

ABREVIATIONS

SUDEP:	Sudden Unexpected death in epilepsy
EURAP:	International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy
NAAPR:	North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry
NEAD:	Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs
CARS:	Childhood Autism Rating Scale
QI:	Quotient Intellectuel
MCM:	Malformations Congénitales Majeures
MAE:	Médicaments Antiépileptiques
EEG :	Electro-encéphalogramme
GBP:	Gabapentine
LTG:	Lamotrigine
LEV:	Lévétiracétam
OXC:	Oxcarbazépine
TPM:	Topiramate
PRM:	Primidone
CLZ:	Clonazépam
PB:	Phénobarbital
CBZ:	Clonazépam
VPA:	Valproate
PHT:	Phénytoïne

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Médicaments antiépileptiques -----	17
Tableau II : Répartition des patientes selon le traitement -----	29
Tableau III : Effets de la grossesse sur l'épilepsie -----	32
Tableau IV : Anomalies retrouvées à l'examen physique du nouveau-né ----	35
Tableau V : Récapitulatif du suivi du nouveau-né -----	39

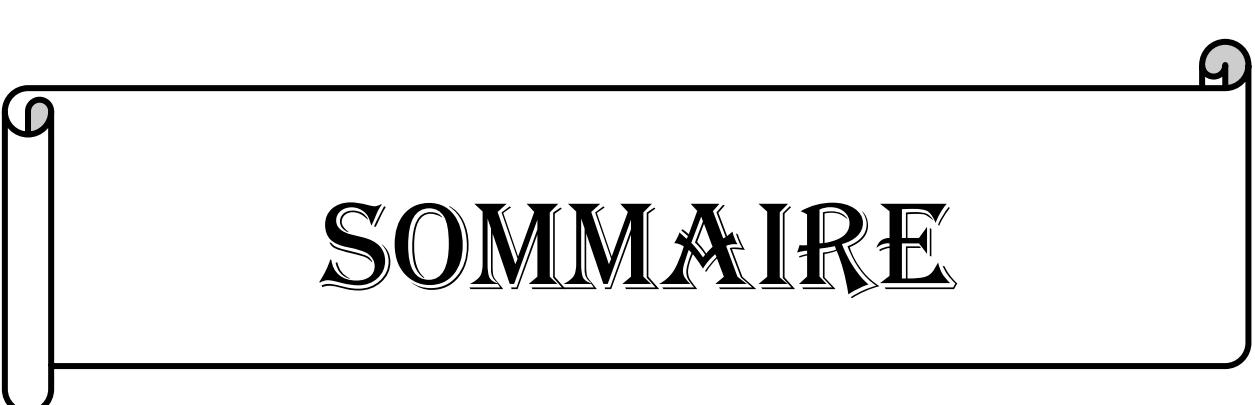


LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des patientes épileptiques en fonction de l'âge d'enrôlement -----	28
Figure 2 : EEG critique montrant des décharges -----	29
Figure 3 : Répartition en fonction de l'âge de début de l'épilepsie-----	30
Figure 4 : Répartition selon le mode d'accouchement et le traitement -----	33
Figure 5 : Hypsarythmie chez le nourrisson présentant un syndrome de WEST (tracé de veille)-----	36
Figure 6 : Hypsarythmie chez le nourrisson présentant un syndrome de WEST (tracé de sommeil) -----	37
Figure 7 : Syndrome de WEST après corticothérapie-----	37
Figure 8 : Tracé EEG de sommeil d'un nourrisson de 21 mois qui présente un retard psychomoteur sans crises rapportées montrant un foyer paroxystique en frontal gauche -----	38



SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
OBJECTIFS	4
I. Définitions	7
II. Dialectique Epilepsie- Grossesse	7
III. Tératogénicité des médicaments antiépileptiques	9
A. Médicaments antiépileptiques (MAE).....	9
B. Malformations congénitales majeures (MCM)	17
C. Troubles cognitifs et comportementaux	21
NOTRE ETUDE	23
I. METHODOLOGIE.....	24
A. Type d'étude et Période de l'étude	25
B. Cadre de l'étude	25
C. Population de l'étude	25
1. Critères d'inclusion.....	25
2. Critères de non-inclusion	25
D. Déroulement de l'étude	25
E. Analyse des données	26
II. RESULTATS	27
A. Nombre de malades.....	28
B. Age moyen des patientes.....	28
C. Age de la grossesse au moment du recrutement	28
D. Type d'épilepsie.....	29

E.	Début de l'épilepsie	29
F.	Durée de l'épilepsie avant la grossesse.....	30
G.	Thérapie antiépileptique.....	30
H.	Déroulement de la grossesse	31
I.	Déroulement de l'accouchement	32
J.	Nouveau-né.....	33
DISCUSSION		34
CONCLUSION		34
REFERENCES		34
ANNEXES		



Rapport-Gratuit.com

INTRODUCTION

L'**épilepsie** est une atteinte cérébrale caractérisée par une prédisposition persistante à la production de crises épileptiques et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cet état (13).

Les **crises d'épilepsie** sont définies comme des manifestations **paroxystiques** (motrices, sensitives, sensorielles, végétatives ou psychiques) avec ou sans perte de connaissance. Elles résultent d'une décharge excessive et hyper synchrone d'une population neuronale cérébrale. Ce sont des phénomènes à début et fin brusques, de durée brève et de caractère stéréotypé.

L'épilepsie est une affection chronique qui, de par sa prévalence (8 à 14^{0/00}) et ses conséquences sociales, pose un réel problème de santé publique au Sénégal. L'épilepsie est un trouble neurologique grave fréquent et l'une des maladies non transmissibles les plus répandues dans le monde. Elle peut survenir à tout âge, touchant aussi bien les femmes que les hommes. La majorité des épileptiques vivent dans des pays en voie de développement. Une préoccupation majeure est la prise en charge des femmes atteintes d'épilepsie durant leur vie reproductive, en particulier pendant la grossesse.

La grossesse est un état où les modifications pharmacocinétiques, en particulier des médicaments antiépileptiques, sont plus prononcées et plus rapides que lors de toute autre période de la vie. Ces changements durant la gestation sont tels qu'ils peuvent impacter sur la gestion de l'épilepsie avec le risque de crises non contrôlées. Le potentiel tératogène des médicaments antiépileptiques est non négligeable. Cependant, il est conseillé aux femmes de continuer le traitement antiépileptique durant la grossesse pour réduire les traumatismes maternels et fœtaux associés aux crises. L'objectif du traitement est le contrôle optimal des crises avec un minimum d'exposition fœtale aux médicaments antiépileptiques (MAE) afin de réduire le risque d'effets tératogènes neurodéveloppementaux et structurels. En effet, l'exposition prénatale aux MAE peut être associée à des

malformations congénitales majeures, un retard de croissance intra-utérine, des syndromes dysmorphiques et des troubles du développement neurocognitif.

Ces effets tératogènes sont une préoccupation majeure pour les femmes épileptiques désirant avoir des enfants. Dans le passé, conseiller les femmes épileptiques relevait d'un défi car on disposait de peu d'informations au sujet des antiépileptiques spécifiques et autres situations communément rencontrées. Plusieurs études ont fourni des données de grande valeur et devraient contribuer à la connaissance des médecins œuvrant pour les femmes épileptiques.

OBJECTIFS

- Objectif général :

Etudier la santé de la reproduction chez les femmes épileptiques

- Objectifs spécifiques :

Déterminer l'évolution des crises durant la grossesse

Déterminer le devenir des grossesses : terme, incidents

Déterminer l'évolution psychomotrice des enfants nés sous MAE

GENERALITES

I. Définitions

Les **crises d'épilepsie** sont définies comme des manifestations **paroxystiques** (motrices, sensitives, sensorielles, végétatives ou psychiques) avec ou sans perte de connaissance. Elles résultent d'une décharge excessive et hyper synchrone d'une population neuronale cérébrale. Ce sont des phénomènes à début et fin brusques, de durée brève et de caractère stéréotypé.

L'**épilepsie** est une atteinte cérébrale caractérisée par une prédisposition persistante à la production de crises épileptiques et par les conséquences neurobiologiques, cognitives, psychologiques et sociales de cet état.

Un syndrome épileptique est un ensemble électroclinique homogène avec les mêmes caractéristiques cliniques (crises, état neurologique et intellectuel), paracliniques (EEG, IRM) et évolutives.

II. Dialectique Epilepsie- Grossesse

La stigmatisation des patients épileptiques retentit sur leurs choix relatifs à la santé de la reproduction. La stérilisation des patients épileptiques était légale dans certaines régions des Etats-Unis jusqu'à la deuxième moitié du XIXe siècle, et jusqu'en 1980, certains Etats disposaient encore de lois interdisant aux épileptiques de se marier (14). Même aujourd'hui, malgré la croissance substantielle de notre compréhension de la grossesse et de l'épilepsie, beaucoup de femmes épileptiques reçoivent encore des informations erronées. Ces informations sous-tendent qu'elles ne devraient pas envisager la grossesse, ce qui peut les dissuader d'aborder la question cruciale de la santé reproductive avec leurs médecins traitants.

Souvent, les femmes méconnaissent les effets tératogènes des médicaments antiépileptiques et leurs interactions avec les œstroprogestatifs, et nombreuses sont les grossesses non planifiées (10). Par crainte des effets de l'épilepsie et des médicaments antiépileptiques, les patientes peuvent éviter la grossesse ou diminuer voire arrêter leur médication, lorsqu'elles tombent enceintes (26). Par conséquent, il est important pour les neurologues d'aborder tôt les questions-clés que sont la contraception et la grossesse, et ceci de façon régulière au cours du suivi. Une minorité de femmes déclare que ces discussions sur la contraception et la grossesse sont initiées par leurs médecins traitants, et plus d'un tiers disent que ces points ne sont jamais abordés (45).

La plupart des femmes épileptiques auront besoin de garder leur traitement durant la grossesse. Il est indispensable d'informer sur les risques liés aux crises durant la grossesse, les crises tonico-cloniques exposent le fœtus à l'anoxie et augmentent le risque de traumatismes maternels (38). Les contractions utérines et les variations du rythme cardiaque fœtal ont été démontrées durant les crises focales avec perte de conscience (38). Les crises durant la grossesse peuvent donc augmenter le risque d'accouchement prématuré et de nourrissons avec retard statural par rapport à l'âge gestationnel (8).

L'enquête confidentielle menée au Royaume-Uni sur les décès maternels a démontré dix fois plus de mortalité parmi les femmes épileptiques durant la grossesse et la période du post-partum. La majorité de ces décès était attribuée à la mort inattendue soudaine en cas d'épilepsie (SUDEP), qui souligne la nécessité de l'observance thérapeutique et de la surveillance thérapeutique de même qu'un counseling prénatal.

Bien que les risques liés à la prise de médicaments antiépileptiques durant la grossesse existent, ces risques peuvent être réduits au minimum par un counseling anténatal précoce. En effet, la plupart des grossesses ne sont pas programmées. Le counseling prénatal doit débuter en même temps que la

prescription du 1^{er} antiépileptique à une femme en âge de procréer, ce qui est souvent bien avant que la patiente n'exprime l'intérêt de tomber enceinte.

