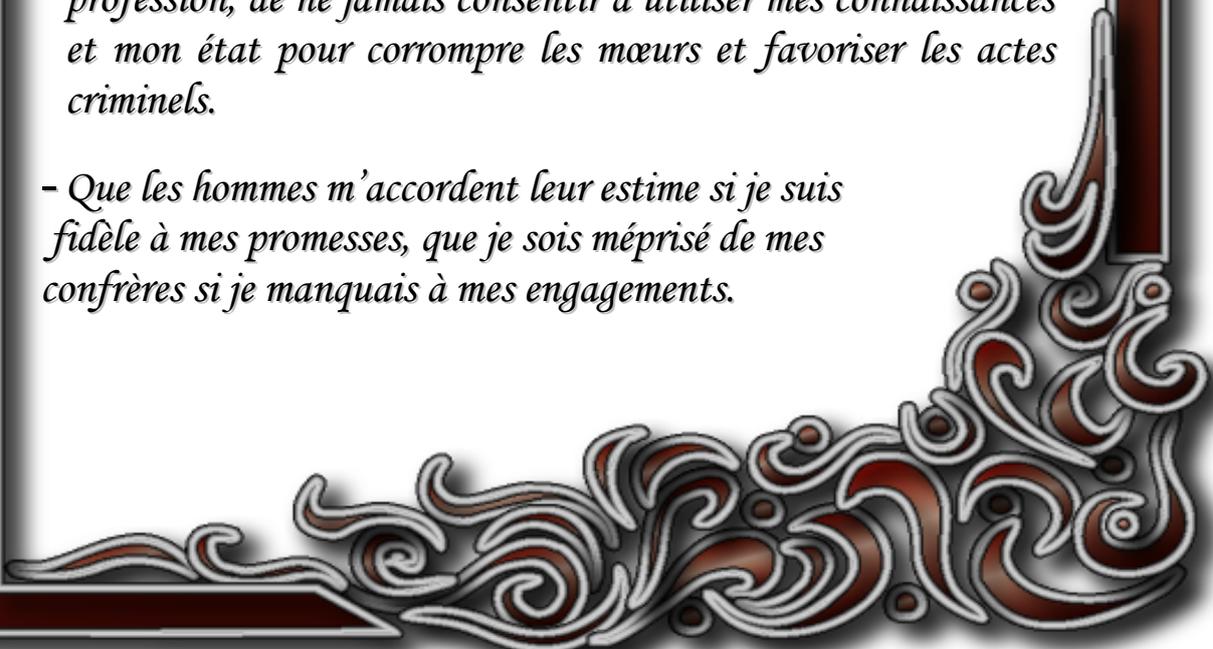
- 76. RICHMOND JR, KRISHNAMOORTHY P, ANDERMANN E et al.** Epilepsy and pregnancy: An obstetric perspective. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **2004**; 190: 371-9.
- 77. ROSA F.** Spina bifida in infants of women tested with carbamazepine during pregnancy. *N Eng J Med* **1991**; 324: 674-677.
- 78. RWIZA HT, KILONZO GR, HAULE J, and al.** Prevalence and incidence of epilepsy in ulanga, a rural tanzanian district: a community-based study. *Epilepsia* **1992**; 33: 1051-1056.
- 79. SAWHNEY H, VASUSHTA K, SURI V, and al.** Pregnancy with epilepsy-a retrospective analysis. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* **1996**; 54: 17-22.
- 80. SCHUPF N, OTTMAN R.** Risk of epilepsy in offspring of affected women: Association with maternal spontaneous abortion. *Neurology.* **2001** ; 57(9), 13 : 1642-1649.
- 81. SELLAK R.** Epilepsie et traitement antiépileptique. *Thèse Pharmacie.* **1998**, N52.
- 82. SUNAO KANEKO MD.** Pregnancy and Quality of Life in Women with Epilepsy. *Clinical Therapeutics* **1998**; 20 suppl 1.
- 83. SUNAO KANEKO.** Epilepsy, Pregnancy, and the Child. *Epilepsia* **2000**; 41suppl 9: 8-13.
- 84. SWARTJES JM, VAN GEIJN HP.** Pregnancy and epilepsy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* **1998**; 79: 3-11.
- 85. THIBAUT MOREAU, OLIVIER ROUAUD.** Epilepsie et grossesse. *Revue Neurologique.* **2002** ; 132 (5) : 111-118.
-