III. Tératogénicité des médicaments antiépileptiques

A. Médicaments antiépileptiques (MAE)

Au cours de la grossesse, les concentrations plasmatiques des médicaments antiépileptiques peuvent fluctuer à cause des modifications physiologiques d'absorption, de l'augmentation de la clairance rénale, de l'altération de la clairance hépatique, de l'augmentation de la distribution du volume plasmatique et de l'induction enzymatique hépatique des hormones stéroïdes féminines [Leppik and Rask, 1988]. Ces paramètres varient en fonction des médicaments antiépileptiques utilisés. Pendant la grossesse, l'absorption peut être altérée du fait de la diminution du tonus et de la motilité gastrique; cependant, ceci n'a pas été prouvé dans les études. Les nausées et vomissements peuvent affecter l'ingestion des médicaments, spécialement durant le 1^{er} trimestre. Le volume de distribution augmente avec la prise de poids et l'augmentation du volume plasmatique. Une augmentation du volume corporel total en eau aboutit à une augmentation de 40% du volume plasmatique [McAuley and Anderson, 2002]. En outre, les changements dans l'activité enzymatique des médicaments hépatiques, le débit sanguin et les protéines de transport peuvent affecter l'élimination hépatique des médicaments antiépileptiques [Zhao *et al.* 2014]. Ces modifications sont principalement marquées pour les médicaments antiépileptiques métabolisés par nicotinamide adeninedinucleotide phosphate (NADPH), cytochrome P450 reductase enzymes, uridinediphosphate glucose (UDP) glucuronosyltransferases et pour les médicaments antiépileptiques éliminés par excrétion rénale. En général, l'augmentation de la clairance peut modifier les concentrations sanguines et requiert l'ajustement des doses afin de maintenir les taux circulants antérieurs à la grossesse. Une réduction des taux sanguins de MAE supérieure à 35% par rapport aux valeurs initiales (avant la

grossesse) peut entraîner une augmentation de la fréquence des crises chez certaines patientes [Reisinger *et al.* 2013]. Idéalement, les concentrations plasmatiques cibles des MAE doivent être déterminées individuellement pour chaque patiente en se basant sur l'historique des crises et les concentrations thérapeutiques pendant la période de préconception. L'objectif est de maintenir ce taux cible de MAE durant toute la grossesse dans le but d'éviter les crises ; les doses de MAE peuvent être modifiées si nécessaire.

Les MAE qui entraînent moins de malformations congénitales majeures comme la Lamotrigine (LTG), le Lévétiracétam (LEV) et l'Oxcarbazépine (OXC), sont souvent préférées chez les femmes épileptiques envisageant la grossesse. Ces MAE ont une clairance élevée avec modifications des concentrations plasmatiques durant la gestation et requièrent une surveillance étroite. Plusieurs études ont montré une augmentation de la clairance de LTG et LEV durant la grossesse [Tran *et al.* 2002 ; Reisinger *et al.* 2013 ; Petrenaite *et al.* 2009 ; Pennel *et al.* 2008]. Une étude observationnelle de 53 femmes enceintes sous LTG a révélé que la clairance moyenne totale de LTG avait augmenté à 94% au 3^e trimestre par rapport à celle des femmes épileptiques non enceintes. De plus, les auteurs ont démontré, au cours du 2^e semestre, qu'une concentration de LTG inférieure à 65% de la concentration cible initiale de l'individu peut prédire l'aggravation des crises [Pennell *et al.* 2008]. Une autre étude a également révélé que la clairance maximale moyenne de LTG augmentait de 191% pour 69 femmes épileptiques sous LTG en monothérapie et de 207% pour 15 patients sous monothérapie LEV au cours du deuxième trimestre de grossesse comparée à la clairance des femmes épileptiques non enceintes [Reisinger *et al.* 2013]. Il est intéressant de noter que, dans cette même étude, il a été démontré que la clairance des LTG avait une variabilité marquée suivant la grossesse, suggérant que les changements de clairance de LTG observés lors de la première grossesse peuvent ne pas être reproduits dans la 2^e grossesse pour la même patiente

[Reisinger *et al.* 2013]. Une autre étude évaluait le taux de clairance orale de LTG durant la grossesse et la période du postpartum avec une approche basée sur un modèle ; 60 grossesses ont été étudiées et 2 sous-populations ont été identifiées. On observait une augmentation marquée de la clairance de LTG chez la majorité des femmes (77%) alors que 23% avaient une augmentation minimale de la clairance de LTG par rapport au niveau de base [Polepally *et al.* 2014]. Les auteurs de cette étude suggèrent que la variation génotypique peut affecter l'activité et l'induction de UGT1A4 ; néanmoins, il faut d'autres études pour clarifier cela [Polepally *et al.* 2014]. Ces études soulignent l'importance de la surveillance des concentrations en MAE pendant la grossesse pour prévenir l'augmentation des crises.

La clairance de LEV augmente également pendant la grossesse. Dans une étude, les concentrations maximales de LEV au cours du troisième trimestre avaient baissées de 60% par rapport aux concentrations initiales hors grossesse, chez 7 des 14 femmes, sans modification de la posologie ($p<0,001$) [Tomson and Battino 2007]. Pour 12 grossesses, la clairance de LEV était significativement élevée durant le 3e trimestre.

En ce qui concerne OXC, il y a une augmentation de l'élimination du métabolite actif 10-monohydroxy-10, 11-dihydro-carbamazépine (MHD) par rapport aux niveaux de pré-grossesse. Une étude prospective de 13 patients sous OXC montrait une augmentation de l'élimination de MHD comparé aux concentrations de pré-grossesse. Les auteurs ont déterminé que le rapport concentration-dose de MHD diminuait de 26,2% durant le 1^{er} trimestre, de 36,5% durant le 2^e trimestre et de 38,2% durant le 3^e trimestre [Petrenaite *et al.* 2009]. Cette diminution de MHD était associée à une augmentation des crises chez près de 64% des patientes.

Le Registre International des Médicaments Antiépileptiques et du groupe d'étude de la Grossesse (EURAP) a rapporté que 58,5% des patients sous OXC

en monothérapie avaient des crises pendant la grossesse ou l'accouchement. En outre, dans l'étude EURAP, la prise d'OXC en monothérapie était associée à un risque élevé de crises convulsives par rapport aux autres MAE [EURAP, 2006]. En dépit de multiples facteurs qui favorisent l'utilisation des médicaments antiépileptiques de deuxième et troisième génération, de nombreux patients dans le monde n'ont accès qu'aux anciens MAE. La pharmacocinétique de ces MAE, tels que la Carbamazépine (CBZ), le Phénobarbital (PB), la Phénytoïne (PHT) et le Valproate (VPA), durant la grossesse a été très peu étudiée. Des études ont révélé une baisse de la concentration plasmatique totale des MAE « classiques » au cours de la grossesse avec un pic au 3^e trimestre [Leppik and Rask, 1988].

La Carbamazépine est disponible dans le monde entier et est souvent prescrite durant la grossesse. Les données sur la pharmacocinétique de la CBZ sont mitigées ; certains affirment que la clairance de la CBZ augmente tout au long de la grossesse et d'autres qu'il n'y a pas de différence significative. Dans une étude, les concentrations de CBZ et Carbamazépine epoxide (CBZ-EPO) libres et totales ainsi que la fréquence des crises ont été comparées chez 15 grossesses (12 patientes) par rapport à celles de femmes non enceintes et à chaque trimestre. Ils n'ont trouvé aucun changement significatif dans la clairance de la CBZ et de la CBZ-EPO libres et totales au cours de la grossesse.

Les concentrations de CBZ libre diminuaient par rapport au niveau de base au 1^{er} trimestre ($p=0,03$), mais cela ne persistait pas au 2^e et 3^e trimestre [Johnson *et al.* 2014]. Une autre petite étude ($n=6$) a montré des résultats similaires et le traitement par CBZ n'a montré aucune augmentation de la clairance pendant la grossesse [Reisinger *et al.* 2013]. Contrairement à ces résultats, une étude avec un grand échantillon ($n=35$) a montré que la CBZ totale diminuait durant la grossesse. Les auteurs ont rapporté que la CBZ diminuait par rapport au niveau initial (avant la grossesse) au 3^e trimestre de 23,9 µM à 21 µM [Tomson *et al.* 1994]. Certainement, les données sur la clairance de CBZ sont mitigées et de

plus larges études peuvent aider à clarifier la pharmacocinétique de la CBZ durant la grossesse.

A part la CBZ, les autres MAE couramment utilisés dans le monde sont la Phénytoïne (PHT), le Valproate (VPA) et le Phénobarbital (PB). Ces MAE ne sont pas idéaux durant la grossesse, cependant ils sont souvent les seuls disponibles dans plusieurs pays en voie de développement. Une étude a rapporté que les concentrations plasmatiques totales de VPA, PHT et PB diminuaient significativement durant la grossesse [Yerby *et al.* 1992]. La concentration totale de PB baissait de 55% pendant la grossesse, avec un pic noté au 1^{er} trimestre, et une concentration de PB non lié abaissée de 50%. La concentration totale de PHT diminuait de 56-61%, avec une baisse maximale au 1^{er} trimestre et celle de PHT non liée diminuait de 18-33% au cours de la grossesse [Yerby *et al.* 1992]. Une autre étude a noté une diminution similaire de PHT [Tomson *et al.* 1994]. Par rapport au niveau de base, la concentration plasmatique totale de PHT avait baissé de 61% à la fin du 3^e trimestre mais pour la concentration de PHT libre, on notait seulement une baisse de 18%. Ces baisses de concentration n'étaient pas associées à une augmentation de la fréquence des crises [Tomson *et al.* 1994]. Les concentrations de VPA ont diminué de 39% pendant la grossesse et celles de VPA non liée de 22% [Yerby *et al.* 1992]. De nombreuses études ont identifié un risque élevé de tératogénicité et troubles neurocognitifs avec le VPA. Pour certaines femmes avec épilepsie généralisée, le VPA peut être le seul médicament pouvant contrôler leurs crises. Certains médecins préfèrent la formule à libération prolongée de VPA pour une meilleure conformité et une concentration plasmatique possible.

Pennel *et al.* 2008 soulignent que la surveillance des concentrations plasmatiques des MAE est efficace avec certains MAE dans la prévention de l'aggravation des crises chez les femmes pendant la grossesse. Cette surveillance est cruciale durant la grossesse chez les femmes épileptiques [Patsalos *et al.* 2008]. La surveillance des concentrations de MAE au cours de la

grossesse et le maintien du niveau cible de préconception peuvent aider à la prévention de la recrudescence des crises durant la grossesse.

Nom DCI	Nom commercial	Indications	Contre-indications	Demi-vie (heures)	Effets indésirables	Posologie (kg/j)
Phénobarbital	Gardénal° Alepsal°	Tous les types de crises sauf absences	Porphyrie, Insuffisance respiratoire sévère, Allergie	40-130 Demi-vie très longue autorisant une prise quotidienne	cognitifs, ostéomalacie éruption cutanée, neuropathie périphérique, effets inesthétiques (traits épaisse...))	0,1-0,15
Phénytoïne	Di-hydan°	Surtout dans les épilepsies partielles	Allergie	13-95	Peu d'effets cognitifs, effets inesthétiques (Gingivopathie, épaisissement des traits...), éruption cutanée, atteinte hématologique, syndrome lupique, lymphome, syndrome cérébelleux à long terme,	0,2-0,3

					neuropathie périphérique, ostéomalacie, dyskinésie	
Carbamazépine	Tégrétol°	Surtout dans les épilepsies partielles	Association aux I MAO, bloc auriculoventriculaire	5-16 Demi-vie courte imposant au moins 2 prises par jour	10% d'éruption cutanée à la mise en route imposant classiquement l'arrêt, atteinte hématologique, syndrome lupique, hyponatrémie	0,6-0,8
Valproate de Sodium	Dépakine°	Actif sur tout type de crise	Hépatite aigue ou chronique, antécédent familial d'hépatite sévère notamment médicamenteuse, allergie	8-16 Demi-vie courte entraînant 2 prises par jour	prise de poids fréquente, tremblements, perte de cheveux et exceptionnelles atteintes hépatiques pouvant être graves, pancréatite, thrombopénie, hyperammonié-mie sans conséquence clinique, encéphalopathie	1-1,5

Ethosuximide	Zarontin°	Absences typiques ou non.	Allergie	30-50 1-2 prises par jour	Risque hématologique, troubles cognitifs	0,75-1
Benzodiazépines	Rivotril° Valium° Urbanyl°	Action puissante sur tous types de crises	Allergie connue, insuffisance respiratoire, apnée du sommeil, insuffisance hépatique, myasthénie	18-50 (R) 20-100(V) 12-60 (U)	échappement rapide d'efficacité, dépendance au traitement, syndrome de sevrage à l'arrêt et sédation importants. Par conséquent, traitement peu utilisé en chronique, très utile aux urgences et pour les traitements « au coup par coup ». Par voie rectale pour les convulsions fébriles	0,00005-0,001 0,005-0,020 0,005-0,030
Oxcarbazépine	Trileptal°	Crises partielles avec ou sans généralisation	-----	23-37	somnolence, céphalées, vertiges, diplopienausées, vomissements et fatigue	0,6

Lamotrigine	Lamictal°	Epilepsies idiopathiques Traitement additif dans les épilepsies réfractaires	-----	24-29	Neuro-toxicité ou toxicité cutanée surtout si co-prescription avec VPA ou dose élevée d'emblée Diplopie, vertiges, somnolence, céphalées Aggrave myoclonies dans Dravet et certaines EGI, tératogène	0,1-0,2
Lévétiracétam	Keppra°	crises partielles avec ou sans généralisation secondaire		7	Céphalées, Somnolence, Irritabilité, Ataxie...	1 - 3

Tableau I : médicaments antiépileptiques

B. Malformations congénitales majeures (MCM)

Elles ont été étudiées dans plusieurs registres de grossesse dans le monde. Ces registres sont des études prospectives observationnelles. Les malformations congénitales majeures sont généralement définies comme «des anomalies structurelles d'importance chirurgicale, médicale ou cosmétique» qui apparaissent durant l'organogenèse au cours du premier trimestre [Tomson,

2012]. Les registres les plus connus sont le Registre Nord-américain des Antiépileptiques durant la Grossesse (NAAPR), le Registre de l’Epilepsie et Grossesse du Royaume Uni, et l’EURAP. Les données sur les registres de grossesse ont régulièrement montré, dans la monothérapie comme la polythérapie, que l’acide valproïque (VPA) est associé aux taux plus élevés de MCM, suivi du Phénobarbital (PB) et du Topiramate (TPM) [Hernandez-Diaz *et al.* 2012; Tomson *et al.* 2011]. Des doses élevées de VPA entraînent des taux des MCM encore plus élevés. L’exposition intrautérine à la polythérapie antiépileptique a été associée à des taux plus élevés de MCM fœtales comparée à la monothérapie antiépileptique en général, mais les publications les plus récentes soulignent qu’il s’agit d’un excès de simplification.

Le NAAPR a examiné le risque de MCM identifiées jusqu’à 12 semaines après la naissance après exposition aux antiépileptiques au premier trimestre de la grossesse. En 2012, le registre a rapporté 5667 femmes enceintes sous monothérapie antiépileptique et les a comparées à 479 femmes non exposées aux antiépileptiques [Hernandez-Diaz *et al.* 2012]. Le risque global de MCM 12 semaines après la naissance avec exposition aux antiépileptiques au premier trimestre était plus élevé pour le Valproate (VPA) à 9,3%, suivi du Phénobarbital (PB) à 5,5%, le Topiramate (TPM) à 4,2%, la Carbamazépine (CBZ) à 3,0%, et la Phénytoïne (PHT) à 2,9%. Le risque de MCM le plus bas était noté pour la Lamotrigine (LTG) à 2,0% et le Lévétiracétam (LEV) à 2,4%. Le groupe non exposé aux antiépileptiques avait un risque de MCM de 1,1%.

Des doses élevées de VPA supérieures à 1500 mg/jr étaient associées à une augmentation du risque de MCM (>25%) comparé aux doses inférieures à 1500 mg/jr, bien que le risque était toujours élevé à environ 10% pour le groupe recevant 501-1500 mg/jr. Cette relation dose-dépendante était notée avec les autres antiépileptiques dans le registre américain. En plus, la VPA était associée à un risque élevé d’anomalies du tube neural (1,2%) et d’hypospadias (3,1%).

Les anomalies cardiaques étaient plus fréquentes avec le VPA (2,5%) et le PB (2,5%). La fente palatine était de 10‰ chez les fœtus exposés au PB, au TPM et au VPA par rapport à n'importe quelle population de référence où la fente palatine était de 1‰. Dans cette population de patientes, la fente palatine était la plus fréquente dans le groupe sous PB (2%) suivi du TPM (1,4%) et le VPA (1,2%). Les résultats du registre américain montrent que le risque de MCM était plus élevé avec l'exposition au VPA et encore plus exagéré avec des doses plus élevées.

L'EURAP couvre 42 pays et son objectif est de déterminer la prévalence des MCM détectées dans les 12 mois après la naissance après exposition in utero aux antiépileptiques. Il a rapporté des taux de MCM après exposition in utero à la CBZ, la LTG, le VPA ou le PB en monothérapie avec analyse des intervalles de doses [Tomson *et al.* 2011]. Les données de 3909 grossesses exposées aux quatre MAE les plus communément utilisés en monothérapie avaient montré un taux global de MCM de 6% (n = 230). L'observation la plus importante était que les doses plus élevées de MAE au moment de la conception étaient associées aux pourcentages plus élevés de MCM. La LTG à une dose inférieure à 300 mg/jr avait les taux les plus bas à 2% et, à une dose supérieure ou égale à 300 mg/jr le taux des MCM était de 4,5%. Le VPA avait le taux de MCM le plus élevé de 5,6% à moins de 700 mg/jr, 10,4% pour une dose supérieure ou égale à 700 mg/j à moins de 1500 mg/jr, et 24,2% pour une dose supérieure ou égale à 1500 mg/jr. La CBZ avait un taux de MCM de 3,4% à une dose inférieure à 400 mg/jr, 5,3% pour une dose entre 400 et 1000 mg/jr et 8,7% pour une dose supérieure ou égale à 1000 mg/jr. Enfin, le PB avait un taux de MCM de 5,4% à moins de 150 mg/jr et 13,7% pour une dose supérieure ou égale à 150 mg/jr. Les anomalies cardiaques étaient plus communément rapportées après exposition à ces 4 antiépileptiques : PB >150 mg/jr avait le pourcentage le plus élevé (8%) suivi du VPA (7%). Un antécédent de MCM chez les parents était associé à un risque 4 fois plus élevé de MCM chez le fœtus. Enfin, les

convulsions tonico-cloniques généralisées au cours du premier trimestre n'étaient pas associées à un risque plus élevé de MCM.

Le Registre d'Epilepsie et de Grossesse du Royaume-Uni est une autre étude prospective observationnelle qui rapporte les MCM décelées dans les 3 mois de vie chez les fœtus exposés aux antiépileptiques. Le taux global des MCM chez les fœtus après exposition in utero aux antiépileptiques était de 3,5% [Campbell, 2014]. Les résultats actualisés du Registre de Grossesse du Royaume Uni et de l'Irlande rapportent que le risque de MCM associé au VPA en monothérapie est de 6,7%, ce qui confère un risque élevé comparé à la LTG à 2,3% et la CBZ à 2,6% [Morrow *et al.* 2006]. En plus, ce rapport souligne que les doses élevées de LTG entraînent un risque plus bas de MCM comparé à n'importe quelle dose de VPA. Dans ce rapport publié en 2006, le risque global des MCM associé aux autres antiépileptiques en monothérapie est de 0% pour le LEV, 7,1% pour le TPM, 3,2% pour la Gabapentine (GBP) et 3,7% pour la PHT [Morrow *et al.* 2006]. Le groupe non exposé aux antiépileptiques avait un risque de MCM de 3,5%. Les taux de MCM associés à la LTG étaient dose-dépendants; une dose journalière moyenne de LTG (352,4 mg *versus* 250,6 mg) était significativement associée aux MCM. Cet effet dose-réponse n'était pas significatif avec le VPA et la CBZ.

Le Registre de Grossesse du Royaume-Uni et de l'Irlande a récemment rapporté un risque bas de MCM associées à la LEV, qui est communément utilisée durant la grossesse chez les femmes épileptiques [Mawhinney *et al.* 2013]. Dans cette étude, 671 grossesses avaient été suivies, parmi lesquelles 304 étaient exposées à la LEV en monothérapie et 367 au LEV en combinaison avec un autre antiépileptique. Dans le groupe avec LEV en monothérapie, on notait 0,70% de MCM. Le groupe sous polythérapie avait un taux global de MCM de 6.47%. L'association LEV et LTG avait le taux de MCM le plus bas à 1,77%, suivie de l'association LEV et VPA à 6,90%, et plus élevé avec l'association LEV et CBZ à 9,38%.

Les rapports récents démontrent que les pourcentages de MCM pour la polythérapie antiépileptique varient énormément avec le type de polythérapie pour l'exposition in utero. Le risque élevé des MCM chez les enfants exposés à la polythérapie antiépileptique comparé à la monothérapie avait été souligné dans les rapports du registre du Royaume-Uni [Morrow *et al.* 2006; Holmes *et al.* 2011]. Les taux de MCM étaient plus élevés à 6% avec l'usage de la polythérapie en comparaison avec 3,7% dans la monothérapie, cependant les taux des MCM étaient les plus élevés quand la polythérapie contenait du VPA [Morrow *et al.* 2006]. Dans le registre Nord-Américain, les enfants exposés à l'association LTG-VPA avaient un risque de MCM de 9,1% alors qu'il était de 2,9% (95% IC 0,7–3,0) pour l'association LTG avec n'importe quel autre antiépileptique [Holmes *et al.* 2011]. Le risque était plus élevé à 15,4% pour les enfants exposés à l'association CBZ-VPA, et 2,5% pour l'association CBZ et tout autre antiépileptique [Holmes *et al.* 2011].

C. Troubles cognitifs et comportementaux

L'exposition fœtale aux MAE est associée à un risque élevé de déficits neurodéveloppementaux. Bien que ce sujet important ait précédemment retenu peu d'attention, la « tératogénicité cognitive » a été soulignée dans de récentes études. Ce sujet a été rigoureusement abordé sur les Effets Neurodéveloppementaux des Médicaments Antiépileptiques (NEAD) [Meador *et al.* 2013] ; NEAD était une étude observationnelle prospective du développement cognitif des enfants exposés in utero à la monothérapie par VPA, LTG, CBZ, PHT. Un suivi de 6 ans de 224 enfants a montré que le quotient intellectuel (QI) à l'âge de 6 ans était plus faible chez les enfants exposés au VPA (moyen 97) par rapport à la CBZ (moyen 105), LTG (moyen 108) ou PHT (moyen 108) en monothérapie. L'exposition au VPA à des doses supérieures à 1000 mg par jour a eu un impact négatif sur la capacité verbale, la capacité non verbale, la fonction exécutive et la mémoire chez les enfants exposés.

La régression dose-dépendante du développement cognitif avec exposition in utero n'a pas été remarquée avec la LTG, la CBZ et la PHT. Les importants prédicteurs du quotient intellectuel d'un enfant étaient le type et la dose de MAE, l'âge gestationnel tardif, la prise périconceptionnelle de folâtes et le QI maternel plus élevé. Les enfants de mères prenant de l'acide folique périconceptionnel avaient un QI moyen plus élevé (108) par rapport aux enfants de mères qui ne prenaient pas d'acide folique périconceptionnel. Une fois que les femmes aient été vues cliniquement durant la grossesse, pratiquement toutes ont bénéficié d'une supplémentation en acide folique.