- 86. THOMAS P.** Conduite du traitement par les antiépileptiques au long cours dans les épilepsies partielles pharmacorésistantes de l'adulte. *Rev Neurol (Paris)*. **2004** ; 160 ; Hors Série 1 : 5s 252 - 5s 264.
- 87. THOMAS P.** Les nouveaux médicaments antiépileptiques. *Presse Médicale*. **2003**, Tome 32 (9) : 410-419.
- 88. THOMAS P.** Traitement médical des épilepsies. *Encycl. Med. Chir. (Elsevier, Paris), Neurologie*, 17-045-A-50, **1999**.
- 89. TORBJO RN , BATTINO D, FRENCH J, and al.** Antiepileptic drug exposure and major congenital malformations: The role of pregnancy registries. *Epilepsy & Behavior*. **2007**; 11 : 277–282.
- 90. TOURBACH A, LYAN-CAEN O.** Maladies neurologiques et grossesse. *Encyclo. Med. Chir (Elsevier, paris), Gynécologie/obstétrique* **2000**, 5-046-B-10, 9p.
- 91. TRAN TA, LEPIK IE, BLESKI K, and al.** Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* **2002**; 59; 251-255.
- 92. UTHMAN BM, KUGLER AR, EDLON MA.** Pharmacology and pharmacokinetics of fosphenytoin. *Neurology* **1996**; 46 suppl 1: 3-7.
- 93. UTHMAN BM, WILDER BJ, RAMSAY RE.** Intramuscular use of fosphenytoin: an overview. *Neurology* **1996**; 46 suppl 1: 3-7.
- 94. VIDAILHET M, BOCQUET A, BRESSON J.-L, and al.** Folic acid and prevention of neural tube closure defects: The question is not solved yet. *Archives de Pédiatrie* **2008**; 15: 1223-1231.
- 95. VILLENEUVE N.** Les antiépileptiques. *Arch Pediatr* **2002** ; (9) : 854-861.
- 96. VILLENEUVE N.** Physiopathologie et étiologie des épilepsies de l'enfant. *La Revue du Praticien (Paris)*. **1999** ; 49 : 1500-1506.
-

- 97. WEBER M.** Epilepsie de l'adulte. *La Revue du Praticien (Paris)*. **2001**; 51: 1139-1144.
- 98. WILLIAMS J.** Self-discontinuation of antiepileptic medication in pregnancy: detection by hair analysis. *Epilepsia*. **2002**; 43: 824-831.
- 99. YERBY MS.** Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsivants in women with epilepsy. *Neurology*. **2000**; 55 suppl 1 : s21-s31.
- 100. Le Guide De la Prescription Maroc "GPM".** Le choix rationnel des médicaments. **2009**. Editions les Lilas
-

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *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 ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
 - *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
 - *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
 - *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أحسب بالثمن العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

شهادتي " والله على ما أقول

داء الصرع عند النساء الحوامل

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: يوسف أمكور
المزاد في 16 أكتوبر 1980 بالدار البيضاء
لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: داء الصرع – الحمل – الأدوية المضادة للصرع – التشوهات الخلقية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: يحي الشراح
أستاذ في علم الصيدلة
السيد: بدر الدين لميموني
أستاذ مبرز في علم الطفيليات
السيد: أحمد بورزة
أستاذ في علم الأعصاب
السيد: ادريس موساوي الرحالي
أستاذ في أمراض النساء والتوليد
السيد: جمال لمساوري
أستاذ مبرز في الكيمياء العلاجية