Dans une autre étude prospective, les troubles neurocognitifs ont été l'objet d'une enquête dans une cohorte d'enfants nés de femmes épileptiques sous traitement (n=201) ; ces enfants été suivis jusqu'à l'âge de 6 ans [Bromley *et al.* 2013]. Certains de ces enfants ont été inclus dans les rapports de l'étude NEAD. Ils ont trouvé que les troubles neurodéveloppementaux étaient plus fréquemment retrouvés chez les enfants nés de mères épileptiques (7,46%) par rapport au groupe contrôle (1,87%). Les enfants exposés au VPA en monothérapie (12%) ou VPA en polythérapie (15%) avaient un risque élevé de troubles neurodéveloppementaux, et les troubles du spectre autistique étaient le diagnostic le plus fréquent. Cette augmentation du risque n'était pas observée avec la CBZ ou LTG [Bromley *et al.* 2013]. Une autre étude récente a utilisé l'Echelle d'Evaluation de l'Autisme de l'Enfance (CARS) pour déterminer le risque d'autisme de 103 enfants exposés in utero aux MAE ; ils ont déterminé que l'utilisation de doses plus élevées de VPA était associée à des traits autistiques [Wood *et al.* 2015]. Les scores CARS étaient plus élevés dans le groupe exposé au VPA en polythérapie (47%) et VPA en monothérapie (7,7%). Les données de ces études peuvent être utilisées pour éduquer les femmes épileptiques désireuses de procréer ou identifier les enfants exposés aux MAE qui peuvent avoir des troubles neurodéveloppementaux.

NOTRE ETUDE

I. METHODOLOGIE

A. Type d'étude et Période de l'étude

Il s'agit d'une étude prospective qui s'est déroulée de Septembre 2015 à Mai 2017.

B. Cadre de l'étude

L'étude a eu lieu au service de neurologie du Centre Hospitalier National Universitaire (CHNU) de Fann.

C. Population de l'étude

1. Critères d'inclusion

Toute femme épileptique en grossesse sous traitement anti épileptique débuté avant la grossesse.

2. Critères de non-inclusion

Toute femme épileptique enceinte et sous traitement non consentante et dont le suivi était irrégulier.

D. Déroulement de l'étude

Une note informative concernant le déroulement de l'étude était adressée au personnel médical et paramédical en neurologie, ainsi qu'aux sages-femmes exerçant dans toutes les structures qui prennent en charge les femmes enceintes dans la région de Dakar.

Tous les cas d'épilepsie et grossesse documentés et répondant aux critères étaient inclus dans l'étude. Une fiche de recueil de données standardisée était élaborée et soumise aux patientes au moment de l'enquête. Le consentement éclairé des patientes était de rigueur, la confidentialité étant respectée.

Lors de l'inclusion, l'investigateur dirigeait le questionnaire sans influencer les réponses de la patiente. Puis, les données relatives au bilan clinique et paraclinique étaient reportées dans le dossier voire complétées, l'évolution et la prise en charge de la pathologie mentionnées. Les paramètres évalués étaient la

croissance intra-utérine, le poids de naissance, l'APGAR, la taille et le périmètre crânien.

E. Analyse des données

Les données recueillies ont été analysées et traitées grâce aux logiciels SPSS, Word et Excel.

II. RESULTATS

A. Nombre de malades

Au cours de l'enquête, dix-huit (18) patientes ont été incluses.

B. Age moyen des patientes

La moyenne d'âge des patientes était de $27,56 \pm 6,87$ ans avec des extrêmes de 19 ans et 42 ans.

C. Age de la grossesse au moment du recrutement

Parmi les dix-huit (18) patientes ,07 ont été enrôlées au 1^{er} trimestre, 05 au 2^e trimestre et 06 au 3^e trimestre.

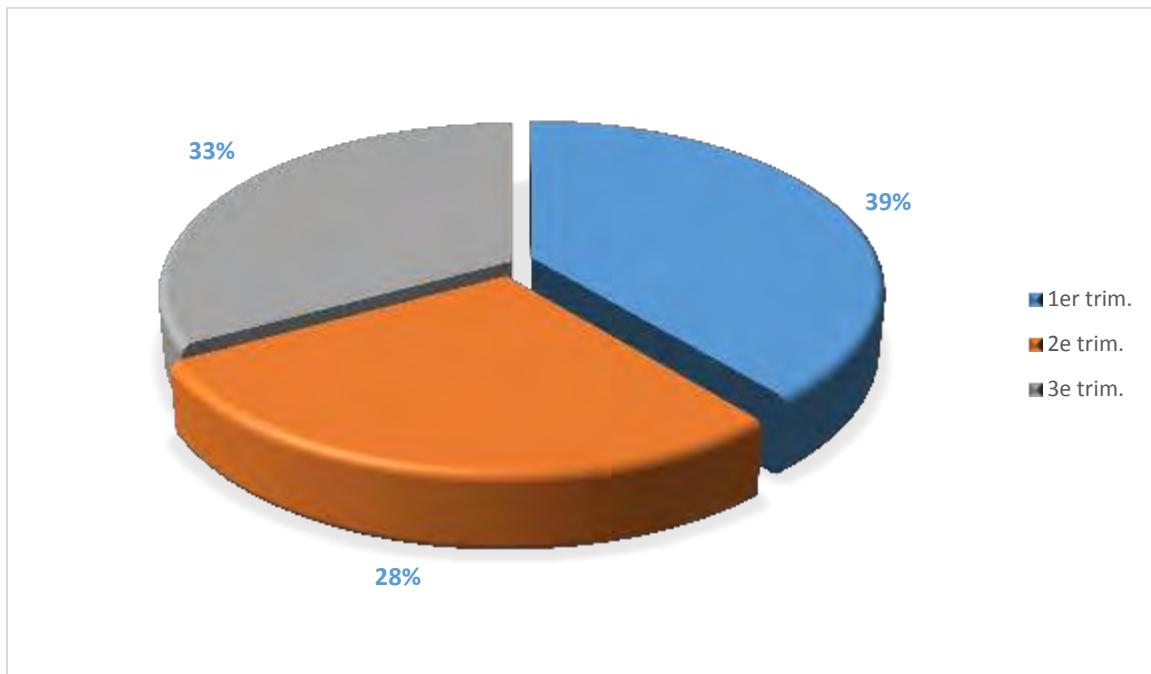


Figure 1 : Répartition des patientes épileptiques en fonction de l'âge d'enrôlement

D. Type d'épilepsie

Onze (11) patientes présentaient une épilepsie focale et sept (07) autres une épilepsie généralisée.

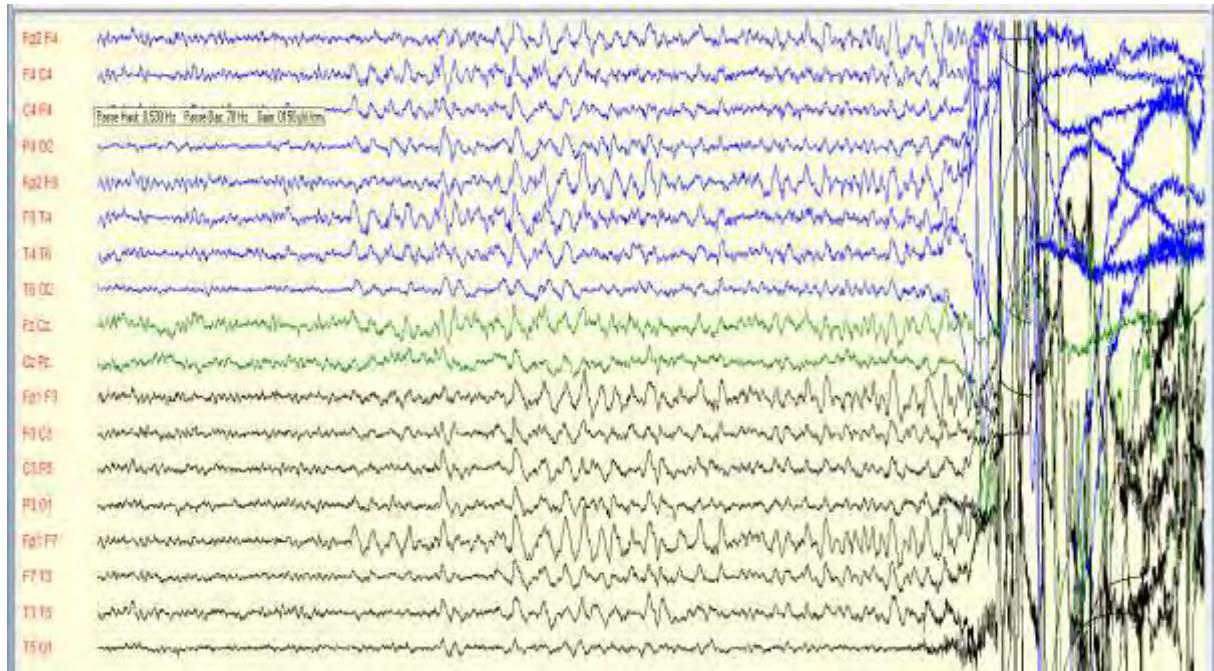


Figure 2 : EEG critique montrant des décharges

E. Début de l'épilepsie

L'âge moyen de début de l'épilepsie était de $16,89 \pm 8,36$ ans avec des extrêmes de 03 ans et 36 ans.

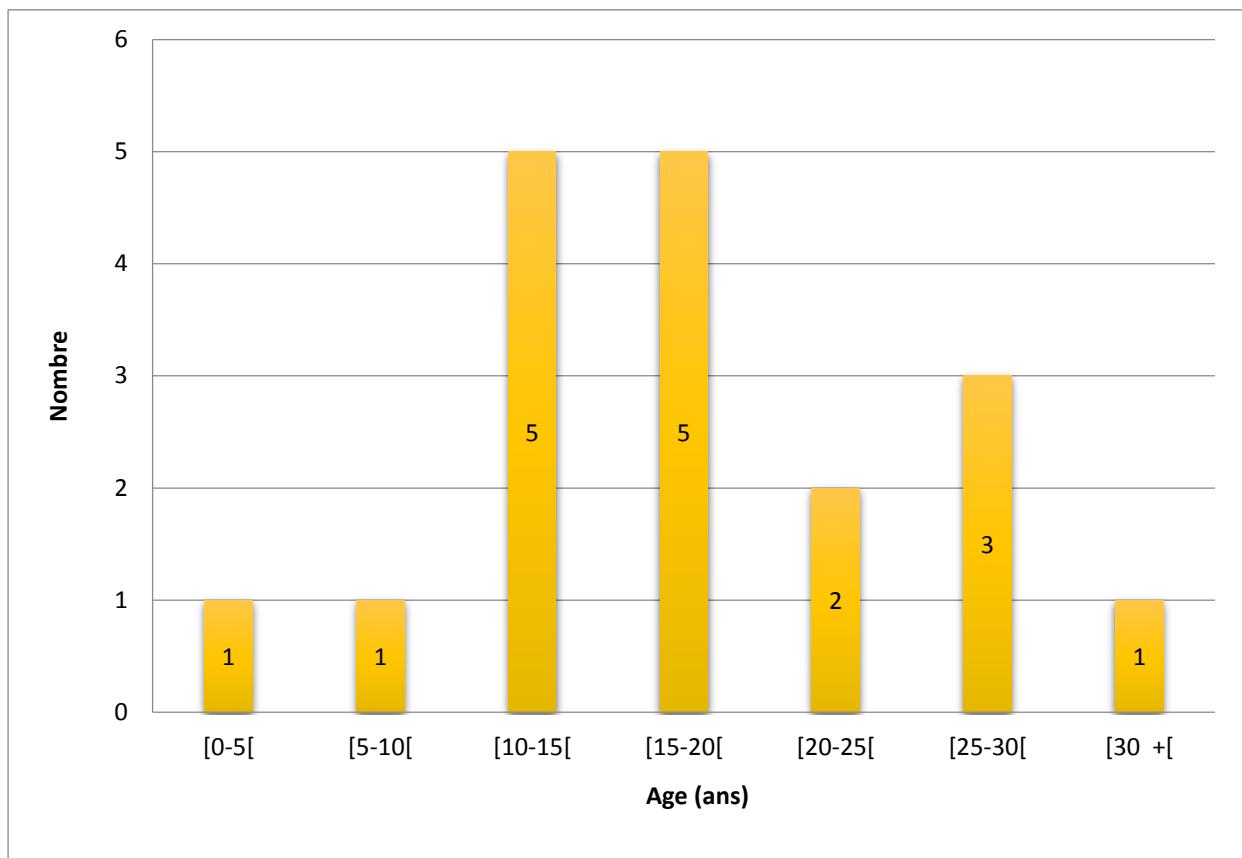


Figure 3 : Répartition en fonction de l'âge de début de l'épilepsie (n=18)

F. Durée de l'épilepsie avant la grossesse

Chez ces patientes, la durée moyenne de l'épilepsie avant la grossesse était de $10,83 \pm 6,76$ ans avec des extrêmes de 3 ans et 29 ans.

G. Thérapie antiépileptique

Quatorze (14) patientes étaient sous monothérapie et trois (3) autres sous bithérapie.

Une patiente (01) était sous bithérapie (Phénobarbital-Valproate) jusqu'à 03 mois de gestation puis arrêt du Valproate et poursuite du Phénobarbital.

Parmi les 14 patientes qui bénéficiaient d'une monothérapie, une (01) était sous Valproate jusqu'à 02 mois de grossesse puis relais par du Phénobarbital.

Médicaments antiépileptiques utilisés durant la grossesse	Nombre de patientes (n)
Phénobarbital exclusivement	09
Valproate jusqu'à M2 puis Phénobarbital	01
Carbamazépine	03
Valproate exclusivement	01
Phénobarbital+ Carbamazépine	03
Phénobarbital+ Valproate jusqu'à M3 Puis Phénobarbital	01
Total	18

Tableau II : Répartition des patientes selon leur traitement

En moyenne, le traitement anti épileptique était instauré $7,25 \pm 5,25$ ans avant la grossesse avec des extrêmes de 0 et 17 ans.

H. Déroulement de la grossesse

L'évolution des crises durant la grossesse était variable.

Quatre (4) patientes n'ont pas mené leurs grossesses à terme. En effet, deux (2) patientes portent une grossesse évolutive d'environ 30 semaines d'aménorrhée et pour les deux (2) autres des complications sont survenues durant la grossesse :

- Un avortement après 5 semaines d'aménorrhée chez une patiente sous PB

- Une mort fœtale après 30 semaines d'aménorrhée chez une autre patiente sous bithérapie (PB-VPA) initiale pendant le premier trimestre puis monothérapie avec PB

Deux patientes ont rapporté 3 avortements (2 sous PB et 1 sous bithérapie PB-CBZ).

Effets de la grossesse sur l'épilepsie	Augmentation de la fréquence des crises	Diminution de la fréquence des crises	Aucune modification de la fréquence des crises
Nombre de patientes (n=18)	6	6	6

Tableau III : Effets de la grossesse sur l'épilepsie

I. Déroulement de l'accouchement

Parmi les dix-huit (18) patientes, il y a eu 14 grossesses à terme, 2 avortements et 2 patientes ont une grossesse en cours d'environ 30 semaines d'aménorrhée.

Onze (11) patientes ont accouché par voie basse, les 3 autres ont bénéficié d'une césarienne basse transversale. Les raisons évoquées étaient :

- Souffrance fœtale aigue et défaut d'engagement
- Dystonie funiculaire
- Etat de mal épileptique lors de l'accouchement

Parmi les 11 patientes qui ont accouché par voie basse, 6 prenaient du PB, 2 étaient sous CBZ, 1 sous VPA et 2 autres sous PB-CBZ.

Les 3 femmes césarisées prenaient respectivement du PB, de la CBZ et l'association PB-CBZ.

Nous n'avons pas recensé de cas d'hémorragie. L'administration de Vitamine K injectable avant l'accouchement a été effective chez 06 patientes.

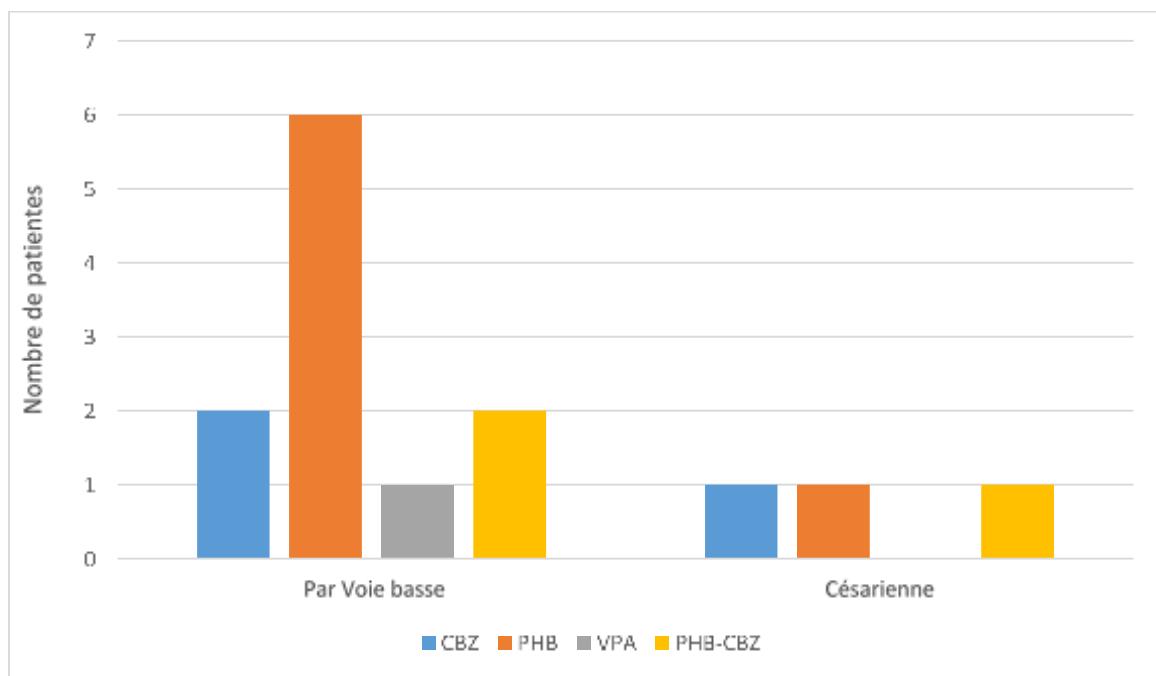


Figure 4 : Répartition selon le mode d'accouchement et le traitement

J. Nouveau-né

Aucune malformation congénitale externe n'a été visualisée chez ces 14 nouveau-nés. Cependant, chez 06 nouveau-nés, on observait respectivement :

- fossette sacrée et crise génitale à type d'intumescence mammaire bilatérale
- Crise génitale à type d'intumescence mammaire bilatérale

- Phimosis serré
- Bosse séro-sanguine
- Crise génitale à type d'intumescence mammaire bilatérale
- Un faible poids de naissance (2200 grammes)

Les mamans de ces 06 nouveau-nés étaient toutes sous monothérapie avec PB exclusivement (04 femmes), CBZ (1 femme) et enfin VPA jusqu'à 2 mois de grossesse puis relai PB (1 femme).

Traitement de la maman	Anomalies chez le nouveau-né
Phénobarbital	<ul style="list-style-type: none"> - Phimosis serré - Intumescence mammaire bilatérale - Bosse séro-sanguine - Faible poids de naissance (2200 grammes)
Valproate jusqu'à M2 puis PHB	<ul style="list-style-type: none"> - Intumescence mammaire bilatérale et fossette sacrée
Carbamazépine	<ul style="list-style-type: none"> - Intumescence mammaire bilatérale

Tableau IV : Anomalies retrouvées à l'examen physique du nouveau-né

Le suivi des nouveau-nés a permis d'observer des troubles du développement psychomoteur :

- Une femme de 21 ans sous PB a donné naissance à un enfant avec un faible poids de naissance (2200 grammes) qui développa à l'âge de 03 mois un syndrome de WEST avec des spasmes en flexion, un retard psychomoteur et une hypersyndrome mise en évidence à l'EEG .

- Un nourrisson de 21 mois dont les paramètres anthropomorphologiques à la naissance (poids et taille respectivement 2900 gr et 50 cm) étaient normaux eut un retard psychomoteur et un retard staturo-pondéral avec tenue de la tête à 12 mois, position assise à 15 mois, marche à 4 pattes non consolidée à 12 mois, station debout avec appui à 19 mois, marche non consolidée (quelques pas) et langage (quelques mots) à 21 mois ; à l'âge de 19 mois, Poids=7,4 kg, Taille=70cm.

L'EEG de ce nourrisson montrait un tracé EEG de sommeil stades I-II assez bien organisé pour l'âge avec un foyer paroxystique en bi-frontal. Le nourrisson était exposé in utero à une bithérapie PB-CBZ.

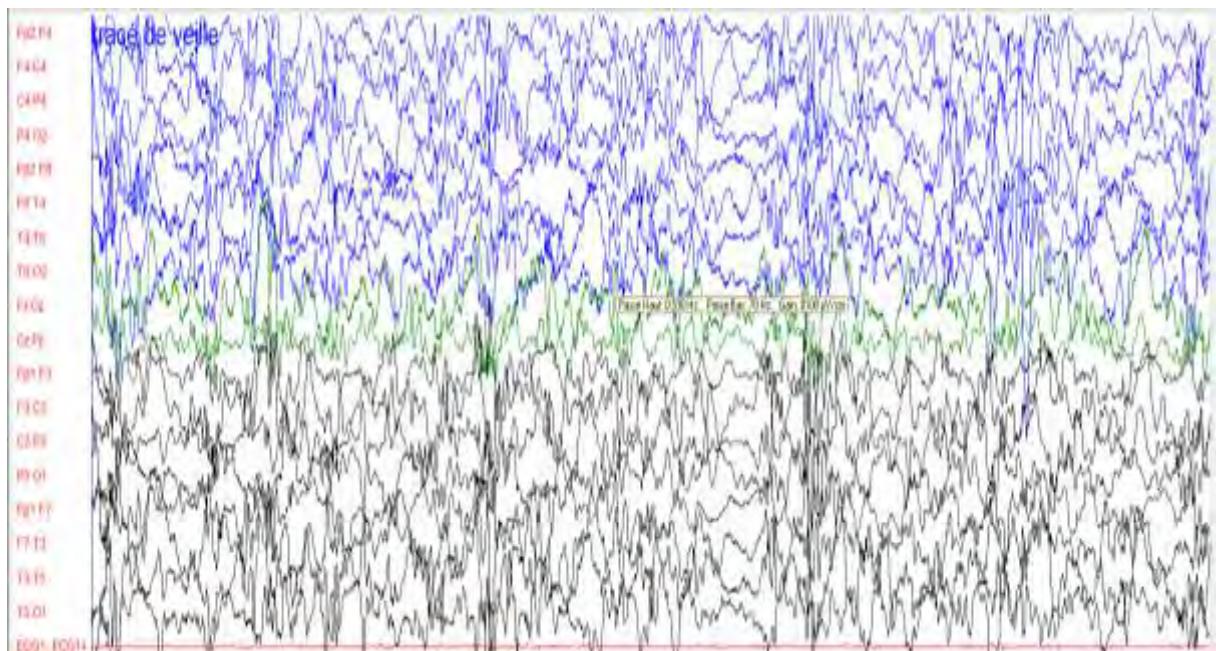


Figure 5: Hypsarrythmie chez le nourrisson présentant un syndrome de West
(Tracé de veille)

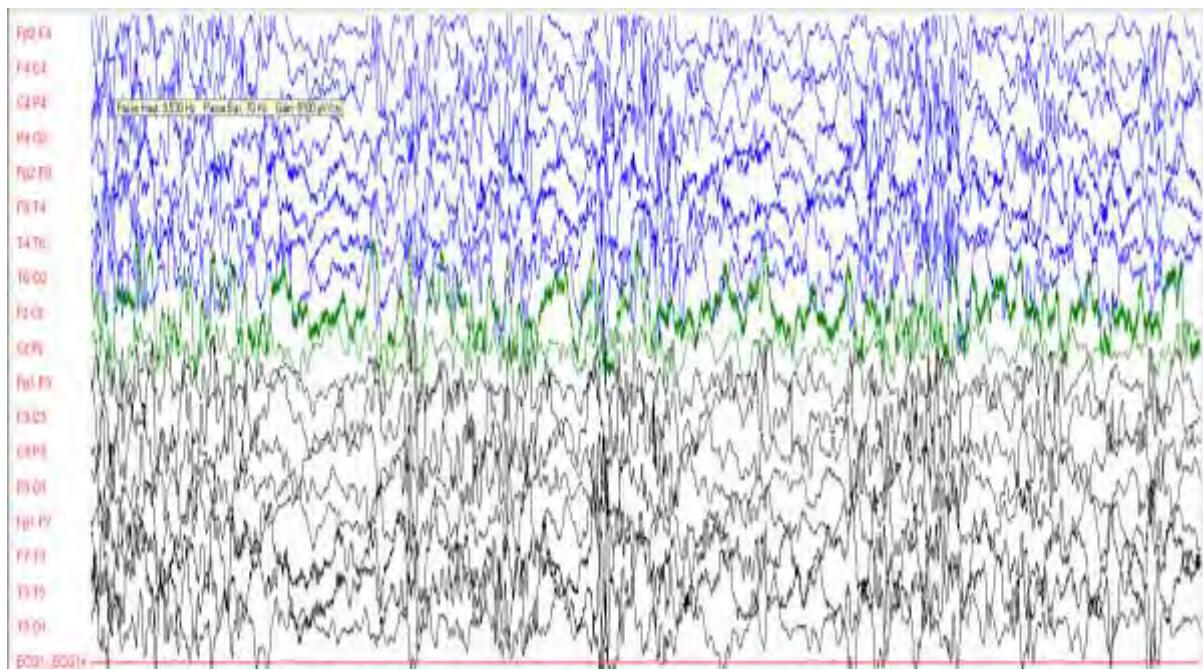


Figure 6 : Hypsarrythmie chez le nourrisson présentant un syndrome de WEST
(tracé de sommeil)

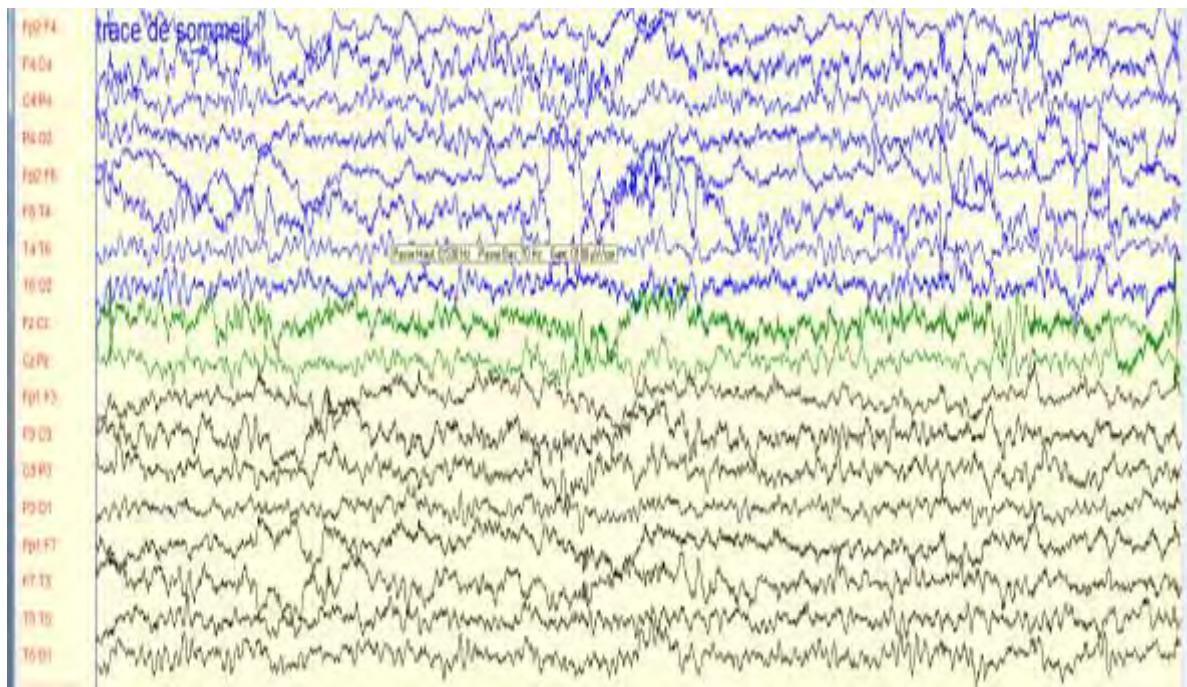


Figure 7 : syndrome de West après corticothérapie
Tracé EEG de sommeil : Absence de patterns évocateurs d'hypsarrythmie

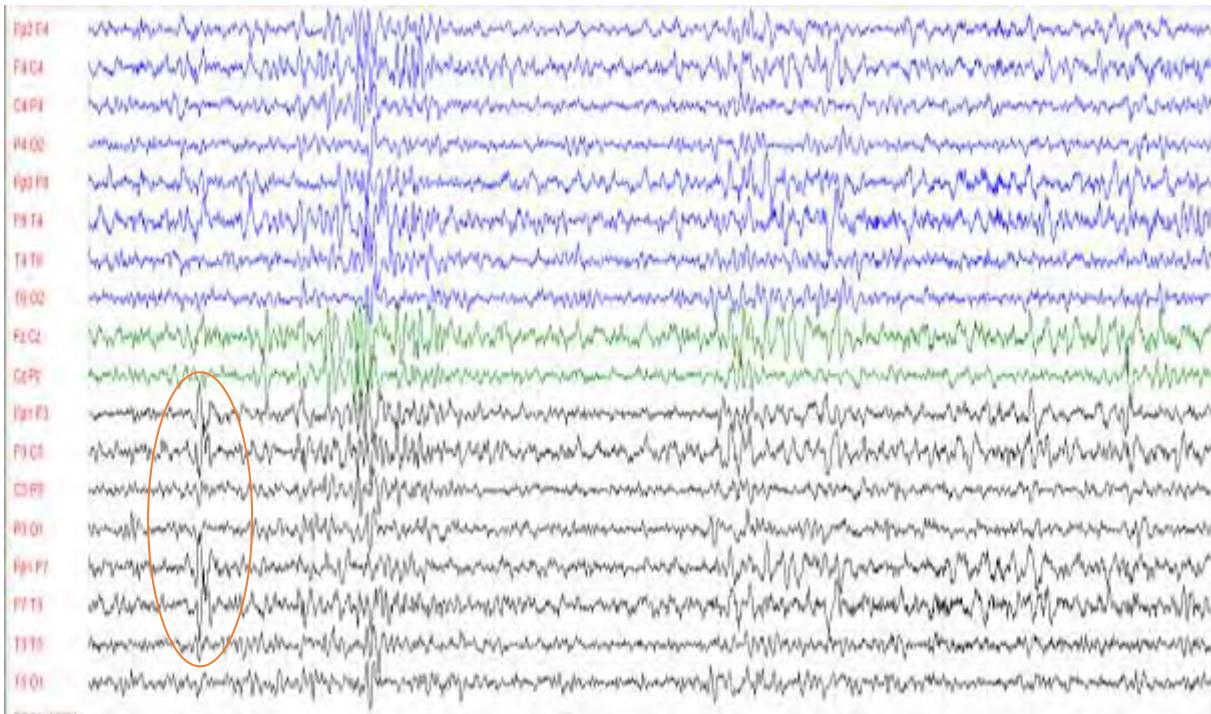


Figure 8 : tracé EEG de sommeil d'un nourrisson de 21 mois qui présente un retard psychomoteur sans crises rapportées montrant un foyer paroxystique en frontal gauche

A ce jour, aucune anomalie n'a été décelée chez les 7 autres nouveau-nés.

Traitement de la mère	Suivi du nouveau-né
Phénobarbital	<ul style="list-style-type: none"> - Phimosis serré - Intumescence mammaire bilatérale - Bosse séro-sanguine - Syndrome de WEST <p style="text-align: center;">+</p> <p>Faible poids de naissance</p>
Valproate jusqu'à M2 de gestation puis Phénobarbital	<ul style="list-style-type: none"> - Crise génitale et fossette sacrée
Carbamazépine	<ul style="list-style-type: none"> - Intumescence mammaire bilatérale
Phénobarbital-Carbamazépine	<ul style="list-style-type: none"> - Retard psychomoteur et Retard staturo-pondéral EEG : tracé de sommeil stades I-II encore assez bien organisé pour l'âge avec un foyer paroxystique en bi-frontal

Tableau V: récapitulatif du suivi du nouveau-né

DISCUSSION

La prise en charge des femmes épileptiques durant la grossesse demeure un véritable challenge.

L'effet de la grossesse sur la fréquence des crises est variable. Dans notre étude, les proportions en termes d'augmentation, de diminution ou d'absence de modification de la fréquence des crises étaient identiques. Dadah *et al.* 2014 ont rapporté une augmentation de la fréquence des crises durant la grossesse chez 40 % des femmes épileptiques de leur cohorte. La plupart des femmes atteintes d'épilepsie (54% à 80%) ne subiront pas de changement dans la fréquence des crises durant la grossesse. La fréquence des crises augmente pour un tiers ou moins de femmes épileptiques (15, 8% à 32%) et diminue chez une minorité des patientes (3% à 24%) [Harden CL *et al.* 2009 ; La Neve A. *et al.* 2014]. Battino *et al.* 2013 ont rapporté une augmentation de la fréquence des crises chez 15,8% des patientes épileptiques, une baisse de la fréquence chez 12,0% et aucune modification de la fréquence des crises chez 70,5%. Une autre étude avait trouvé une hausse de la fréquence des crises chez 38,4% des femmes durant la grossesse en dépit de l'augmentation des doses de MAE, pour 17,4% une diminution de la fréquence et aucune modification pour 44,3% des patientes [Reisinger TL *et al.* 2013]. En résumé, on note une augmentation de la fréquence des crises dans une proportion de 15,8 à 40% [Harden CL *et al.* 2009, Dadah *et al.* 2014, Battino *et al.* 2013, Reisinger TL *et al.* 2013], une diminution chez 3 à 24% [Harden CL *et al.* 2009, Battino *et al.* 2013, Reisinger TL *et al.* 2013] et une absence de modification de l'ordre de 18,33 à 80% [Dadah *et al.* 2014, Harden CL *et al.* 2009, Battino *et al.* 2013, Reisinger TL *et al.* 2013]

En 2014, une étude de population a démontré que les femmes épileptiques ne présentent pas un risque accru de fausses-couches [Bech BH *et al.* 2014]. Cependant, ces femmes risquent davantage de subir des complications obstétricales, y compris l'hypertension gravidique, la pré-éclampsie et l'hémorragie du post-partum. Dadah *et al.* 2014 ont rapporté un taux

d'avortements de 16,21 %. Deux cas d'avortements ont été rapportés (11%) durant la période de notre étude, de même que 3 autres lors des grossesses antérieures. L'accouchement par césarienne peut aussi être plus fréquent chez les patientes épileptiques et les raisons de cette association ne sont pas claires. Ni l'épilepsie ni la prise de médicaments antiépileptiques ne constituent habituellement une indication de césarienne. Une grande étude rétrospective de femmes épileptiques et de femmes non épileptiques a montré qu'il existe un risque obstétrical élevé chez les patientes épileptiques. Ces dernières présentaient dix fois plus de risque de décès, de césarienne, de pré-éclampsie, de déclenchement du travail, d'hémorragie sévère du post-partum, de prématurité, de rupture prématurée des membranes, de chorioamniotite et la durée d'hospitalisation était plus longue [MacDonald *et al.* 2015]. Contrairement à cette étude, nous n'avons recensé que 03 césarisées.

Aucun cas de malformation congénitale majeure n'a été observé dans notre étude. Veroniki *et al.* 2017 ont rapporté que le risque de malformations était augmenté avec l'Ethosuximide, le Valproate, le Topiramate, le Phénobarbital, la Phénytoïne, la Carbamazépine et 11 polythérapies. La prématurité, le retard de croissance intra-utérine et le retard statural (petite taille) à la naissance sont également plus fréquents chez les femmes épileptiques (Borthen I. 2015). Les crises durant la gestation augmentent le risque de prématurité et de retard statural [Chen YH *et al.* 2009]. Dadah *et al.* 2014 abondent dans le même sens : parmi les 74 femmes qui avaient contracté une grossesse, 41,89 % avaient des enfants prématurés. Contrairement à ces études, nous n'avons décelé ni prématurité, ni retard de croissance intra-utérine, ni retard statural à la naissance (le nourrisson avec retard staturo-pondéral avait une taille de naissance normale à 50 cm).

Une étude basée sur la population en Norvège a comparé les femmes épileptiques et les femmes non épileptiques et trouvé une hausse des taux de

pré-éclampsie légère et d'accouchement avant 34 semaines [Borthen *et al.* 2009]. Les auteurs de cette étude ont également étudié les patientes épileptiques et l'impact de l'épilepsie sur l'accouchement ; ils ont trouvé que les femmes épileptiques sous MAE courraient un grand risque de pré-éclampsie légère, d'hypertension gestationnelle, de saignements vaginaux tardifs et d'accouchement avant la 34^e semaine d'aménorrhée gravidique. Les rapports de causes à effets entre MAE ou épilepsie et ces complications restent encore à élucider.

Malgré les données étayant un risque obstétrical majeur pendant la délivrance chez les femmes épileptiques, certaines études n'ont pas trouvé de différence significative. Par exemple, une étude a observé les grossesses uniques de femmes épileptiques et celles de femmes non épileptiques et n'a trouvé aucune différence significative entre les deux groupes en termes de pré-éclampsie, d'accouchement prématuré, de taux de césarienne, de mortalité périnatale ou de faible poids de naissance [Viinikainen *et al.* 2006]. Dans notre cohorte, il n'a été rapporté qu'un seul cas de faible poids de naissance (2200 grammes).

Plusieurs études ont montré que l'épilepsie et les MAE sont associés à des résultats périnataux défavorables [Pennell *et al.* 2012 ; Killic *et al.* 2014 ; Artama *et al.* 2013]. Dans une vaste étude observationnelle prospective, une analyse secondaire a évalué l'association entre MAE et 311 naissances vivantes avec complications périnatales telles que retard statural, microcéphalie et scores APGAR bas [Pennell *et al.* 2012]. Il a été démontré que le risque de retard statural à la naissance était élevé pour les nouveau-nés exposés au VPA (14,5%) et CBZ (12,9%). Dans notre étude, le seul nourrisson exposé in utero au VPA avait une taille de naissance normale avec un poids à 3500 grammes.

Le pourcentage le plus élevé de microcéphalie a été observé chez les nourrissons de 12 mois exposés à la CBZ (24%) et au VPA (18%). Aucun cas de microcéphalie chez les nourrissons de 12 mois n'a été noté dans notre étude.

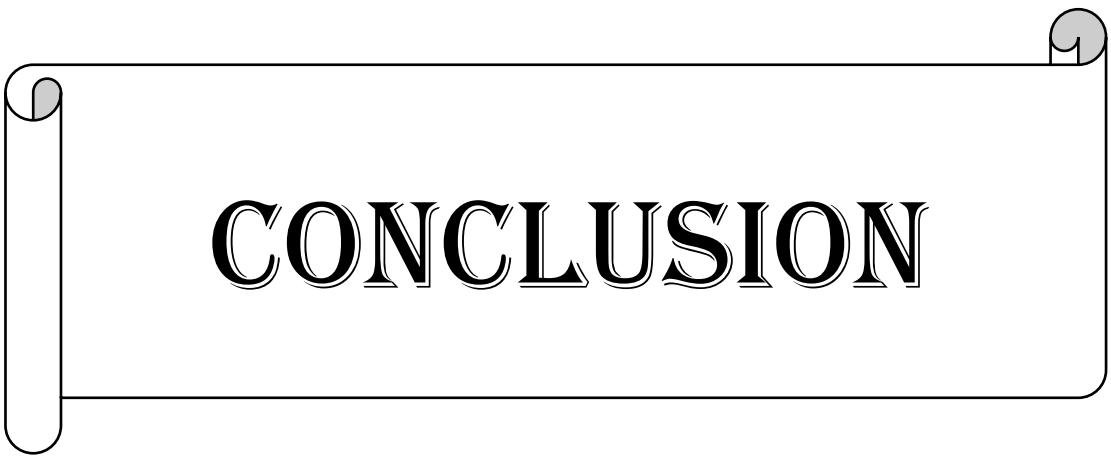
Les données du registre EURAP, portant sur 129 grossesses uniques, ont révélé que l'exposition à la poly thérapie antiépileptique par rapport à la monothérapie était associée à un risque plus élevé de retard statural à la naissance [Rauchenzauner *et al.* 2013].

Une autre étude rétrospective basée sur la population a évalué les résultats périnataux chez les femmes épileptiques avec naissances uniques [Artama *et al.* 2013]. Les femmes souffrant d'épilepsie sous polythérapie avaient 2-3 fois plus de risque de développer des complications. En outre, il y a eu une double augmentation du risque de traitement respiratoire chez les nourrissons de mères traitées par monothérapie par rapport à ceux nés de mères non épileptiques. Il a été noté une augmentation du risque de prématurité chez les femmes traitées par CBZ en monothérapie. Le risque de faible poids de naissance était également augmenté chez les nourrissons nés de femmes sous MAE, principalement CBZ, LEV et Clonazépam (CLZ). Les nourrissons exposés au CLZ présentaient 6 fois plus de risque d'avoir un faible poids de naissance que ceux nés de femmes non épileptiques et de patientes épileptiques non traitées [Artama *et al.* 2013].

Dans une autre étude [Kilic *et al.* 2014], le risque de prématurité était augmenté chez les enfants exposés au CLZ, CBZ, OXC et LTG. On remarquait un faible poids de naissance chez les enfants exposés au CLZ, CBZ, VPA, LTG. Le risque de retard statural à la naissance était élevé avec CLZ, CBZ, OXC, VPA et TPM. L'exposition au Primidone (PRM), CBZ, et VPA était associée à un petit périmètre crânien [Kilic *et al.* 2014].

La vitamine K est largement administrée aux femmes traitées par inducteurs enzymatiques dans le but d'éviter le saignement chez le nouveau-né. Cependant, les études n'ont pas étayé cette hypothèse. Seules 06 de nos patientes ont reçu de la vitamine K injectable et nous n'avons retrouvé aucune hémorragie de la délivrance chez les autres femmes. Une étude prospective plus large a suivi 662 grossesses d'épileptiques prenant des inducteurs enzymatiques et 1324 grossesses de « non épileptiques ». Aucune des mères n'a reçu de vitamine K et

ils n'ont trouvé aucune différence entre les deux groupes. Kaaja *et al.* 2002 ont observé un saignement de l'ordre de 0,7% dans la progéniture exposée aux médicaments antiépileptiques inducteurs enzymatiques contre 0,4% pour le groupe témoin. Harden *et al.* 2009b confortent cette hypothèse arguant que les paramètres de pratique de l'Académie Américaine de Neurologie pour les femmes atteintes d'épilepsie affirment qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour conforter ou réfuter l'utilisation de la vitamine K prénatale afin d'éviter les complications hémorragiques chez les nouveau-nés.



CONCLUSION

La prise en charge des femmes épileptiques durant la grossesse n'est pas chose aisée. Le but est le contrôle optimal des crises avec une dose la plus faible possible et un minimum d'exposition fœtale in utero aux médicaments antiépileptiques afin de réduire le risque de malformations congénitales majeures et de troubles cognitifs et comportementaux.

Les modifications physiologiques pendant la grossesse modifient la pharmacocinétique des médicaments antiépileptiques, entraînant ainsi une baisse de leurs concentrations sériques et par conséquent, l'augmentation de la fréquence des crises. L'ajustement des doses et la surveillance des médicaments antiépileptiques sont fortement recommandés pendant la grossesse et le postpartum. Les patientes doivent être soigneusement éduquées sur le risque de malformations congénitales majeures, de troubles cognitifs et comportementaux, les complications obstétricales et périnatales.

Il est important de surveiller les femmes épileptiques durant la gestation et, malgré toutes les difficultés la majorité de ces femmes peuvent mener une grossesse et un accouchement normaux.

Nous nous proposons de poursuivre le recrutement afin d'améliorer la qualité des renseignements fournis.

Les neurologues, les gynécologues et les pédiatres doivent pouvoir travailler ensemble pour une prise en charge adéquate des patientes épileptiques et de leur progéniture.

REFERENCES

1. Artama M, Gissler M, Malm H, *et al.* (2013) Effects of maternal epilepsy and antiepileptic drug use during pregnancy on perinatal health in offspring: nationwide, retrospective cohort study in Finland. *Drug Saf* 36: 359–369.
2. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, *et al.* (2013) Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 54: 1621–1627.
3. Bech BH, Kjaersgaard MI, Pedersen HS, *et al.* Use of antiepileptic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: population based cohort study. *BMJ* 2014; 349: g5159.
4. Borthen I, Eide M, Veiby G, *et al.* (2009) Complications during pregnancy in women with epilepsy: population-based cohort study. *BJOG* 116: 1736–1742.
5. Borthen I. Obstetrical complications in women with epilepsy. *Seizure* 2015; 28: 32-34.
6. Bromley R, Mawer G, Briggs M, *et al.* (2013) The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84: 637– 43.
7. Campbell E, Kennedy F, Russell A, *et al.* (2014) Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85: 1029–1034.
8. Chen YH, Chiou HY, Lin HC, *et al.* Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Arch Neurol* 2009; 66 (8): 979-984.
9. Dadah SML, Ndiaye M, Diop MS, *et al.* Epilepsy and reproductive health: Senegalese cohort. *Revue neurologique* vol 170-n°10, P. 608-613- Octobre 2014.
10. Davis AR, Pack AM, Kritzer J, *et al.* Reproductive history, sexual behavior and use of contraception in women with epilepsy. *Contraception* 2008; 77 (6): 405-409.

11. Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia* 2014; 55 (7):e72- e74.
12. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. *Neurology* 2006; 66 (3): 354-360.
13. Fisher RS, Van Emde BW, Blume W, *et al.* Epileptic seizures and epilepsy definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILEA) and the International bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-2.
14. Gerard EE, Meador KJ. Managing Epilepsy in Women. *Continuum* (Minneapolis) 2016; 22 (1): 204-226.
15. Harden CL, Hopp J, Ting TY, *et al.* Practice parameter update: management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009; 73 (2):126-132.
16. Harden C, Pennell P, Koppel, *et al.* (2009b) Management issues for women with epilepsy – focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 50: 1247–1255.
17. Hernandez-Diaz S, Smith C, Shen A, *et al.* (2012) Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 78: 1692–1699.
18. Holmes L, Mittendorf R, Shen A, *et al.* (2011) Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch Neurol* 68: 1275–1281.
19. Johnson E, Stowe Z, Ritchie J, *et al.* (2014) Carbamazepine clearance and seizure stability during pregnancy. *Epilepsy Behav* 33: 49–53.

20. Kaaja E, Kaaja R, Matila R, *et al.* (2002) Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. *Neurology* 58: 549–553.
21. Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard M, *et al.* (2014) Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs – a population-based study. *Epilepsia* 55: 1714–1721.
22. La Neve A, Boero G, Francavilla T, *et al.* Prospective, case-control study on the effect of pregnancy on seizure frequency in women with epilepsy. *Neurol Sci* 2014; 36 (1):79-83.
23. Leppik I. and Rask C. (1988) Pharmacokinetics of antiepileptic drugs during pregnancy. *Semin Neurol* 8: 240–246.
24. MacDonald S, Bateman B, McElrath T. *et al.* (2015). Mortality and morbidity during delivery hospitalization among pregnant women with epilepsy in the United States. *JAMA Neurol* 72: 981–988.
25. Mawhinney E, Craig J, Morrow J, *et al.* (2013) Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology* 80: 400–405.
26. May TW, Pfäfflin M, Coban I, *et al.* Fears, knowledge, and need of counseling for women with epilepsy. Results of an outpatient study. *Nervenarzt* 2009; 80 (2): 174-183.
27. McAuley J. and Anderson G. (2002) Treatment of epilepsy in women of reproductive age: pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 41: 559–579.
28. Meador K, Baker G, Browning *et al.* (2013) Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 12: 244–252.
29. Morrow J, Russell A, Guthrie E, *et al.* (2006) Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 193–198.

30. Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2016, vol. 9 (2) 118-129.
31. Patsalos P, Bourgeois B, Cloyd J *et al.* (2008) Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the Subcommission on Therapeutic Drug Monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 49: 1239–1276.
32. Pennell P, Peng L, Newport D, *et al.* (2008) Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology* 70: 2130–2136.
33. Pennell P, Klein A, Browning N *et al.* (2012) Differential effects of antiepileptic drugs on neonatal outcomes. *Epilepsy Behav* 24: 449–46.
34. Pennel PB, MD. Pregnancy, Epilepsy, and women's Issues. *Continuum* (Minneap, Min) 2013; 19 (3): 697-714.
35. Petrenaite V, Sabers A. and Hansen-Schwartz, J. (2009) Seizure deterioration in women treated with Oxcarbazepine during pregnancy. *Epilepsy Res* 84:245–249.
36. Polepally A, Pennell P, Brundage R *et al.* (2014) Model-based Lamotrigine clearance changes during pregnancy: clinical implication. *Ann Clin Transl Neurol* 2: 99–106.
37. Reisinger T, Newman M, Loring D, *et al.* (2013) Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 29: 13–18.
38. Sveberg L, Svalheim S, Taubøll E. The impact of seizures on pregnancy and delivery. *Seizure* 2015; 28: 35-38.
39. The history and stigma of epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44 (suppl 6):12-14.
40. Tomson T, Lindbom U, Ekqvist B. (1994) Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia* 35, 122–130.

41. Tomson T. and Battino D. (2007) Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and the puerperium. *Clin Pharmacokinet* 46: 209–219.
42. Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, *et al.* (2011) Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 10: 609–616.
43. Tomson T. (2012) Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 11: 803–813.
44. Tran T, Leppik I, Blesi K, *et al.* (2002) Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 59: 251–255.
45. Vazquez B, Gibson P, Kustra R. Epilepsy and women's health issues: unmet needs-survey results from women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 10 (1): 163-169.
46. Veroniki AA, Cogo E, Patricia R, *et al.* Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC medicine* (2017) 15: 95.
47. Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K *et al.* (2006) Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of pregnancies in women with epilepsy. *Epilepsia* 47: 186–192.
48. Wood A, Nadebaum C, Anderson V, *et al.* (2015) Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Epilepsia* 56: 1047–1055.
49. Yerby M. (2000) Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy. *Neurology* 55: S21–S31; discussion S54–S58.
50. Zhao Y, Hebert M. and Venkataraman R. (2014) Basic obstetric pharmacology. *Semin Perinatal* 38: 475–486.

ANNEXES

FICHE D'EXPLOITATION

I-Aspects socio biographiques

Prénom : _____ Nom : _____

Age : _____ Tel : _____

Adresse : _____ Ethnie : _____

Situation matrimoniale : Célibataire Mariée
 Veuve Divorcée

Nombre d'enfants : _____

Scolarisation : non oui Préciser _____

Profession : Secteur I Secteur II Secteur III
 Aucune Préciser _____

II -Caractéristiques géographiques

Région de Dakar : Département de Dakar : autres (préciser) : _____

Autres régions : Préciser département : _____ Autres Pays

III-Epilepsie

✓ Crise d'épilepsie :

- Type :
Partielle
 Simple complexe

Généralisée
D'emblée
Secondairement généralisée

Indéterminée

- Crise inaugurale : oui non
- Age de début des crises :
- Délai entre le début des crises et le 1^{er} traitement :
- Fréquence des crises : Quotidienne Hebdomadaire Mensuelle
 annuelle
- EEG :

• Type de Syndrome épileptique :

- ✓ Traitement de l'épilepsie :**
- Suivi régulier par un médecin: Oui non

- Ou par un autre personnel de santé : non oui
Préciser
- Molécules utilisées : Phénobarbital Carbamazépine
Acide valproïque Benzodiazépines Autres à préciser :
 - DOSE :
 - Régime thérapeutique :
Monothérapie : non oui Préciser
Bithérapie : non oui Préciser
Trithérapie : non oui Préciser
 - Durée :
 - Effets secondaires des médicaments :

Prise de poids oui non ;

Somnolence oui non ;

Céphalées oui non ;

Troubles hématologiques oui non ;

Troubles attentionnels oui non ;

Hypertrophie gingivale oui non ;

Hyperactivité oui non ;

Eruption cutanée oui non ;

Autres : A préciser

- Autres médicaments ?
- Phytothérapie : non oui type :

Nom en wolof : Nom scientifique :

IV-Contexte : Grossesse

Epilepsie précède grossesse actuelle: non oui

Prise de médicaments antérieure à la grossesse : non oui préciser

ANTECEDENTS GYNECO-OBSTETRICAUX : G P

Avortements oui non

Mort-nés oui non

Accouchements prématurés : oui non

Malformés oui non

✓ GROSSESSE ACTUELLE :

CPN : non oui Nombre :

Prise de Fer /Acide folique avant la conception : Oui début de la prise

Non○

Au cours de la grossesse : oui trimestre :

Non

EFFETS DE LA GROSSESSE SUR L'EPILEPSIE :

Augmentation des crises : oui non

Diminution des crises: oui non

Arrêt des crises : oui non

Aucune modification : oui non

Régularité des prises: oui non (les raisons)

EVENEMENTS LIES A LA GROSSESSE : datation

Saignement : non oui trimestre ?

Vomissement : oui non

Anémie : oui non

Accouchement prématuré : oui non

EXAMEN DU NOUVEAU-NÉ

- Retard de croissance intra-utérine : oui non
 - Terme de naissance :
 - Mort nés : non oui
 - APGAR à la naissance :
 - Notion d'asphyxie :
 - Poids de naissance :
 - Taille et Périmètre crânien de naissance :
 - Malformation congénitale : non oui Siège :

Type :

Description :

 - Mode d'alimentation : exclusif mixte

- **TRAITEMENT MATERNEL POST-PARTUM :**
- **SUIVI DU NOUVEAU-NE** (Evolution staturo-pondérale, examen neuro : tonus, convulsions, DPM) à

M1 :

M3 :

M6 :

M9 :

M12 :

M18 :

M21 :



RESUME

La prise en charge des femmes épileptiques durant la grossesse constitue un challenge. Les modifications pharmacocinétiques des médicaments antiépileptiques y sont plus prononcées. Ces changements durant la gestation peuvent impacter sur la gestion de l'épilepsie avec le risque de crises non contrôlées sans oublier le potentiel tératogène non négligeable des médicaments antiépileptiques.

Objectifs

Déterminer l'évolution des crises durant la grossesse, le devenir des grossesses et l'évolution psychomotrice des enfants nés sous MAE

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective qui s'est déroulée de Septembre 2015 à Mai 2017. Les patientes étaient colligées au service de neurologie du Centre Hospitalier National Universitaire de FANN. Toutes les patientes répondant aux critères avaient été incluses : Toute femme épileptique en grossesse sous traitement anti épileptique débuté avant la grossesse. Un questionnaire standardisé comportant plusieurs items était administré.

Résultats

Dix-huit (18) patientes ont été incluses. L'âge moyen des patientes était de $27,56 \pm 6,87$ ans avec des extrêmes de 19 ans et 42 ans. Sept (07) ont été enrôlées au 1^{er} trimestre, 05 au 2^e trimestre et 06 au 3^e trimestre. Onze (11) patientes présentaient une épilepsie focale et sept (07) autres une épilepsie généralisée. L'âge moyen de début de l'épilepsie était de $16,89 \pm 8,36$ ans avec des extrêmes de 03 ans et 36 ans. La durée moyenne de l'épilepsie avant la grossesse était de $10,83 \pm 6,76$ ans avec des extrêmes de 3 ans et 29 ans. Quatorze (14) patientes étaient sous monothérapie et 3 autres sous bithérapie. Une patiente (01) était sous bithérapie (PB-VPA) jusqu'à 03 mois de gestation puis monothérapie avec du PB. Parmi les 14 patientes qui bénéficiaient d'une monothérapie, une (01) était sous VPA jusqu'à 02 mois de grossesse puis relais par du Phénobarbital. En moyenne, le traitement anti épileptique était instauré $7,25 \pm 5,25$ ans avant la grossesse avec des extrêmes de 0 et 17 ans. L'évolution des crises durant la grossesse était variable : une augmentation de la fréquence des crises chez 06 patientes, une diminution (06) et une absence de modification (06). Il y a eu 14 grossesses à terme et 2 avortements, 2 patientes ont une grossesse en cours d'environ 30 semaines d'aménorrhée. Onze (11) patientes ont accouché par voie basse et les 3 autres par césarienne basse transversale. Il n'y a pas eu de cas d'hémorragie. Le PB est associé à un phimosis serré, une intumescence mammaire bilatérale, une bosse séro-sanguine, un syndrome de WEST associé à un faible poids de naissance ; la CBZ à une intumescence mammaire bilatérale ; le VPA jusqu'à M2 de grossesse puis PB à une crise génitale et une fossette sacrée ; l'association PB-CBZ à un retard statural et psychomoteur.

Conclusion

Le choix d'un MAE pour une femme en âge de procréer doit tenir compte de la possibilité de grossesses futures. Les neurologues, les gynécologues et les pédiatres doivent pouvoir travailler ensemble pour une prise en charge adéquate des patientes épileptiques et de leur progéniture. Nous nous proposons de poursuivre le recrutement afin d'améliorer la qualité des renseignements fournis.